

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЙ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА  
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**

Диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук

Научный руководитель:

Макаев Флюр Зайнутдинович,  
доктор хабилитат химических наук,  
профессор

Автор:

**КИШИНЁВ, 2022**

**MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI 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**

Teză de doctor în științe chimice

Conducător științific:

Macaev Fliur Zainutdin,  
doctor habilitat în științe chimice,  
profesor cercetător

Autor:

**CHIȘINĂU, 2022**

**©Bilan Dmitri, 2022**

## СОДЕРЖАНИЕ

АННОТАЦИЯ.....	5
СПИСОК ТАБЛИЦ .....	8
СПИСОК РИСУНКОВ.....	9
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ .....	12
ВВЕДЕНИЕ .....	14
1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ .....	20
1.1 Методы получения оксиндолов .....	21
1.2 Реакции 3-замещенных оксиндолов по атому С-3 .....	26
1.3 Пути синтеза спирооксиндолов и их превращения.....	33
1.4. Выводы по главе 1 .....	51
2. СИНТЕЗ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-ОКСИНДОЛОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ .....	53
2.1 Синтез оксиндолпирролов .....	53
2.2 Синтез 3-гидрокси-2-оксиндолов.....	58
2.3 Синтез альдолей изатина с циклическими кетонами.....	66
2.4 Биотестирование.....	71
2.5 Методы синтеза и анализа .....	72
2.6 Выводы по главе 2 .....	88
3. СИНТЕЗ СПИРООКСИНДОЛОВ .....	90
3.1 Получение <i>N</i> -гликозилированных спиро[оксиндолтиадиазолов] .....	90
3.2 Синтез спиро[оксиндолпирролизидинов] .....	93
3.3 Результаты биотестирования.....	99
3.4 Методы синтеза и анализа .....	100
3.5. Выводы по главе 3 .....	118
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ .....	120
БИБЛИОГРАФИЯ .....	122
ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ .....	136
CV АВТОРА.....	137

## АННОТАЦИЯ

**Билан Дмитрий Ярославович, «Синтез и исследование оптически активных оксиндоллов». 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 оксиндоллов на основе изатинов, изучение их строения и свойств.

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

**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 спирооксиндоллов; изучены пути синтеза серии новых хиральных гибридных молекул с фрагментом пирролизидина, содержащегося в алкалоидах; разработан метод получения симметричных и несимметричных производных природного конволутамина 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  $\alpha$ -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-биоактивность» 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 оксиндоллов нашел применение в научно-исследовательской деятельности Лаборатории органического синтеза Института химии. Результаты исследования цитотоксичности выявили перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований.

## ADNOTARE

**Bilan Dmitri Iaroslav „Sinteza și studiul oxindolilor optic activi”. Teză de doctor pentru gradul 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-bioactivitate" în seria oxindolilor sintetizați pe baza rezultatelor biotestării.

**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 hibridi, 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-adiucților 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  $\alpha$ -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-bioactivitate" a demonstrat, că unii compuși manifestă citotoxicitate pentru leucemia cu celule T MT-4, activitate fungică și bacterică 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”. Dissertation for the degree of Doctor of 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 of bioassay.

**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  $\alpha$ -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-bioactivity” 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.

## СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 2.1 Условия реакции и выходы продуктов кросс-альдольной конденсации.....	63
Таблица 3.1 Соотношения и выходы продуктов, полученных по методу Штолле. ....	92
Таблица 3.2 Выходы продуктов [3+2]-диполярного циклоприсоединения .....	97



## СПИСОК РИСУНКОВ

Рис. 1.1 Структура изатина.....	21
Рис. 1.2 Синтез изатинов методом Штолле и Зандмеера .....	22
Рис. 1.3 Модифицированный метод Зандмеера.....	22
Рис. 1.4 Циклизация 2-йодацетанилидов в 3-арилметилндолиноны.....	23
Рис. 1.5 Асимметрическая циклизация 2-йодацетанилидов .....	23
Рис. 1.6 Асимметрический синтез трифторметилпроизводного оксиндола комплексами палладия .....	24
Рис. 1.7 Энантиоселективный синтез 1,3,4-оксадиазолзамещенных оксиндолов.....	25
Рис. 1.8 Энантиоселективное получение 3-замещенных оксиндолов.....	26
Рис. 1.9 Асимметрический катализ солями меди с получением 3-гидроксиоксиндолов.....	27
Рис. 1.10 Синтез 3-арилзамещенных оксиндолов в условиях реакции Фриделя-Крафтса ..	28
Рис. 1.11 Синтез оптически активных 3-арилтиоцианатоксиндолов .....	29
Рис. 1.12 Взаимодействие диазооксиндолов с трифенилфосфиноксидом.....	30
Рис. 1.13 Пути получения 3-пирролоксиндолов.....	31
Рис. 1.14 Реакция Морита-Бэйлис-Хилмана, катализируемая ионными жидкостями .....	32
Рис. 1.15 Схема получения N-гликозилированного конволутамина А.....	32
Рис. 1.16 Пути синтеза гликозидированных изатинов.....	33
Рис. 1.17 O→N перегруппировка глюкозы в молекуле индиго .....	33
Рис. 1.18 Каталитическое получение спиро[оксиндол-циклопропанов] из енонов с 2-хлорацетоуксусным эфиром .....	34
Рис. 1.19 Асимметрическое циклопропанирование 3-бромоксиндола .....	34
Рис. 1.20 Превращение спиропропанового цикла в спиро-1,2-диоксолановый.....	35
Рис. 1.21 фотоиндуцируемый метод трансформации рацемических спиро[оксиндолциклопропанов] в оптически активные спирооксиндолы.....	36
Рис. 1.22 Пути синтеза азиридиноксиндолов .....	36
Рис. 1.23 Циклизация 3-бромзамещенных оксиндолов в спироазиридины.....	37
Рис. 1.24 Асимметрический синтез азиридина в условиях реакции Кори-Чаковского.....	37
Рис. 1.25 Регио- и стереоселективное раскрытие спироазиридинового цикла .....	38
Рис. 1.26 Катализируемое N-гетероциклическими карбенами взаимодействие енонов с карбонилами.....	39
Рис. 1.27 Циклизация тиосемикарбазонов в уксусном ангидриде .....	40
Рис. 1.28 Конденсация карбониллов и веществ с активированной метиленовой группой ....	41

Рис. 1.29 Конденсация изатинов с ацетоуксусным эфиром в спирооксиндолпираны .....	42
Рис. 1.30 Конденсация изатинов, малононитрила и $\beta$ -дикарбонильных соединений в спирооксиндолпираны .....	43
Рис. 1.31 Асимметрический синтез спиро[оксиндолпиранов].....	43
Рис. 1.32 Реакция каскадного двустадийного присоединения по Михаэлю .....	44
Рис. 1.33 Нестандартное присоединение по Михаэлю азометинилидов .....	45
Рис. 1.34 1,3-диполярное циклоприсоединение $\alpha$ -оксокетенов к изатину.....	46
Рис. 1.35 Реакция азометинилидов с 2,2,2-трифторэтанаминами.....	46
Рис. 1.36 Энантиоселективная реакция E-оксиминодиазокетенов с оксиндолами .....	47
Рис. 1.37 Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с получением веществ .....	48
Рис. 1.38 Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения изатина, $\alpha$ -аминокислот и $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов.....	48
Рис. 1.39 Расширение спиропропанового цикла в спиротетрагидрофурановый .....	49
Рис. 1.40 Асимметрический синтез винилфункционализированных спирооксиндолов .....	49
Рис. 1.41 Схема трехкомпонентной [2+2+1] реакции циклоприсоединения енонов с $\beta$ -дикарбонильными соединениями .....	50
Рис. 1.42 [3+2]-циклоприсоединение оксоакрилатоксиндолов к изоксазол-5-(4H)-онам.....	51
Рис. 2.1 Схема получения аддуктов азобензола с изатинами .....	54
Рис. 2.2 Спектры пропускания растворов веществ .....	55
Рис. 2.3 Схема синтеза 3-пирролфункционализированных оксиндолов .....	56
Рис. 2.4 Схема синтеза вещества 109.....	58
Рис. 2.5 Реакция кросс-альдольной конденсации изатинов с ацетоном .....	59
Рис. 2.6 Реакция кросс-альдольной конденсации (-)-конволутамидина А с изатином .....	61
Рис. 2.7 Встречный синтез бис-аддуктов 114,115 .....	61
Рис. 2.8 Синтез несимметричных бис-аддуктов 118,119.....	62
Рис. 2.9 Синтез несимметричных бис-аддуктов 117,120.....	63
Рис. 2.10 Асимметрический синтез аддуктов изатинов с ацетоном.....	63
Рис. 2.11 Синтез несимметричных аддуктов на основе 3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-она с 5-хлоризатином .....	64
Рис. 2.12 Синтез несимметричных аддуктов на основе 3-гидрокси-3-(2-оксопропил)-5-хлориндолин-2-она с изатином .....	65
Рис. 2.13 Синтез несимметричных бис-аддуктов на основе 3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-она с 5-нитроизатином .....	66

Рис. 2.14 Синтез несимметричных бис-аддуктов на основе 3-гидрокси-5-нитро-3-(2-оксопропил)индолин-2-она с изатином.....	66
Рис. 2.15 Реакция взаимодействия изатина с циклогексаноном, катализируемая Et <sub>2</sub> NH ....	67
Рис. 2.16 Хроматограмма рацемической смеси веществ 125а-d, полученных в метаноле ..	67
Рис. 2.17 Хроматограмма смеси веществ 125а-d, полученных в среде CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O с Et <sub>2</sub> NH .....	68
Рис. 2.18 Схема асимметрического синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксоциклогексил)индолин-2-она .....	68
Рис. 2.19 Хроматограмма асимметрического синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксоциклогексил)индолин-2-она .....	69
Рис. 2.20 Спектр NOESY вещества 125а .....	69
Рис. 2.21 Схема синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксоциклопентил)индолин-2-она.....	70
Рис. 2.22 Хроматограмма продукта смеси продуктов 126, полученных в среде CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O с Et <sub>2</sub> NH.....	70
Рис. 2.23 Схема синтеза 3-гидрокси-3-(3-метил-2-оксоциклогексил)индолин-2-она .....	70
Рис. 2.24 Хроматограмма продукта 127, полученного с добавлением к L-валинолу диэтиламина .....	71
Рис. 2.25 Хроматограмма продукта асимметрического катализа 127 L-валинолом.....	71
Рис. 3.1 Схема получения гликозилированных изатинов по методу Штолле.....	91
Рис. 3.2 Схема получения N-гликозилированных спиро[оксиндолтиадиазолов].....	93
Рис. 3.3 Кристаллическая структура вещества 134а .....	93
Рис. 3.4 Схема синтеза спиро[оксиндолпирролизидинов] 136а-е .....	94
Рис. 3.5 Кристаллическая структура спирооксиндолов 136d (А) и 136е (Б) .....	95
Рис. 3.6 Возможный механизм реакции образования спиро[оксиндолпирролизидинов]....	96
Рис. 3.7 Схема синтеза спиро[оксиндолпирролизидинов] 139а-h, 140а-h.....	97
Рис. 3.8 Взаимодействие водородов через пространство, согласно спектру NOESY вещества 139а.....	98
Рис. 3.9 Кристаллическая структура спирооксиндола 139а .....	98

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

ТСХ – тонкослойная хроматография	Ac – ацетил
ПТСХ – препаративная тонкослойная хроматография	Ar – арил
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография	Bn – бензил
РСА – рентгеноструктурный анализ	Bu – бутил
МВ – микроволновый	<i>t</i> -BuPHOX – [2 - [(4S) -4-трет-бутил-4,5-дигидро-1,3-оксазол-2-ил] фенил]
ИК – инфракрасный	дифенилфосфан
УФ-Вид – ультрафиолетовый-видимый	Bz – бензоил
ЯМР - ядерный магнитный резонанс	Woc – <i>трет</i> -бутоксикарбонил
2D – двумерный	Cbz – бензилоксикарбонил
NOESY - ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера	[CpIrCl <sub>2</sub> ] – пентаметилциклопентадиенил иридий дихлорид
экв. – моль-эквивалент	ДАБКО – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
Å – ангстрем	ДБУ – 1,8-диазабцикло(5.4.0)унде-7-ен
см <sup>-1</sup> – сантиметры обратные	DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
м.д. – миллионная доля	ДМАП – диметиламинопиридин
Вт - ватт	Et – этил
δ <sub>H</sub> – химический сдвиг ЯМР <sup>1</sup> H	Me – метил
δ <sub>C</sub> – химический сдвиг ЯМР <sup>13</sup> C	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> –
ν – частота излучения/поглощения	трис(дибензилиденацетон)палладий(0)
е <sub>е</sub> - энантиомерный избыток	Piv – пивалил
кат. – катализатор	Ph – фенил
T <sub>комн</sub> – комнатная температура	PMB – <i>n</i> -метоксибензил
T <sub>кип</sub> – температура кипения	Pr – пропил
т. пл. – температура плавления	Pu – пиридин
МС - молекулярные сита	<i>p</i> -Tol – <i>n</i> -толил
Hal – галоген	<i>p</i> -TSA – <i>n</i> -толуолсульфокислота
R – радикал	TBAF – тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
<i>i</i> – <i>изо</i> -	OTf – трифлат
<i>n</i> – <i>n</i> - (нормального строения)	TMG – 1,1,3,3-тетраметилгуанидин

Ts – тозил	CC <sub>50</sub> – концентрация полумаксимальной цитотоксичности
ДМСО – диметилсульфоксид	с. – синглет
ДМСО-d6 – дейтерированный диметилсульфоксид	д. – дублет
ДМФА – <i>N,N</i> -диметилформамид	т. – триплет
ТГФ – тетрагидрофуран	к. – квартет
ТМС – тетраметилсилан	п. – пентет
ПЭ – петролейный эфир	с. – секстет
ЭА - этилацетат	г. – гептет
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	м. – мультиплет
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита	дд – дублет дублетов
ВБД – вирус бычьей диареи	тд – триплет дублетов
IC <sub>50</sub> – концентрация полумаксимального ингибирования	уш.с. – уширенный синглет

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и значимость темы

Большие синтетические возможности и практическое значение оптически активных органических веществ общеизвестны. Они находят применение в фармацевтической химии и парфюмерной промышленности, в качестве ингредиентов в производстве средств защиты сельскохозяйственных растений, пищевых добавок и широко распространены в природе.

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 и спирооксиндолов на основе доступных изатинов является актуальной задачей и представляет практический интерес. Высокая динамика роста научных статей по оксиндолам показывает значимость 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 и спирооксиндолов являются реакции превращения изатинов в 3-замещенные производные оксиндольного ряда, которые могут быть реализованы с применением катализаторов или без них.

Данная работа была выполнена в Лаборатории Органического Синтеза Института Химии и являлась частью научных исследований в рамках следующих проектов:

1. Институциональный проект фундаментальных исследований «Исследования структурного и стереоселективного синтеза полифункциональных органических соединений, в том числе азотсодержащих, с различными полезными свойствами для фармацевтики и сельского хозяйства» № 11.817.08.20F. 2011-2014 г.

2. Институциональный проект прикладных исследований «Вода как среда для конструирования химиотерапевтических веществ» № 15.817.02.17А. 2015-2018 г.
3. Международный проект прикладных исследований «Проектирование и разработка дифракционных оптических элементов на основе азополимеров для применения в биофотонике и оптоэлектронике» № 6098. Совместная программа АН РМ-STCU 2016-2018 г.
4. Международный билатеральный проект прикладных исследований «Синтез и оценка *in vitro* / *in vivo* новых конъюгатов с антимикробной активностью». №16.80013.5007.05/Ro. Программа научно-технического сотрудничества между Академией наук Молдовы и Национальным управлением по научным исследованиям и инновациям в Румынии (ANCSI) 2016-2018 г.

#### **Цель работы:**

Исследование путей селективного синтеза оптически активных замещенных оксиндолов на основе изатинов, изучение их строения и свойств.

#### **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; оценка взаимосвязи «структура-биоактивность» в ряду синтезированных оксиндолов на основании полученных результатов биотестирования

#### **Гипотеза исследования**

Исследования данной работы основывались на предполагаемой возможности получения геометрических изомеров производных оксиндола с высокой стереоселективностью при использовании известных приемов органической химии, таких

как реакции кросс-альдольной конденсации в присутствии хиральных катализаторов, [3+2]-диполярного циклоприсоединения, алкилирования изатинов по азоту 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; исследование перспективности получения *N*-гликозидированных изатинов по методу Штолле и Зандмееру. Опираясь на данные работ других авторов, исследовать влияние заместителей синтезированных веществ на протекание реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения и ее стерео- и региоселективность; определить взаимосвязь между структурой - биологической активностью новых оптически активных оксиндолов.

Для контроля за ходом реакции и за чистотой продуктов использовалась ТСХ. Целевые вещества очищались перекристаллизацией, перегонкой, колоночной хроматографией и ПТСХ. Для установления структуры и определения чистоты химических соединений применялся ряд физико-химических методов анализа, таких как инфракрасная спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, определение угла вращения плоскополяризованного света, температуры плавления.

Результаты научных исследований, изложенные в настоящей работе, были представлены на 14 профильных научных форумах:

- IV Всероссийская молодежная конференция-школа с международным участием «Достижения химии в агропромышленном комплексе», Уфа, 3 – 5.05. 2018
- Conferința Științifică a Doctoranzilor (cu participare internațională), ediția a VI-a, Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători. Chișinău, 15 iunie 2017
- V Всероссийская молодежная конференция, Уфа, 21-22 мая 2020
- Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – Людині», 12-13 березня 2020 року, Харків



- International Conference “Achievements And Perspectives Of Modern Chemistry”, Chisinau, October 9-11, 2019
- A XXXV-a conferință națională de chimie, Călimanești-Căciulata, 2-5.10.2018
- 9th International conference on materials science and condensed matter physics, Chișinău, September 25-28, 2018
- IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. 16-19 мая, 2018
- 19th Central and Eastern European NMR Symposium & Bruker User's Meeting, Timișoara, 5-8 septembrie, 2017
- III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017
- The 6<sup>th</sup> International Conference Ecological & Environmental Chemistry 2017, Chișinău, Republic of Moldova. Chișinău, March 2-3, 2017
- Congresul național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. «Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții». București, România. București, 28 Septembrie -1 octombrie, 2016
- 2<sup>nd</sup> Russian National Youth Conference-School with international participation "Achievements of chemistry in the agricultural sector", Ufa, Russia. Ufa, June 1-3, 2016
- XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students. Kharkiv, April 21, 2016

### **Краткое описание работы**

Работа состоит из аннотации изложенной на русском, румынском и английском языках, списков таблиц, рисунков и сокращений, введения, главы, в которой проведен анализ известных методов синтеза замещенных оксиндолов и путей их превращений, результатов собственных исследований, состоящих из двух глав и включающих синтез 3-замещенных-2-оксиндолов и их превращения, *N*-гликозидированных спиро[оксиндолтиадиазолов], спиро[оксиндолпирролизидинов], методы синтеза и анализа приведенных веществ, а также производных на их основе, результаты биотестирования и выводы в конце каждой главы; общие выводы и рекомендации; библиография, декларация об ответственности и CV автора.

В ВВЕДЕНИИ изложены обоснование актуальности темы исследования, цель и основные задачи работы, гипотеза исследования, обзор и обоснование выбранных методов исследования, краткое содержание работы.

**АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ.** Данная глава посвящена литературному обзору работ опубликованных в книгах и научных журналах. В ней рассмотрены стратегии синтеза замещенных изатинов, 3-гидрокси-2-оксиндолов и спирооксиндолов. Глава состоит из четырех параграфов. В первом параграфе сравниваются общие методы получения изатинов и оксиндолов с заместителями, как в ароматическом кольце, так и по атому азота. Во втором параграфе описаны способы получения 3-замещенных оксиндолов. Третий параграф посвящен описанным в литературе путям синтеза спирооксиндолов с трех-, пяти- и шестичленными циклами и их превращениям. В последнем параграфе содержатся выводы.

**СИНТЕЗ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-ОКСИНДОЛОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ.** В главе описаны способы получения оптически активных веществ, один из которых основан на использовании хиральных катализаторов, другой заключается в гибридизации с участием производного дитерпенового спирта склареола. Глава состоит из шести параграфов, последний содержит выводы. В первом параграфе описано получение азобензолов с фрагментом изатина и 3-пирролоксиндола. Второй параграф посвящен бис-аддуктам кросс-альдольной конденсации изатинов с ацетоном. В третьем параграфе описаны реакции получения аддуктов изатина с циклопентаном, циклогексаном и  $\alpha$ -метилциклогексаном. Четвертый посвящен результатам биотестирования веществ описанных в данной главе. В нем приведены результаты цитотоксичности и ингибирования репликации вирусов ВИЧ-1 и ВИЧ-2, рассмотрена взаимосвязь «структура-биоактивность» полученных веществ. В пятом параграфе приведены методики получения веществ и их свойства.

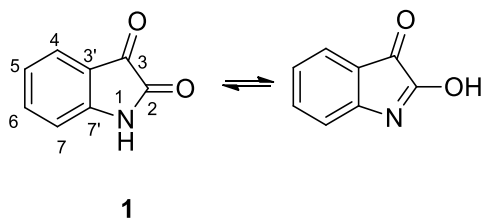
**СИНТЕЗ СПИРООКСИНДОЛОВ.** Данная глава состоит из пяти параграфов. Первый параграф посвящен получению *N*-гликозидированных изатинов, которые далее обрабатывают тиосемикарбазоном и циклизуют в спиро[тиадиазол-оксиндолы]. Во втором параграфе приведены результаты исследования, касающиеся протекания реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием изатинов, халконов, *L*-пролина или *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина. Третий параграф – это результаты биотестирования. В четвертом

параграфе приведены методики получения веществ и их свойства. Последний, пятый параграф содержит выводы по данной главе.

**ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ.** Приведены выводы и рекомендации согласно поставленным задачам и в соответствии с полученными результатами.

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

Благодаря уникальности строения и участию в жизнедеятельности живых организмов, оксиндолы занимают особое место среди биологически активных веществ и которые можно рассматривать как производные изатина **1** [1-12], замещенного по атому углерода C(3). Вещество **1** не претерпевает изменений при хранении, устойчив к воздействию кислорода, влаги и других факторов окружающей среды при нормальных условиях, в то же время он достаточно реакционноспособен; несложность методов его получения и доступность сырья, привели к возможности его получения в полупромышленных масштабах, сделав его дешевым и доступным. Все это и определило индолдион-2,3 **1** как исходный субстрат для исследований. Благодаря наличию в молекуле изатина **1** амидной, карбонильной групп и ароматического кольца, для него характерны реакции нуклеофильного присоединения и замещения как по углеродным атомам C(2), C(3), так и замещения по атому азота. С другой стороны, изатину **1** свойственна таутомерия и в реакции он может вести себя как лактим, либо как лактам, проявляя слабокислотные и слабоосновные свойства. Нуклеофильное присоединение аммиака, гидроксилamina, гидразина, фенилгидразина и других нуклеофилов к изатину **1** идет по карбонилу в положении C(3) с образованием соответствующих продуктов реакции. Электрофильное замещение, например бромирование и нитрование в ароматическом ядре вещества **1**, вследствие направляющего эффекта азота лактамной группы, идет в положение C(5), тогда как последующая реакция проходит по C(7). Самым привлекательным является реакционный центр C(3) изатина, который легко вступает в реакции, образуя оксиндольные производные, представленные различными классами биологически активных веществ. Атом C(3) является прохиральным, особый интерес как теоретический, так и прикладной химии связан с получением энантиомернообогащенных продуктов в реакциях с веществами с участием хиральных гомогенных катализаторов, гетерогенных катализаторов, а так же с хиральными соединениями.



**Рис. 1.1 Структура изатина**

Проведенная корреляция между оксиндолом и индолдионом-2,3 **1** является основополагающей в разработке подходов к ряду оксиндолов.

В настоящем обзоре рассматриваются пути синтеза функционализированных производных оксиндола, представлен анализ работ по синтезу замещенных изатинов и путей их превращений, обсуждены методы получения замещенных оксиндолов по атому C(3), их свойства и пути синтеза спирооксиндолов. В заключении приводятся выводы.

### 1.1 Методы получения оксиндолов

Впервые изатин **1** получен окислением индиго действием бихромата калия в серной кислоте или азотной кислотой, тогда как первым синтезом изатина является синтез Байера из *o*-нитробензальдегида и ацетона. Промышленным методом является синтез Зандмейера (Рис 1.2). Анилин **2** конденсируется с хлоральгидратом и гидроксиламином с образованием изонитрозоацетанилида, который под действием концентрированной серной кислоты претерпевает внутримолекулярную конденсацию с образованием изатина **1** [13]. Другими способами получения изатинов из *N*-замещенных анилинов являются метод Штолле, включающий циклизацию под действием кислот Льюиса (хлорид алюминия, эфират трифторида бора) хлороксоанилидов в целевые изатины (Рис. 1.2) и метод Мартине. Эти три метода используют жесткие условия реакции для получения целевых продуктов, последний их них, к тому же, имеет низкие выходы [13]. В синтезе Штолле из-за того, что при взаимодействии с хлористым алюминием бром в ароматическом кольце более «подвижен», чем отщепляемый хлор, выход **4i** крайне мал.

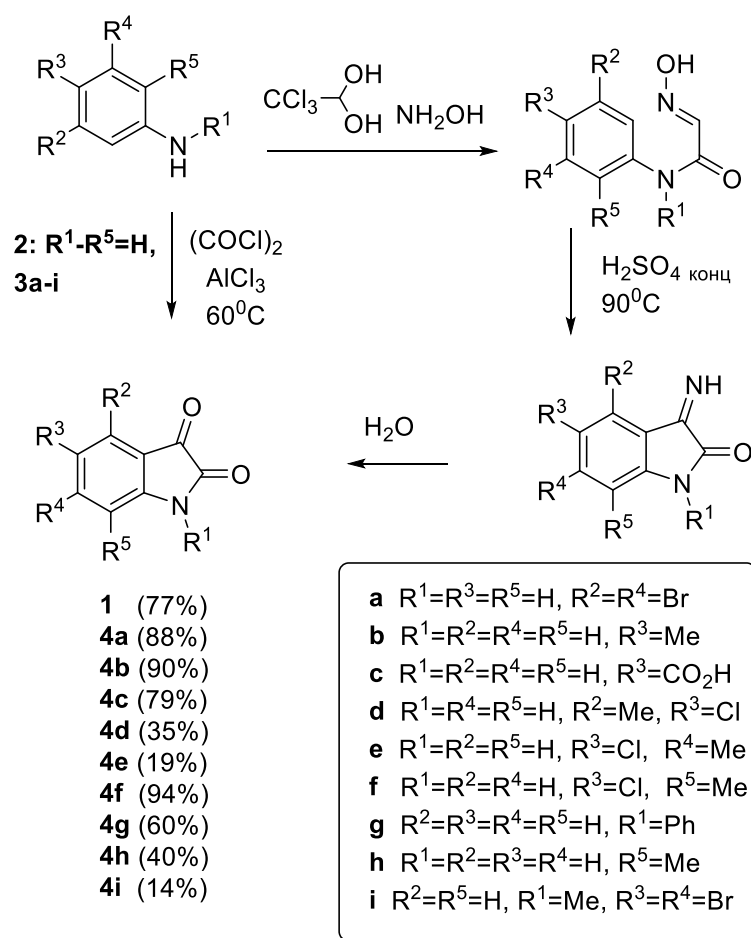


Рис. 1.2 Синтез изатинов методом Штолле и Зандмеера

Модифицированным методом Зандмеера на основе 2-бензилоксииминоацетилхлорида **3j-m** были синтезированы изатины **4j-m** [14] (Рис. 1.3).

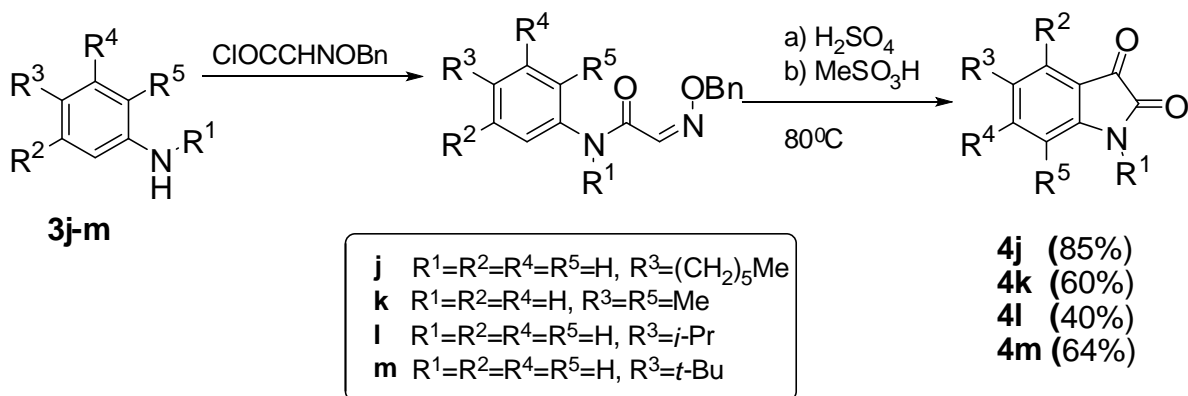


Рис. 1.3 Модифицированный метод Зандмеера

Недавно [15] предложен Ni-катализируемый способ получения 3-(йодометил)-1-метил-3-арил(алкил)индолин-2-онов **6a-e** из йодозамещенных ацетанилидов **5a-e** с выходами 82-92% (Рис. 1.4).

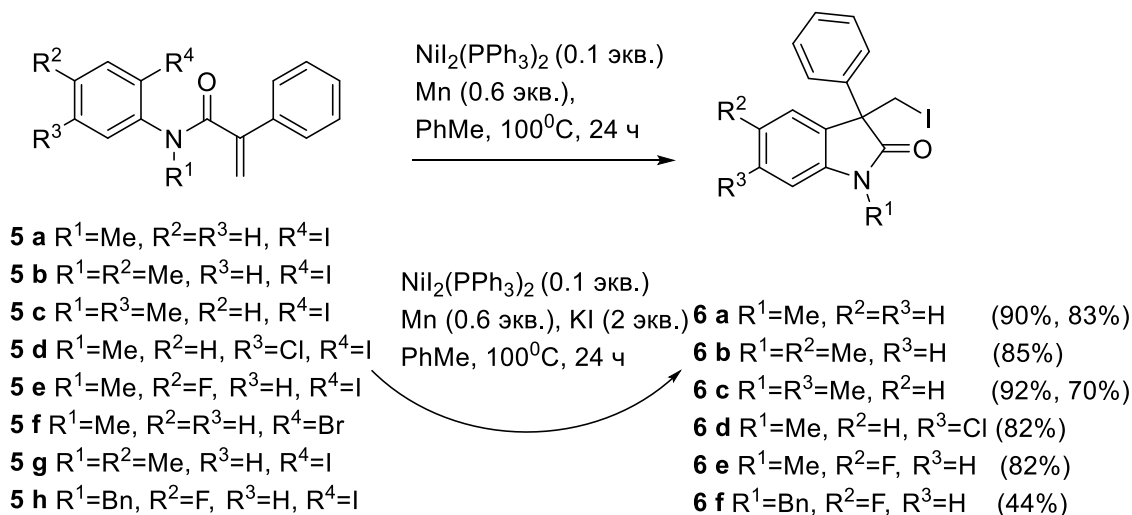


Рис. 1.4 Циклизация 2-йодацетанилидов в 3-арилметилиндолины

Установлено, что в указанную реакцию в присутствии двух эквивалентов KI могут быть вовлечены и бромпроизводные **5f**, **5g**, **5h**.

В асимметрическом варианте выход продуктов **6a**, **6c** не превысил 57% (Рис. 1.5). В случае трифторметилпроизводного оксиндола **8a** оптическая чистота была выше, чем у изопропилзамещенного оксиндола **8b** и составила 56% и 30%, соответственно.

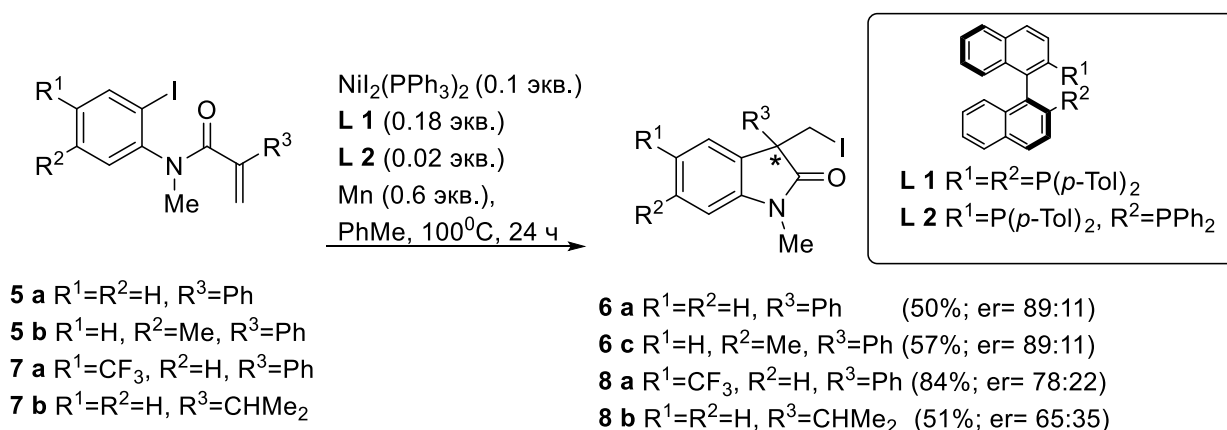
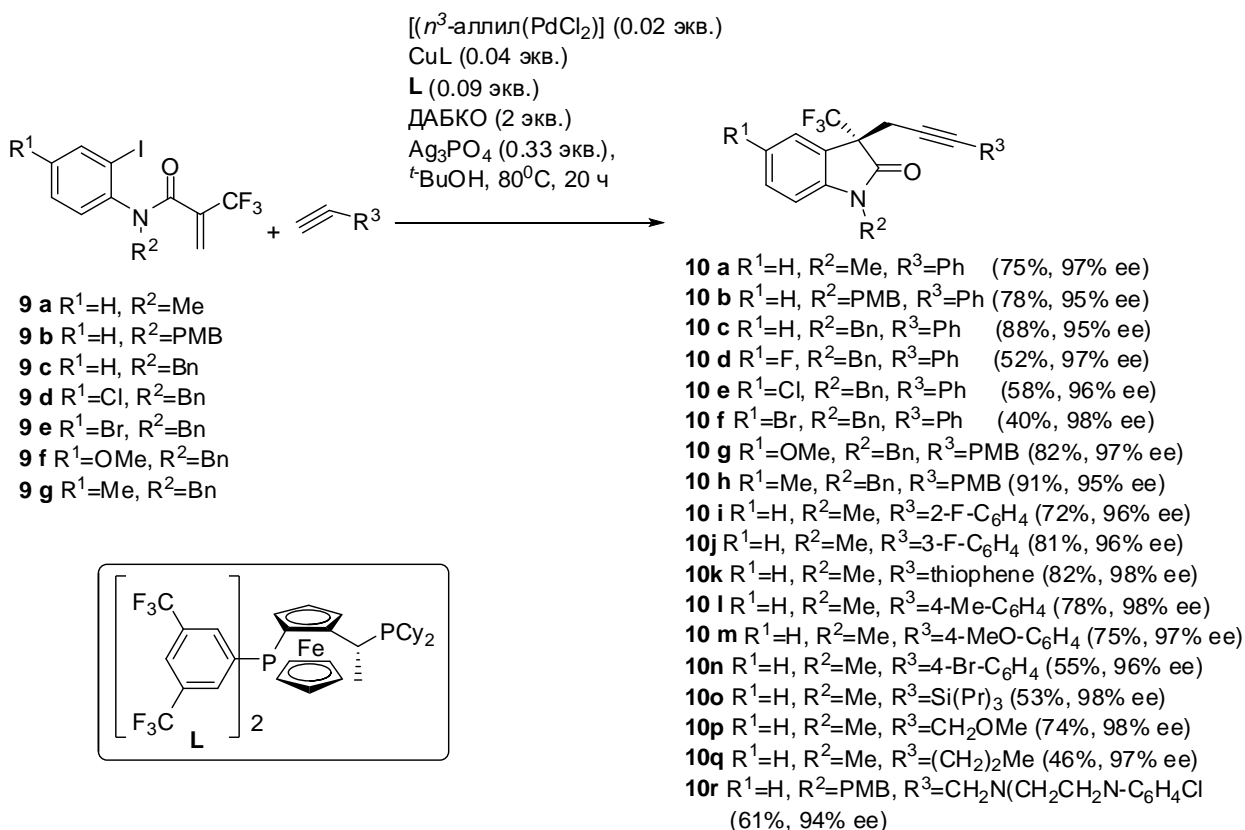


Рис. 1.5 Асимметрическая циклизация 2-йодацетанилидов

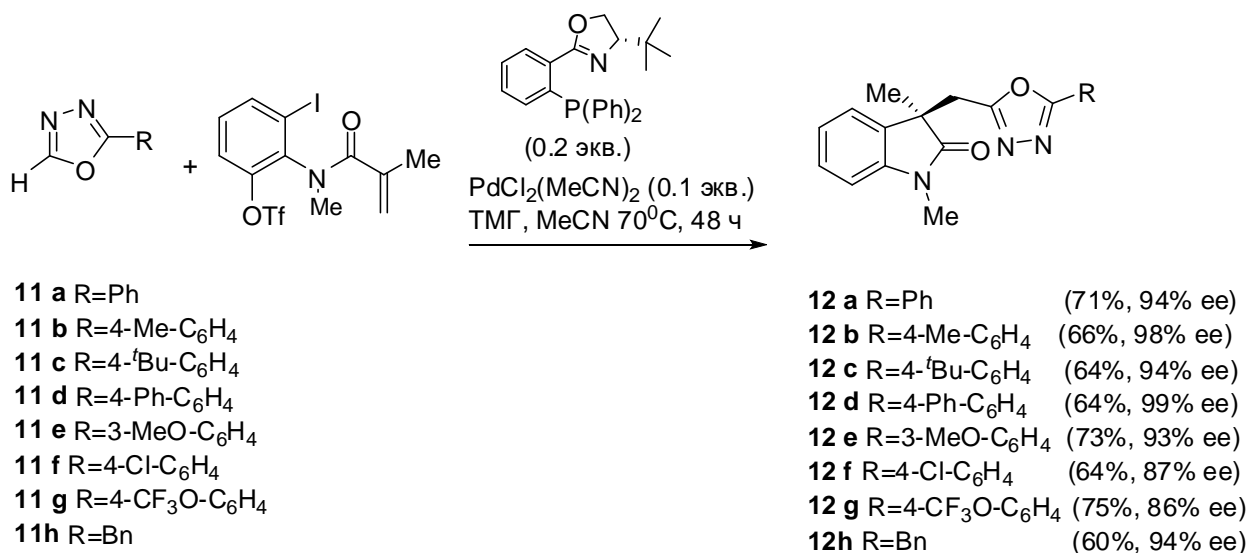
Для асимметрического построения С-С связи также используется катализируемое комплексами палладия сочетание алкил- и арилгалогенидов с алкенами [16]. Авторами [17] предложен способ получения серии аналогов трифторметилпроизводного оксиндола **8a** с использованием Pd/Cu катализируемой циклизации CF<sub>3</sub>-замещенных *o*-йдоакриранилидов **9a-g** с участием монозамещенных арилацетиленов (Рис. 1.6). Следует отметить высокую энантиоселективность образования дизамещенных оксиндолов **10a-r**.



**Рис. 1.6** Асимметрический синтез трифторметилпроизводного оксиндола комплексами палладия

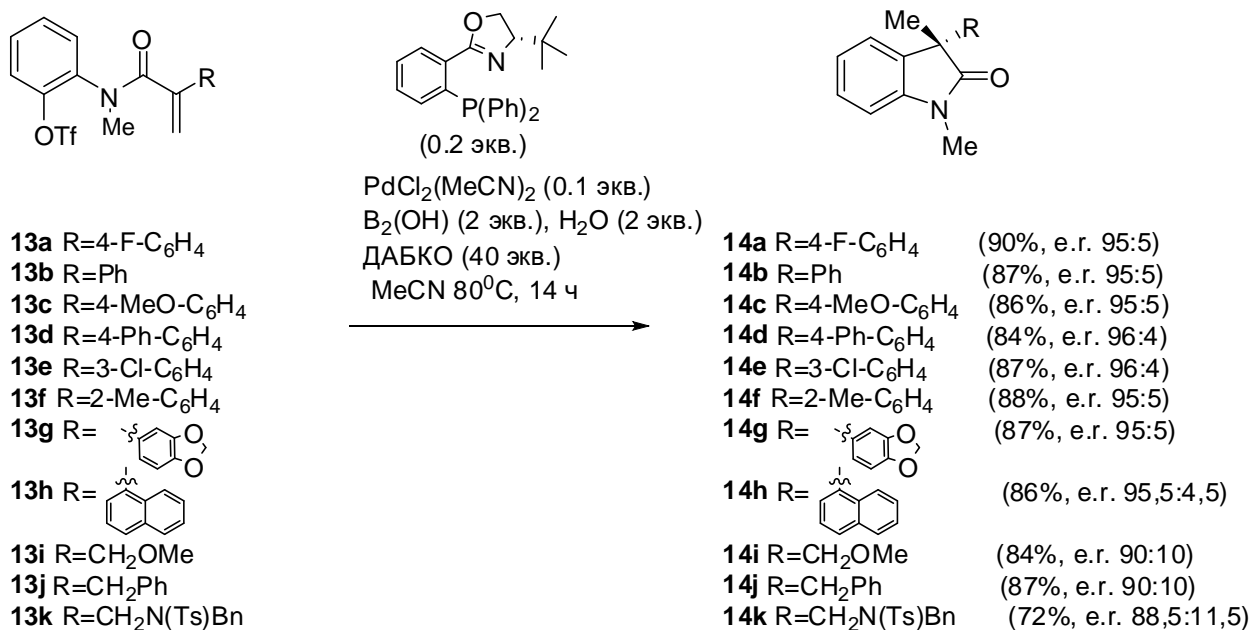
Швейцарская группа исследователей [18] показала, что для синтеза оптически активных 2-арил-1,3,4-оксадиазолзамещенных оксиндолов **12a-h** можно воспользоваться Pd-катализируемым взаимодействием *N*-(2-трифлатфенил)-*N*-метилметакриламида с 2-арил-1,3,4-оксадиазолами **11a-h** (Рис. 1.7).





**Рис. 1.7 Энантиоселективный синтез 1,3,4-оксадиазолзамещенных оксиндолов**

Замена метильной группы N-(2-трифлатфенил)-N-метилметакриламида на арильную **13a-h** с присутствием 2 экв. воды в системе PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (0.1 экв.), лиганд *t*-BuPHOX (0.2 экв.), В<sub>2</sub>(ОН)<sub>4</sub> (2 экв.), DABCO (4 экв) позволила синтезировать серию 3,3-дизамещенных оксиндолов **14a-h** с высоким выходом и энантиоселективностью [19] (Рис. 1.8). Последняя уменьшилась при использовании 2-(2-(метоксиметил)-N-метилакриламидо)фенил трифторметансульфоната **13i**. Аналогичная тенденция к

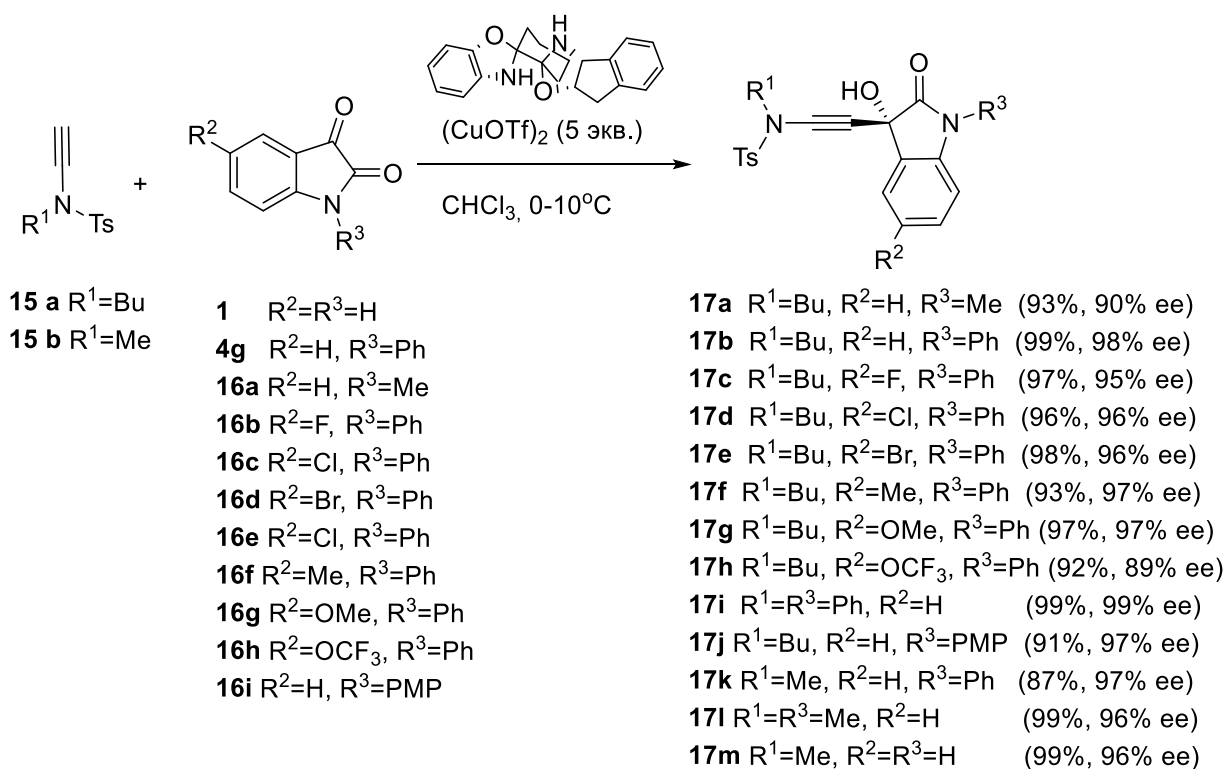


**Рис. 1.8 Энантиоселективное получение 3-замещенных оксидолов**

уменьшению селективности сохранилась на основе веществ **13j**, **13k**.

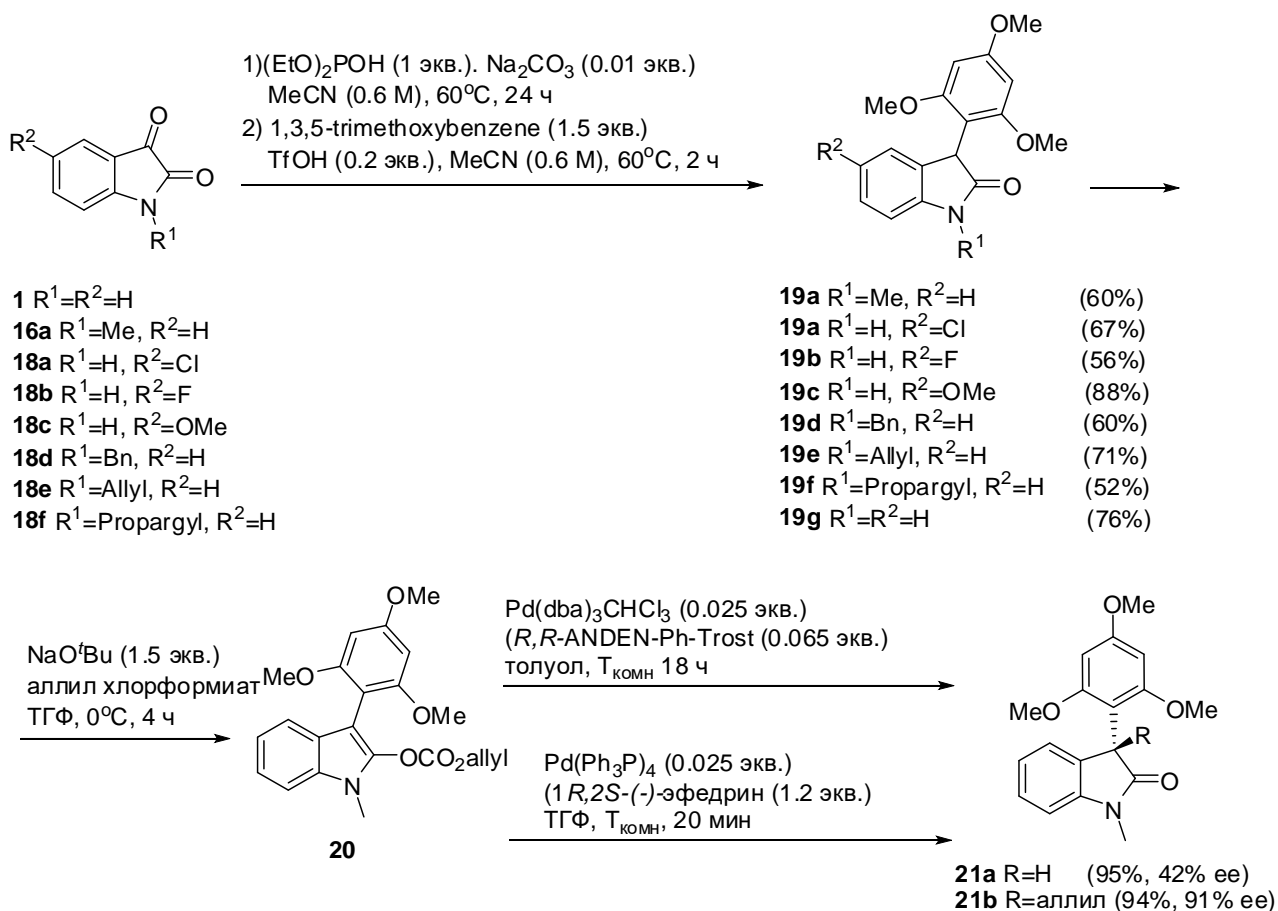
## 1.2 Реакции 3-замещенных оксидолов по атому С-3

Одним из методов получения оптически активных 3-гидроксиоксидолов является взаимодействие доступных изатинов с различными реагентами в присутствии хиральных катализаторов [1,7, 20]. Недавно опубликован энантиоселективный метод присоединения инамидов к изатинам катализируемой солями меди [21] (Рис. 1.9). Синтезированная серия оптически активных веществ представляет собой удобные синтоны для получения 3-гидроксизамещенных оксидолов путем селективного восстановления С-С тройной связи.



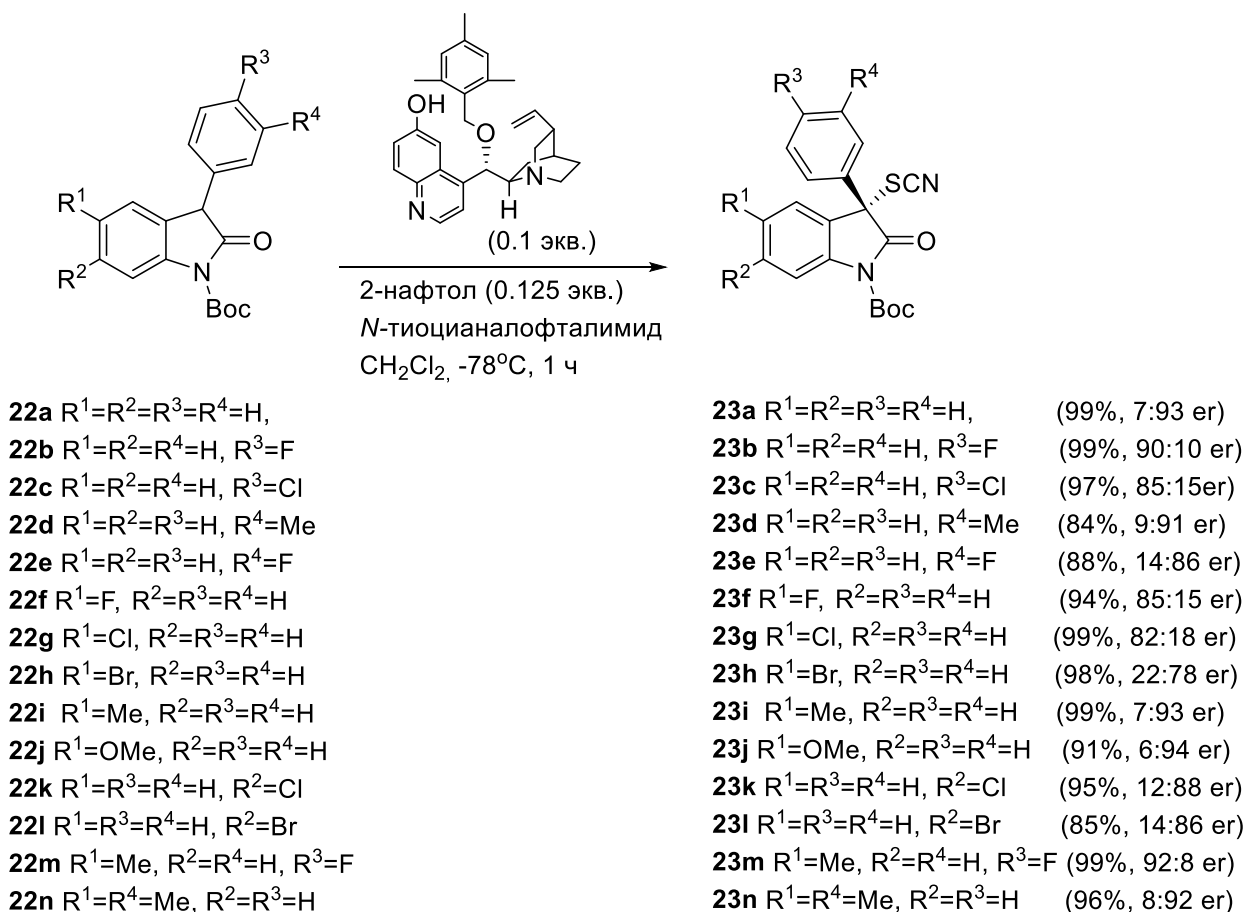
**Рис. 1.9** Асимметрический катализ солями меди с получением 3-гидроксиоксиндолов

Описана трансформация изатинов **1**, **16a**, **18a-18f** в 3-замещенные оксиндолы включающая первоначальный синтез диэтил (2-оксиндолин-3-ил)фосфатов, которые в условиях реакция Фриделя-Крафтса с участием 1,3,5-триметоксибензолом приводили к моноарилзамещенным продуктам **19a-19g** [22] (Рис. 1.10).



**Рис. 1.10 Синтез 3-арилзамещенных оксиндолов в условиях реакции Фриделя-Крафтса**

Для получения оптически активных оксиндолов авторы использовали реакции Pd катализируемого асимметрического аллилирования и протонирования вещества **20**. В случае вещества **21a** энантиомерная чистота не превысила 42%, тогда аллилзамещенный оксиндол **21b** выделен с оптической чистотой 91%.

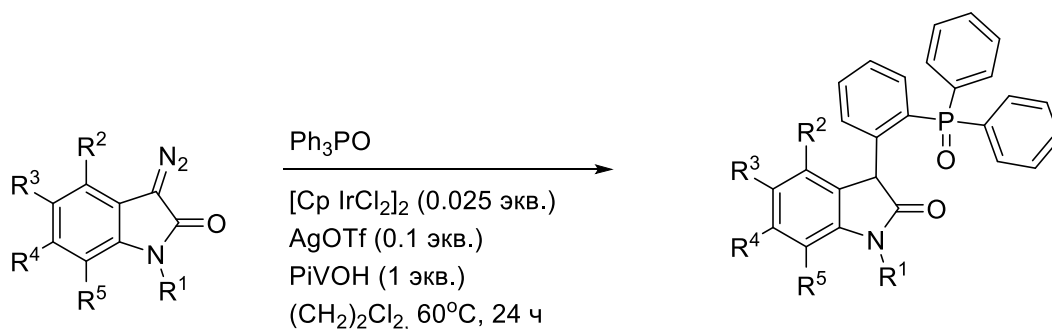


**Рис. 1.11 Синтез оптически активных 3-арилтиоцианатоксиндолов**

Серия оптически активных 3-тиоцианатоксиндолов **23a-23n** синтезирована в органокатализируемых условиях исходя из 3-арилксиндолов **22a-22n** (Рис. 1.11) [23]. Энантиоспецифичность процесса полностью зависела от природы заместителей в исходном субстрате. Так, например, в случае **22a**, **22d**, **22e**, **22h**, **22i**, реакция проходила с преимущественным образованием *R*-изомеров хиральных веществ **23a**, **23d**, **23e**, **23h**, **23i**, тогда как взаимодействие оксиндолов **22b**, **22c**, **22f**, **22g**, **22j**, **22k**, **22l**, **22m** и **22n** с *N*-тиоцианатофтальимидом приводило к преимущественному образованию *S*-изомеров оксиндолов **23b**, **23c**, **23f**, **23g**, **23j**, **23k**, **23l**, **23m** и **23n**, соответственно. Было обнаружено, что при стоянии в растворе при комнатной температуре полученные продукты полностью изомеризуются в изотиоцианаты в течение нескольких дней.

С-Н функционализацией трифенилфосфиноксида реализован синтез целого ряда монозамещенных оксиндолов [24] (Рис. 1.12). В качестве объектов исследования

выступила серия диазоизатинов **25a-25y**, которые вовлекались в Ir(III)-катализируемую конденсацию с трифенилоксидом при кипячении в дихлорэтано.

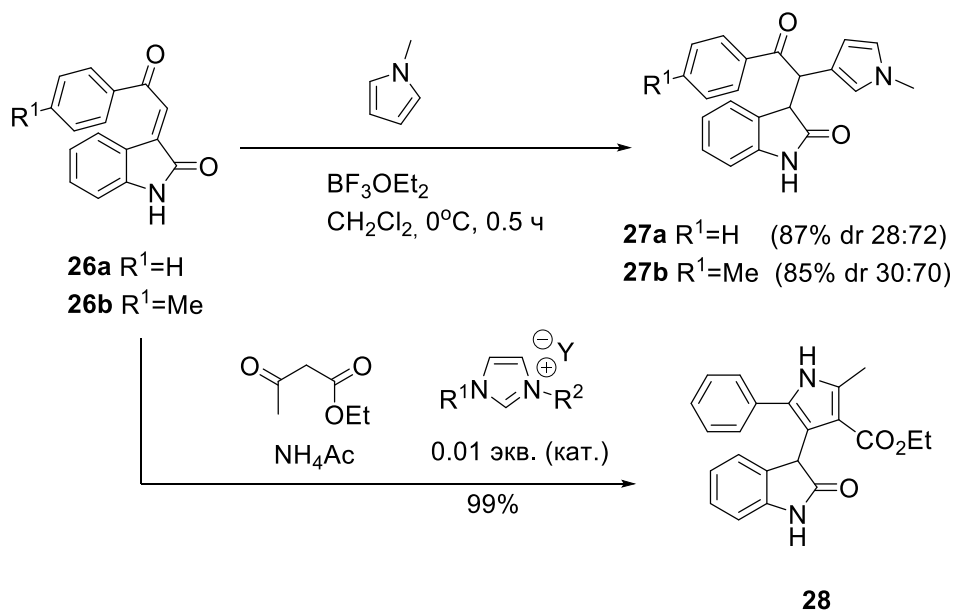


<b>24a</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H	<b>25a</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H	(89%)
<b>24b</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =Me	<b>25b</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =Me	(76%)
<b>24c</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =OMe	<b>25c</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =OMe	(65%)
<b>24d</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =F	<b>25d</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =F	(91%)
<b>24e</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =Cl	<b>25e</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =Cl	(92%)
<b>24f</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =Br	<b>25f</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =Br	(92%)
<b>24g</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =I	<b>25g</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =I	(89%)
<b>24h</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =NO <sub>2</sub>	<b>25h</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =NO <sub>2</sub>	(0%)
<b>24i</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =thiophen	<b>25i</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =thiophen	(60%)
<b>24j</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =OCF <sub>3</sub>	<b>25j</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =OCF <sub>3</sub>	(71%)
<b>24k</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =Ph	<b>25k</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =Ph	(79%)
<b>24l</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br	<b>25l</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br	(63%)
<b>24m</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>2</sup> =Ph	<b>25m</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>2</sup> =Ph	(76%)
<b>24n</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>4</sup> =Cl	<b>25n</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>4</sup> =Cl	(82%)
<b>24o</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>4</sup> =Br	<b>25o</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>4</sup> =Br	(88%)
<b>24p</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>4</sup> =OMe	<b>25p</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>4</sup> =OMe	(0%)
<b>24q</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =F	<b>25q</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =F	(53%)
<b>24r</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =Me	<b>25r</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =Me	(53%)
<b>24s</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>3</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =Me	<b>25s</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>3</sup> =R <sup>5</sup> =H, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =Me	(56%)
<b>24t</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>3</sup> =Cl, R <sup>5</sup> =Me	<b>25t</b> R <sup>1</sup> =Ac, R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>3</sup> =Cl, R <sup>5</sup> =Me	(64%)
<b>24u</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Cl	<b>25u</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Cl	(80%)
<b>24v</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Br	<b>25v</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Br	(78%)
<b>24w</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub>	<b>25w</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =NO <sub>2</sub>	(0%)
<b>24x</b> R <sup>1</sup> =Ts, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H	<b>25x</b> R <sup>1</sup> =Ts, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H	(73%)
<b>24y</b> R <sup>1</sup> =Bz, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H	<b>25y</b> R <sup>1</sup> =Bz, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =R <sup>5</sup> =H	(58%)

**Рис. 1.12** Взаимодействие диазооксиндолов с трифенилфосфиноксидом

В большинстве случаев продукты **25a-25g**, **25i-25v**, **25x** и **25y** выделены с хорошими выходами, за исключением нитродиазоизатинов **24h**, **24w**, из которых целевые продукты не образовались.

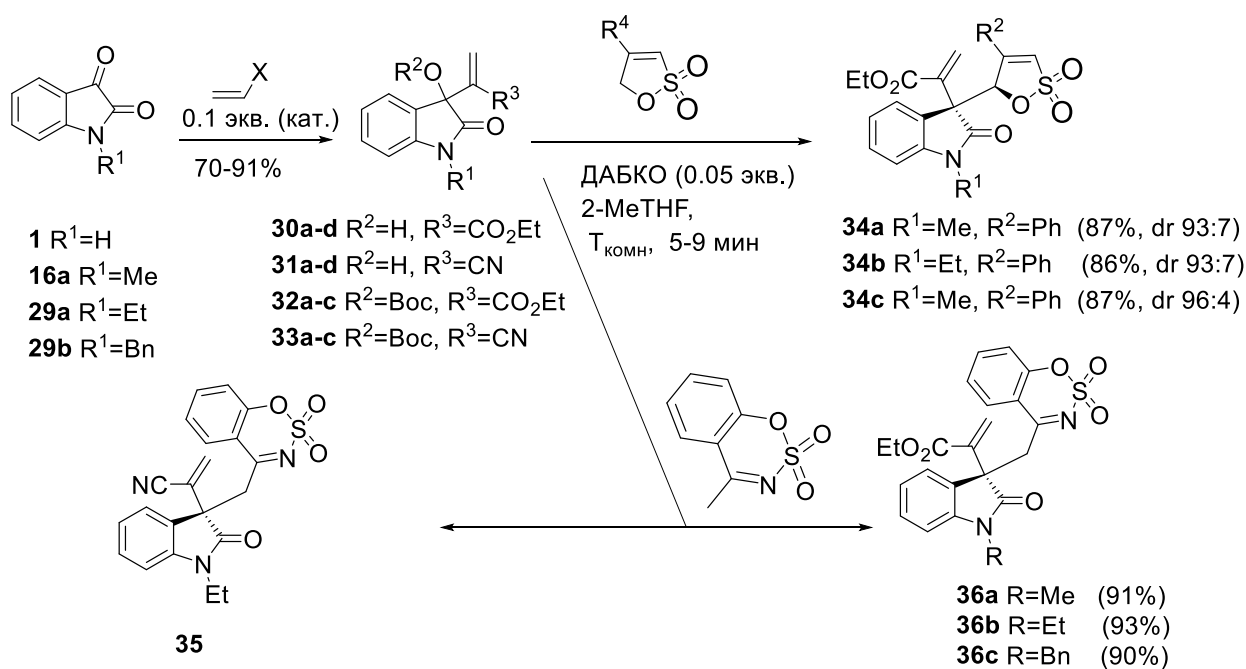
Еноны **26a,b** были вовлечены в катализируемую  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  конденсацию с N-метилпирролом с образованием аддуктов **27a,b** [25] (Рис. 1.13).



**Рис. 1.13 Пути получения 3-пирролоксиндолов**

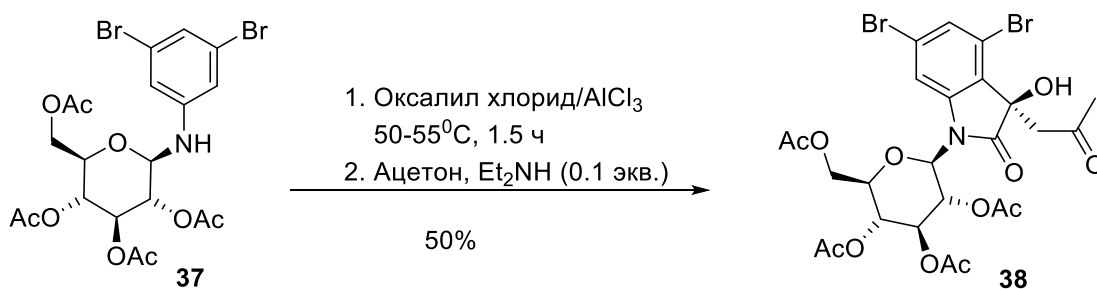
Катализируемая ионными жидкостями реакция гетероциклизации енона **26a** с ацетоуксусным эфиром и ацетатом аммония проходила с образованием пирролфункционализированного оксиндола **28** [26,27].

На примере присоединения метилового эфира акриловой кислоты к изатинам установлено, что двухкомпонентная система ионная жидкость - диметиламинопиридин при мольном соотношении 1:8 является эффективным катализатором образования 2-(3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-3-индолил)акрилатов **30a-d** [28,29] (Рис. 1.14). ДАБКО катализирует конденсацию акрилонитрила с изатинами **1**, **16a**, **29a**, **29b** приводя к 3-гидроксиоксиндолам **31a-d**, так и взаимодействие их эфиров **32a-c**, **33a-c** с циклическими сульфамидами с образованием аддуктов **34a-c**, **35** и **36a-c**, соответственно [30].



**Рис. 1.14** Реакция Морита-Бэйлис-Хилмана, катализируемая ионными жидкостями

Последовательным построением тетраацетоксиглюкопиранозил-4,6-диброминдолин-2,3-дионов из 3,5-дибромфенилглюкопиранозиламина **37** и кросс альдольной конденсации с ацетоном осуществлен синтез тетраацетата гликозилированного алкалоида конволутамина **38** и аналогов [31] (Рис. 1.15).



**Рис. 1.15** Схема получения *N*-гликозилированного конволутамина **А**

Другая группа исследователей [32,33] описала способ получения глюкопиранозидов изатина введением глюкозы в молекулу анилина с последующей циклизацией до смеси  $\alpha,\beta$ -аномеров **39** в соотношении 18:82 соответственно (Рис. 1.16).



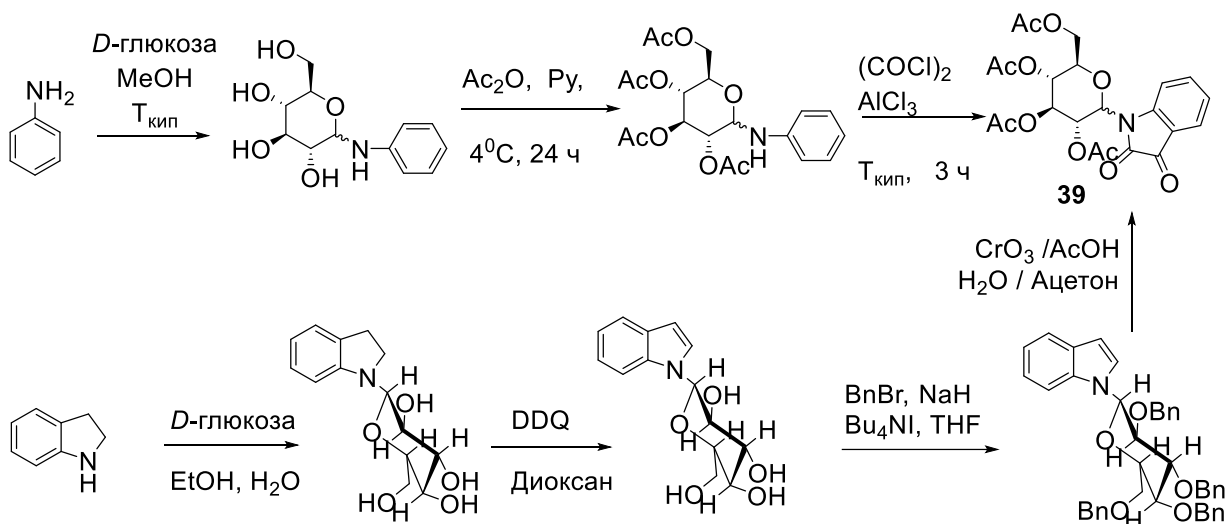


Рис. 1.16 Пути синтеза гликозидированных изатинов

Способ введения глюкозы в замещенные индолины позволил получить только  $\beta$ -аномер **39** [34]. Авторами установлено, что введение фрагмента глюкозы увеличивает биодоступность веществ.

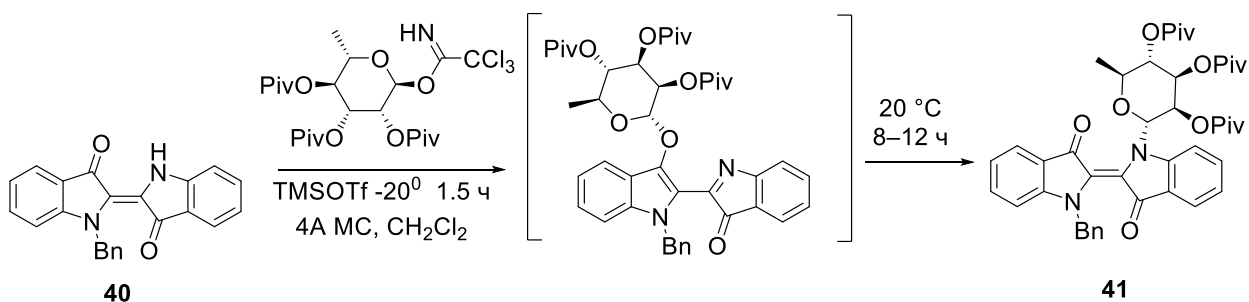


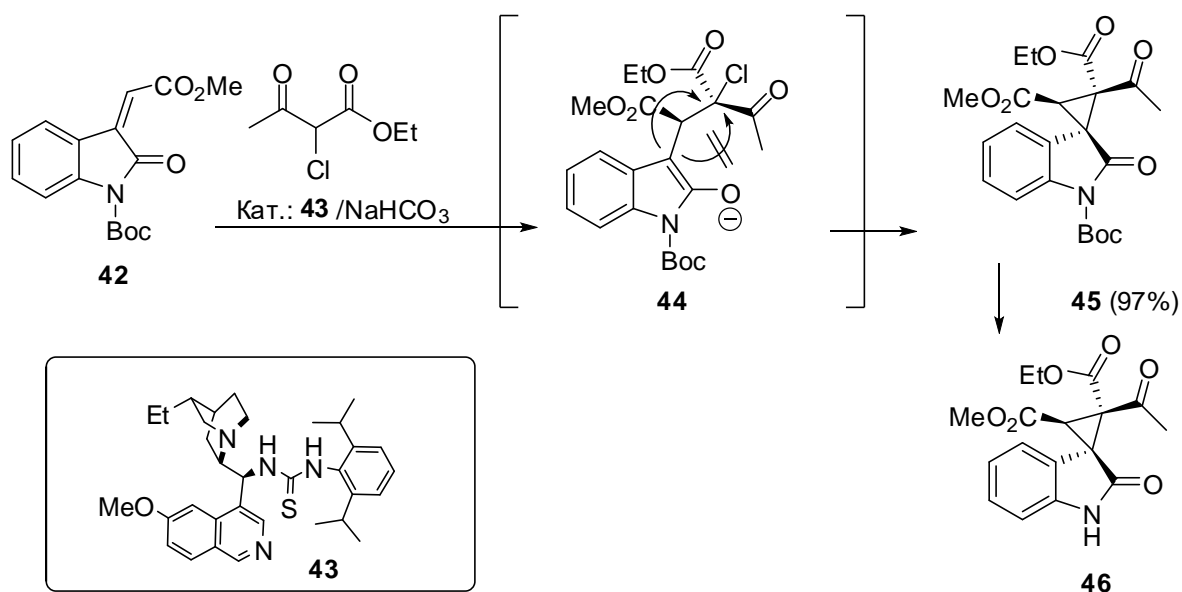
Рис. 1.17 O→N перегруппировка глюкозы в молекуле индиго

Ключевым моментом трансформации индиго **40** в гликозилированное производное **41** является O→N перегруппировка аддукта [35] (Рис. 1.17).

### 1.3 Пути синтеза спирооксиндолов и их превращения

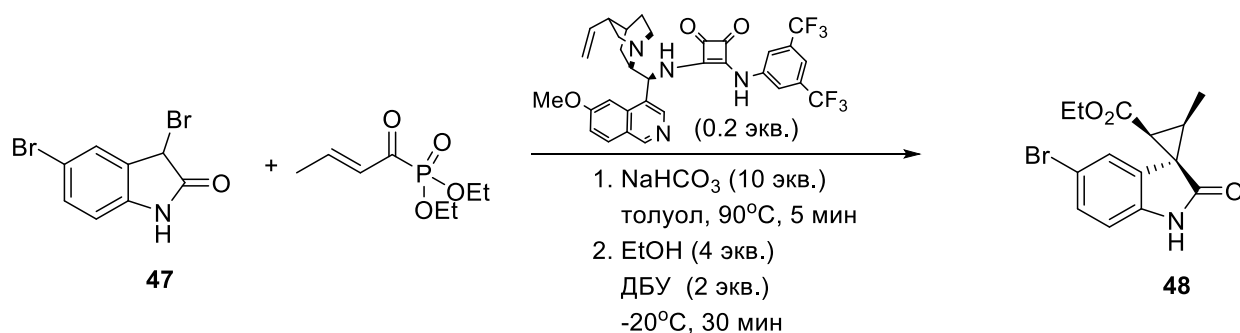
Исследования напряженных трехчленных карбоциклов, сочлененных по С-3 атому оксиндолов, показали, что в данном ряду веществ и среди их предшественников имеются соединения с седативным, диуретическим, противоконвульсивным действиями, что явилось стимулом для разработки методов синтеза спиро[оксиндолциклопропанов] [36-45].

Энантио- и диастереоселективность (91% и 92% соответственно) циклопропанирования оксиндола **42** достигнута при участии тиомочевины **43** [46], а определяющей стадией является первичное присоединение 2-хлорацетоуксусного эфира к енону с образованием аддукта **44**, переведенного через спиран **45** в *NH*-производное **46** (Рис. 1.18).



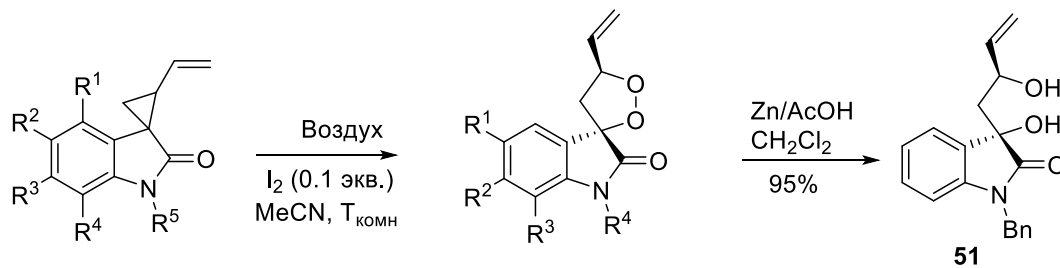
**Рис. 1.18** Каталитическое получение спиро[оксиндол-циклопропанов] из енонов с 2-хлорацетоуксусным эфиром

Также описан метод циклопропанирования 3-бромоксиндола **47** при участии (*E*)-диэтил бут-2-еноилфосфоната, однако при высокой диастереоселективности (92%) образования продукта **48** энантиоселективность не превышала 26% [47] (Рис. 1.19).



**Рис. 1.19** Асимметрическое циклопропанирование 3-бромоксиндола

Диастереоселективный метод получения спиро-1,2-диоксоланов **50a-50n** основан на йодокатализируемом окислении воздухом винилциклопропаноксиндолов **49a-49n** [48] (Рис. 1.20).

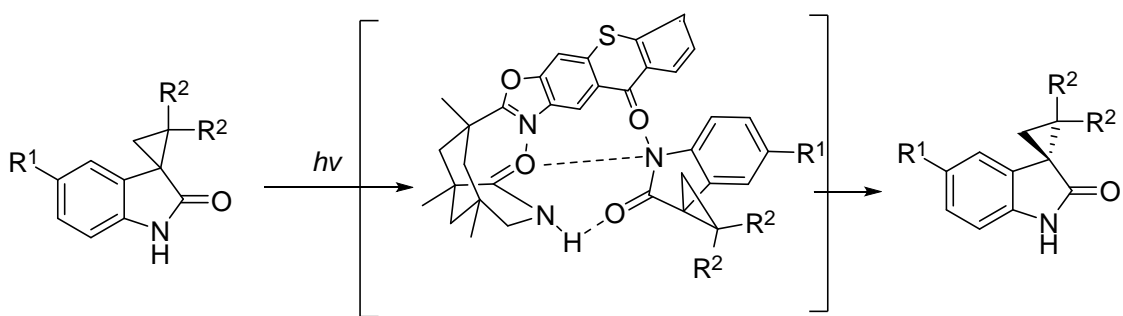


<b>49a</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50a</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	(91%, dr 95:5)
<b>49b</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Ph	<b>50b</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Ph	(75%, dr 70:30)
<b>49c</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Me	<b>50c</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Me	(82%, dr 95:5)
<b>49d</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =CPh <sub>3</sub>	<b>50d</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =CPh <sub>3</sub>	(74%, dr 80:20)
<b>49e</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> Br	<b>50e</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> Br	(65%, dr 95:5)
<b>49f</b> R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =F, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50f</b> R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =F, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	(63%, dr 90:10)
<b>49g</b> R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Cl, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50g</b> R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Cl, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	(68%, dr 95:5)
<b>49h</b> R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50h</b> R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	(73%, dr 95:5)
<b>49i</b> R <sup>1</sup> =Cl, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50i</b> R <sup>1</sup> =Cl, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	(62%, dr 95:5)
<b>49j</b> R <sup>1</sup> =Br, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50j</b> R <sup>1</sup> =Br, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>5</sup> =Bn	(70%, dr 95:5)
<b>49k</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =F, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50k</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =F, R <sup>5</sup> =Bn	(65%, dr 86:14)
<b>49l</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>3</sup> =Cl, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50l</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>3</sup> =Cl, R <sup>5</sup> =Bn	(80%, dr 66:34)
<b>49m</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>2</sup> =Me, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50m</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>2</sup> =Me, R <sup>5</sup> =Bn	(83%, dr 95:5)
<b>49n</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>2</sup> =OMe, R <sup>5</sup> =Bn	<b>50n</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =R <sup>4</sup> =H, R <sup>2</sup> =OMe, R <sup>5</sup> =Bn	(73%, dr 66:34)

**Рис. 1.20** Превращение спиропропанового цикла в спиро-1,2-диоксолановый

Установлено, что восстановление перекиси **50a** проходит с образованием диола **51**, тогда как после кипячения в MeOH был выделен *N*-бензилизатин **29b** (выход 86%).

Немецкая группа исследователей предложила фотоиндуцируемый метод трансформации рацемических спиро[оксиндолциклопропанов] **52a-52l** в оптически активные спирооксиндолы **53a-53l** в присутствии хирального фотосенсибилизатора [49] (Рис. 1.21).

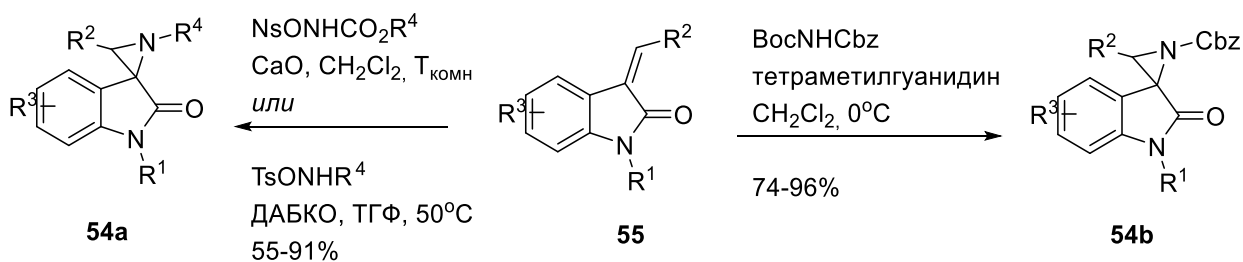


**52a** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Cl  
**52b** R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=Cl  
**52c** R<sup>1</sup>=OCF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=Cl  
**52d** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Cl  
**52e** R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=Cl  
**52f** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Cl  
**52g** R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=Cl  
**52h** R<sup>1</sup>=I, R<sup>2</sup>=Cl  
**52i** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Et  
**52k** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Bn  
**52l** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>Cl  
**52l** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>OBn

**53a** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Cl (85%, 85% ee)  
**53b** R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=Cl (97%, 54% ee)  
**53c** R<sup>1</sup>=OCF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=Cl (65%, 70% ee)  
**53d** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Cl (83%, 65% ee)  
**53e** R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=Cl (84%, 53% ee)  
**53f** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Cl (85%, 50% ee)  
**53g** R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=Cl (96%, 58% ee)  
**53h** R<sup>1</sup>=I, R<sup>2</sup>=Cl (90%, 58% ee)  
**53i** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Et (81%, 74% ee)  
**53k** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Bn (82%, 70% ee)  
**53l** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>Cl (95%, 65% ee)  
**53l** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>OBn (98%, 69% ee)

**Рис. 1.21** фотоиндуцируемый метод трансформации рацемических спиро[оксиндолциклопропанов] в оптически активные спирооксиндолы

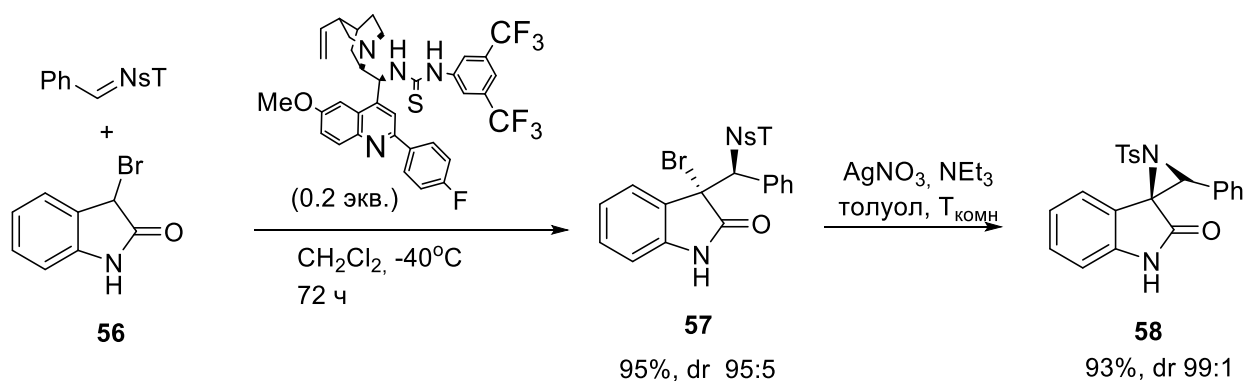
Химия азиридиноксиндолов [50] начала бурно развиваться с 2007 года, когда впервые был использован NsONHCO<sub>2</sub>Et для синтеза спироазиридинов **54a** исходя из оксиндолов **55** [51] (Рис. 1.22).



**Рис. 1.22** Пути синтеза азиридиноксиндолов

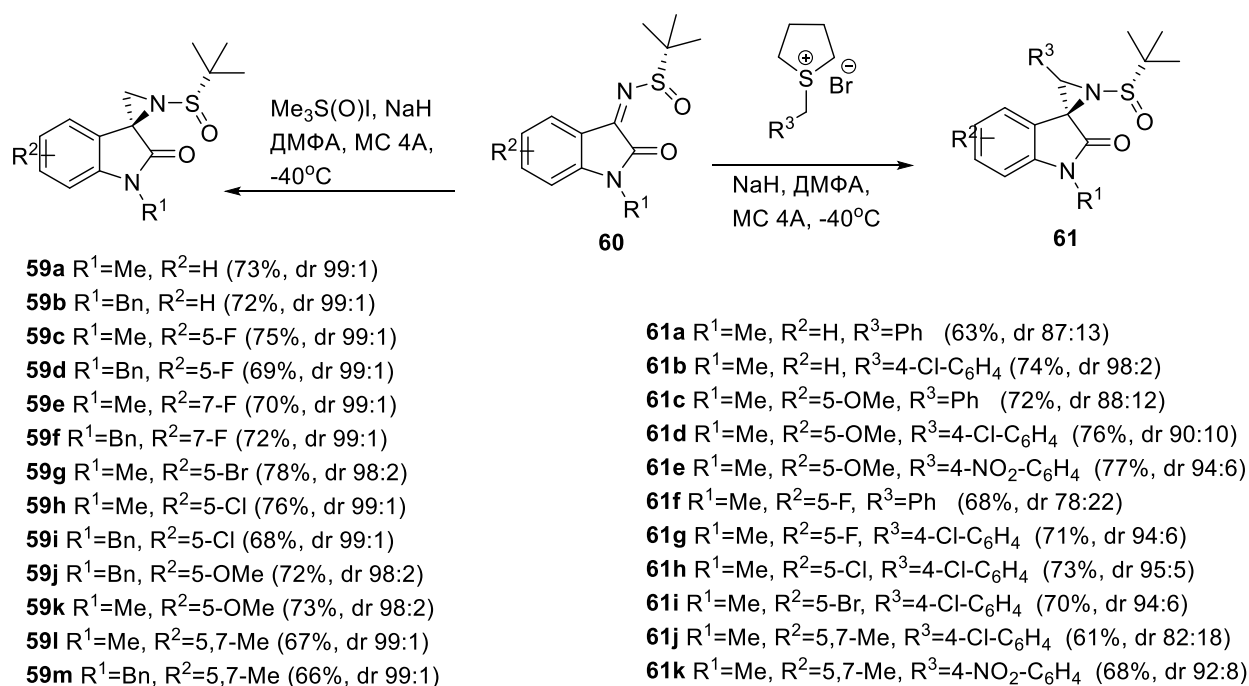
Аналогичный подход использован на основе *N*-тозилкарбаматов [52] и *O*-Boc гидроксикарбаматов в комбинации с тетраметилгуанидином [53].

Синтез оптически активного спироазиридина **58** включал асимметрическое присоединение бромоксиндола **56** к основанию Манниха с последующей циклизацией аддукта **57** [54] (Рис. 1.23).



**Рис. 1.23** Циклизация 3-бромзамещенных оксидолов в спироазиридины

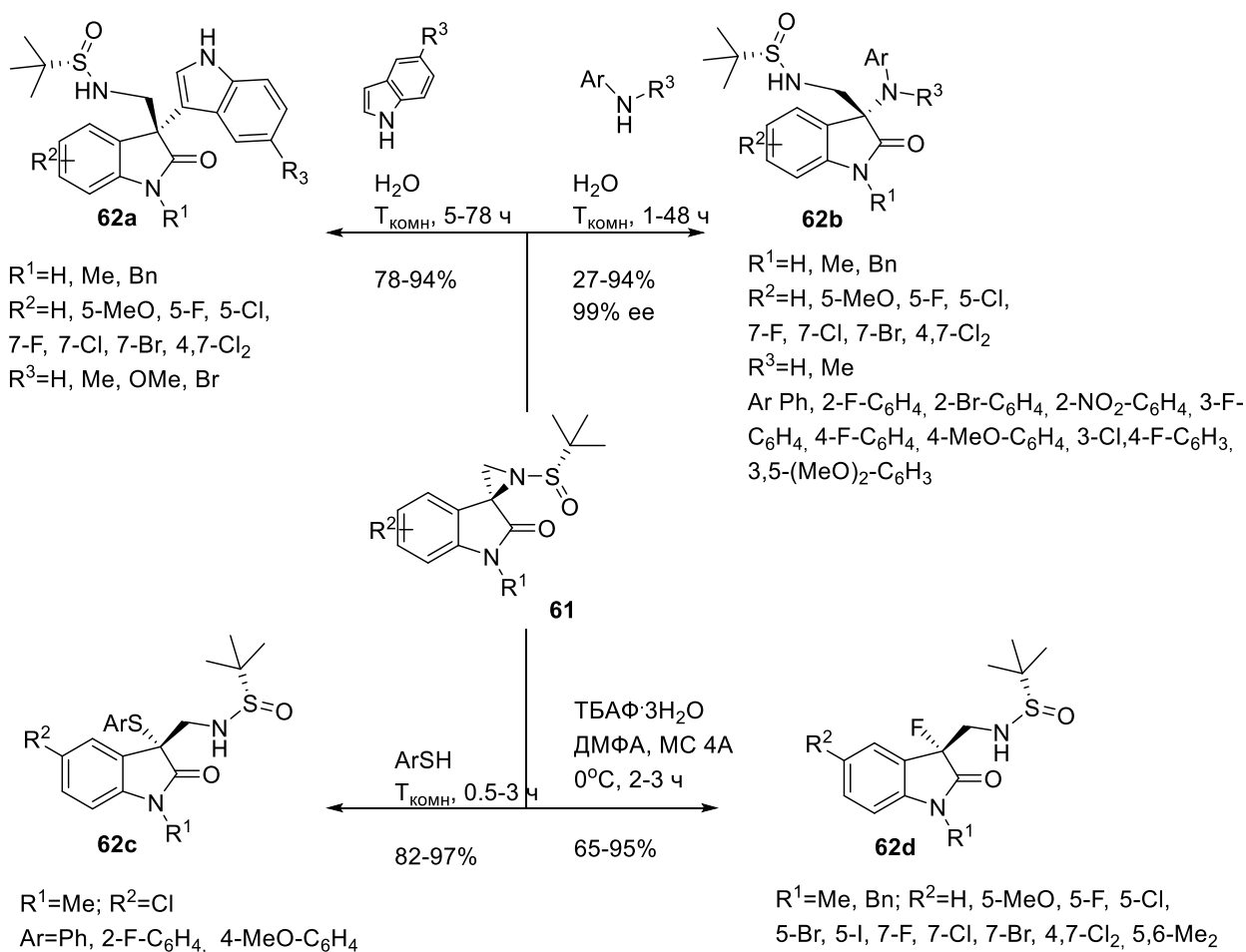
В условиях реакции Кори-Чаковского хиральные кетимины **60a-m** с высокой диастереоселективностью были трансформированы в азиридины **59a-m** [55] (Рис. 1.24).



**Рис. 1.24** Асимметрический синтез азиридина в условиях реакции Кори-Чаковского

Для синтеза азиридиноксиндолов **61a-k** можно воспользоваться реакцией взаимодействия бензил тетрагидротиофен бромида с хиральными кетимины.

Серия работ посвящена раскрытию азиридинового цикла [56-62] (Рис. 1.25).

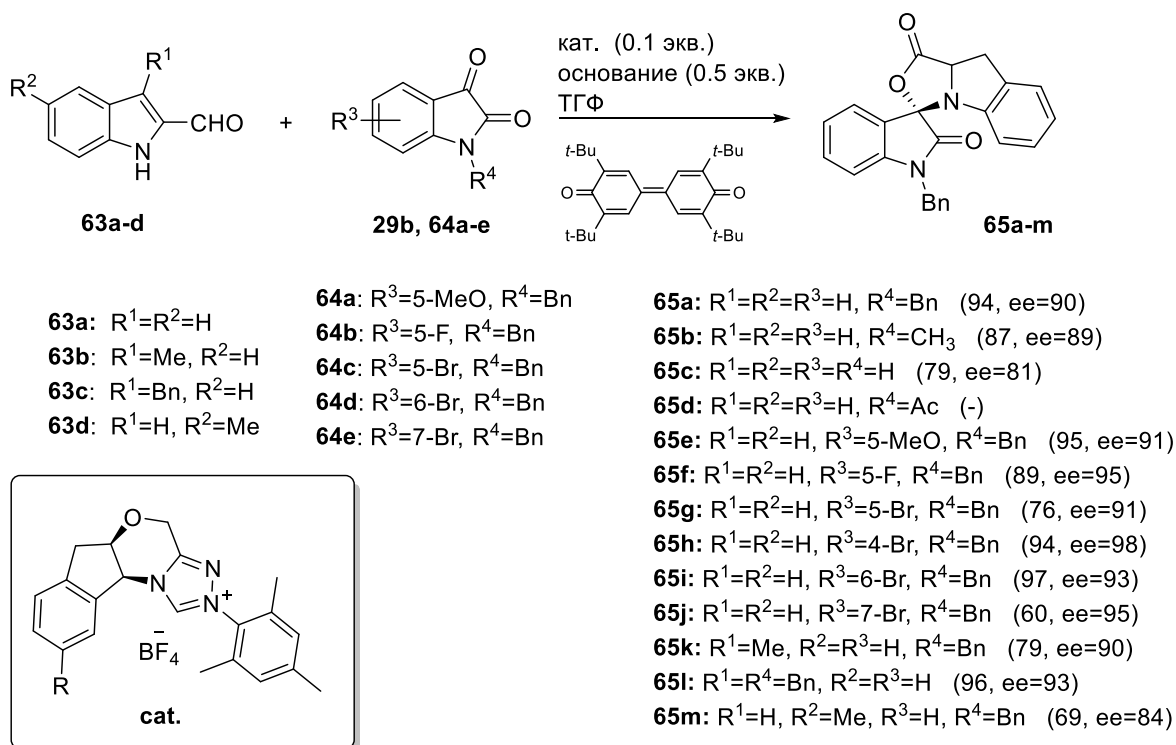


**Рис. 1.25** Регио- и стереоселективное раскрытие спироазирдинового цикла

Установлена регио- и стереоселективность реакции раскрытия азиридинового цикла **61** при взаимодействии с индолами, аминами, тиолами и тетрабутиламмоний фтористым с образованием 3,3'-дизамещенных оксидов **62a-d**. Следует отметить, что в случае диаминов **62b** энантиоселективность достигала 99%.

Катализ *N*-гетероциклическими карбенами (NHCs) это мощный инструмент для органического синтеза. Стратегии формирования циклов, катализируемые NHCs, были тщательно изучены для синтеза разнообразных карбоциклов и гетероциклов. Среди них реакции [3 + 2] циклоприсоединения, с участием енолятов, алленолатов или ненасыщенного промежуточного ацилазолия. Промежуточные гомоеноляты могут быть получены из функционализированных альдегидов или сложных эфиров в присутствии NHCs. Реализован вариант энантиоселективного получения спиролактонов **65a-m** (Рис. 1.26), катализируемый оптически активными солями триазола, которые выступают в роли

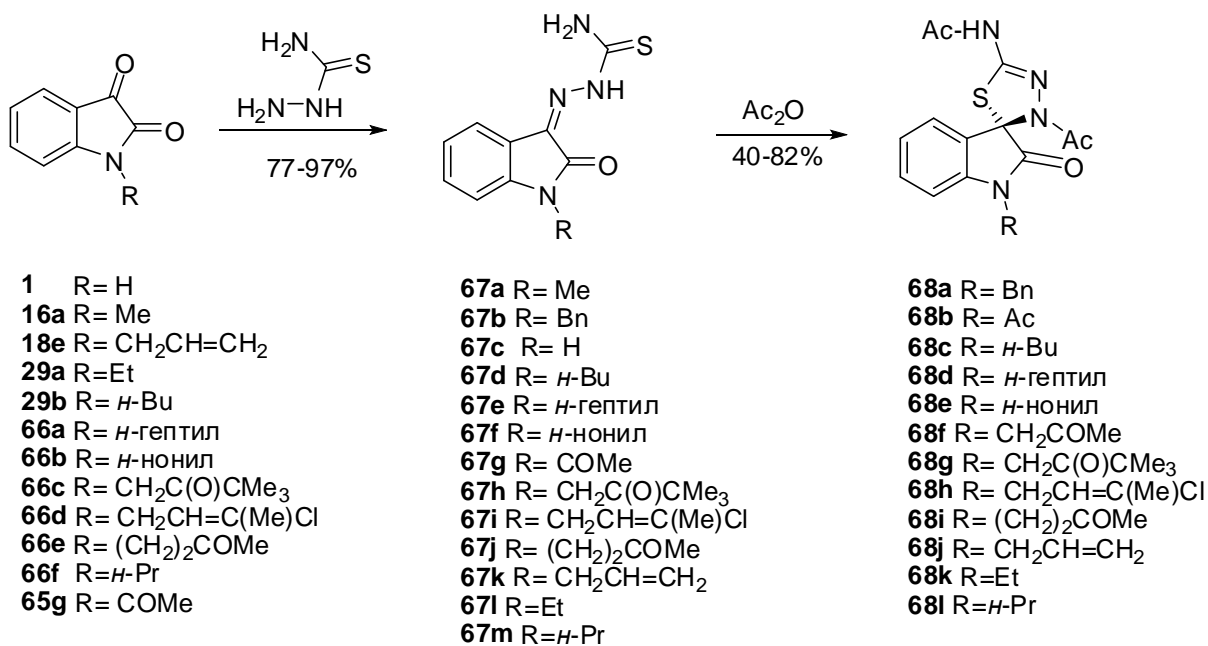
предкатализатора *N*-гетероциклических карбенов. Реакция проводилась в присутствии основания и хинона в качестве окислителя [63].



**Рис. 1.26** Катализируемое *N*-гетероциклическими карбенами взаимодействие енонов с карбонилами

Однако, с оксиндолимином эту реакцию провести не удалось, что может быть связано с недостаточной электрофильностью основания Шиффа в данных условиях.

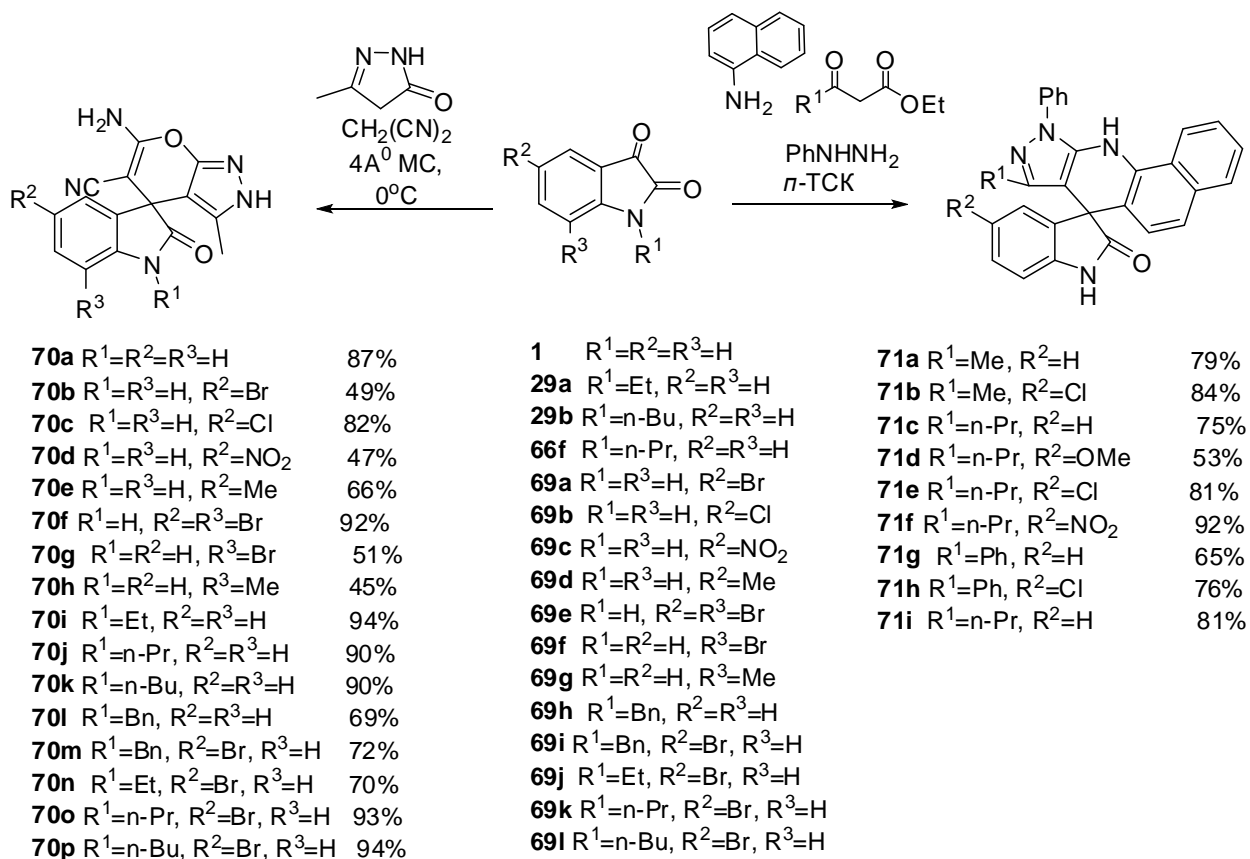
Среди противовирусных препаратов оксиндольного ряда следует отметить тиосемикарбазон **67a**, по механизму действия являющийся ингибитором функции матричной РНК в биосинтезе ДНК поксвирусов [64] (Рис. 1.27). Установлено, что соединение **68a** может быть синтезировано гетероциклизацией тиосемикарбазона **67b** под действием  $\text{As}_2\text{O}$  [65]. Для изучения зависимости структура-антивирусная активность осуществлен синтез серии тиосемикарбазонов **67c-m** из соответствующих изатинов **1**, **36b**, **41e**, **45a**, **45b**, **65** [66,67]. Тиосемикарбазон **67c** при нагревании в  $\text{As}_2\text{O}$  за 6 часов превращается в [оксиндол-1,3,4-тиодиазолин] **68b**, тогда как производные **67d-m** дали спирооксиндолы **68c-l**.



**Рис. 1.27** Циклизация тиосемикарбазонов в уксусном ангидриде

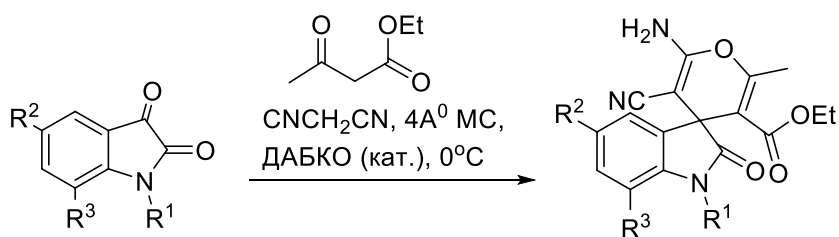
Одним из элегантных методов получения функционально замещенных оксиндолпиранов **70a-70p**, **71a-71i** является конденсация малононитрила, изатинов **1**, **36b**, **45a**, **45b**, **69a-69l** и веществ с активированной метиленовой группой [68,69,70,71] (Рис. 1.28).





**Рис. 1.28** Конденсация карбонилв и веществ с активированной метиленовой группой

Функционализированные спирооксиндолпираны **72a-p** получены из смеси изатинов **1**, **29a**, **29b**, **66f**, **69a-69l**, ацетоуксусного эфира и малононитрила (Рис. 1.29).

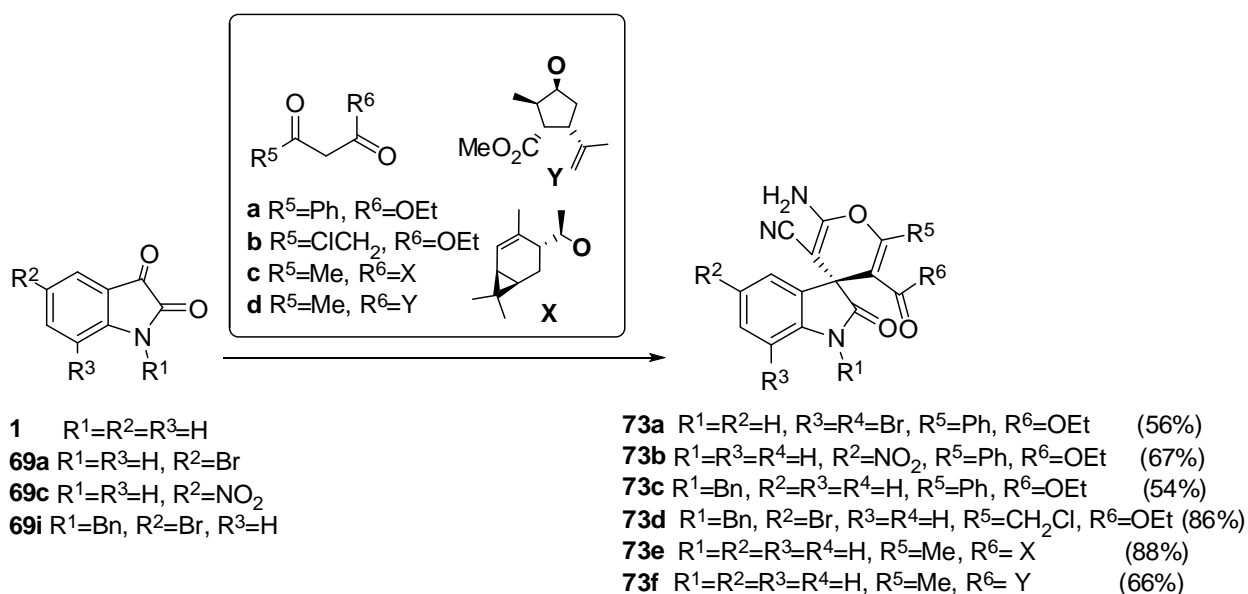


<b>1</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	<b>72a</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	95%
<b>29a</b> R <sup>1</sup> =Et, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	<b>72b</b> R <sup>1</sup> =Et, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	18%
<b>29b</b> R <sup>1</sup> =n-Bu, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	<b>72c</b> R <sup>1</sup> =n-Pr, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	39%
<b>66f</b> R <sup>1</sup> =n-Pr, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	<b>72d</b> R <sup>1</sup> =n-Bu, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	68%
<b>69a</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br	<b>72e</b> R <sup>1</sup> =Bn, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	72%
<b>69b</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>2</sup> =Cl	<b>72f</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br	66%
<b>69c</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>2</sup> =NO <sub>2</sub>	<b>72g</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>2</sup> =Cl	63%
<b>69d</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>2</sup> =Me	<b>72h</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>2</sup> =NO <sub>2</sub>	95%
<b>69e</b> R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =Br	<b>72i</b> R <sup>1</sup> =R <sup>3</sup> =H, R <sup>2</sup> =Me	49%
<b>69f</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =H, R <sup>3</sup> =Br	<b>72j</b> R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =Br	47%
<b>69g</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =H, R <sup>3</sup> =Me	<b>72k</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =H, R <sup>3</sup> =Br	46%
<b>69h</b> R <sup>1</sup> =Bn, R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H	<b>72l</b> R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =H, R <sup>3</sup> =Me	79%
<b>69i</b> R <sup>1</sup> =Bn, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =H	<b>72m</b> R <sup>1</sup> =Bn, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =H	78%
<b>69j</b> R <sup>1</sup> =Et, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =H	<b>72n</b> R <sup>1</sup> =Et, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =H	73%
<b>69k</b> R <sup>1</sup> =n-Pr, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =H	<b>72o</b> R <sup>1</sup> =n-Pr, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =H	32%
<b>69l</b> R <sup>1</sup> =n-Bu, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =H	<b>72p</b> R <sup>1</sup> =n-Bu, R <sup>2</sup> =Br, R <sup>3</sup> =H	55%

**Рис. 1.29** Конденсация изатинов с ацетоуксусным эфиром в спирооксиндолпираны

Наличие электроноакцепторного заместителя в индольном кольце благотворно влияет на выход реакции (в случае NO<sub>2</sub> **72h** производного - выход 95 %), а электронодонорного негативно (18 % в случае **72b**, 39 % в случае **72c**).

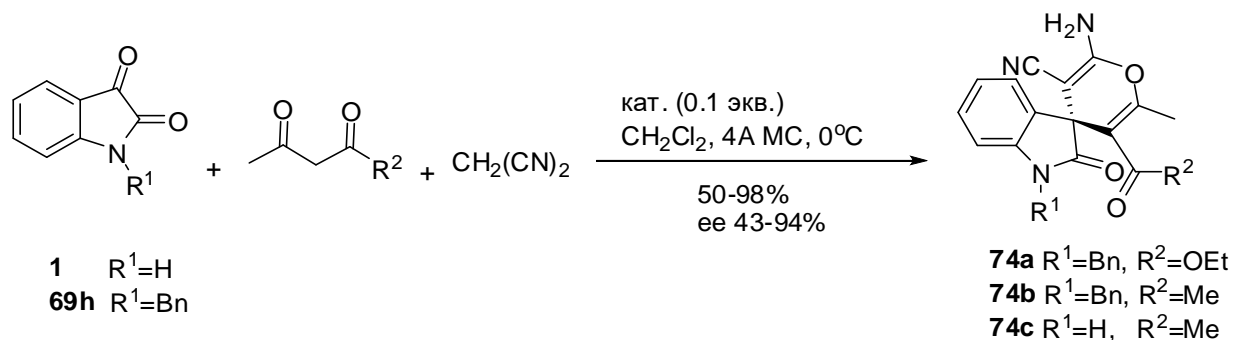
При замене ацетоуксусного эфира на бензоилуксусный эфир, выход спирооксиндолов уменьшается по сравнению с теми же производными на ацетоуксусном эфире (56 %, 67 %, 54 % против 66 %, 95 %, 72 % для 5-Br, NO<sub>2</sub> и *N*-бензильного производного соответственно). Время реакции сокращается в ряду соединений **73c**→**73b**→**73a** от 6 часов до 2 часов и 30 мин, соответственно. Использование 4-хлорацетоуксусного эфира приводит к сокращению времени реакции и увеличению выхода продукта **73d** до 86 % (Рис. 1.30).



**Рис. 1.30** Конденсация изатинов, малононитрила и  $\beta$ -дикарбонильных соединений в спирооксиндолпираны

Синтез диастереомерных спирооксиндолпиранов **73e,f** реализован на основе эфиров ацетоуксусной кислоты с фрагментом производных терпенов.

Не было зарегистрировано заметной разницы в каталитической активности цинхонидина и цинхонина в реакции *N*-бензилизатина **69h** с ацетоуксусным эфиром и малононитрилом (Рис. 1.31). Относительно небольшое увеличение энантиобогащения наблюдалось при использовании в качестве катализатора бревиколлина. Во всех случаях продукт **74a** был получен с высокими выходами.

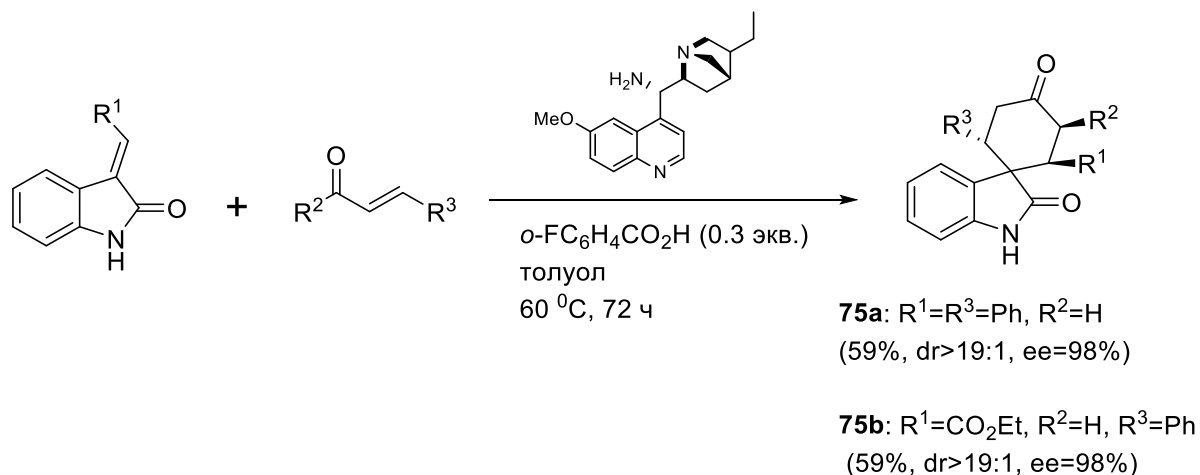


**Рис. 1.31** Асимметрический синтез спиро[оксиндолпиранов]

Замена ацетоуксусного эфира на ацетилацетон в реакции *N*-бензилизатина **69h** с малононитрилом не привела к снижению выхода продукта реакции **74a**, тогда как энантиоселективность повысилась в случае цинхонина и цинхонидина, соответственно. В

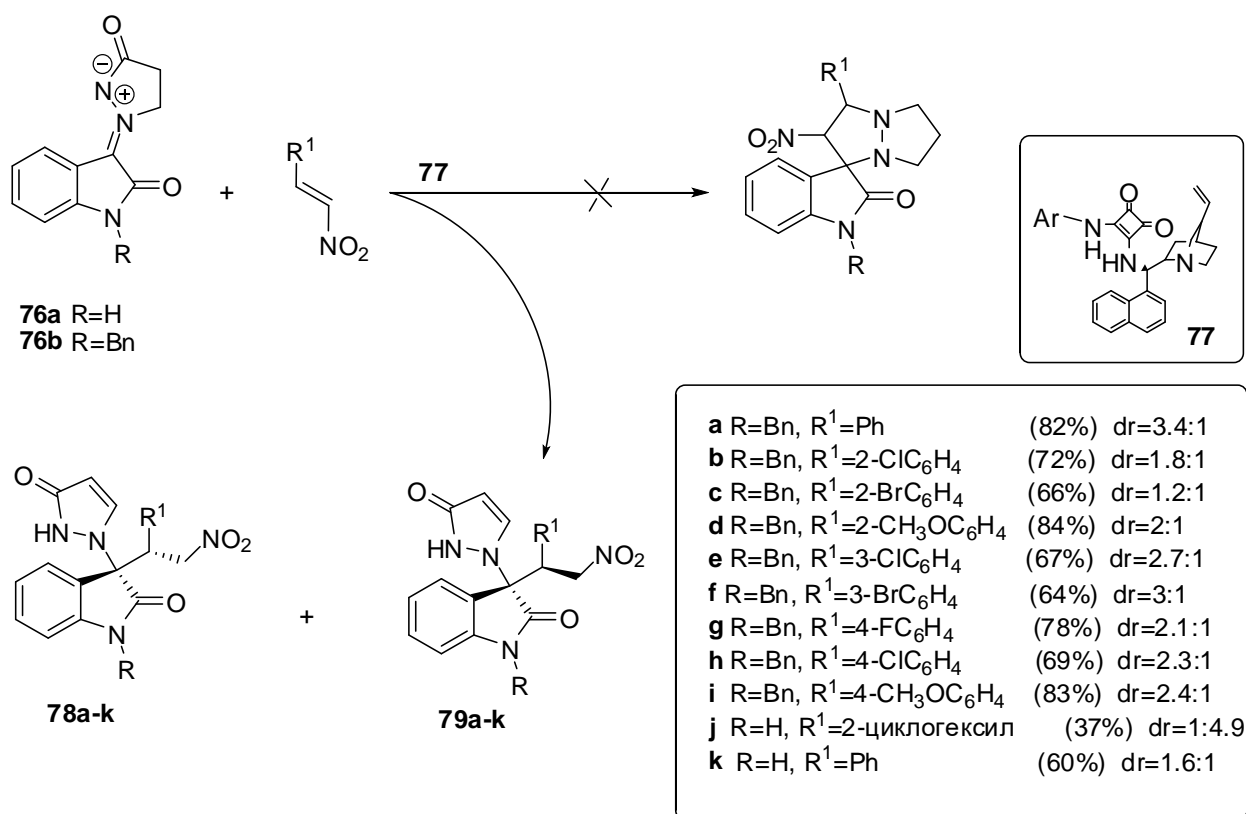
обсуждаемой модели реакции энантиочистота 43% продукта **74a** при общем выходе 50% была достигнута при катализе бревиколлином. Также протестировано влияние алкалоидов на протекание гетероциклизации изатина **1**, малононитрила и ацетилацетона. Во всех трех случаях был получен продукт **74b** с хорошими выходами (60-67%). В случае цинхонидина и цинхонина энантиоселективность не превысила 22%, тогда как при использовании бревиколлина она составила 94%.

Авторами [73] открыта каскадная двустадийная реакция и синтезированы новые спиросоединения. С участием модифицированного хинона в качестве катализатора образуется по реакции Михаэля аддукт, который далее претерпевает внутримолекулярное присоединение по Михаэлю. В реакции с участием винилкетона и 3-метиленоксиндола был получен продукт **75a,b** (Рис. 1.32) с высокой энантио- и диастереоселективностью.



**Рис. 1.32** Реакция каскадного двустадийного присоединения по Михаэлю

Основываясь на литературных данных, что для построения спирооксиндольной системы могут выступить методы диполярного циклоприсоединения [74-93], исследовалась катализируемая основными катализаторами реакция между азометинимидом **76a,b** и  $\beta$ -нитростиролами [94] (Рис. 1.33), наибольший выход получался с участием трибутиламина в качестве катализатора в среде диметилацетамида.



**Рис. 1.33** Нестандартное присоединение по Михаэлю азометинилидов

Вместо 1,3-диполярного циклоприсоединения прошло присоединение по Михаэлю с образованием аддуктов **78a-k** и **79a-k**, т.е. синтоны **76a,b** выступили в роли доноров, а не акцепторов. Катализатор **77** направлял реакцию в сторону образования диастереомерных оксиндолов **78k** и **79k** с выходами 53 и 59%, соответственно, при умеренной энантиоселективности (20% ee).

Известный принцип домино прочно утвердился в качестве одного из инструментов современного органического синтеза для создания библиотек молекул с целью открытия новых терапевтических средств. Авторы [95] исследовали возможность синтеза диспирооксиндолов на основе *N*-замещенных изатинов **41e**, **66f**, **66g**, **80a**, **80b**, **80c** (Рис. 1.34). В данной реакции  $\alpha$ -оксокетены выступают в качестве диполярофила.

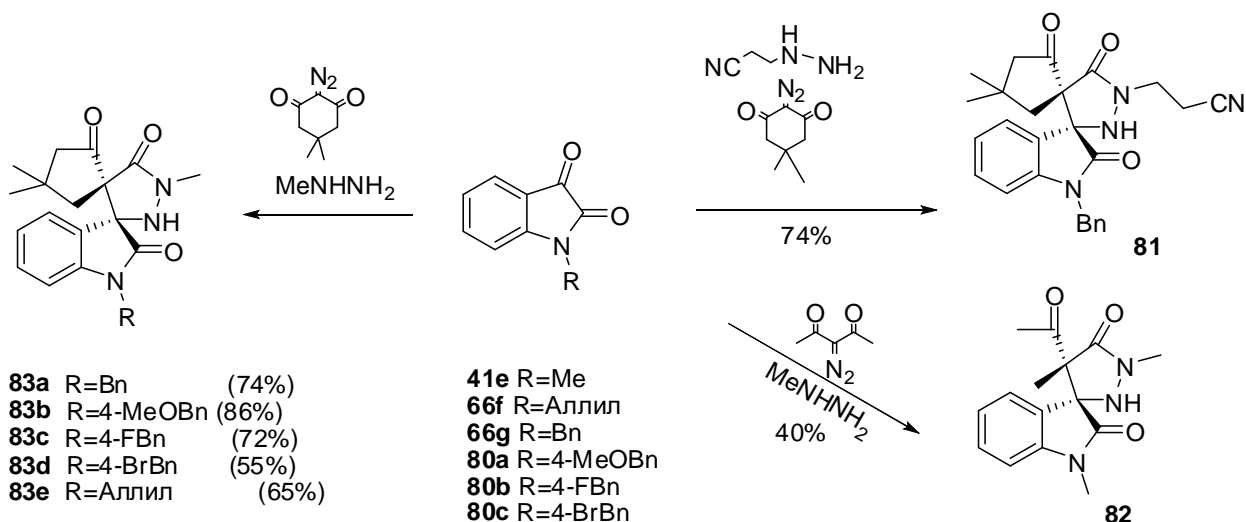


Рис. 1.34 1,3-дипольное циклоприсоединение  $\alpha$ -оксокетенов к изатину

В условиях микроволнового облучения при  $140^{\circ}\text{C}$  в соотношении 1:1:2 *N*-метилизатин **41e**, метилгидразин и 3-дiazопентан-2,4-дион в течение 15 минут образовался продукт **82**. Замена 3-дiazопентан-2,4-диона на diaзодимедон привела к повышению выхода конечных продуктов **83a-83e** до 55-86%. При получении пропанонитрилзамещенного гомолога **81** использовали 3-гидразинилпропанонитрил в сочетании с diaзодимедоном и изатином **66g**.

Реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения к реакционноспособному аддукту изатинов **41e**, **66f**, **66g**, **84a**, **84b**, **84c**, **84d**, **84e**, **84f**, **84g**, **84h** с 2,2,2-трифторэтанамином описана другой группой исследователей [96] (Рис. 1.35).

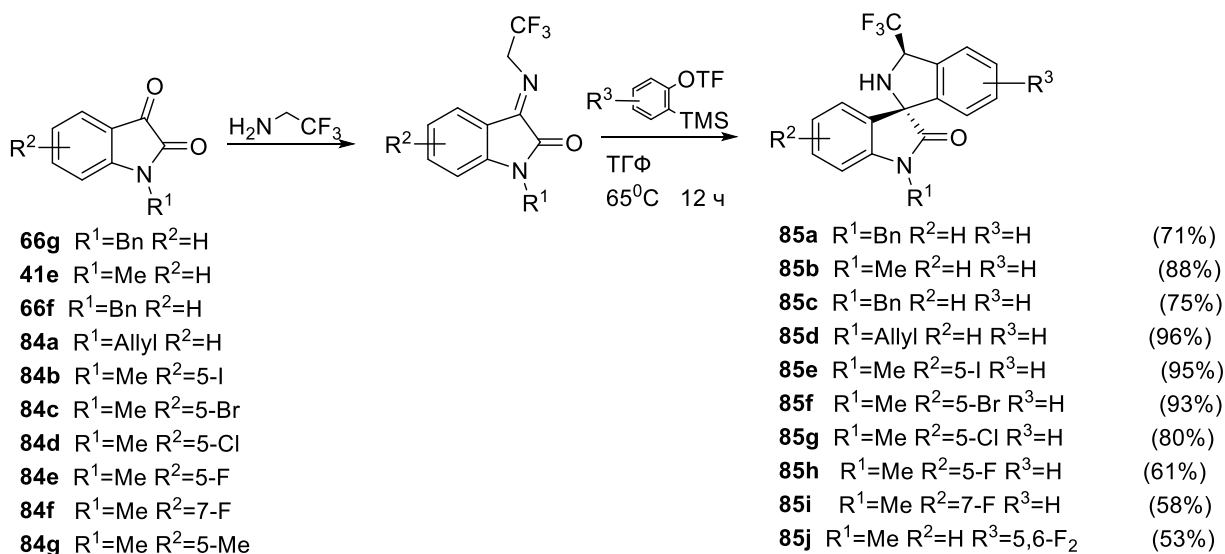
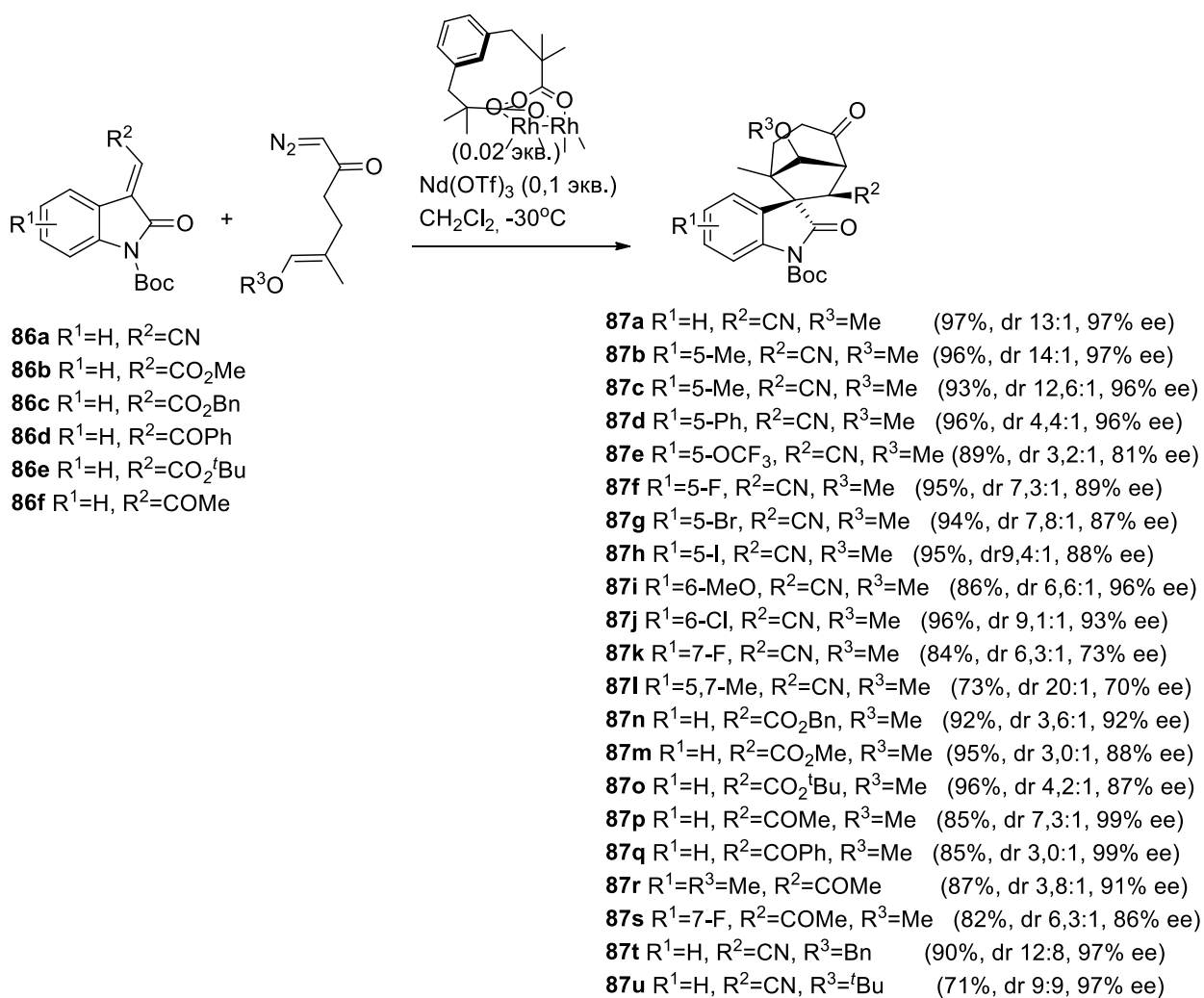


Рис. 1.35 Реакция азометинилидов с 2,2,2-трифторэтанаминами

Первоначально реакцию пытались провести в среде MeCN с использованием CsF, в качестве катализатора, но желаемый продукт **85a** не был получен. Наилучший выход (88%) был получен с использованием TBAF в ТГФ после 12 часового нагрева реакционной смеси. Аналогичным образом синтезирована серия спирооксиндолов **85b-85n** с трифторметановой группой в молекуле.

Исследовано энантиоселективное взаимодействие *E*-оксиминодиазокетонов с оксиндолами **86a-f** катализируемое Ru(II) комплексом (Рис. 1.36) [97].

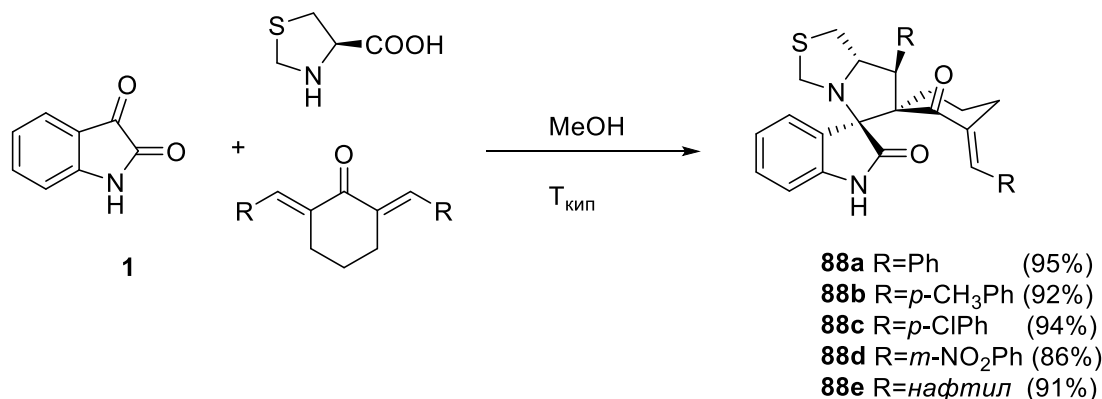


**Рис. 1.36** Энантиоселективная реакция *E*-оксиминодиазокетонов с оксиндолами

Реакция начинается с образованием азометинового ильда, который вовлекается в 1,3-диполярное циклоприсоединение с образованием соединений **87a-87u** имеющих

8-азобцикло[3.2.1]октановый фрагмент, характерный для алкалоидов тропанового ряда и биологически активных веществ [98]

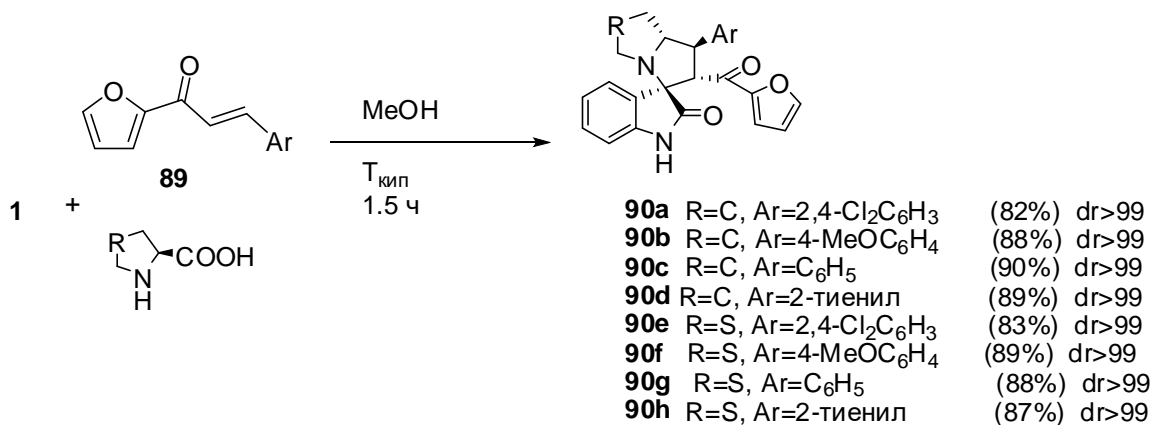
Соединения **88a-e** (Рис. 1.37), полученные по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинида (из изатина **1** и тиазолидинкарбоновой кислоты) с еноном, имеющим сходство с куркумином, были протестированы на противораковую активность [99].



**Рис. 1.37** Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с получением веществ

Спирооксиндолы **88a-d** проявили цитотоксичность против раковых клеточных линий MCF-7 груди IC<sub>50</sub> 27-50 мкМ, K562-лейкемии 16-38 мкМ, за исключением **88e**.

Пример стереоселективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения изатина **1**,  $\alpha$ -аминокислот и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов **89** с образованием веществ **90a-h** (Рис. 1.38), описан в работе [100].

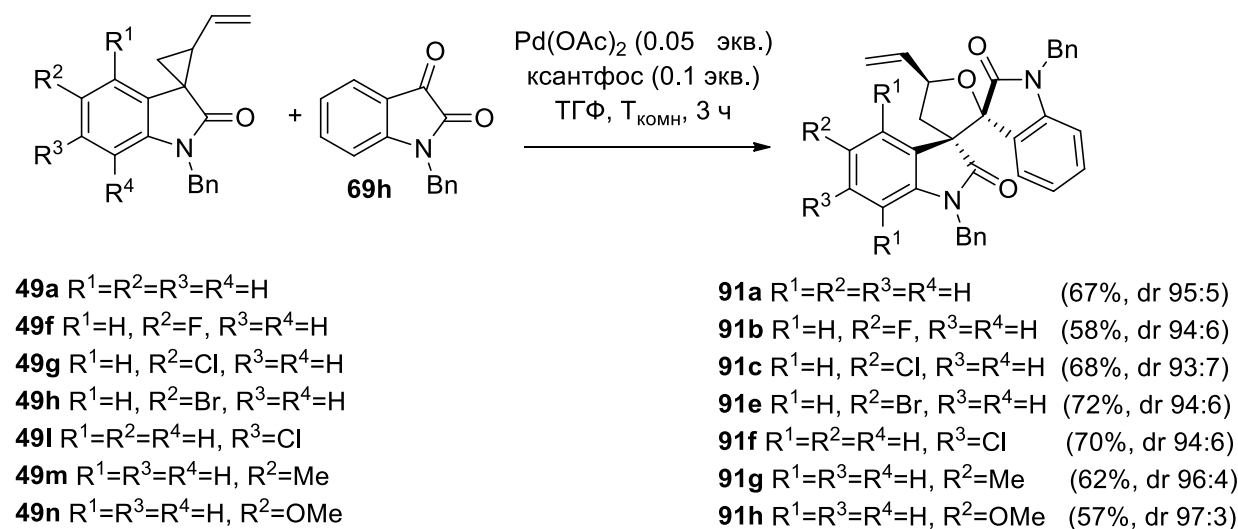


**Рис. 1.38** Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения изатина,  $\alpha$ -аминокислот и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов



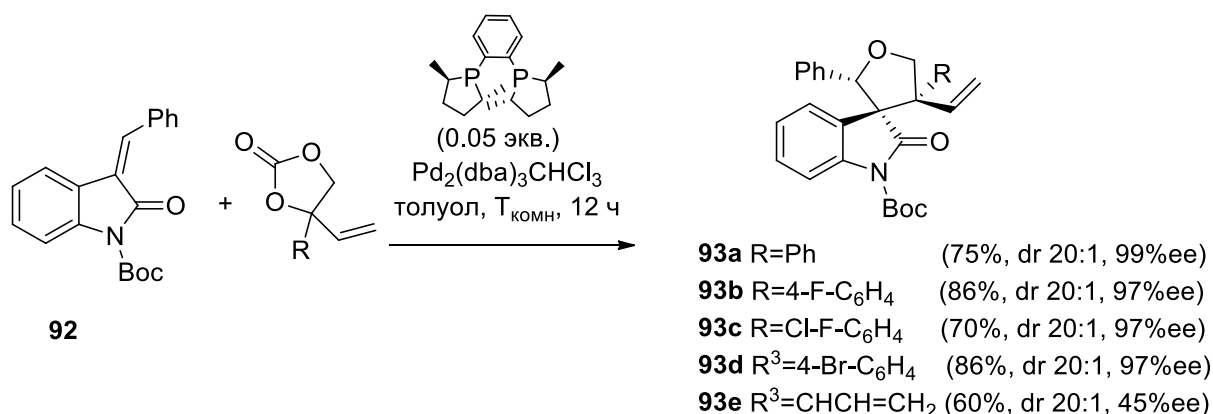
Молекулярное моделирование показало, что вещество **90c** имеет сильное взаимодействие с активными центрами ланостериндеметилазы, дигидрофолатредуктазы и топоизомеразы II.

Реакция взаимодействия аллилспирооксиндолов **49a**, **49f**, **49g**, **49h**, **49l**, **49m**, **49n** с *N*-бензилизатином катализируемая палладиевым катализатором (Рис. 1.39) проходит с образованием бис-спирооксиндолов **91a-h** [101].



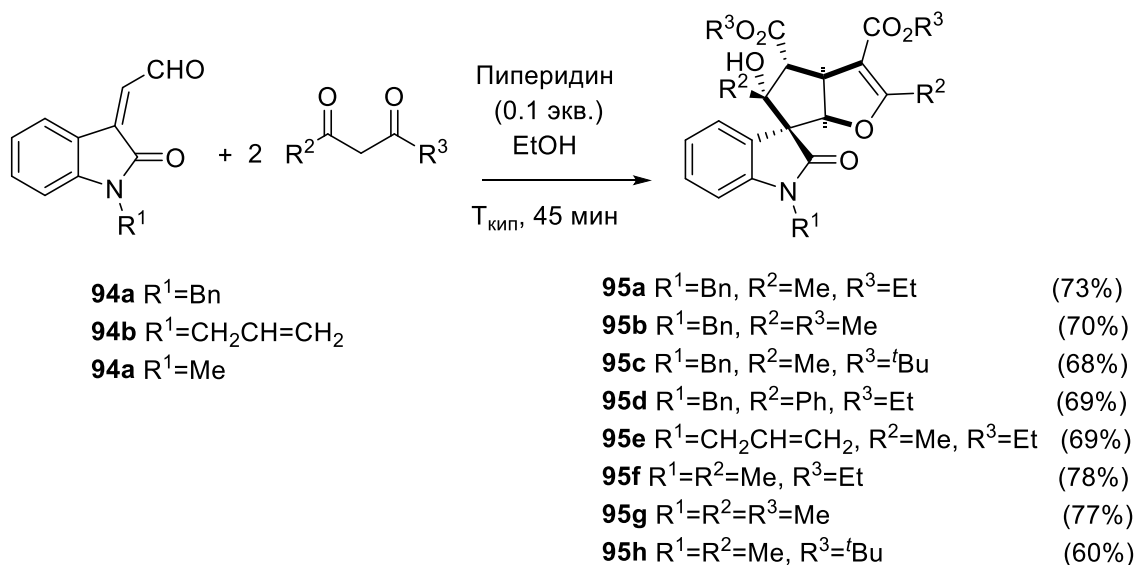
**Рис. 1.39** Расширение спиропропанового цикла в спиротетрагидрофурановый

Сообщалось [102], что оксиндол **92** в комбинации с винилэтиленкарбонатами может быть использован для асимметрического построения винилфункционализированных спирооксиндолов **93a-e** (Рис. 1.40).



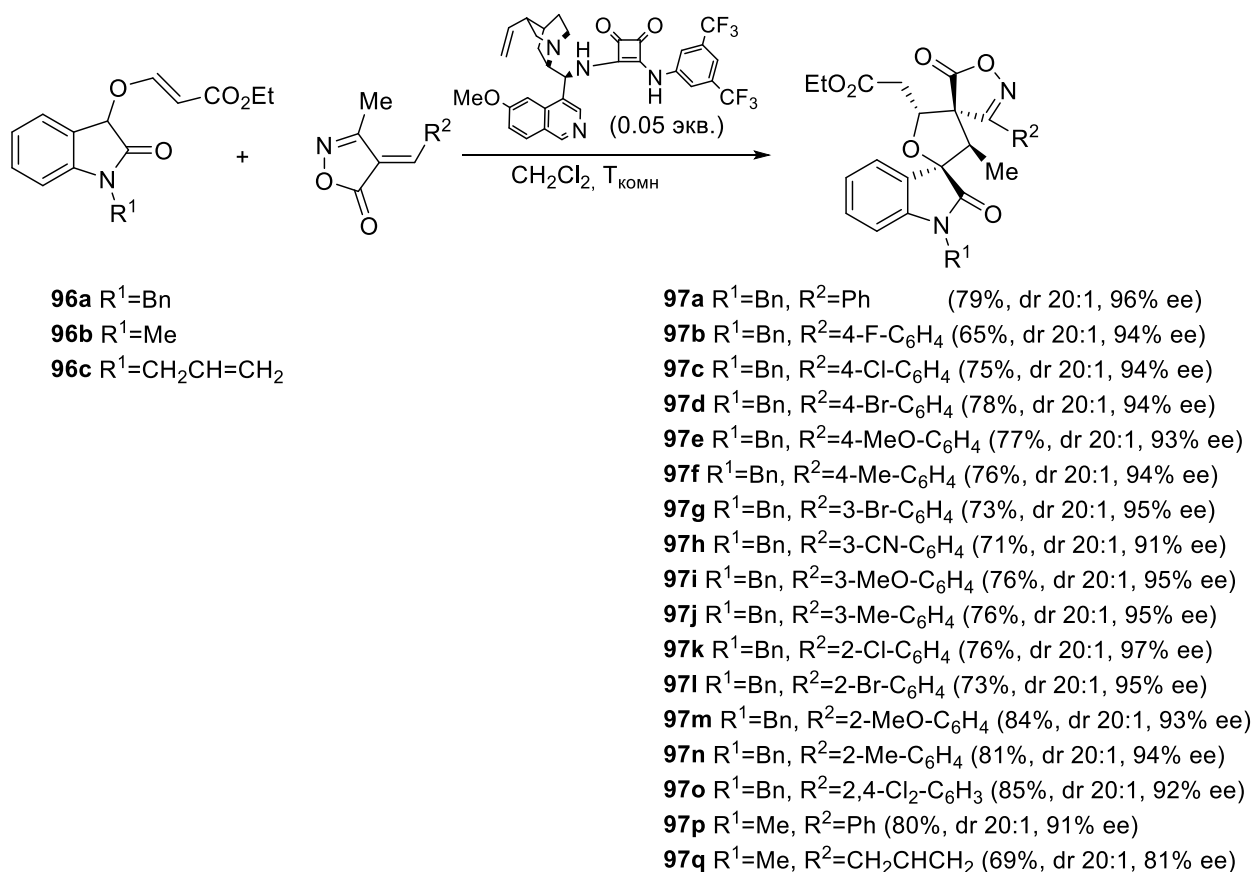
**Рис. 1.40** Асимметрический синтез винилфункционализированных спирооксиндолов

С другой стороны показано [103], что вовлечение в реакцию оксиндолов **94a-c** с двумя эквивалентами 1,3-карбонильных соединений приводит к диастереоселективному синтезу оксиндолов с пятью хиральными центрами в молекулах **95a-h** (Рис. 1.41).



**Рис. 1.41** Схема трехкомпонентной [2+2+1] реакции циклоприсоединения енонов с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями

Авторы работы [104], полагают, что высоко энантиоселективное [3+2]-присоединение оксоакрилатоксиндолов **96a-c** к изоксазол-5-(4H)-онам (Рис. 1.42) проходит через органокатализируемое присоединение по реакции Михаэля.



**Рис. 1.42 [3+2]-циклоприсоединение оксоакрилатоксиндолов к изоксазол-5-(4H)-онам**

Общий выход и энантиоселективность образования спирооксиндолов **97a-q** практически не зависела от природы заместителей в исходных реагентах (71-81%, 97% ee) при диастереоселективности  $\geq 20:1$ .

#### 1.4. Выводы по главе 1

Анализ научной литературы по данной теме показал следующее:

- 1) перспективным направлением исследований является разработка эффективных синтетических схем регио- и стереоселективного получения оптически активных спирооксиндолов, а также оценка взаимосвязи «структура-свойство».
- 2) отсутствуют данные по синтезу гликозидированных оксиндол-1,3,4-тиодиазолинов в оптически активной форме.
- 3) примеры органо-катализируемых синтезов спирооксиндолов при использовании алкалоидов малочисленны.

- 4) при трансформациях производных аддуктов изатинов с ацетоном не известен метод синтеза симметричных и несимметричных оксиндолов, в том числе в асимметрическом варианте.

Разработка эффективных путей синтеза неописанных ранее оптически активных оксиндолов на основе доступных изатинов послужила основанием для предпринятого исследования, результаты которого изложены в последующих главах.

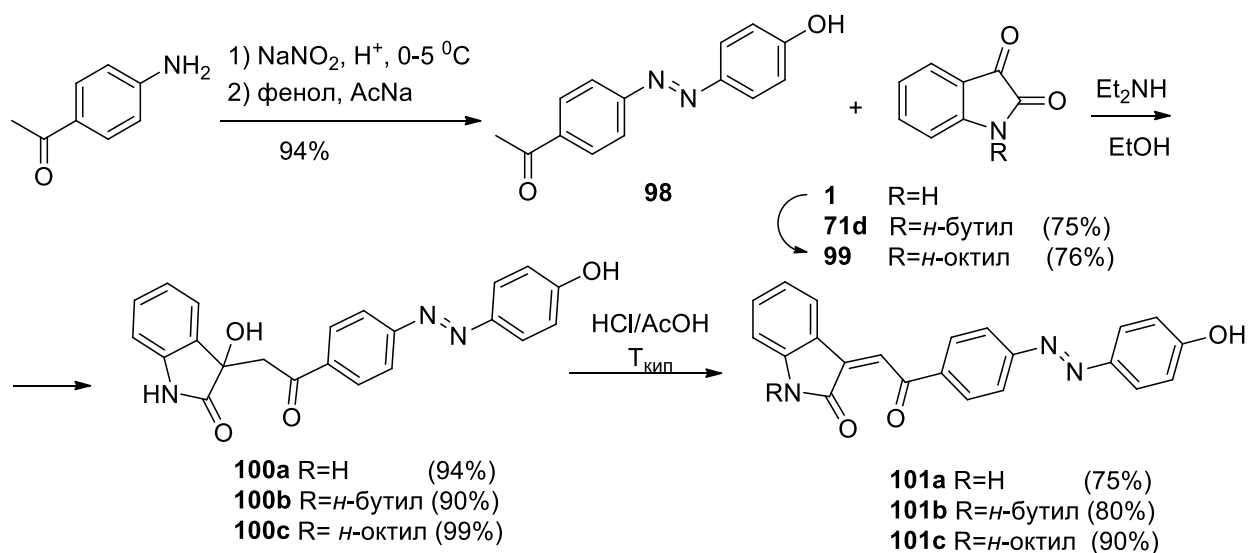
## 2. СИНТЕЗ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-ОКСИНДОЛОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

### 2.1 Синтез оксиндолпирролов

Медицинская химия последних десятилетий накопила целый ряд примеров разработки гибридов природных веществ с гетероциклическими фрагментами, позволивших усилить нативную биологическую активность. Изучение химических и стереохимических особенностей полифункционализированных оксиндолов, их физико-химических свойств и закономерностей 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.

Азобензолы привлекли большое внимание 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 [105]. 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 азобензолов и излучения определенной длины волны [106].

В рамках данного исследования установлено, что диазотирование 4-аминоацетофенона с последующей обработкой реакционной смеси фенолом (Рис. 2.1) привела к производному азобензола **98** [107-110].

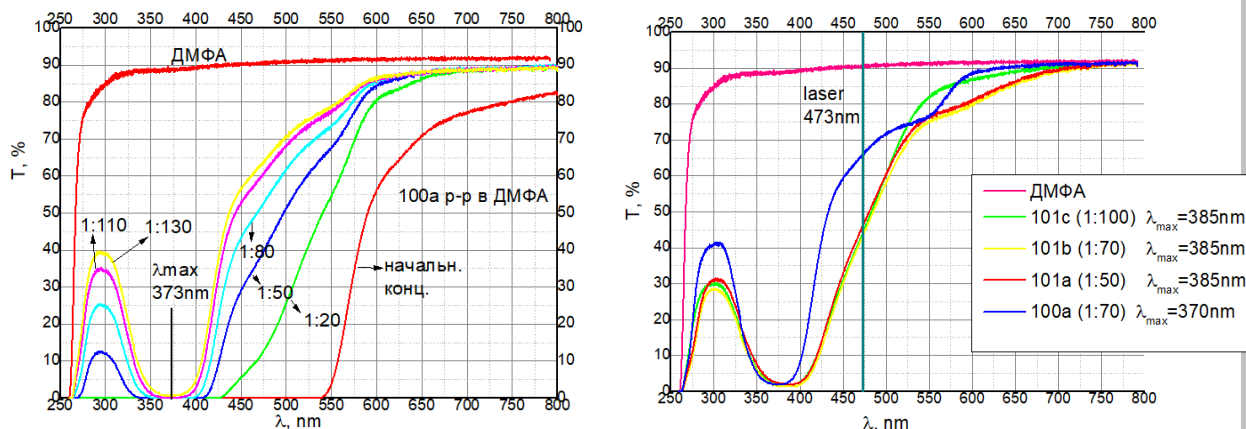


**Рис. 2.1** Схема получения аддуктов азобензола с изатинами

Нами показано, что выдерживание при комнатной температуре эквимольных количеств изатина **1** с азобензолом **98** в присутствии 10 моль%  $\text{Et}_2\text{NH}$  в 96% этаноле, способствует образованию альдоля **100a**. В ИК-спектре вещества **100a** наблюдаются полосы поглощения кето- ( $1690\text{ см}^{-1}$ ), амидной ( $1670\text{ см}^{-1}$ ) гидроксильной ( $3270-3350\text{ см}^{-1}$ ), азо- ( $1670\text{ см}^{-1}$ ) и фенольной ( $1670\text{ см}^{-1}$ ) групп.

Кипячение спирта **100a** в смеси  $\text{HCl/AcOH}$  проходит с отщеплением воды и образованием енона **101a**, ЯМР  $^1\text{H}$  спектр которого содержит характерные сигналы амидной группы при 10.83 м.д. и винильного протона при 7.75 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в области слабого и среднего поля наблюдаются восемнадцать сигналов атомов углерода, четыре из которых в области ароматики удвоены, один сигнал при 191 м.д. принадлежит кетогруппе, тогда как 168.7 м.д. соответствует амидной группе во фрагменте оксиндола.

Проведено алкилирование изатина **1** бромистым бутилом и йодистым октилом в системе  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$  с образованием продуктов **71d** и **99**, которые наряду с изатином **1** были вовлечены в реакцию с азобензолом **98**. Аддукты **100a-c** после дегидратации дали вещества **101a-c**. С целью выявления длины волны светочувствительности азобензолов зарегистрированы спектры пропускания растворов веществ в  $\text{DMF}$  в области 260-800 нм (Рис. 2.2).



А- Спектры пропускания раствора вещества **101a** при разных концентрациях

Б- Спектры пропускания растворов веществ **100a, 101a-c**

**Рис. 2.2** Спектры пропускания растворов веществ

Установлено, что максимум полосы поглощения перемещается в сторону длинноволновой области после дегидратации молекул **101a-b**. Алкильный радикал при атоме азота не влияет на положение максимума пика поглощения, но по мере увеличения длины цепи алкильного радикала в ряду веществ **101a** → **101b** → **101c** интенсивность поглощения уменьшается.

Следующий этап наших исследований включал поиск путей гибридизации молекулы азобензола с образованием пиррольного фрагмента. Следует отметить, особое место пирролов в ряду азотистых гетероциклов, 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 биологической активности

К началу наших исследований данные по синтезу функционализированных сесквитерпенами 2,3-дигидро-1*H*-3-индолил-5-арил-1*H*-3-пирролкарбоксилатов отсутствовали. Синтетический метод построения такого рода оксиндолов может включать конденсацию енонов **101a-c**, ацетата аммония с оптически активным ацетоацетатом **105** с *цис*-сочлененным декалиновым фрагментом, который входит в состав ряда природных веществ, содержащихся в морских организмах, например ауреол, который был ранее синтезирован из дитерпеноида склареола [111]. Ауреол проявляет селективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека, включая рак легкого A549 и клетки аденокарциномы толстой кишки HT-29, обладает активностью

против вируса гриппа А [112]. Хотя в этой области достигнут очевидный прогресс, химия аналогично построенных веществ с активностью против ВИЧ остается малоизученной областью [113, 114] в том числе на основе оптически активного склареола, что открывает перспективу синтеза новых биологически активных соединений [115].

Синтез оптически активного ацетоацетата **105** (Рис. 2.3) включал первоначальное восстановление лактона **102** до диола **103a**, который под действием смеси уксусного ангидрида с *N,N*-диметиламинопиридином в пиридине перевели в эфир **103b**. Взаимодействие вещества **103b** с эфиром трехфтористого бора сопровождается стереоспецифичной перегруппировкой с образованием продукта **104a**. При обработке эфира **104a** KOH/MeOH протекает гидролиз с образованием спирта **104b**. Установлено, что выдерживание при комнатной температуре в растворе бензола эквимольной смеси спирта **104b** с дикетеном в присутствии каталитического количества пиридина способствует образованию ацетилацетата **105**.

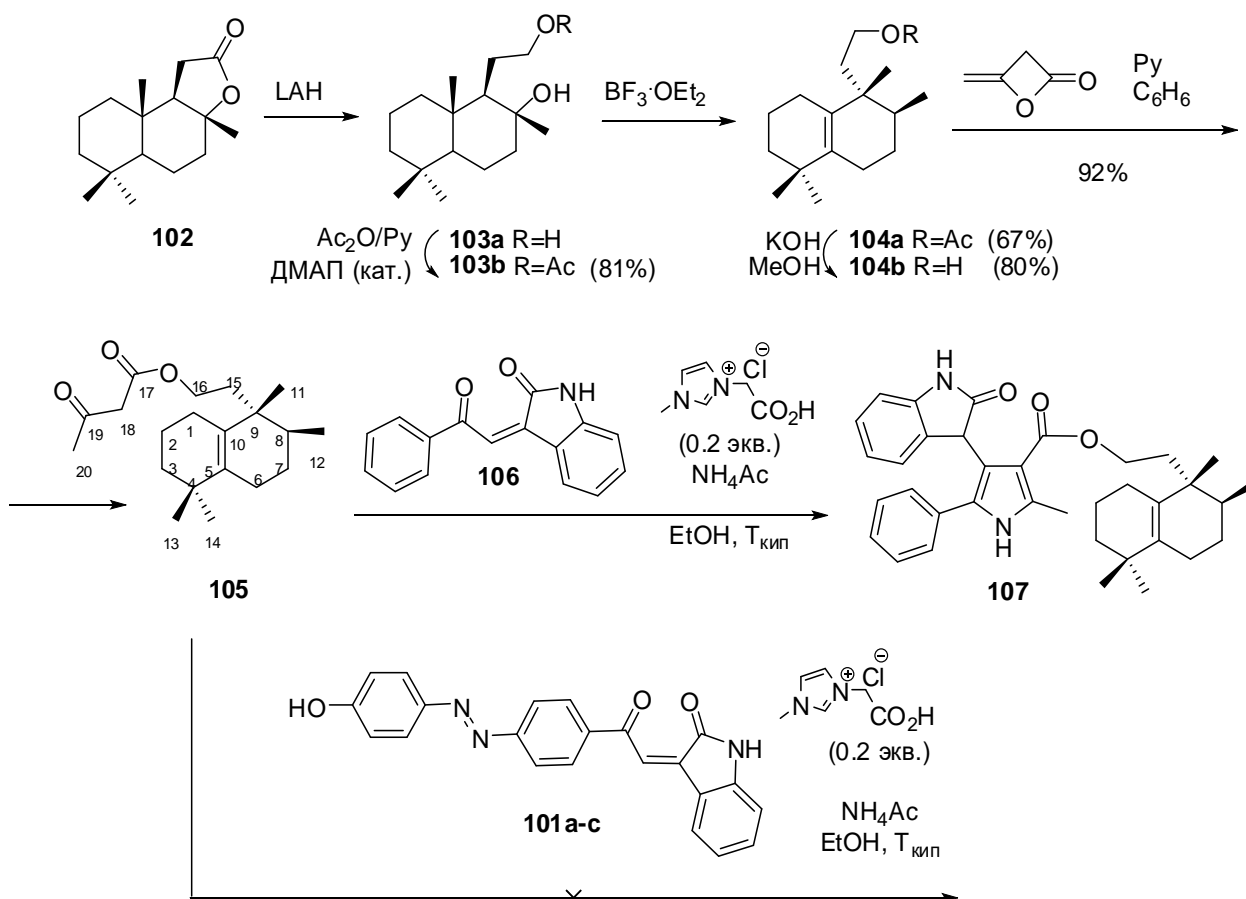


Рис. 2.3 Схема синтеза 3-пирролфункционализированных оксиндолов



Мы предположили, что образование пирролкарбоксилата будет включать первоначальное взаимодействие енонов с карбоксифункционализированным катализатором через промежуточное вещество, которое далее будет вступать в реакцию с енольной формой ацетоуксусного эфира и формированием переходного комплекса, взаимодействие которого с аммиаком будет сопровождаться образованием тетрагидропиррола. На финальной стадии будет происходить взаимодействие последнего с карбоксильной группой катализатора, приводящее к элиминированию двух молекул воды и образованию пирролкарбоксилата.

Установлено, что при взаимодействии енонов **101a-c**, ацетата аммония с ацетилацетатом **105** в присутствии карбоксифункционализированной ионной жидкости не образуются целевые пирролы. Замена енонов **101a-c** на вещество **106** привела к образованию нового продукта **107**, в ИК-спектре которого есть полосы поглощения характерные для сложного эфира, амида и пиррола. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  исследованного образца все пики удвоены, что указывает на то, что продукт представляет собой смесь двух диастереомеров. В спектре резонируют синглеты четырех метильных групп (0.72 м.д., 0.73 м.д., 0.91 м.д., 0.93 м.д., 0.94 м.д., 0.94 м.д., 2.44 м.д.), дублет метильной группы  $\text{CH-Me}$  в области  $\delta_{\text{H}}$  0.77-0.81 м.д., протон амина представлен пиком  $\delta_{\text{H}}$  11.63 м.д., сигналы протонов обоих диастереомеров амидного азота различаются и имеют значения  $\delta_{\text{H}}$  11.36 м.д.,  $\delta_{\text{H}}$  11.40 м.д., благодаря чему соотношение между диастереомерами определяется как 1: 1. Синглеты водородов метиленовых групп в оксиндольном фрагменте имеют значения  $\delta_{\text{H}}$  4.57 м.д., тогда как сигналы ароматических и метиленовых протонов перекрываются. В то же время в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствует только один набор сигналов, что объясняется тем фактом, что оптически активные фрагменты молекулы расположены далеко друг от друга, взаимодействие между ними слабое, а разрешение спектра углерода низкое. В спектре  $^{13}\text{C}$  присутствуют сигналы тридцати четырех атомов углерода из которых два сигнала  $\delta_{\text{C}}$  128.3 м.д. и  $\delta_{\text{C}}$  129.3 м.д. сдвоены, что указывает на наличие фенольного фрагмента. В области слабого поля присутствуют углеродные сигналы карбоксильной и амидной групп  $\delta_{\text{C}}$  164.6 м.д. и 178.8 м.д. соответственно, а карбонильная группа исходного ацетилацетата отсутствует. Полоса средней интенсивности в ИК-спектре при  $1606.1\text{ см}^{-1}$  и узкие полосы при  $762.7\text{ см}^{-1}$ ,  $746.6\text{ см}^{-1}$ ,  $732.3\text{ см}^{-1}$  относятся к ароматической группе, полоса поглощения высокой интенсивности  $1664.5\text{ см}^{-1}$  указывает на наличие алифатических связей, а полосы

валентных колебаний  $2962.5\text{ см}^{-1}$ ,  $2923.3\text{ см}^{-1}$ ,  $2876.6\text{ см}^{-1}$  указывают на присутствие алифатических и ароматических связей. Интенсивная полоса  $1696.8\text{ см}^{-1}$  относится к сложноэфирной группе. Эти данные в сочетании с результатами элементного анализа указывают на структуру **107**.

Известно свойство производных циклопентилового эфира лейцина **108** 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 с фрагментом лейцина внутри клетки.

На основании вышесказанного, реализован синтез аналогично построенного оксиндола **109** (Рис. 2.4) конденсацией енона **106**, ацетоуксусного эфира и циклопентилового эфира лейцина **108**.

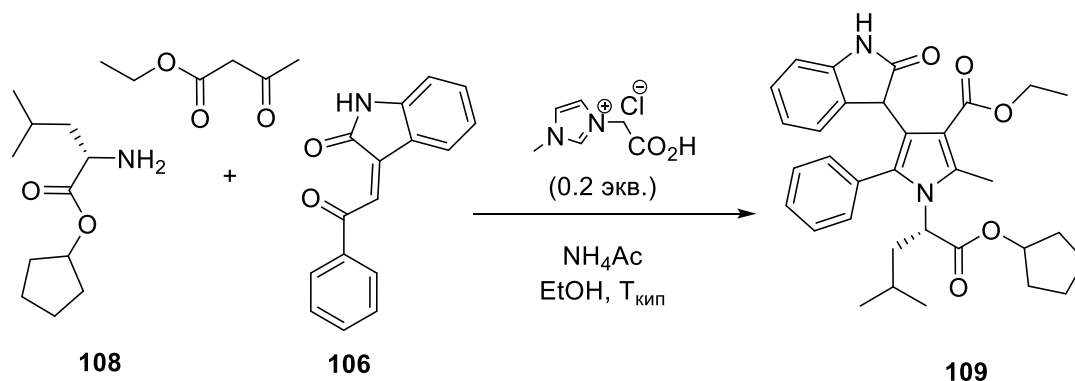


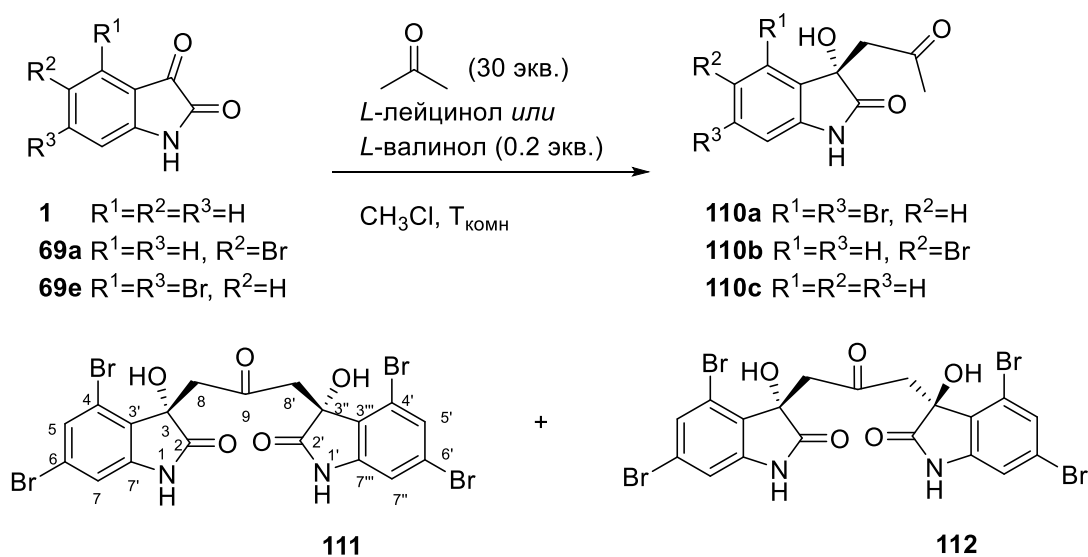
Рис. 2.4 Схема синтеза вещества **109**

Следует отметить, что методом ЯМР-спектроскопии установлена таутомерия продуктов **107** и **109** в растворах, т.е. они ведут себя как лактим, либо как лактам, что в итоге не позволило разделить диастереомеры.

## 2.2 Синтез 3-гидрокси-2-оксиндолов

3-Замещенные 3-гидрокси-2-оксиндолы достаточно широко представлены среди биологически активных веществ [116,117]. Для конволутамина А **110a**, у которого 4,6-дибром-3-гидроксиоксиндольный структурный фрагмент при С-3 углеродном атоме связан с 2-оксопропильным заместителем, установлена не только противоопухолевая активность [118,119], но и обезболивающее действие в сравнении с его аналогами **110b** и **110c** [120]. Структурная гибридизация является одним из методов построения потенциальных лекарственных препаратов, содержащих фрагменты известных биологически активных веществ [121].

Эта часть исследований посвящена синтезу гибридных молекул на основе оксиндолов **110а-с** (Рис. 2.5), у которых 3-гидрокси-2-оксиндольный фрагмент связан через 2-оксипропильный линкер [122,123,124].



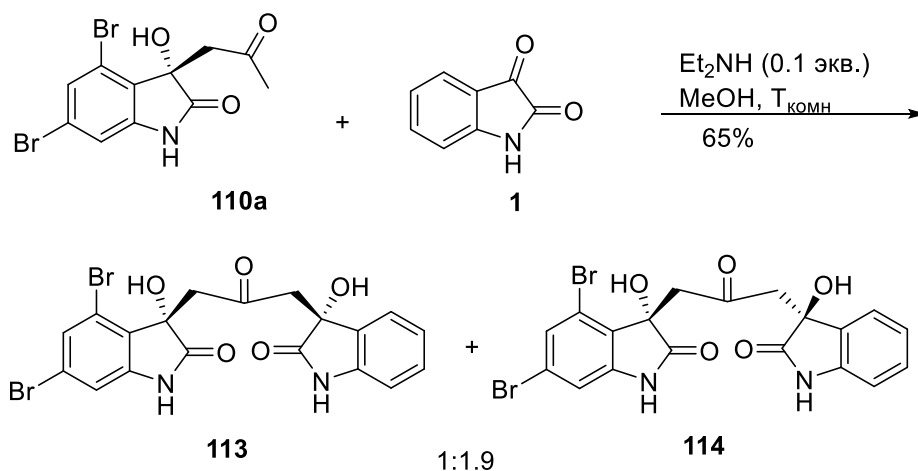
**Рис. 2.5** Реакция кросс-альдольной конденсации изатинов с ацетоном

Известные методы синтеза (-)-конволутамина А **110а** включают катализируемое *L*-лейцинолом взаимодействие 4,6-дибромизатина **69е** с ацетоном [125, 126,127]. Нами установлено, что в описанных условиях [124], образуется смесь трех веществ, которые удалось выделить хроматографически на колонке с  $Al_2O_3$ . Наименее полярным из них оказался (-)-конволутамин А **110а** (выход 80%). Вторым по полярности продуктом, вымытым с колонки, было кристаллическое вещество, в ИК-спектре которого присутствуют характерные полосы гидроксильной, амидной и кетогрупп, тогда как в спектрах ЯМР не наблюдаются сигналы метильной группы. Исследованный продукт не вызывал вращения плоскости поляризации проходящего через него плоскополяризованного света, что в сочетании с данными элементного анализа указывало на структуру **111** при выходе 1.6%.

Самым полярным продуктом оказался кристаллический продукт **112** (выход 0.6%), отличительной чертой ЯМР  $^{13}C$  спектра в сравнении с таковым для мезомера **111** является двойной набор сигналов углеродных атомов C-2, C-2', C-3, C-3', C-7, C-7'', C-7', C-7'''. Следует отметить, что использование двукратного избытка 4,6-дибромизатина **69е** в реакции с ацетоном не изменило выход и соотношение продуктов исследованной реакции.

Предполагая, что лимитирующим фактором образования продуктов кросс-альдольной конденсации является плохая растворимость аддукта **110a** в смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{H}_2\text{O}$ , последняя была заменена на  $\text{MeOH}$ . Выдерживание реакционной массы в новых условиях не привело к увеличению выхода продуктов, тогда как основной продукт **110a** образовался в виде рацемата, что согласуется с данными [127] о влиянии природы растворителя на энантиоселективность реакции. Не имело успеха использование в качестве катализаторов и других первичных аминов, таких как *L*-валинол, *L*-пролинол,  $\alpha$ -аминокислоты *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина. Далее были предприняты попытки использования в качестве катализатора хирального третичного аминспирта цинхонидина, в котором гидроксильная и аминогруппы находятся также у смежных атомов углерода, а основные свойства которого больше, нежели у первичных аминов, что могло бы позволить молекуле субстрата образовать стабилизированный карбанион в реакции альдольной конденсации. Однако, и в среде хлористого метилена, и в среде метанола наблюдалось образование лишь следовых количеств продуктов. Основности ДАБКО,  $\text{pK}_a$  которого равно 8.8, также было недостаточно для протекания реакции. Следующим этапом было использование в качестве катализатора аминов с большим значением  $\text{pK}_a$  – диэтиламина ( $\text{pK}_a = 10.62$ ) и пиперидина ( $\text{pK}_a = 11.22$ ). Следует обратить внимание, что в случае пиперидина в реакционной смеси образовывалось много побочных продуктов, тогда как при катализе диэтиламинол наблюдалось образование веществ **111** и **112** с выходами 40% и 37%, соответственно. Таким образом, нами было установлено, что в реакции получения бис-аддуктов наиболее оптимальным катализатором является диэтиламин.

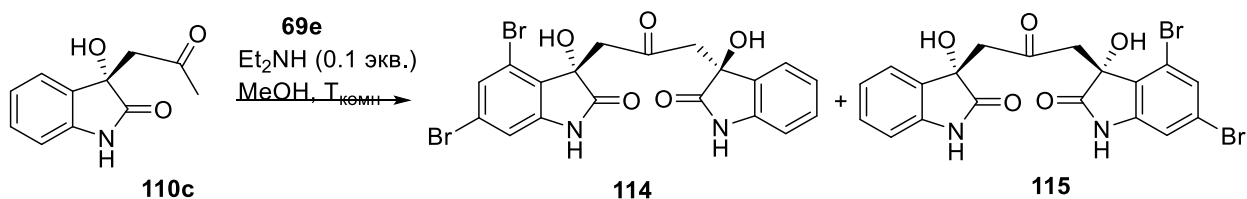
Следующим этапом исследований был синтез несимметричных производных (-)-конволутамина А **110a** связанных через 2-оксопропильный линкер (Рис. 2.6).



**Рис. 2.6** Реакция кросс-альдольной конденсации (-)-конволутамидина А с изатином

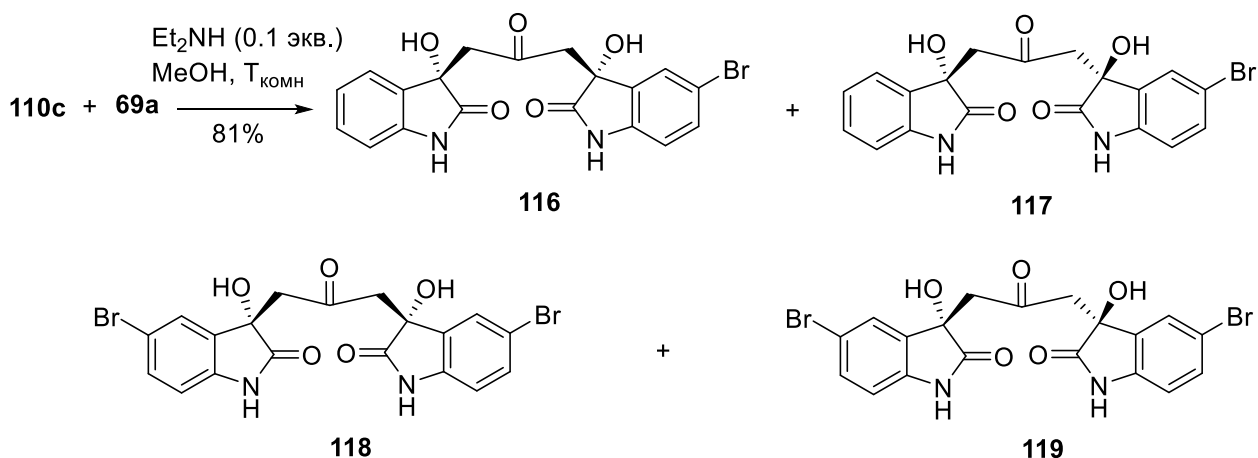
При взаимодействии **110a** с изатином **1** в метанольном растворе диэтиламина образовалась смесь диастереомеров **113** и **114** в соотношении 1:1.9 (общий выход 65%). Было обнаружено, что бис-аддукты **113** и **114** значительно устойчивей исходного вещества **110a**, так например, при отгонке MeOH на водяной бане с нагревом моно-аддукт в значительной мере разрушается, в то время как бис-аддукт только слегка желтеет. Попытки очистки моно-аддуктов на силикагеле приводили к их полному разложению. В свою очередь бис-аддукты достаточно стабильны, и разделение образующихся продуктов можно проводить на силикагеле. Как показали дальнейшие исследования, это правило относится ко всей серии моно- и бис- аддуктов.

При замене вещества **110a** на (*S*)-3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-он **110c** в реакции с 4,6-дибромизатином **69e** так же было выделено вещество **114** (Рис. 2.7). Вторым продуктом, вымытым с колонки было вещество **115**, физические характеристики которого полностью совпали с приведенными для диола **113**, за исключением противоположного знака угла оптического вращения.



**Рис. 2.7** Встречный синтез бис-аддуктов **114,115**

В основе метода получения монобромзамещенных гомологов лежало взаимодействие вещества **110c** с 5-бромизатином **69a** (Рис. 2.8).

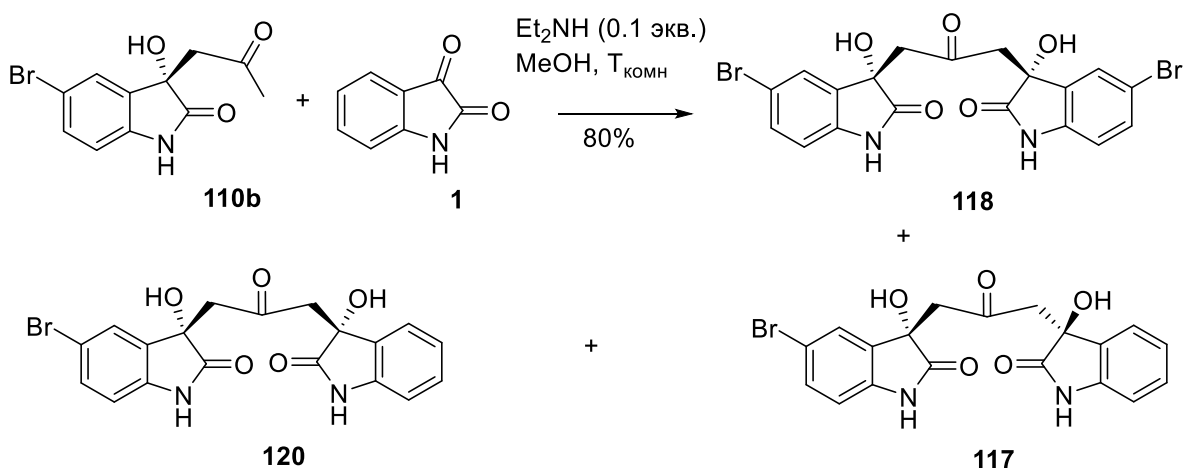


**Рис. 2.8 Синтез несимметричных бис-аддуктов 118,119**

Согласно данным анализов ТСХ и ВЭЖХ реакционной массы, в исследованном образце присутствовало четыре продукта реакции **116-119**, которые удалось выделить колоночной хроматографией.

Смесь оптически активных диастереомеров **116**, **117** выделена с общим выходом 78%, тогда как минорный продукт **118** не вызывал вращения плоскости поляризации проходящего через него плоскополяризованного света. В спектрах ЯМР, при отсутствии характеристического сигнала метильной группы, зарегистрированы 10 сигналов ЯМР  $^{13}\text{C}$ , что в сочетании с данными элементного анализа указывают на мезоформу **118**, выход которого составил 2%. Четвертый продукт **119**, строение которого вытекает из данных элементного анализа, а также ИК- и ЯМР-спектров выделен с выходом 1%. Таким образом, установлено, что в условиях реакции имела место ретро-реакция с последующим образованием симметричного и несимметричного продуктов кросс-альдольной конденсации.

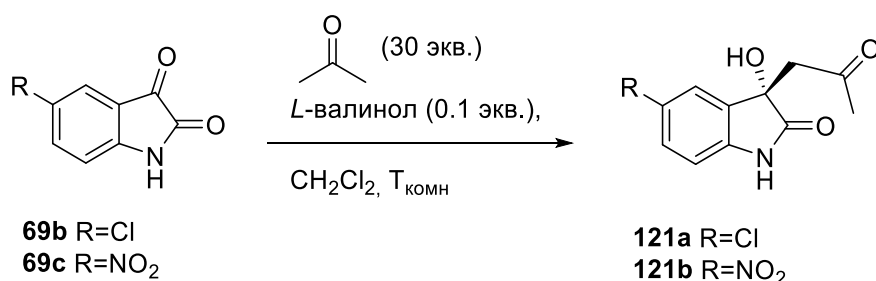
Альтернативным подходом к монобромзамещенным аналогам явилось взаимодействие (*S*)-5-бромо-3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-она **110b** с изатином.



**Рис. 2.9 Синтез несимметричных бис-аддуктов 117,120**

Пара стереоизомеров **120**, **117** (выход 43% и 35%, соответственно) была выделена из реакционной смеси вместе с симметричной молекулой **118** (выход 2%).

С целью расширения списка гибридных молекул, у которых 3-гидрокси-2-оксиндольный фрагмент связан через 2-оксопропильный линкер первоначально были синтезированы аддукты **121a** и **121b** исходя их 5-хлоризатина **69b** и 5-нитроизатина **69c**, соответственно (Рис. 2.10).



**Рис. 2.10 Асимметрический синтез аддуктов изатинов с ацетоном**

**Таблица 2.1 Условия реакции и выходы продуктов кросс-альдольной конденсации**

№.	Продукт	Растворитель	Катализатор	Время, дней	Выход, %	ee, %
1	<b>110a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>L</i> -валинол	1	81	99 ( <i>S</i> )
2	<b>110b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>L</i> -валинол	1	80	99 ( <i>S</i> )
3	<b>110c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>L</i> -валинол	2	80	98 ( <i>S</i> )
4	<b>121a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>L</i> -валинол	2	78	90 ( <i>S</i> )
5	<b>121b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>L</i> -валинол	7	79	99 ( <i>S</i> )

Вне зависимости от природы заместителей в исходных изатинах, выхода составляют 78-81% при энантиоселективности 90-99% (Таблица 2.1). Значительно большее время реакции для **121b** может быть связано с худшей растворимостью изатина **69c** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Энантиомерную чистоту для соединений проверяли с помощью ВЭЖХ на оптически активной колонке ChiralCel OD при элюировании смесью гексан:изопропанол (85:15).

Установлено, что взаимодействие 3-гидрокси-2-оксиндола **110c** с 5-Cl-изатином **69c** катализируемое  $\text{Et}_2\text{NH}$  ведет к образованию смеси веществ, очистка которой методом ПТСХ было выделено четыре фракции.

Первые два выделенных вещества, по данным элементного анализа имели по одному атому Cl в молекуле, а спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  каждого состоял из 19 сигналов атомов углерода. В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР неполярного диастереомера **122b** метиленовые группы резонируют при 3.39 м.д., 3.25 м.д., 2.97 м.д. и 2.85 м.д., а ароматические протоны при 7.23 (H-4) м.д., 7.18 (H-6) м.д., 7.15 (H-4') м.д., 7.14 (H-6') м.д., 6.86 (H-5') м.д., 6.72 (2H, перекр., H-7,7'') м.д. У полярного продукта **122a** метиленовые группы перекрываются при 3.30 м.д. в сочетании с сигналами двух водородов при 2.88 (C-8) м.д. и 2.84 (C-8') м.д., ароматические протоны при 7.15 (H-6) м.д., 7.11 (H-6') м.д., 6.97 (H-4') м.д., 6.89 (H-4) м.д., 6.81 (H-5') м.д., 6.68 (H-7'') м.д., 6.67 (H-7) м.д. Сравнительный анализ ЯМР  $^1\text{H}$  спектров показал, что протон при атоме C-4 диастереомера **122b** резонирует в более слабом поле, чем при атоме C-6, а у изомера **122a** наоборот.

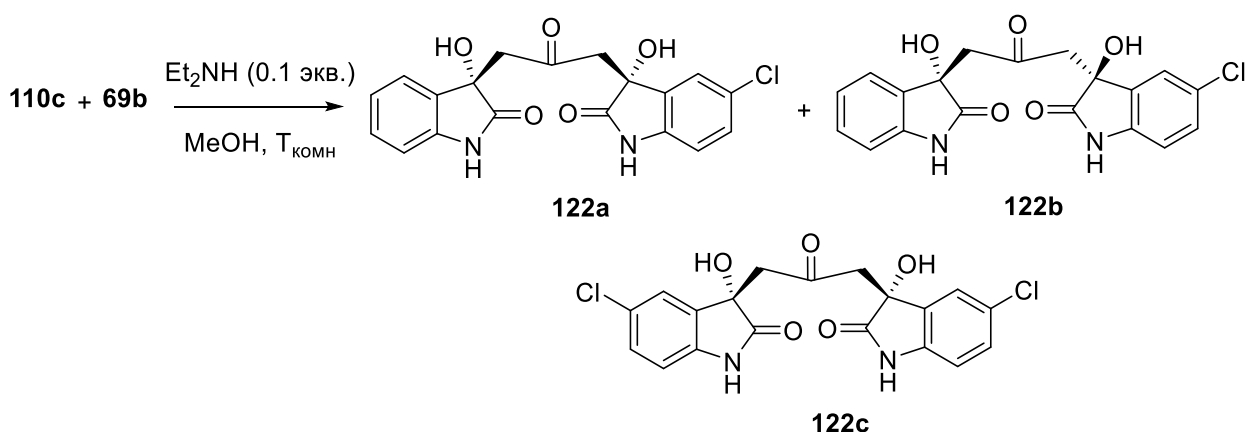
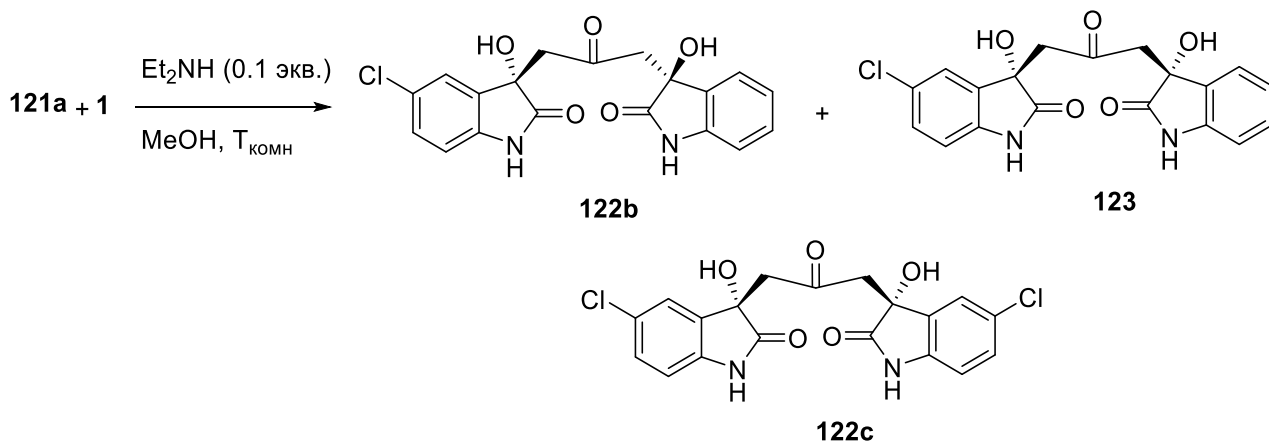


Рис. 2.11 Синтез несимметричных аддуктов на основе 3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-она с 5-хлоризатином



Третье вещество имеет половинный набор сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  по сравнению с таковыми для изомерных оксиндолов **122a,122b**, не вызывает вращение плоскости поляризации проходящего через него плоскополяризованного света, что в сочетании с данными элементного анализа указывает на структуру **122c**.

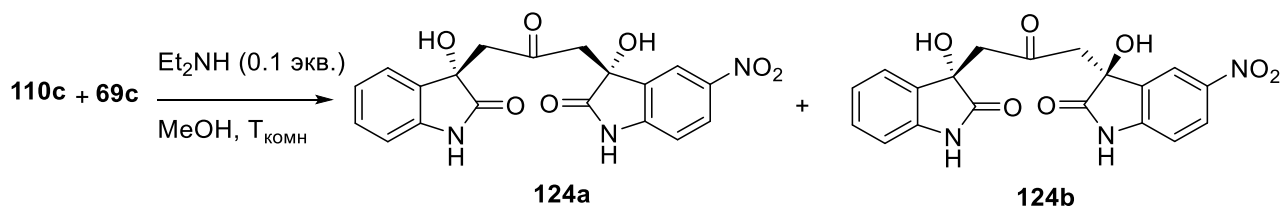
Во встречном синтезе исходя из оксиндола **121a** с изатином **1** в индивидуальном виде были выделены три вещества, охарактеризованных спектрально (Рис. 2.12). Согласно данным анализа спектров ЯМР, одно из них представляет собой мезоформу **122c**, у двух других веществ спектры совпадают с приведенными для **122a** и **122b**. Для неполярного диастереомера зарегистрирован  $[\alpha]_D^{25} = +24^0$  (с 0.005, MeOH) что по знаку и величине совпадает с таковым у оксиндола **122b**. Следует отметить, что у полярного образца **123** величина угла вращения также совпала с таковым у оксиндола **122a**, но знак был противоположным.



**Рис. 2.12** Синтез несимметричных аддуктов на основе 3-гидрокси-3-(2-оксипропил)-5-хлориндолин-2-она с изатином

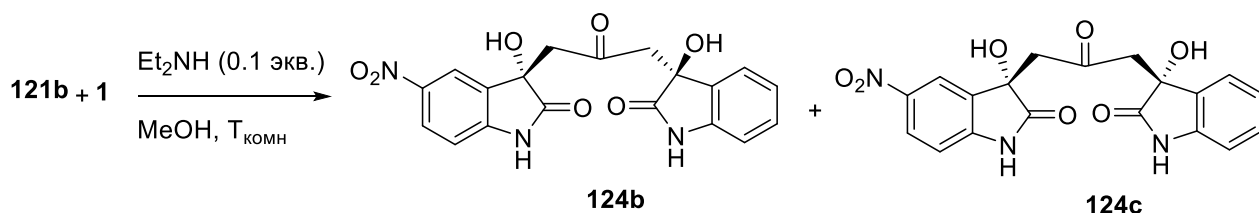
После взаимодействия оксиндола **110c** и изатином **69c** были выделены преобладающие диастереомеры **124a, 124b** с выходом 33% каждый (Рис. 2.13). Строение веществ **124a, 124b** было подтверждено физико-химическими методами анализа. Сравнительный анализ ЯМР-спектров показал, что у образца **124a** есть четыре метиленовых водорода: (H-8b) при 3.51 м.д., (H-8b') 3.28 м.д., (H-8a) 3.13 м.д., (H-8a') 2.82 м.д., тогда как у вещества **124b** они резонируют при 3.63 м.д. (H-8b), 3.21 м.д. (H-8b'), 3.14 м.д. (H-8a), 2.82 м.д. (H-8a'). В области ароматики у каждого вещества по семь сигналов, например, у вещества **124a** зарегистрированы  $\delta_{\text{H}}$  при 8.07 м.д. (H-6), 7.83 м.д. (H-4), 6.99 м.д. (H-6'), 6.94 м.д. (H-4'), 6.85 м.д. (H-7), 6.67 м.д. (H-5'), 6.57 м.д. (H-7''), а у вещества

**124b**  $\delta_H$  в ароматике при 8.14 м.д. (H-6), 8.10 м.д. (H-4), 7.15 м.д. (H-4'), 7.13 м.д. (H-6'), 6.93 м.д. (H-7), 6.85 м.д. (H-5'), 6.71 м.д. (H-7'').



**Рис. 2.13** Синтез несимметричных бис-аддуктов на основе 3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-она с 5-нитроизатином

Аналогично из изатина **1** и кросс-альдоля **121b** были синтезированы бис-аддукты **124b**, **124c** с выходом 35% каждый (Рис. 2.14).

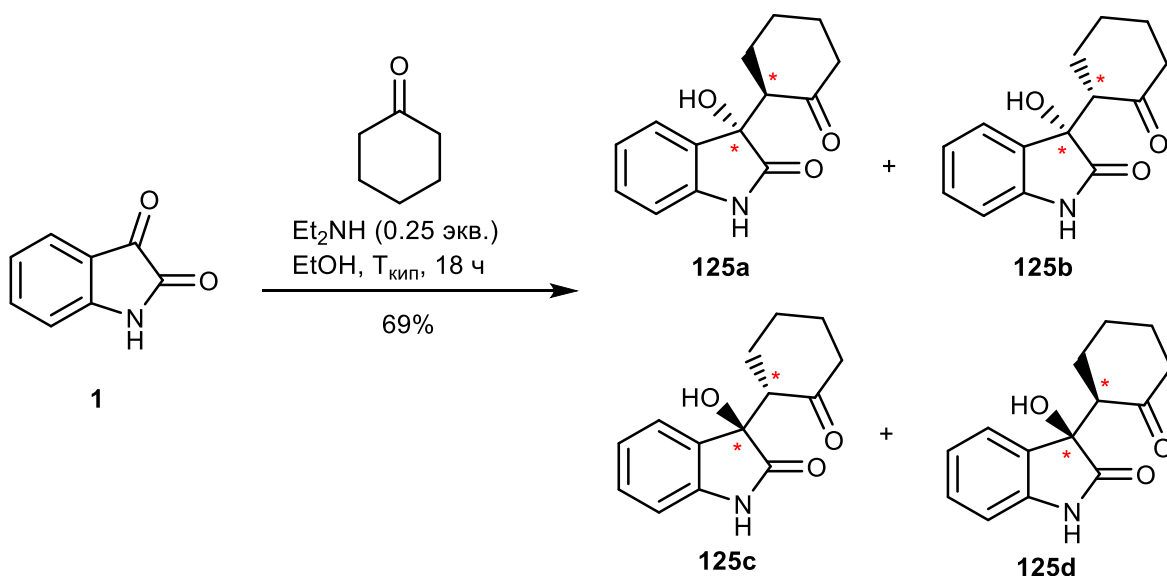


**Рис. 2.14** Синтез несимметричных бис-аддуктов на основе 3-гидрокси-5-нитро-3-(2-оксопропил)индолин-2-она с изатином

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $[\alpha]_D^{25} +88^0$  (с 0.005, MeOH) для неполярных диастереомеров **124b** в обеих реакциях равны. У исследованных веществ **124a** и **124c** спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и величины  $[\alpha]_D^{25}$  также совпадают, но имеют противоположные знаки.

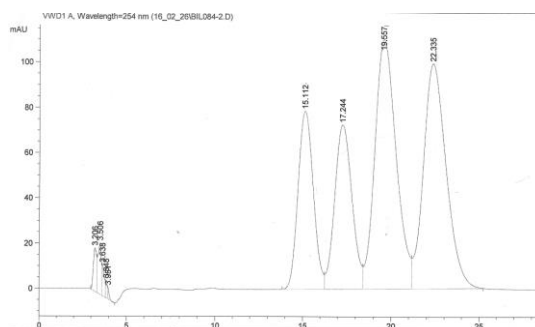
### 2.3 Синтез альдолей изатина с циклическими кетонами

Ранее [128,129] сообщалось о конденсации циклогексанона с изатином **1** с образованием смеси 3-гидрокси-3-замещенных оксиндолов **125a**, **125b**, **125c**, **125d**, для которой авторы установили противосудорожную активность.



**Рис. 2.15** Реакция взаимодействия изатина с циклогексаноном, катализируемая  $\text{Et}_2\text{NH}$

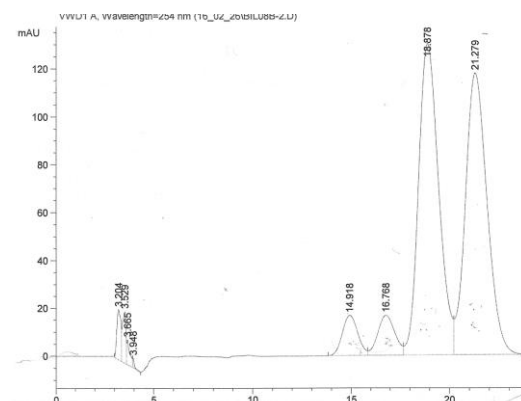
В условиях, указанных авторами (25 мол% диэтиламина в абсолютном этаноле при кипячении), нами получена смесь продуктов, которая, согласно анализу на хиральной колонке (ChiralCel OD: 25x0.46 см, элюент смесь *n*-гексан:изопропанол = 95:5), содержит четыре соединения **125a**, **125b**, **125c**, **125d**.



**Рис. 2.16** Хроматограмма рацемической смеси веществ **125a-d**, полученных в метаноле

С целью разработки стереоселективного метода синтеза описываемого соединения мы исследовали влияние растворителя на реакцию кросс-альдольной конденсации циклогексанона с изатином [130, 131, 132, 133]. Было обнаружено, что замена абсолютного этанола на смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$  в реакции кросс-альдольной конденсации циклогексанона с изатином **1** в сочетании с уменьшением количества катализатора

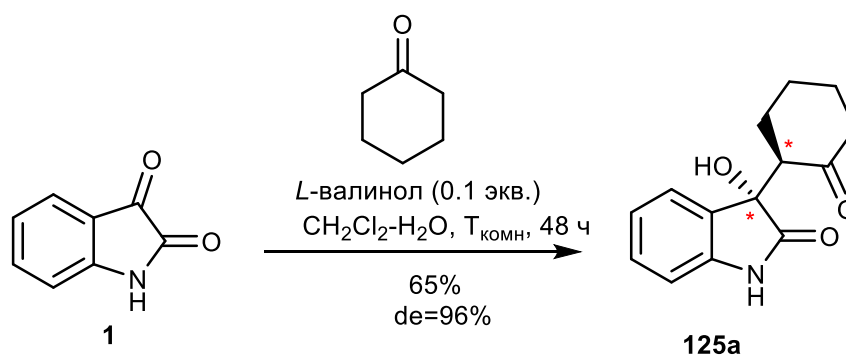
диэтиламина до 10 мол% при комнатной температуре за 48 часов приводит к увеличению диастереоселективности.



**Рис. 2.17** Хроматограмма смеси веществ **125a-d**, полученных в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$  с  $\text{Et}_2\text{NH}$

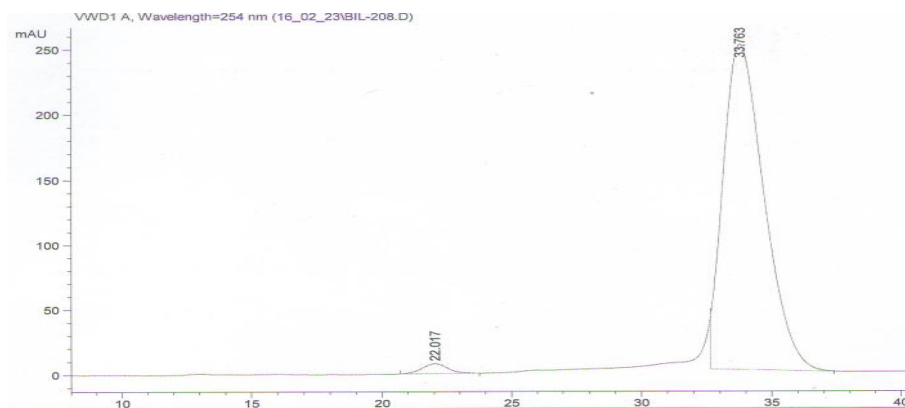
Согласно данным анализа на хиральной колонке ChiralCel OD в предложенных нами условиях преимущественно образуются два из четырех соединений с соотношением диастереомеров 87:13 и с общим выходом продукта 63%.

Установлено, что кросс-альдольная конденсация циклогексанона с изатином **1** (Рис. 2.18) в смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$  катализируется 10 мол.% (-)-валинола, а полная конверсия изатина **1** при комнатной температуре проходила в течение 48 часов.



**Рис. 2.18** Схема асимметрического синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксоциклогексил)индолин-2-она

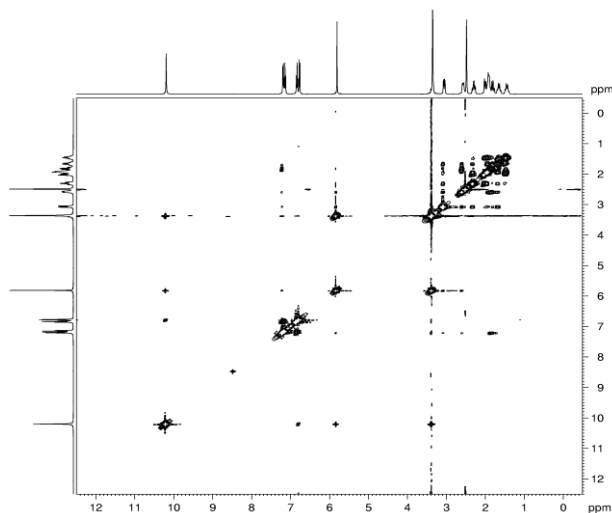
Согласно данным анализа на колонке ChiralCel OD в условиях, указанных выше, образуются только два из четырех соединений (Рис. 2.19) с соотношением диастереомеров 98:2 и энантиоселективностью 99% ее при общем выходе продукта 65%.



**Рис. 2.19** Хроматограмма асимметрического синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксоциклогексил)индолин-2-она

Энантиселективность и диастереоселективность альдольной реакции подтверждена анализом ВЭЖХ с использованием Agilent Technologies 1100, хиральная колонка ChiralCel OD 25x0.46 см (Дл. x Вн. диам.), температура 20 °С (95: 5 *n*-гексан / *i*-PrOH при 1,5 мл/мин), УФ-Вид 254 нм.

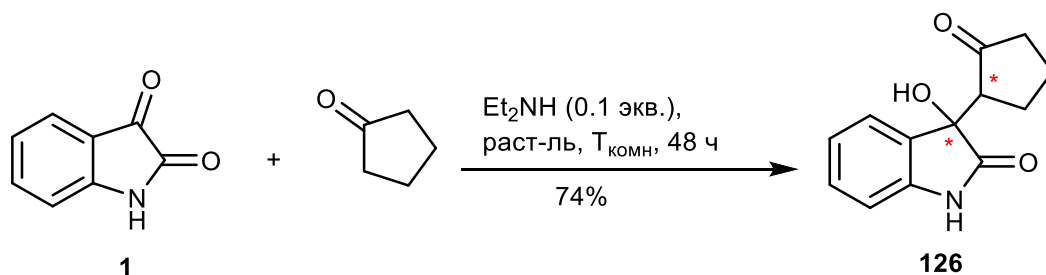
Строение целевого соединения устанавливали методом ЯМР-спектроскопии.



**Рис. 2.20** Спектр NOESY вещества 125a

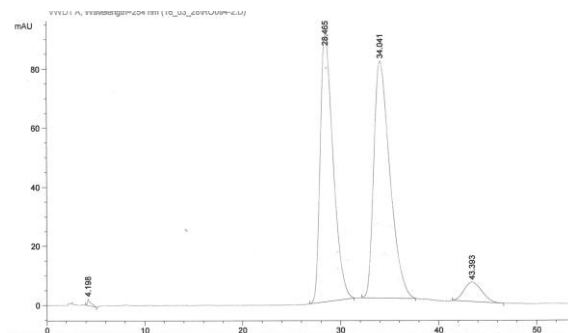
В спектре NOESY (Рис. 2.20) наблюдалось четкое взаимодействие между водородами OH ( $\delta_{\text{H}}$  5.83 м.д.) и CH ( $\delta_{\text{H}}$  3.08 м.д.) групп, что позволяет предположить следующую структуру (*S*)-3-гидрокси-3-[(*R*)-2-оксоциклогексил]индолин-2-она **125a**. Абсолютные конфигурации были определены при сравнении физико-химических констант с литературными [134, 135].

Замена циклогексанона на циклопентанон в модельной реакции кросс-альдольной конденсации с изатином **1** в сочетании с уменьшением количества диэтиламина до 10 мол.% также приводит к изменению диастереоселективности.



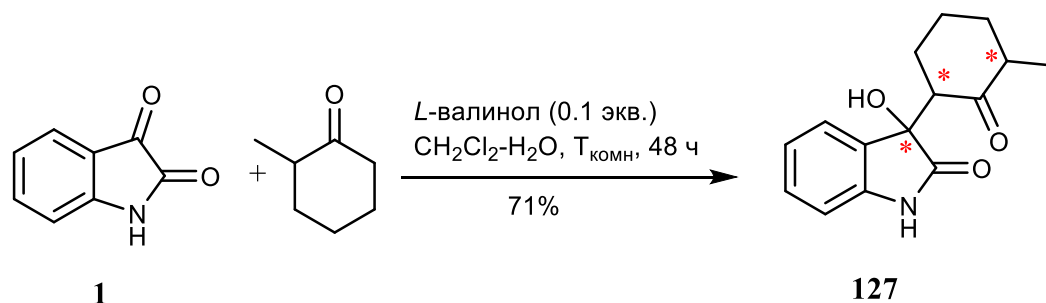
**Рис. 2.21** Схема синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксоциклопентил)индолин-2-она

Согласно данным анализа на колонке ChiralCel OD в условиях указанных выше, предпочтительно образуются два из четырех соединений **126** с соотношением диастереомеров 94: 6.



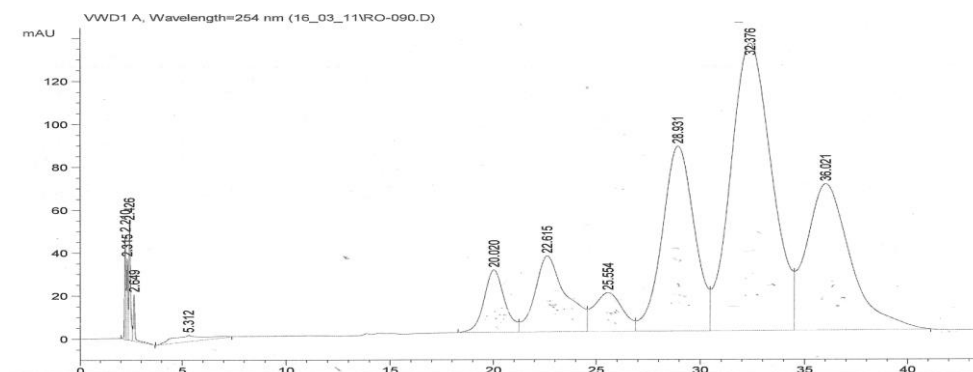
**Рис. 2.22** Хроматограмма продукта смеси продуктов **126**, полученных в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$  с  $\text{Et}_2\text{NH}$

2-Метилциклогексанон также был исследован в качестве кетона для кросс-альдольной конденсации с изатином **1** (Рис. 2.23).



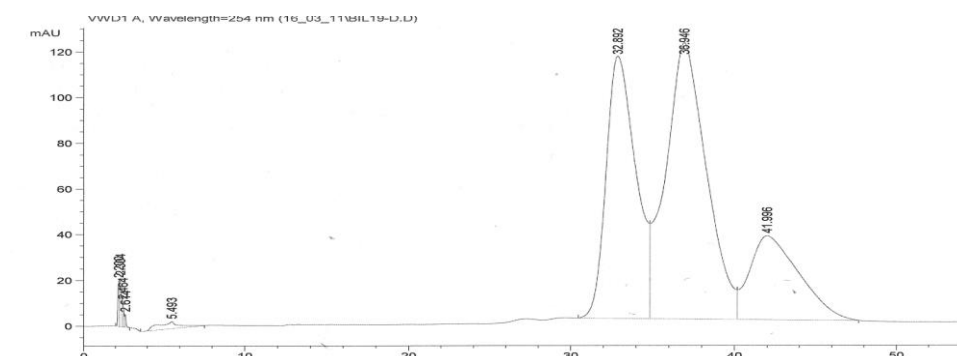
**Рис. 2.23** Схема синтеза 3-гидрокси-3-(3-метил-2-оксоциклогексил)индолин-2-она

Аналогично была проведена асимметрическая кросс-альдольная конденсация в присутствии *L*-валинола, но с добавлением небольшого количества диэтиламина (Рис. 2.24).



**Рис. 2.24** Хроматограмма продукта 127, полученного с добавлением к *L*-валинолу диэтиламина

Реакция конденсации 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% (Рис. 2.25).



**Рис. 2.25** Хроматограмма продукта асимметрического катализа 127 *L*-валинолом

Сравнивая полученные хроматограммы 2.24 и 2.25, можно прийти к выводу, что реакция без добавления диэтиламина протекает энантиоселективно с  $ee > 99\%$ .

## 2.4 Биотестирование

Синтезированные соединения были протестированы группой профессора Кристофа Панкейка из института Рега города Лёвен, Бельгия на их способность ингибировать репликацию ВИЧ-1 (штамм III<sub>B</sub>) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остроинфицированных клетках

Т-клеточной лейкемии МТ-4, с параллельным определением их цитотоксичности в этих же клетках. Альдоль **100a** и продукт дегидратации **101a** проявляют различный уровень цитотоксичности со значениями  $CC_{50}$  0.0301 и 0.0031 мМ, соответственно. Азопроизводное **98** проявило самую низкую цитотоксичность из всех исследованных азосоединений с показателем  $CC_{50}$  0.1878 мМ. Цитотоксичность сесквитерпеновых производных увеличивается по сравнению с исходным склареолактоном **102**. Так, замена лактона **102** на диол **103a** ведет к повышению цитотоксичности примерно в 2.7 раза. Дальнейшее увеличение цитотоксичности связано с изменением углеводородного скелета. Например, у спирта **104b** она составляет  $CC_{50}$  0.0404 мМ, тогда как у диола **103a** равна  $CC_{50}$  0.0996 мМ. Сравнимой с соединением **104b** цитотоксичностью обладает вещество **105**, являющееся его производным. Построение полифункционализированного производного оксиндола с фрагментом пиррола **107** ведет к проявлению цитотоксичности со значением  $CC_{50}$  0.1602 мМ. Таким образом, цитотоксичность сесквитерпеновых производных на основе (+)-склареола повышается при переходе от пятичленного лактамного цикла к диолу, увеличивается при замене природы бициклического фрагмента, и снижается при переходе к полифункционализированному производному оксиндола с фрагментом пиррола. При этом наивысшей цитотоксичностью среди сесквитерпеновых производных обладает ацетоацетат **105**, сравнимой с азопроизводным **98**, равной  $CC_{50}$  0.0315 и 0.0301 мМ, соответственно, тогда как гибридное вещество **109** на основе лейцина имеет цитотоксичность в 2 раза выше (значения  $CC_{50}$  0.0116 мМ).

3-Гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-оны **110b** и **110c** проявляют различный уровень цитотоксичности со значениями  $CC_{50}$  0.247 и 0.57 мМ соответственно. Несимметричная молекула **116**, полученная из вещества **110c** с 5-бромизатином, проявила наибольшую цитотоксичность из всех исследованных бис-аддуктов с показателем  $CC_{50}$  0.197 мМ. Цитотоксичность дибромпроизводных **113** и **115** уменьшается по сравнению с монобромпроизводным **116** до  $CC_{50}$  0.205 мМ и 0.245 мМ, соответственно.

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

## 2.5 Методы синтеза и анализа

Температуру плавления определяли на приборе «Voëtius». ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer» методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). ЯМР спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  –



на спектрометре «Bruker Avance III» (400.13 и 100.61 МГц) для 5% растворов, внутренний стандарт – ТМС. Удельный угол вращения плоскополяризованного света  $[\alpha]_D^{25}$  измеряли на автоматическом поляриметре «Jasco-2000» в кювете длиной 1 дм. Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Рентгеноструктурные исследования выполнены при 296 °С на монокристалльном рентгеновском дифрактометре «XCalibur E», снабженном монохроматизированным источником MoK $\alpha$ - и высокоскоростным позиционно-чувствительным детектором CCD. ВЭЖХ проводили на хроматографе «Agilent 1100 LC System» с УФ-детектором на длине волны 254 нм, аналитическая колонка «ChiralCel OD» 25x0.46 см (Д. × Вн.д.), элюент гексан - изопропанол, расход 1.5 мл/мин. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 40/63 мкм и 60/100мкм (Fluka). Для препаративной тонкослойной хроматографии использовали сферический силикагель 40 мкм Silpearl (Чехословакия) с ультрафиолетовым индикатором UV-254. Для ТСХ использовали пластинки Silicagel 60 F<sub>254</sub> (Merck), Silufol, проявление пластинок осуществлялось под УФ-лампой, раствором KMnO<sub>4</sub> в 5% водной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или парами йода.

#### **Общая методика алкилирования изатинов**

Исходный изатин (1 экв.) растворили в ДМФА (на 1 г изатина 5 мл ДМФА), добавили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 экв) и перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли соответствующий алкилгалогенид (1.05 экв.). Перемешивание продолжали при 50°С в течение нескольких часов (контроль по ТСХ). По окончании реакции (исчезновение исходного изатина) реакционную смесь выливали в ледяную воду и при интенсивном перемешивании добавляли раствор серной или соляной кислоты (до pH $\approx$ 3). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 3 раза водой и высушивали.

#### ***N*-Бутилиндолин-2,3-дион 71d**

Вещество получено по общей методике алкилирования изатинов. Алкилирующий агент 1-бромбутан. Темно-оранжевые кристаллы. Выход 94%. Т. пл. 38°С. ИК-спектр, (v/cm<sup>-1</sup>): 2939.6 (C-H аром), 2877.4 (CH<sub>3</sub>), 717.8 (C-H аром), 705.8 (C-H аром). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.28 т (3H, H-10, J=7.6), 3.75 к (2H, H-9), 6.89 д (1H, H-3, J=7.8), 7.08 т (1H, H-5, J=7.5), 7.55 д (2H, H-4, H-6, J=7.3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.6 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 183.7 (C8), 158.1 (C1), 151.0 (C2), 138.3(C7), 125.4 (C5), 123.6 (C4), 117.5 (C3), 110.2 (C6), 40.0 (N-CH<sub>2</sub>), 29.2 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).

Вычислено, %: С, 68.56; Н, 5.18; N, 8.00; O, 18.27. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. Получено, %: С, 68.62; Н, 5.21; N, 7.96.

#### ***N*-Октилиндолин-2,3-дион 99**

Вещество получено по общей методике алкилирования изатинов. Алкилирующий агент 1-бромоктан. Красные кристаллы. Выход 76%. Т. пл. 37-38°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 2913.2 (С-Н аром), 2847.6 (СН<sub>3</sub>), 1465.0 (СН<sub>3</sub>), 1350.6 (СН<sub>3</sub>), 721.8 (С-Н аром), 703.0 (С-Н аром). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.62 – 7.54 перекр (2H), 7.10 тд (1H, H-5,  $J = 7.6, 1.0$ ), 6.89 дт (1H, H-7,  $J = 8.0, 1.0$ ), 3.70 т (2H, N-CH<sub>2</sub>,  $J = 7.4$ ), 1.74 – 1.16 перекр СН<sub>2</sub> групп (12H), 0.91 – 0.81 м (3H, СН<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.6 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 183.8 (С8), 158.3 (С1), 151.3 (С2), 138.4(С7), 125.5 (С5), 123.7 (С4), 117.8 (С3), 110.3 (С6), 40.4 (N-CH<sub>2</sub>), СН<sub>2</sub> группы: 31.9, 29.3, 29.2, 27.4, 27.0, 22.7, 14.2 (СН<sub>3</sub>). Вычислено, %: С, 74.10; Н, 8.16; N, 5.40; O, 12.34. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>. Получено, %: С, 74.08; Н, 8.20; N, 5.37

#### ***(E)*-1-(4-((4-гидроксифенил)дiazенил)фенил)этанон 98**

К охлажденной (лед/вода) смеси 6.75 г (0.05 моль) *n*-аминоацетофенона, 13.5 мл концентрированной HCl в 100 мл воды прикапали раствор NaNO<sub>2</sub> (3.5 г (0.05 моль) в 15 мл воды, поддерживая температуру в пределах 0-5°C, и через 15 мин к полученной смеси по каплям добавляли раствор фенола (4.7 г (0.05 моль) в 30 мл MeOH. Через 30 мин реакционную смесь нейтрализовали с помощью ацетата натрия, и продолжили перемешивать при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили тройной объем насыщенного раствора NaCl и оставили на ночь. Осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили. Выделили 11.5 г продукта. Твердое вещество оранжевого цвета без запаха. Выход 96%. Т. пл.=192-196°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3267.8 (ОН), 2988.8 (С-Н аром), 1659.7 (СО), 1467.2 (СН<sub>3</sub>), 1356.6 (СО-СН<sub>3</sub>), 1467.2 (СН<sub>3</sub>), 1382.5 (СН<sub>3</sub>). ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.09 д (2H, (СО-С-СН,  $J = 8.4$ ), 7.87 д (2H, СО-С-СН-СН,  $J = 8.4$ ), 7.83 д (2H, НО-С-СН-СН,  $J = 8.8$ ), 6.95 д (2H, НО-С-СН,  $J = 8.8$ ), 2.60 с (3H, СО-СН<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>С (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.) 197.90 (C=O), 161.92 (C-ОН), 154.83 (СО-С-СН-СН-С), 145.65 (НО-С-СН-СН-С), 137.77 (СО-С), 129.81 (СО-С-СН), 125.67 (НО-С-СН-СН), 122.47 (СО-С-СН-СН), 116.39 (НО-С-СН), 27.13 (СО-СН<sub>3</sub>). Вычислено, %: С, 69.99; Н, 5.03; N, 11.66; O, 13.32. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Получено, %: С, 71.05; Н, 5.51; N, 10.89

### Общая методика кросс-альдольной конденсации

Исходный изатин растворили при перемешивании и слабом нагревании в этаноле (на 1 г изатина 10 мл этанола), добавили 10 моль% диэтиламина (катализатор) и перемешивали в течение 5 минут, предварительно отключив нагрев. После этого в реакционную смесь добавили эквимолярное количество азобензола **98** и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. По окончании реакции (контроль по ТСХ) содержимое колбы вылили в насыщенный солевой раствор, выпавший осадок отфильтровали, промыли на фильтре водой и высушили.

### Общая методика дегидратации спиртов

К раствору соответствующего спирта в ледяной уксусной кислоте при перемешивании добавили 1 мол % р-ра HCl (плотность 1.18 г/см<sup>3</sup>) при температуре 50-60 °С. Реакцию оставили на ночь при комнатной температуре, вылили на лед, нейтрализовали раствором NaOH, а затем NaHCO<sub>3</sub> до нейтральной pH. Выпавший осадок отфильтровали, промыли на фильтре 4 раза водой и высушили на воздухе.

### **(Z)-3-(2-(4-((E)-(4-гидроксифенил)дiazенил)фенил)-2-оксоэтилиден)индолин-2-он 101a**

Получен из **100a** по общей методике дегидратации спиртов. Оранжевые кристаллы. Выход: 75% после перекристаллизации. Т. пл.=290°C. ИК-спектр, (v/cm<sup>-1</sup>): 3400.7 (NHCO), 3283.6 (OH), 2972.6, 2901.7 (C-H аром.), 1706.7 (Ar-NH-CO), 1658.9 (CO), 782.5, 748.9, 724.9 (C-H аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10.85 с (1H, NH), 10.61 с (1H, OH), 8.24 м (2H, CO-C-CH), 8.07 д (1H, NH-C-C-CH, J=7.77), 7.96 м (2H, CO-C-CH-CH), 7.87 м (2H, HO-C-CH-CH), 7.76 с (1H, CO-CH-C), 7.36 т (1H, NH-C-CH-CH, J=7.8), 6.98 (3H, перекр. HO-C-CH и NH-C-C-CH-CH), 6.91 д (1H, NH-C-CH, J=7.74). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.6 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 191.0 (C=O), 168.7 (NH-CO), 162.3 (C-OH), 155.4 (CO-C-CH-CH-C), 145.9 (HO-C-CH-CH-C), 145.4 (NH-C), 138.2 (CO-C), 137.1 (NH-CO-C), 133.6 (NH-C-CH-CH), 130.5 (CO-C-CH), 127.3 (NH-C-C-CH), 126.2 (CO-CH<sub>2</sub>), 126.0 (HO-C-CH-CH), 123.1 (CO-C-CH-CH), 122.3 (NH-C-C-CH-CH), 120.4 (NH-C-C), 116.6 (HO-C-CH), 110.9 (NH-C-CH). Вычислено, %: C, 71.54; H, 4.09; N, 11.38; O, 12.99. C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Получено, %: C, 72.02; H, 4.31; N, 11.97

### **(Z)-1-бутил-3-(2-(4-((E)-(4-гидроксифенил)дiazенил)фенил)-2-оксоэтилиден)индолин-2-он 101b**

Получен из **100b** по общей методике дегидратации спиртов. Оранжевые Кристаллы. Выход: 80% после перекристаллизации из этанола. Т.пл.=223°C. ИК-спектр, ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3303.0 (ОН), 2935.3 (С-Н аром), 1692.1 (Ar-NH-CO), 1652.9 (CO), 1463.2 (CH<sub>2</sub>), 1374.4 (CH<sub>2</sub>), 778.7, 750.8, 725.8 (С-Н аром). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.25 д (2H, CO-C-CH<sub>2</sub>, J = 8.5), 8.06 д (1H, NH-C-C-CH<sub>2</sub>, J=7.9), 7.97 д (2H, CO-C-CH-CH<sub>2</sub>, J = 8.5), 7.87 м (2H, HO-C-CH-CH), 7.84 с (1H, CO-CH-C), 7.44 т (1H, NH-C-CH-CH<sub>2</sub>, J=7.8), 7.12 д (1H, HO-C-CH<sub>2</sub>, J = 7.8), 7.03 т (1H, NH-C-C-CH-CH<sub>2</sub>, J = 7.6), 6.97 д (2H, HO-C-CH-CH<sub>2</sub>, J = 8.9), 3.75 т (2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, J = 7.1), 1.60 п (2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, J = 7.2), 1.33 г (2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J = 7.3), 0.91 т (3H, CH<sub>3</sub>, J = 7.3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.6 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 190.6 (C=O), 166.74 (N-CO), 162.0 (C-OH), 155.0 (CO-C-CH-CH-C), 145.4 (HO-C-CH-CH-C), 145.3 (N-C), 137.6 (CO-C), 135.4 (N-CO-C), 133.0 (N-C-CH-CH), 130.1 (CO-C-CH), 127.7 (N-C-C-CH), 126.5 (CO-CH<sub>2</sub>), 125.6 (HO-C-CH-CH), 122.6 (CO-C-CH-CH), 122.3 (N-C-C-CH-CH), 119.4 (N-C-C), 116.2 (HO-C-CH), 110.4 (N-C-CH), 39.19 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.06 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 19.54 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 13.62 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: С, 73.39; Н, 4.45; N, 9.88; О, 11.28. С<sub>26</sub>Н<sub>23</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>3</sub>. Получено, %: С, 74.12; Н, 4.55; N, 10.20

**(Z)-1-октил-3-(2-(4-(E)-(4-гидроксифенил)дiazенил)фенил)-2-оксоэтилиден)индолин-2-он 101c**

Получен из **100c** по общей методике дегидратации спиртов. Кристаллы вишневого цвета. Выход: 90% после перекристаллизации из этанола. Т.пл.=205-206°C. ИК-спектр, ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3295.0 (ОН), 2953.0, 2921.1 (С-Н аром), 2852.2 (CH<sub>2</sub>), 1698.3 (Ar-NH-CO), 1654.8 (CO), 1465.8 (CH<sub>2</sub>), 1372.6 (CH<sub>2</sub>), 779.3, 747.7, 725.1 (С-Н аром). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.56 с (1H, ОН), 8.24 д (2H, CO-C-CH<sub>2</sub>, J = 8.3), 8.06 д (1H, NH-C-C-CH<sub>2</sub>, J=7.6), 7.96 д (2H, CO-C-CH-CH<sub>2</sub>, J = 8.3), 7.87 д (2H, HO-C-CH-CH, J = 8.5), 7.83 с (1H, CO-CH-C), 7.43 т (1H, NH-C-CH-CH<sub>2</sub>, J=7.7), 7.10 д (1H, HO-C-CH<sub>2</sub>, J = 7.8), 7.02 т (1H, NH-C-C-CH-CH<sub>2</sub>, J = 7.6), 6.97 д (2H, HO-C-CH-CH<sub>2</sub>, J = 8.6), 3.73 т (2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, J = 6.9), 1.60 м (2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.37 – 1.16 перекр. CH<sub>2</sub> групп (12H), 0.83 т (3H, CH<sub>3</sub>, J = 6.3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.6 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 190.5 (C=O), 166.7 (N-CO), 161.9 (C-OH), 155.0 (CO-C-CH-CH-C), 145.5 (HO-C-CH-CH-C), 145.2 (N-C), 137.6 (CO-C), 135.4 (N-CO-C), 132.9 (N-C-CH-CH), 130.0 (CO-C-CH), 126.6 (N-C-C-CH), 126.4 (CO-CH-C), 125.4 (HO-C-CH-CH), 122.5 (CO-C-CH-CH), 122.2 (N-C-C-CH-CH), 119.3 (N-C-C), 116.1 (HO-C-CH), 109.3 (N-C-CH), 40.0 (CO-N-CH<sub>2</sub>); CH<sub>2</sub>-группы: 31.1, 28.5, 28.5, 26.8, 26.2, 22.0; 13.8 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: С, 74.82; Н, 6.49; N, 8.73; О, 9.97. С<sub>30</sub>Н<sub>31</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>3</sub>. Получено, %: С, 74.32; Н, 7.00; N, 9.24

### **3-(2-Оксо-2фенилэтилиден)индолин-2-он 106**

Получен по общей методике дегидратации спиртов. Красные кристаллы. Выход 96%. Т. пл. 196-197°C. ИК-спектр, ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 779, 3440 (C=C), 1682, 3085 (амид), 1708 (C=O), 1604 (ароматика). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 6.90 д (1H, H-3,  $J=7.8$ ), 6.95 т (1H, H-5,  $J=7.7$ ), 7.34 т (1H, H-4,  $J=7.7$ ), 7.60 т (2H, H-13, H-15,  $J=7.8$ ), 7.70 т (2H, H-9, H-14,  $J=3.7$ ), 7.96 д (1H, H-6,  $J=7.5$ ), 8.05 д (2H, H-12, H-16,  $J=7.7$ ), 10.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.6 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 110.9 (C3), 120.3 (C7), 122.4 (C5), 126.7 (C9), 127.0 (C6), 129.0 (C12, C16), 129.7 (C13, C15), 133.5 (C4), 134.7 (C14), 136.7 (C8), 137.4 (C11), 145.0 (C2), 169.0 (C1), 192.0 (C10). Вычислено, %: С, 77.10; Н, 4.45; N, 5.62; O, 12.84.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ . Получено, %: С, 77.18; Н, 4.47; N, 5.58.

Вещества **103a**, **103b**, **104a**, **104b**, были синтезированы и описаны в работе [111].

### **2-((1R,2S)-1,2,5,5-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидронафталин-1-ил)этил 3-оксобутаноат 105**

К перемешиваемому раствору 1 экв. **104b** и 1.1 экв. дикетена в бензоле при комнатной температуре добавили 1 мол % диэтиламина. Через 1 час растворитель отогнали, и провели флеш-хроматографию на силикагеле, элюент петролейный эфир : этилацетат = 95 : 5.

Вязкая жидкость. Выход 92%. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 2960, 2927, 2877, 1740, 1720, 1649, 1233, 1152. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 4.14–3.85 м (2H, H-16), 3.41 с (2H, H-18), 2.25 с (3H, H-20), 1.98-1.93 м (2H, H-6a, H-6b), 1.77-1.71 м (4H, перекр, H-1a, H-1b, H-15), 1.64-1.48 м (1H, перекр, H-2a, H-2b, H-8), 1.48–1.28 м (4H, перекр, H-3a, H-3b, H-7a, H-7b), 0.96 с (3H, H-13), 0.94с (3H, H-14), 0.86 д (3H,  $J = 6.8$ , H-12), 0.83 с (3H, H-11). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.6 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 200.59 (C-19), 167.19 (C-17), 137.63 (C-10), 131.51 (C-5), 63.11 (C-16), 50.16 (C-18), 39.90 (C-9), 39.77 (C-3), 34.53 (C-8), 34.46 (C-4), 34.24 (C-15), 30.14 (C-20), 29.05 (C-14), 27.65 (C-13), 27.05 (C-7), 25.85 (C-1), 25.05 (C-6), 20.99 (C-11), 19.87 (C-2), 16.17 (C-12). Вычислено, %: С, 74.96; Н, 10.06.  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$ . Получено, %: С, 75.21; Н, 9.80.

### **Общая методика получения пирролиндолинонов 107, 109**

К раствору эквимольной смеси енона **102**, ацетилацетата, ацетат аммония или амина **108** в этаноле добавили 10 мол % 3-(карбоксиметил)-1-метил-1H-имидазол-3-иум

хлорид. Раствор кипятили с обратным холодильником 10-12 часов, контролируя окончание реакции по ТСХ. Выпавший осадок перенесли на фильтр и промыли этанолом.

**2-(1,2,5,5-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидронафтаден-1-ил)этил 2-метил-4-(2-оксоиндолин-3-ил)-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат 107**

Синтезирован по общей методике получения пирролиндолинонов. Выход 67 %. Аморфное вещество. Т.пл. >260°C.  $[\alpha]_D^{25} +3.96$  (с 0.0059 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3048.8 (NH-CO), 2962.5, 2923.3, 2876.6 (C-H аром), 1623.2 (NH-CO), 1199.9, 785.4, 762.7, 746.6, 732.3 (C-H аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 11.62 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C-NH), 10.35 с (1H, NH-CO), 7.52 д (2H, фенил. при C2, *J* = 7.0), 7.46 т (2H, фенил. при C3, *J* = 7.7), 7.35 т (1H, фенил. при C4, *J* = 7.2), 7.11 м (1H), 6.87 – 6.81 м (2H), 6.79 д (1H, *J* = 7.5), 4.56 с (1H, NH-CO-CH), 3.65 – 3.44 м (2H), 2.43 с (3H), 1.97 – 1.81 м (3H), 1.57 с (2H), 1.49-1.16 перекр. CH<sub>2</sub> группы (8H), 0.92 перекр. CH<sub>3</sub> группы (6H), 0.78 д (3H, *J* = 5.7), 0.71 с (3H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.6 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 178.23 (NH-CO), 164.10 (O-CO), 142.72 (C7' индольный фр.), 136.44, 136.06, 131.76 (C4' индольный фр.), 131.71, 128.73 (фенил. C3), 127.77 (фенил. C2), 127.29 (фенил. C4), 126.71, 122.26, 120.77, 113.45, 109.67, 108.69, 59.19, 44.81 (NH-CO-CH), 39.9 (перекр. с растворителем), 38.9 (перекр. с растворителем), 34.00, 33.84, 33.73, 28.82, 27.53, 26.60, 25.07, 24.23, 20.81, 20.76, 19.37, 16.14, 16.03, 13.07. Вычислено, %: С, 78.51; Н, 7.69; N, 5.09; О, 8.72. C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Получено, %: С, 77.98; Н, 7.82; N, 5.11

**Этил 1-(1-(циклопентилокси)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-2-метил-4-(2-оксоиндолин-3-ил)-5-фенил-1*H*-пиррол-3-карбоксилат 109**

Синтезирован по общей методике получения пирролиндолинонов. Выделили колоночной хроматографией на силикагеле, элюент ПЭ:ЭА=95:5→70:30. Аморфное вещество белого цвета. Выход: 1.6%. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3193, 2967, 2932, 2874, 1734, 1706, 1688, 1622, 1257. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 7.96 с (1H, NH), 7.57 д (2H, C-CH-CH-CH, *J*=7.36), 7.41-7.39 м (2H, C-CH-CH-CH), 7.37-7.34 м (1H, C-CH-CH-CH), 7.17.-7.12 м (1H, NH-C-CH-CH), 6.94 перекр. (1H, NH-C-C-CH-CH), 6.92 перекр. (1H, NH-C-CH), 6.84 д (1H, NH-C-C-CH-CH, *J*=7.7), 5.21 м (1H, CO-O-CH), 4.34 с (1H, NH-CO-CH), 4.2 д (1H, N-CH-CO, *J*=11.1), 3.97-3.84 м (2H, CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.66-2.55 перекр. (1H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 2.59 с (3H, CH<sub>3</sub>-C), 1.94-1.48 перекр. (8H, протоны 4-х метиленовых групп из циклопентилового фр.), 0.93 перекр. (6H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 0.68 д (3H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>, *J*=6.7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.6 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 179.17 (NH-CO-CH), 169.24

(O-CO-CH), 164.77 (O-CO-C), 141.41 (NH-C), 137.66 (CH<sub>3</sub>-C), 132.94 (C-CH-CH-CH), 131.88 (NH-C-C), 131.35 (C-CH-CH-CH), 128.88 (C-CH-CH-CH), 128.46 (C-CH-CH-CH), 127.21 (NH-C-CH-CH), 122.91(NH-C-CH), 121.91(NH-C-C-CH-CH), 110.8 (O-CO-C), 108.83 (NH-C-C-CH-CH), 78.79 (CO-O-CH), 65.33 (N-CH-CO), 58.97 (CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 45.78(NH-CO-CH), 32.66 (O-CH-CH<sub>2</sub>), 32.58 (O-CH-CH<sub>2</sub>), 29.28 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 23.55 (O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 21.21(CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 18.89 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 14.11(CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 12.80 (CH<sub>3</sub>-C).

### **Общая методика получения кросс-альдолей изатинов с ацетоном**

1 экв. изатина растворили в 30 экв. ацетона, добавили 0.1 экв. *L*-валинола, 0.5 экв. H<sub>2</sub>O и прилили 4х-кратный объем CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 дня, при этом раствор из красно-оранжевого цвета стал бледно-желтым, и наблюдалось выпадение осадка. Реакционную смесь упарили в вакууме до 1/3 объема при температуре водяной бани 25-30 °С. Осадок отфильтровали и промыли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

### **(S)-3-гидрокси-4,6-дибром-3-(2-оксопропил)индолин-2-он 110a**

Синтезирован по общей методике получения кросс-альдолей изатинов с ацетоном. Бесцветные кристаллы. Выход 80%. ee > 99%. Т. пл. > 200°C с разл.  $[\alpha]_D^{25}$  -47 (с 0.005 г/мл, MeOH). ИК-спектр (v/cm<sup>-1</sup>): 3302 (OH), 3231 (NH), 3083, 3039, 2916 (аром C-H), 2800 (аром C-H), 1702 (C=O), 1607 (N-C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10.65 с (1H, H-1), 7.27 д (1H, J = 1.6, H-5), 6.97 д (1H, J = 1.6, H-7), 3.74 д (1H, J = 17.7, CH<sub>2</sub>-a), 3.14 д (1H, J = 17.7, CH<sub>2</sub>-b), 2.01 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 205.64 (C=O), 177.56 (C-2), 146.53 (C-7'), 128.87 (C-5), 126.99 (C-3'), 122.63 (C-4), 119.15 (C-6), 112.09 (C-7), 73.91 (C-3), 48.43 (CH<sub>2</sub>), 30.16 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: C, 36.40; H, 2.50; Br, 44.02; N, 3.86. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Получено, %: C, 36.25; H, 2.45; Br, 44.53; N, 3.88.

### **(S)-5-бром-3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-он 110b**

Синтезирован по общей методике получения кросс-альдолей изатинов с ацетоном. Бесцветные кристаллы. Выход 73%. ee > 99%. Т. пл.=199-210°C с разл.  $[\alpha]_D^{25}$  -18 (с 0.005 г/мл, MeOH). ИК-спектр (v/cm<sup>-1</sup>): 3391 (OH), 3232 (NH), 1698 (C=O), 1616. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10.36 с (1H, NH), 7.42 д (1H, J = 2.0, H-4), 7.35 дд (1H, J = 8.2, 2.1, H-6), 6.74 д (1H, J = 8.2, H-7), 6.10 с (1H, OH), 3.39 д (1H, J = 17.4, CH<sub>2</sub>-a), 3.06 д (1H, J = 17.4, CH<sub>2</sub>-b), 2.01 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 205.19 (CO), 177.68 (C-2), 141.95 (C-5), 134.11 (C-3'), 131.49 (C-6), 126.63 (C-4), 112.87 (C-

7'), 111.34 (C-7), 72.58 (C-3), 49.93 (CH<sub>2</sub>), 30.28 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: С, 46.50; Н, 3.55; Вr, 28.12; N, 4.93. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub>. Получено, %: С, 46.98; Н, 3.54; Вr, 28.00; N, 4.95.

**(S)-3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-он 110c**

Синтезирован по общей методике получения кросс-альдолей изатинов с ацетоном. Бесцветные кристаллы. Выход 75%. ee > 99%. Т. пл. >200°C с разл.  $[\alpha]_D^{25}$  -37 (с 0.01 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3350 (OH), 3297 (NH), 2896 (аром C-H), 1707 (C=O), 1621 (N-C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.25 с (1H, NH), 7.24 д (1H, J = 7.4, H-4), 7.18 т (1H, J = 7.7, H-6), 6.91 т (1H, J = 7.5, H-5), 6.78 д (1H, J = 7.7, H-7), 6.01 д (1H, J = 1.7, OH), 3.29 д (1H, J = 16.7, CH<sub>2</sub>-a), 3.01 д (1H, J = 16.7, CH<sub>2</sub>-b), 2.00 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 205.69 (C=O), 178.65 (C-2), 143.01 (C-7'), 131.98 (C-3'), 129.45 (C-6), 124.15 (C-4), 121.70 (C-5), 109.89 (C-7), 73.08 (C-3), 50.70 (CH<sub>2</sub>), 31.03 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: С, 64.38; Н, 5.40; N, 6.83. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Получено, %: 64.14; Н, 5.22; N, 6.73.

**(S)-3-гидрокси-5-хлор-3-(2-оксопропил)индолин-2-он 121a**

Синтезирован по общей методике получения кросс-альдолей изатинов с ацетоном. Выход 68%. ee = 90%. Т. пл. >240°C с разл.  $[\alpha]_D^{25}$  -23 (с 0.01 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3393 (OH), 3229 (NH), 1699, 1619. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.39 с (1H, NH), 7.28 д (1H, J = 2.2, H-4), 7.21 дд (1H, J = 8.2, 2.2, H-6), 6.82 д (1H, J = 8.3, H-7), 3.38 д (1H, J = 17.5, CH<sub>2</sub>-a), 3.08 д (1H, J = 17.5, CH<sub>2</sub>-b), 1.98 с (3H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 206.49 (C=O), 178.76 (C-2), 141.92 (C-7'), 134.09 (C-3'), 129.48 (C-6), 126.18 (C-5), 124.40 (C-4), 111.71 (C-7), 73.25 (C-3), 50.38 (CH<sub>2</sub>), 30.77 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: С, 55.13; Н, 4.21; Cl, 14.79; N, 5.84. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>. Получено, %: С, 55.42; Н, 4.01; Cl, 14.87; N, 5.64.

**(S)-3-гидрокси-5-нитро-3-(2-оксопропил)индолин-2-он 121b**

Выход 60%. ee = 91%. Т. пл. = 230-237 °С с разл.  $[\alpha]_D^{25}$  -1.8° (с 0.00075 г/мл, MeOH) ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3247, 3123, 1709 (C=O), 1626. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.99 с (1H, NH), 8.21 – 8.13 (2H, перекр., H-6, H-7), 7.00 дд (1H, J = 8.3, 0.5, H-4), 6.35 с (1H, OH), 3.60 д (1H, J = 18.1, CH<sub>2</sub>-a), 3.18 д (1H, J = 17.9, CH<sub>2</sub>-b), 2.01 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 205.70 (CO), 178.66 (C-2), 149.47 (C-7'), 142.10 (C-5), 132.79 (C-3'), 126.49 (C-6), 119.53 (C-4), 109.69 (C-7), 72.22 (C-3), 49.95 (CH<sub>2</sub>), 30.13 (CH<sub>3</sub>). Вычислено, %: С, 52.80; Н, 4.03; N, 11.20. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Получено, %: С, 52.01; Н, 3.78; N, 11.82.



### **Общая методика получения бис-аддуктов альдольной конденсации.**

Эквимольную смесь изатина и кросс-альдоля изатина с ацетоном растворяли в 30-кратном количестве MeOH, затем прикапывали 0.1 экв Et<sub>2</sub>NH. Через 2 суток растворитель отгоняли под вакуумом на водяной бане без нагрева. Продукт хроматографировали на силикагеле Silpearl смесью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=85:15

#### **(3*S*,3'*R*)-3,3'-(2-оксопропан-1,3-диил)бис(3-гидрокси-4,6-диброминдолин-2-он)**

##### **111**

Получен по общей методике из **69e** и **110a** с выходом 40%. Бесцветные кристаллы.

Т.пл. = 245-258°C с разл. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3227 (NH), 2989 (аром CH), 2902 (аром CH), 1732 (NH<sub>2</sub>-C=O), 1714 (NH<sub>2</sub>-C=O), 1609 (C=C), 1077 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.45 с (2H, NH); 7.15 д (2H, J = 1.51, H-5); 6.79 д (2H, J = 1.51, H-7); 6.21 с (2H, OH); 3.65 д (2H, J = 17.5, H-8b) 3.27 д (2H, J = 17.5, H-8a). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 204.10 (C, C-9), 177.39 (C, C-2), 146.45 (C, C-7'), 128.43 (C, C-3'), 127.25 (CH, C-5), 122.73 (C, C-6), 119.38 (C, C-4), 112.06 (CH, C-7), 73.98 (C, C-3), 48.15 (CH<sub>2</sub>, C-8). Получено, %: C, 34.52; H, 1.89; Br, 47.20; N, 4.50. C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C, 34.17; H, 1.81; Br, 47.85; N, 4.19

#### **(3*S*,3'*S*)-3,3'-(2-оксопропан-1,3-диил)бис(3-гидрокси-4,6-диброминдолин-2-он)**

##### **112**

Получен по общей методике из **69e** и **110a** с выходом 37%. Бесцветные кристаллы.

Т. пл.= 197-201°C.  $[\alpha]_D^{25} +70^0$  (*c* 0.01, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3198 (OH), 2989 (аром CH), 2902 (аром CH), 1713 (NH<sub>2</sub>-C=O), 1609 (C=C), 1077 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.51 с (2H, NH); 7.25 д (2H, J = 1.6, H-5); 7.01 д (2H, J = 1.6, H-7); 5.3 с (2H, OH); 3.96 д (2H, J = 17.5, H-8b) 3.06 д (2H, J = 17.5, H-8a). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $\delta$ , м.д.): 203.25 (C, C-9), 176.30 (C, C-2), 176.20 (C, C-2'), 146.22 (C, C-7'), 146.10 (C, C-7''), 128.10 (C, C-3', C-3''), 127.45 (CH, C-5, C-5'), 122.84 (C, C-6, C-6'), 119.37 (C, C-4, C-4'), 112.20 (CH, C-7), 112.16 (CH, C-7''), 73.90 (C, C-3), 73.85 (C, C-3''), 47.83 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-8'). Получено, %: C, 33.82; H, 1.79; Br, 48.50; N, 4.31. C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C, 34.17; H, 1.81; Br, 47.85; N, 4.19

#### **(*S*)-3-гидрокси-4,6-дибром-3-(3-((*R*)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил) индолин-2-он 113**

Получен по общей методике из **110a** и **1** с выходом 22%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. = 210°C с разл.  $[\alpha]_D^{25} +17^0$  (*c* 0.007 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3435 (NH), 2903 (аром

CH), 1732 (NH<sub>2</sub>-C=O), 1714 (NH<sub>2</sub>-C=O), 1674 (C=C), 1077. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10.47 с (1H, NH-1), 10.11 с (1H, NH-1'), 7.21 д (1H, J = 1.6, H-5), 7.07 тд (1H, J = 7.6, 1.2, H-6'), 6.88 д (1H, J = 7.0, H-4'), 6.78 тд (1H, J = 7.5, 0.9, H-5'), 6.76 д (1H, J=1.6, H-7), 6.64 д (1H, J = 7.6, H-7''), 6.18 с (1H, -OH-3), 5.97 с (1H, -OH-3''), 3.69 д (1H, J = 16.9, H-8b), 3.20 д (1H, J = 16.9, H-8b'), 3.00 д (1H, J=16.7, H-8a), 2.96 д (1H, J = 16.7, H-8a'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 203.50 (C-9), 177.63 (C-2'), 176.90 (C-2), 145.93 (C-7'), 142.16 (C-7'''), 130.82 (C-3'''), 128.58 (C-6'), 128.09 (C-3'), 126.72 (C-5), 123.14 (C-C-4'), 122.28 (C-6), 121.14 (C-5'), 118.93 (C-4), 111.68 (C-7), 109.20 (C-7''), 73.67 (C-3), 72.26 (C-3''), 49.92 (C-8'), 47.87 (C-8). Вычислено, %: C, 44.73; H, 2.77; Br, 31.33; N, 5.49. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Получено, %: C, 44.55; H, 2.86; Br, 31.25; N, 5.37

**(S)-3-гидрокси-4,6-дибром-3-(3-((S)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил) индолин-2-он 114**

Получен по общей методике из **110a** и **1** с выходом 43%; из **69e** и **110c** с выходом 36%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. = 160-164°C (из MeOH).  $[\alpha]_D^{25} +43.7^0$  (с 0.01; MeOH). ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3198 (ОН), 2989 (аром CH), 2902 (аром CH), 1713 (NH<sub>2</sub>-C=O), 1609 (C=C), 1077 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10.53 с (1H, H-1), 10.14 с (1H, H-1'), 7.24 д (1H, J = 1.6, H-5), 7.16 – 7.11 м (2H, перекр. H-4', H-6'), 6.87 д (1H, J = 1.6, H-7), 6.86 тд (1H, J = 7.5, 1.0, H-5), 6.71 дд (1H, J = 8.0, 1.0, H-7''), 6.19 с (1H, -OH-3), 6.03 с (1H, -OH-3''), 3.72 д (1H, J = 17.7, H-8a), 3.29 д (1H, J = 16.6, H-8'a), 3.09 д (1H, J = 17.7, H-8b), 2.77 д (1H, J = 16.5, H-8'b). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 203.54 (C-9), 177.63 (C-2'), 176.93 (C-2), 146.12 (C-7'), 142.19 (C-7'''), 130.78 (C-3'''), 128.93 (C-6'), 128.36 (C-3'), 126.69 (C-5), 123.73 (C-4'), 122.25 (C-6), 121.20 (C-5'), 118.93 (C-4), 111.77 (C-7), 109.41 (C-7''), 73.55 (C-3), 72.35 (C-3''), 49.62 (C-8'), 48.25 (C-8). Вычислено, %: C, 44.73; H, 2.77; Br, 31.33; N, 5.49. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Получено, %: C, 44.80; H, 2.79; Br, 31.41; N, 5.49

**(R)-3-гидрокси-4,6-дибром-3-(3-((S)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил) индолин-2-он 115**

Получен по общей методике из **69e** и **110c** с выходом 21%. Бесцветные кристаллы.  $[\alpha]_D^{25} - 18^0$  (с 0.01 г/мл, MeOH). Является энантиомером вещества **113**.

**(R)-5-бром-3-гидрокси-3-(3-((S)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил)индолин-2-он 116**

Вещество было выделено в виде смеси диастереомеров. Получен по общей методике из **69a** и **110c** с выходом 28%. Бесцветные кристаллы.  $[\alpha]_D^{25} -6^0$  (0.00085 г/мл, MeOH). Энантиомер вещества **120**.

**(S)-5-бром-3-гидрокси-3-(3-((S)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил)индолин-2-он 117**

Получен по общей методике из **69a** и **110c** с выходом 29%. Бесцветные кристаллы. Т.пл.= 227-238°C с разл.  $[\alpha]_D^{25} +39.5^0$  (с 0.003 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3305 (NH), 3051 (аром CH), 2958 (аром CH), 2923 (аром CH), 2854 (аром CH), 1707 (NH2-C=O), 1618, 1069 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.23 с (1H, NH-1), 10.16 с (1H, NH-1'), 7.35-7.30 (2H, перекр. H-4, H-6), 7.18-7.11 (2H, перекр., H-4', H-6'), 6.86 тд (1H, J = 7.6, 0.9, H-5'), 6.73 дт (1H, J = 7.4, 0.8, H-7''), 6.68 д (1H, J = 8.1, H-7), 3.39 д (1H, J = 17.3, H-8b), 3.24 д (1H, J = 16.5, H-8b'), 2.99 д (1H, J = 17.3, H-8a), 2.83 д (1H, J = 16.5, H-8a'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 203.65 (C-9), 177.79 (C-2'), 177.36 (C-2), 142.14 (C-7'''), 141.70 (C-7'), 133.68 (C-3'), 131.44 (C-6), 130.98 (C-3'''), 128.87 (C-6'), 126.66 (C-4), 123.78 (C-4'), 121.14 (C-5'), 112.85 (C-5), 111.25 (C-7), 109.35 (C-7''), 72.53 (C-3'), 72.48 (C-3), 49.96 (C-8, C-8'). Вычислено, %: C, 52.92; H, 3.51; Br, 18.53; N, 6.50.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5$ . Получено, %: C, 53.03; H, 3.55; Br, 18.50; N, 6.20

**(3R,3'S)-3,3'-(2-оксопропан-1,3-диил)бис(5-бром-3-гидроксииндолин-2-он) 118**

Получен по общей методике из **69a** и **110c** с выходом 2%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. = 206-212°C с разл. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3369 (OH), 3310, 3048 (аром CH), 2960 (аром CH), 2926 (аром CH), 2857 (аром CH), 1709, 1621, 1475, 1189, 1072. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.31 (2H, дд, J = 8.2, 2.1, H-6), 7.07 (2H, д, J = 2.1, H-4), 6.67 (2H, д, J = 8.2, H-7), 3.34 (2H, д, J = 16.5, H-8), 2.88 (2H, д, J = 16.5, H-8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 203.71 (C-9), 177.23 (C-2), 142.50 (C-7'), 133.32 (C-3'), 131.58 (C-6), 126.62 (C-4), 112.80 (C-5), 111.25 (C-7), 72.61 (C-3), 49.78 (C-8). Получено, %: C, 44.20; H, 2.98; Br, 31.30; N, 5.60.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычисленно, %: C, 44.73; H, 2.77; Br, 31.33; N, 5.49

**(3S,3'S)-3,3'-(2-оксопропан-1,3-диил)бис(5-бром-3-гидроксииндолин-2-он) 119**

Получен по общей методике из **69a** и **110c** с выходом 1%. Бесцветные кристаллы. Т.пл.=241-242°C.  $[\alpha]_D^{25} +148^0$  (с 0.00488, ДМСО). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3310, 3048 (аром CH), 2960 (аром CH), 2926 (аром CH), 2857 (аром CH), 1709, 1621, 1475, 1189, 1072. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ацетон- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.31 с (2H, NH-1, NH-1'), 7.31 дд (2H, J = 8.2, 2.1, H-6, H-6'), 7.07 д (2H, J = 2.1, H-4, H-4'), 6.67 д (2H, J = 8.2, H-7, H-7''), 3.34 д

(2H,  $J = 16.5$ , H-8b, H-8b'), 2.87 д (2H,  $J = 16.5$ , H-8a, H-8a'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц, ацетон- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 203.71 (C, C-9), 177.23 (C, C-2), 176.81 (C, C-2'), 142.50 (C, C-7'), 141.69 (C, C-7'''), 133.32 (2C, C-3', C-3''), 133.09 (C, C-3'''), 131.58 (C, C-6), 126.62 (2C, C-4, C-4'), 113.56 (CH, C-7''), 112.80 (C, C-5), 111.25 (C, C-7), 73.27 (C, C-3), 73.34 (C, C-3''), 49.78 (2C, C-8, C-8'). Получено, %: C, 44.79; H, 2.76; Br, 31.11; N, 5.40.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: C, 44.73; H, 2.77; Br, 31.33; N, 5.49.

**(S)-5-бром-3-гидрокси-3-(3-((R)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил)индолин-2-он 120**

Получен по общей методике из **110b** и **1** с выходом 43%. Бесцветные кристаллы. Т.пл.=211-216°C с разл.  $[\alpha]_D^{25} +15.5^0$  ( $c$  0.00085 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3288 (NH), 2922 (аром CH), 2897 (аром CH), 2855 (аром CH), 1717 (NH2-C=O), 1622, 1077  
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.26 (1H, с, H-1), 10.13 (1H, с, H-1'), 7.29 (1H, дд,  $J = 8.3, 2.0$ , H-6), 7.13 (1H, тд,  $J = 7.6, 1.1$ , H-6'), 7.03 (1H, д,  $J = 1.9$ , H-4), 6.97 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-4'), 6.82 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-5'), 6.69 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-7''), 6.63 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-7), 3.31 (1H, д,  $J = 16.6$ , H-9'), 3.29 (1H, д,  $J = 16.1$ , H-9), 2.88 (1H, д,  $J = 16.6$ , H-9'), 2.84 (1H, д,  $J = 16.1$ , H-9). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 203.6 (C-9), 177.7 (C-2'), 177.3 (C-2), 142.1 (C-7'''), 141.6 (C-7'), 133.4 (C-3'), 131.4 (C-6), 130.8 (C-3'''), 128.9 (C-6'), 126.6 (C-4), 123.6 (C-4'), 121.0 (C-5'), 112.8 (C-5), 111.2 (C-7), 109.3 (C-7''), 72.6 (C-3'), 72.6 (C-3), 50.0 (C-8'), 49.9 (C-8). Вычислено, %: C, 52.92; H, 3.51; Br, 18.53; N, 6.50.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5$ . Получено, %: C, 53.00; H, 3.61; Br, 18.32; N, 6.45

**(R)-3-гидрокси-5-хлор-3-(3-((S)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил)индолин-2-он 122a**

Получен по общей методике из **110c** и **69b**. Выделен в смеси диастереомеров. Энантиомер вещества **123**. Бесцветные кристаллы.  $[\alpha]_D^{25} -12$  ( $c$  0.005 г/мл, MeOH).

**(S-3-гидрокси)-5-хлор-3-(3-((S)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил)индолин-2-он 122b**

Получен по общей методике из **121a** и **1** с выходом 38%. Бесцветные кристаллы. Т.пл.>220°C с разл.  $[\alpha]_D^{25} +24^0$  ( $c$  0.005 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3310 (OH), 3208 (NH), 2965 (CH аром), 2937 (CH аром), 2897 (CH аром), 2735 (CH аром), 1715 (NH-C=O), 1667, 1624, 1077 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.28 с (1H, H-1), 10.16 с (1H, H-1'), 7.23 д (1H,  $J = 2.3$ , H-4), 7.18 дд (1H,  $J = 8.2, 2.2$ , H-6), 7.15 д (1H,  $J = 7.5$ , H-4'), 7.14 дд (1H,  $J = 1.2, 8.8$ , H-6'), 6.86 тд (1H,  $J = 7.5, 0.7$ , H-5'), 6.72 (2H, перекр. H-7,7''), 6.11 с (1H, OH), 6.02 с (1H, OH), 3.39 д (1H,  $J = 17.3$ , H-8b), 3.25 д (1H,  $J = 16.5$ , H-

8b'), 2.97 д (1H, J = 17.3, H-8a), 2.85 д (1H, J = 16.5, H-8a'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 203.73 (C, C-9), 177.89 (C, C-2'), 177.60 (C, C-2), 142.22 (C, C-7'), 141.32 (C, C-7'''), 133.30 (C, C-3'), 131.04 (C, C-3'''), 128.97 (CH, C-6'), 128.73 (CH, C-6), 125.26 (C, C-5), 124.04 (CH, C-4), 123.83 (CH, C-5'), 121.25 (CH, C-4'), 110.80 (CH, C-7), 109.44 (CH, C-7''), 72.58 (2C, C-3, C-3''), 50.05 (CH<sub>2</sub>, C-8'), 49.98 (CH<sub>2</sub>, C-8). Получено %: C, 58.58; H, 3.51; Cl, 9.10; N, 6.69. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено %: C, 59.00; H, 3.91; Cl, 9.17; N, 7.24

**(3*R*,3'*S*)-3,3'-(2-оксопропан-1,3-диил)бис(3-гидрокси-5-хлориндолин-2-он) 122c**

Получен по общей методике из **121a** и **1** с выходом 2%. Т.пл.>260 °С. ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3346 (NH), 3113 (CH аром), 2954 (CH аром), 2895 (CH аром), 2851 (CH аром), 1630 (NH-C=O), 1611. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10.31 с (1H, H-1), 7.24 д (1H, J = 2.1, H-4), 7.18 дд (1H, J = 8.2, 2.2, H-6), 6.74 д (1H, J = 8.2, H-7), 6.12 с (1H, -OH), 3.37 д (1H, J = 16.9, перекр. с H<sub>2</sub>O, H-8) 2.95 д (1H, J = 17.1, H-8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 203.91 (C, C-9), 177.60 (C, C-2), 141.30 (C, C-7'), 133.25 (C, C-3'), 128.70 (CH, C-6), 125.22 (C, C-5), 124.07 (CH, C-4), 110.82 (CH, C-7), 72.50 (C, C-3), 49.70 (CH<sub>2</sub>, C-8). Найдено %: C, 54.73; H, 3.16; Cl, 16.05; N, 6.75. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено %: C, 54.18; H, 3.35; Cl, 16.83; N, 6.65

**(S)-3-гидрокси-5-хлор-3-(3-((R)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил)индолин-2-он 123**

Получен по общей методике из **121a** и **1** с выходом 38%. Бесцветные кристаллы.

Т.пл.>220<sup>0</sup>С с разл. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +15 (с 0.01 г/мл, MeOH). ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3285 (аром), 1715 (NH2-C=O), 1623, 1187,1014. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10.26 (1H, с, H-1), 10.12 (1H, с, H-1'), 7.15 (1H, дд, J = 8.3, 2.2, H-6), 7.11 (1H, дд, J = 7.6, 1.2, H-6'), 6.97 (1H, дд, J = 7.3, 0.9, H-4'), 6.89 (1H, д, J = 2.2, H-4), 6.81 (1H, тд, J = 7.5, 0.9, H-5'), 6.68 (1H, ш.д., J = 7.9, H-7''), 6.67 (1H, д, J = 8.3, H-7), 3.30 (2H, д, J = 16.4, H-8b,8b'), 2.88 (1H, д, J = 16.6, H-8a), 2.84 (1H, д, J = 16.2, H-8a'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 203.60 (C-9), 177.69 (C-2), 177.41 (C-2'), 142.15 (C-7'''), 141.13 (C-7'), 132.96 (C-3'), 130.69 (C-3'''), 128.85 (C-6'), 128.54 (C-6), 125.11 (C-5), 123.89 (C-4), 123.63 (C-4'), 120.96 (C-5'), 110.65 (C-7), 109.31 (C-7''), 72.59 (C-3,3'), 50.00 (C-8'), 49.89 (C-8).

Получено %: C, 58.50; H, 4.55; Cl, 9.10; N, 7.01. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено %: C, 59.00; H, 3.91; Cl, 9.17; N, 7.24.

**(R)-3-гидрокси-3-(3-((S)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил)-5-нитроиндолин-2-он 124a**

Получен по общей методике из **110с** и **69с** с выходом 35%. Бесцветные кристаллы.

Т.пл. >200 с разл.  $[\alpha]_D^{25}$  -89 (с 0.003 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3250 (NH), 2989 (аром CH), 2902 (аром CH), 1704 (NH<sub>2</sub>-C=O), 1626, 1067 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.86 (1H, с, Н-1), 10.07 (1H, с, Н-1'), 8.07 (1H, дд, *J* = 8.6, 2.4, Н-6), 7.83 (1H, д, *J* = 2.3, Н-4), 6.99 (1H, тд, *J* = 7.7, 1.0, Н-6'), 6.95 (1H, д, *J* = 7.1, Н-4'), 6.86 (1H, д, *J* = 8.6, Н-7), 6.67 (1H, т, *J* = 7.3, Н-5'), 6.58 (1H, д, *J* = 7.6, Н-7''), 6.30 (1H, с, -ОН-3), 6.02 (1H, с, -ОН-3''), 3.51 (1H, д, *J* = 17.7, Н-9), 3.28 (1H, д, *J* = 15.8, Н-9'), 3.13 (1H, д, *J* = 17.7, Н-9), 2.83 (1H, д, *J* = 16.0, Н-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 204.06 (С-10), 178.19 (С-2), 177.71 (С-2'), 149.15 (С-7'), 142.11 (С-7'''), 141.89 (С-5), 132.16 (С-3'), 130.73 (С-3'''), 128.75 (С-5'), 126.22 (С-6), 123.53 (С-4'), 120.88 (С-6'), 119.22 (С-4), 109.42 (С-7), 109.25 (С-7''), 72.68 (С-3''), 71.96 (С-3), 50.23 (С-9), 49.45 (С-9'). Вычислено, %: С, 57.43; Н, 3.81; N, 10.58. С<sub>19</sub>Н<sub>15</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>7</sub>. Получено, %: 57.15; Н, 3.82; N, 10.48

**(S)-3-гидрокси-3-(3-((S)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил)-5-нитроиндолин-2-он 124b**

Получен по общей методике из **121b** и **1** с выходом 33%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. = 200-208°C с разл.  $[\alpha]_D^{25}$  +88 (с 0.005 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3278 (NH), 1711 (NH<sub>2</sub>-C=O), 1620, 1336 (NO<sub>2</sub>), 1079 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.89 (1H, с, Н-1), 10.14 (1H, с, Н-1'), 8.14 (1H, дд, *J* = 8.6, 2.5, Н-6), 8.10 (1H, д, *J* = 2.4, Н-4), 7.15 (1H, д ш, *J* = 7.3, Н-4'), 7.13 (1H, тд, *J* = 7.6, 1.3, Н-6'), 6.93 (1H, д, *J* = 8.6, Н-7), 6.85 (1H, т ш, *J* = 7.5, Н-5'), 6.71 (1H, д, *J* = 7.6, Н-7''), 6.30 (1H, с, -ОН-3), 6.05 (1H, с, -ОН-3''), 3.63 (1H, д, *J* = 17.9, Н-9), 3.21 (1H, д, *J* = 16.3, Н-9'), 3.14 (1H, д, *J* = 17.9, Н-9), 2.82 (1H, д, *J* = 16.3, Н-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 204.12 (С-10), 178.32 (С-2), 177.87 (С-2'), 149.30 (С-7'), 142.13 (С-7'''), 141.98 (С-5), 132.40 (С-3'), 131.01 (С-3'''), 129.04 (С-5'), 126.42 (С-6), 123.89 (С-4'), 121.31 (С-6'), 119.60 (С-4), 109.58 (С-7), 109.52 (С-7''), 72.65 (С-3'') 72.07 (С-3), 50.03 (С-9), 49.81 (С-9'). Вычислено, %: С, 57.43; Н, 3.81; N, 10.58. С<sub>19</sub>Н<sub>15</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>7</sub>. Получено, %: 57.75; Н, 3.67; N, 10.58

**(S)-3-гидрокси-3-(3-((R)-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-2-оксопропил)-5-нитроиндолин-2-он 124c**

Получен по общей методике из **110с** и **69с** с выходом 33%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. > 200 с разл.  $[\alpha]_D^{25}$  +94 (с 0.01 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3256 (NH), 1713 (NH<sub>2</sub>-C=O), 1622 (C=C), 1078. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.85 (1H, с, Н-1), 10.07 (1H, с, Н-1'), 8.07 (1H, дд, *J* = 8.6, 2.4, Н-6), 7.83 (1H, д, *J* = 2.3, Н-4), 6.99 (1H, тд, *J* = 7.7, 1.1, Н-6'), 6.94 (1H, д, *J* = 7.2, Н-4'), 6.85 (1H, д, *J* = 8.6, Н-7), 6.67 (1H, тд, *J* = 7.6, 0.6,

H-5'), 6.57 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-7''), 3.51 (1H, д,  $J = 17.7$ , H-8), 3.28 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-8'), 3.13 (1H, д,  $J = 17.7$ , H-8), 2.82 (1H, д,  $J = 15.9$ , H-8'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц, ДМСО-*d*6,  $\delta$ , м.д.): 204.05 (C-9), 178.15 (C-2), 177.66 (C-2'), 149.14 (C-7'), 142.09 (C-7'''), 141.83 (C-5), 132.15 (C-3'), 130.73 (C-3'''), 128.69 (C-6'), 126.16 (C-6), 123.51 (C-4'), 120.81 (C-5'), 119.20 (C-4), 109.35 (C-7), 109.19 (C-7''), 72.64 (C-3''), 71.92 (C-3), 50.21 (C-8), 49.43 (C-8'). Найдено %: С, 57.20; Н, 3.64; N, 10.40.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7$ . Вычислено %: С, 57.43; Н, 3.81; N, 10.58

#### **(S)-3-гидрокси-3-((S)-2-оксоциклогексил)индолин-2-он 125a**

К смеси 1 г (6.8 ммоль) изатина **1**, 20 мл (214 ммоль) циклогексанона в 60 мл хлороформа добавляли 0.07 г (0.68 ммоль) *L*-валинола и 0.24 мл (13.6 ммоль) воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель отгоняли под вакуумом при температуре водяной бани 25°C, остаток чистили флеш-хроматографией на основном  $\text{Al}_2\text{O}_3$  с добавлением 2% масс.  $\text{Et}_3\text{N}$ ; подвижная фаза  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{MeOH} = 100 : 0 \rightarrow 95 : 5$ . Непрореагировавший изатин **1** и избыток циклогексанона смываются  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , продукт – смесью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{MeOH} = 95:5$ . Раствор с целевым продуктом **125a** медленно упаривался в открытом стакане при комнатной температуре в течение 2 суток (не до конца!), в результате на дно выпали игольчатые кристаллы, которые были промыты на фильтре и высушены. Выход 65% после кристаллизации. Бесцветные кристаллы.

её > 99%. Т.пл. > 190°C с разл.  $[\alpha]_D^{25} -62^0$  (с 0.0065 г/мл,  $\text{MeOH}$ ). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3409, 3290, 3174, 2956, 2933, 2869, 2829, 1718, 1697, 1687, 1620. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*6,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.21 с (1H), 7.22 дд (1H,  $J = 7.4, 1.4$ ), 7.17 тд (1H,  $J = 7.7, 1.3$ ), 6.86 тд (1H,  $J = 7.5, 1.1$ ), 6.79 дт (1H,  $J = 7.8, 0.9$ ), 5.83 с (1H); 9H циклогексанона: 3.08 ддд (1H,  $J = 13.2, 5.2, 1.2$ ), 2.64 – 2.55 м (1H), 2.40 – 2.20 м (1H), 2.03 ддд (1H,  $J = 13.9, 4.3, 2.1$ ), 1.99 – 1.90 перекр (2H), 1.82 тд (1H,  $J = 12.7, 3.1$ ), 1.74 – 1.59 м (1H), 1.47 кт (1H,  $J = 13.4, 4.1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц, ДМСО-*d*6,  $\delta$ , м.д.): 209.60 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 179.19 (C-2), 143.88 (C-7'), 131.32 (C-3'), 129.06 (C-6), 125.27 (C-4), 121.31 (C-5), 109.88 (C-7), 74.34 (C-3); метиленовые группы циклогексанона: 57.84, 41.94, 27.17, 27.10, 24.92. Вычислено, %: С, 68.56; Н, 6.16; N, 5.71.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ . Получено, %: С, 68.00; Н, 7.01; N, 5.21.

#### **(S)-3-гидрокси-3-((S)-2-оксоциклопентил)индолин-2-он 126**

Синтезирован по общей методике получения кросс-альдолей из изатина **1** с циклопентаном. Выход 85%. Т.пл. > 190°C с разл. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3411, 3287, , 2933, 2869, 2829, 1722, 1700. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*6,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10.31 (1H, с, H-1), 7.36 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-4), 7.19 (1H, тд,  $J = 7.7, 1.2$ , H-6), 6.90 (1H, тд,  $J = 7.6, 1.0$ , H-5),

6.78 (1H, д, J = 7.6, H-7); водороды циклопентанового фрагмента: 2.88 (1H, ддд, J = 10.2, 8.7, 1.3), 2.22 (1H, ттд, J = 8.7, 4.8, 4.2, 2.9), 2.14 – 2.05 (2H, перекр.), 1.96 – 1.88 (1H, м), 1.84 – 1.62 (2H, перекр). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 217.07 (C=O), 178.74 (C-2), 143.18 (C-7'), 130.35 (C-3'), 129.74 (C-6), 125.10 (C-4), 121.82 (C-5), 110.07 (C-7), 75.64 (C-3); метиленовые углероды: 55.17, 24.99, 20.48. . Вычислено, %: С, 67.52; Н, 5.67; N, 6.06. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Получено, %: С, 67.33; Н, 5.12; N, 6.08

## 2.6 Выводы по главе 2

В результате проведенных исследований было выполнено:

- 1) Синтезированы и исследованы оксиндолфункционализованные гибридные вещества, которые представляют практический интерес для фотодинамической терапии, основанной на применении светочувствительных веществ из группы азобензолов. Проиллюстрирована перспективность использования производного склареола, для построения оптически активного полифункционализованного производного оксиндола с фрагментом пиррола.
- 2) Установлено, что в условиях катализа α-аминосспиртами реакции альдольной конденсации изатинов с ацетоном получение бис-аддуктов невозможно.
- 3) Установлено, что катализируемый диэтиламиноом синтез симметричных и несимметричных производных (-)-конволутамидина и аналогов, у которых 3-гидрокси-2-оксиндольные фрагменты связаны через 2-оксопропильный линкер целесообразнее проводить из соответствующих 3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-онов и изатинов в MeOH.
- 4) Установлено, что на стереоселективность реакции альдольной конденсации индолиндиона с циклическими кетонами влияет природа растворителя и катализатора. Наилучшие результаты были получены в системе растворителей дихлорметан - вода в присутствии 10 мол % (-)-валинола. В случае аддукта изатина **1** с циклогексаноном из четырех потенциальных соединений образуется (*S*)-3-гидрокси-3-((*R*)-2-оксоциклогексил)индолин-2-он с диастереоселективностью 96% и энантиоселективностью 99% ee.
- 5) Согласно данным биологических исследований цитотоксичность в отношении линии Т-клеточной лейкемии МТ-4 увеличивается в ряду азобензолов в следующем порядке: **98** → **100a** → **101a** (CC<sub>50</sub>=0.0031-0.1878 мМ) и в ряду терпеноидов **102** → **103a** → **104b** → **105** (CC<sub>50</sub>=0.0315-0.2690 мМ). У 3-гидроксизамещенных



оксиндолов  $CC_{50}$  лежит в диапазоне 0.197-0.570 мМ. Среди синтезированных веществ наивысшую цитотоксичность имеет соединение **101a** со значением  $CC_{50}=3.1$  мкМ. Ингибирующая активность против ВИЧ-1 и ВИЧ-2 оказалась ниже или равна, чем цитотоксичность.

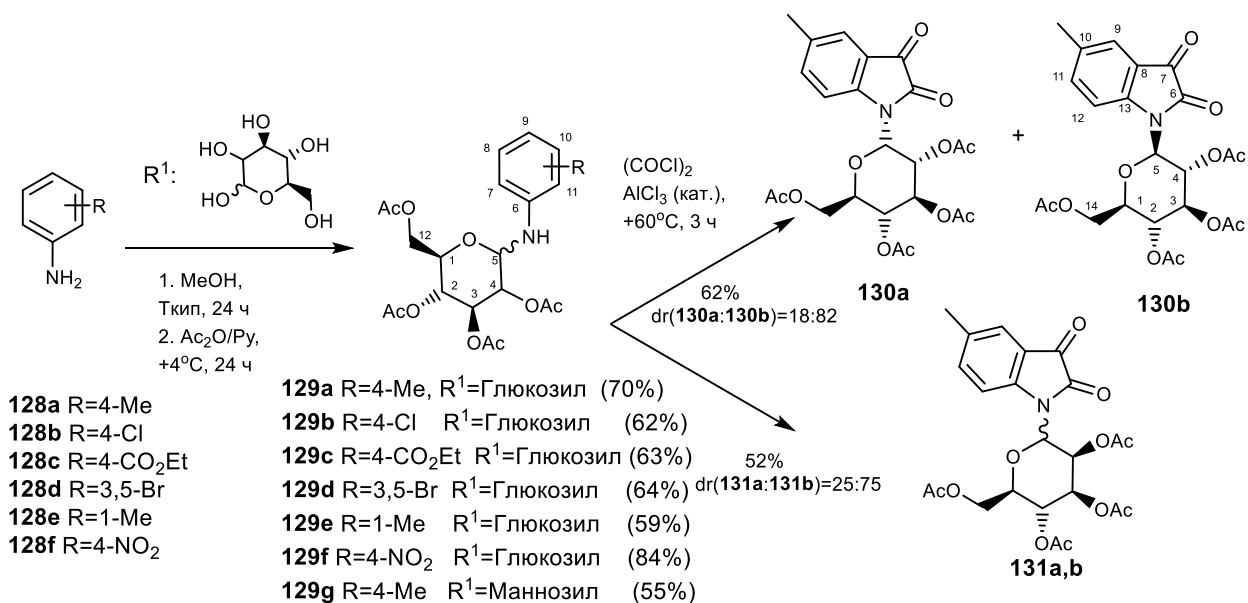
### 3. СИНТЕЗ СПИРООКСИНДОЛОВ

#### 3.1 Получение *N*-гликозилированных спиро[оксиндолтиадиазолов]

Модификация заместителей оксиндольного фрагмента с реакционной аминогруппой в молекуле 1,3,4-тиодиазолина может привести к новым соединениям с противовирусной активностью. Ранее сообщалось [64,66], что соединение спиро[оксиндол-(1,3,4-тиодиазолин)] **68e** показал хорошую активность в отношении колонии клеток МТ-4. Обнаружено, что аналоги **67j** и **67e** обладают высокой активностью против вируса бычьей диареи (ВБД). Следует отметить также, что спиро-оксиндол **68e** показал заметную активность против ВИЧ-1. Однако, полученные соединения обладают одним общим недостатком – плохой растворимостью в водных растворах. Известно, что терапевтический эффект вещества напрямую зависит от количества всасываемого препарата, тем самым определяя его биодоступность и, по нашему мнению, может быть характерным для функционализированных глюкозой спиро[оксиндол-(1,3,4-тиодиазолинов)].

С целью получения гликозилированных изатинов изучалась реакция 5-метилизатина **69d** с глюкозой в метаноле, этаноле и воде [136,137,138,139]. При этом варьировалось время реакции, температура, концентрация реагентов и рН среды, однако, получить целевые аддукты не удалось. Предполагается, что стерическое взаимодействие амидной группы с пиранозным и фуранозным циклами препятствовало пространственной близости молекул. 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*-гликозидированные изатины по методу Штолле.

Исследование показало, что нагревание метанольного раствора 4-метиланилина **128a** с глюкозой в течение 24 часов приводит к образованию аддукта, выделенного в виде  $\alpha,\beta$ -аномеров тетраацетата **129a** (Рис. 3.1).



**Рис. 3.1** Схема получения гликозилированных изатинов по методу Штолле

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C аминокликозида **129a** содержат наряду с ароматическими протонами в области 6.86 и 6.95 м.д., сигнал NH-группы при 6.89 м.д., а сигналы трехпротонных ацетокси групп атомов С6, С4, С2 и С3, находятся в области 4.52, 4.96, 4.97 и 5.05 м.д., соответственно. Мультиплеты метинных протонов при атомах С1, С2, С3, С4, С5 и метиленовых при С6 находятся в области 3.1-3.24 м.д. То что продукт представляет собой смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров, указывает двойной набор сигналов в обсуждаемых спектрах. Следует отметить, что изменение положения метильной группы у С-1 негативно повлияло выход целевого продукта **129e** (выход 59%). Замена метильной группы на 4-хлор, 4-этилкарбоксилатную, и 3,5-дибром привело к уменьшению выхода продуктов реакции **129b**, **129c**, **129d**, тогда как в случае 4-нитроанилина **128f** с 84% выходом выделены аномеры **129f**. Реакция взаимодействия 4-метиланилина **128a** с маннозой шла с наименьшим выходом 55% с образованием продукта **129g** (Таблица 3.1), тогда как реакция с 4-аминоацетофеноном и вовсе не пошла.

**Таблица 3.1 Соотношения и выходы продуктов, полученных по методу Штолле.**

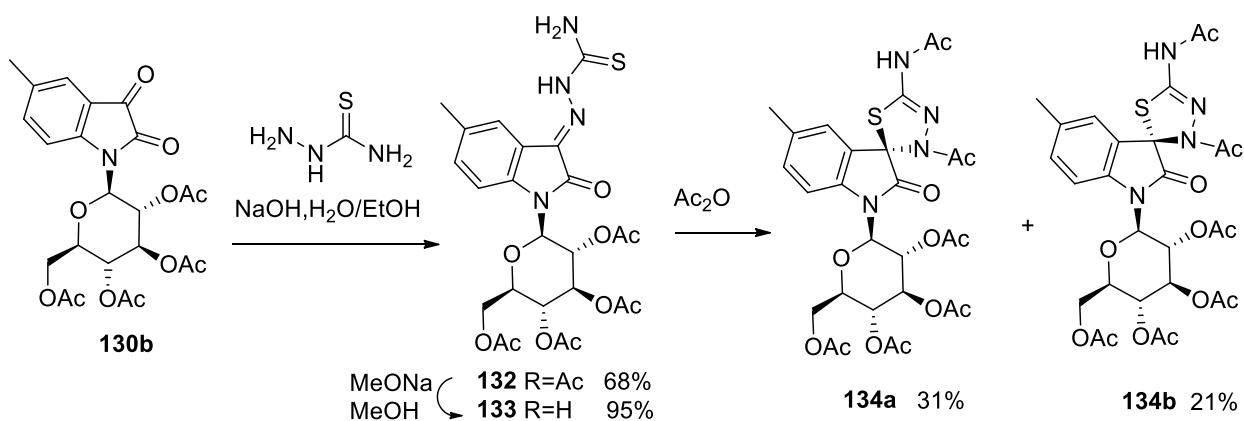
анилин	сахарид	аддукт	Выход, %	$\alpha$ - и $\beta$ -	Спиран	Выход, %
<b>128a</b> R=4-Me	Глюкоза	<b>129a</b>	70	18:82	<b>130a,b</b>	62
<b>128b</b> R=4-Cl	Глюкоза	<b>129b</b>	62	19:81		0
<b>128c</b> R=4-CO <sub>2</sub> Et	Глюкоза	<b>129c</b>	63	18:82		0
<b>128d</b> R=3,5-Br <sub>2</sub>	Глюкоза	<b>129d</b>	64	15:85		0
<b>128e</b> R=1-Me	Глюкоза	<b>129e</b>	59	17:83		-
<b>128f</b> R=4-NO <sub>2</sub>	Глюкоза	<b>129f</b>	84	25:75		0
<b>128a</b> R=4-Me	Манноза	<b>129g</b>	55	25:75	<b>131a,b</b>	52

Для введения двух карбонильных групп в молекулу аминогликозида проводили ацилирование атома азота с одновременным электрофильным замещением по реакции Фриделя-Крафтса. Перемешивание смеси соединения **129a** с оксалилхлоридом при 55-60 °С с AlCl<sub>3</sub> в течение 3 часов приводило к образованию смеси циклических продуктов, которые удалось разделить препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле на индивидуальные  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеры **130a** и **130b**. Следует отметить, что вещества **129c**, **129d**, **129e**, **129f**, **129g** после добавления катализатора AlCl<sub>3</sub> при 40 °С осмолялись и целевых продуктов реакции не обнаруживалось даже в следовых количествах. В итоге аномерные изатины **131a** и **131b** на основе **129g** были получены с умеренным выходом, но добиться разделения не удалось.

Таким образом, можно сделать заключение, что стадию получения гликозилированных 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 группу в ароматике, карбоксильную группу, гидроксильную группу и первичные амины.

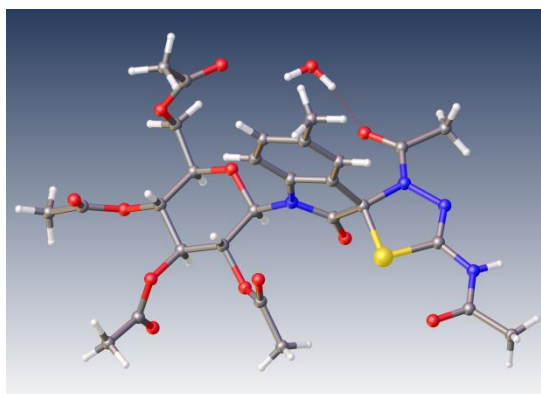
Взаимодействие тиосемикарбазида с изатином **130b** приводит к образованию тиосемикарбазона **132** (Рис. 3.2), который при обработке раствором NaOMe в MeOH при комнатной температуре с высоким выходом превращается в производное **133**.

При нагревании в уксусном ангидриде в течение 6 часов тиосемикарбазон **132** подвергается гетероциклизации с одновременным ацилированием в стереоизомерные спиро[оксиндолтиадиазолы] **134a** и **134b**, выделенные в индивидуальном виде.



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

Абсолютная конфигурация спироцентра соединения **134a** была определена на основании данных рентгеноструктурного анализа (Рис. 3.3).



**Рис. 3.3** Кристаллическая структура вещества **134a**

Было установлено, что кристалл представляет собой (+)(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((*S*)-5'-ацетамидо-3'-ацетил-5-метил-2-оксо-3'*H*-спиро[индолин-3,2'-[1,3,4]тиадиазол]-1-ил)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триил триацетат **134a**. На основании этих данных конфигурация сформированного хирального центра при С3 углеродном атоме спирооксиндола **134b** приписана как *R*.

### 3.2 Синтез спиро[оксиндолпирролизидинов]

Производные пирролизидина широко представлены среди биологически активных алкалоидов так и среди синтетических веществ, которые получены путем введения оксиндольного заместителя. В качестве одного из перспективных методов получения

3-спиро[оксиндолпирролизидинов] рассматриваются реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения [74-93,99,100, 140-144].

С целью развития указанного направления исследовалась селективность реакции взаимодействия *L*-пролина, изатина **66h** с еноном **135a**.

Установлено, что реакция протекает стереоспецифично при кипячении реагентов в водно-спиртовом растворе в течение 2 часов. На первой стадии *L*-пролин реагирует с карбонильным атомом изатина с образованием азометин-илида, который далее взаимодействует с еноном, давая рацемат **136a** (Рис. 3.4).

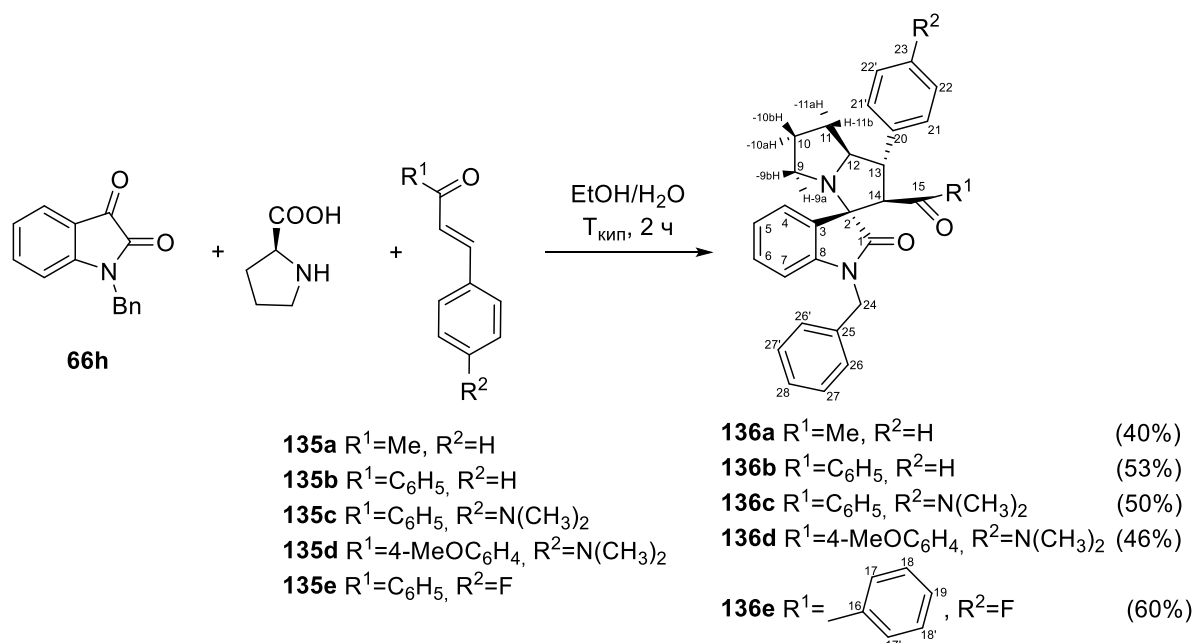
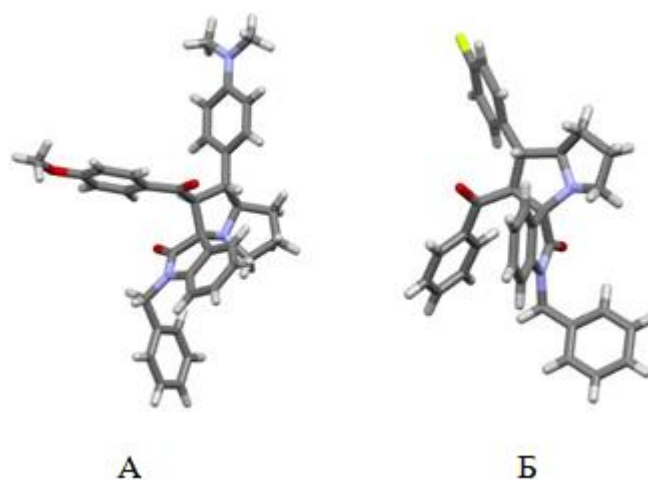


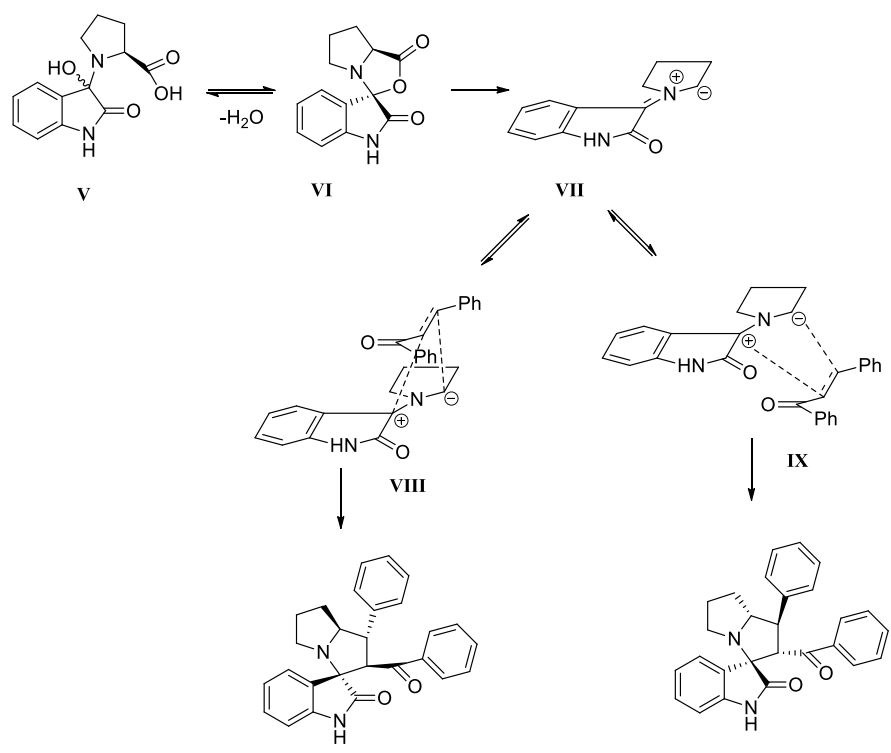
Рис. 3.4 Схема синтеза спиро[оксиндолпирролизидинов] **136a-e**

Взаимодействие халконов **135b-e** с *L*-пролином и изатином **66h** приводит к образованию спирооксиндолов **136a-e**, выделенных с выходами 46-60%. Структуры веществ **136d**, **136e** (Рис. 3.5) были подтверждены рентгеноструктурным анализом.



**Рис. 3.5** Кристаллическая структура спирооксиндолов **136d** (А) и **136e** (Б)

Стереоспецифичность реакции можно объяснить с учетом образования известного интермедиата VI (Рис. 3.6) [144]. Из двух возможных образуется тот, у которого в переходном состоянии V образуется водородная связь карбонильного кислорода с карбоксильным водородом. Азотинилид VII имеет планарную структуру и атака 1,3-диполя диполярофилом возможна как снизу, так и сверху, что приводит к рацемату **136b**. В переходном состоянии VIII или IX химические связи между диполем и диполярофилом образуются синхронно, чем и объясняется стереоселективность реакции.



**Рис. 3.6** Возможный механизм реакции образования спиро[оксиндолпирролизидинов]

При участии *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина,  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны **136b**, **138** взаимодействуют с изатинами **1**, **66a**, **66e**, **66h**, **66i** при комнатной температуре в течение суток либо при кипячении в этаноле в течение 15 мин, т.о. реакция протекает быстрее и с лучшими выходами, чем с *L*-пролином. Образуются только два из 16 возможных диастереомеров в равном соотношении.



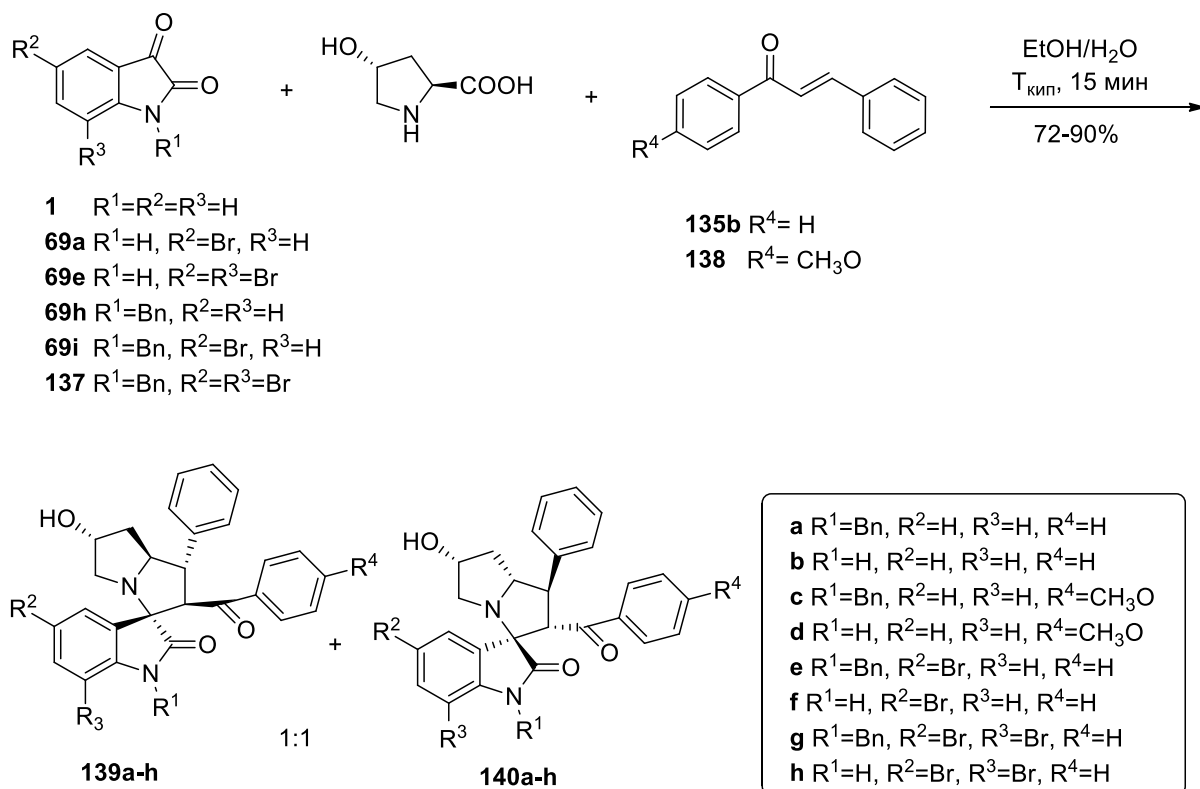


Рис. 3.7 Схема синтеза спиро[оксиндолпирролизидинов] **139a-h**, **140a-h**

В ходе выполнения этих исследований получили в индивидуальном виде спирооксиндолы **48a-h** и **49a-h** с общими выходами 72-90% (Таблица 3.2).

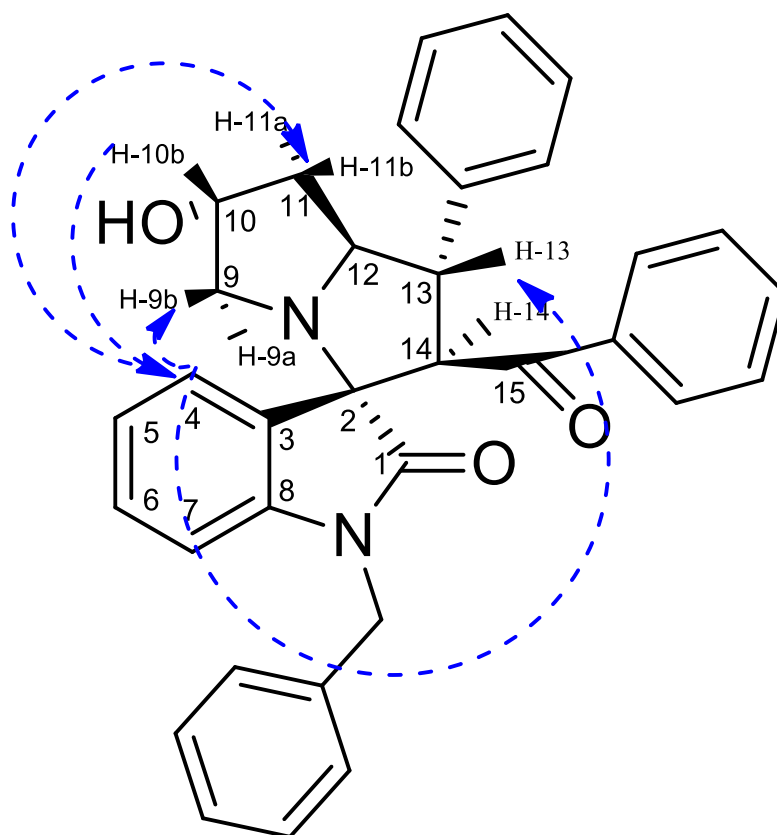
Таблица 3.2 Выходы продуктов [3+2]-диполярного циклоприсоединения

№	Продукт	Выход, %	Соотношение 139:140
1	<b>139a-140a</b>	82	1:1
2	<b>139b-140b</b>	72	1:1
3	<b>139c-140c</b>	81	1:1
4	<b>139d-140d</b>	83	1:1
5	<b>139e-140e</b>	80	1:1
6	<b>139f-140f</b>	90	1:1
7	<b>139g-140g</b>	81	1:1
8	<b>139h-140h</b>	80	1:1

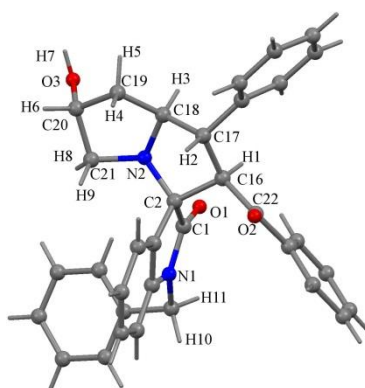
С помощью эксперимента NOESY установлена абсолютная конфигурация диастереомеров **139a-h**, **140a-h**, с учетом стереохимии геминального с гидроксильной группой водорода. Исходя из известной конфигурации Н-10, была определена абсолютная конфигурация хиральных атомов С-10, 12, 13, 14. Стереохимия С-2 определялась по взаимодействию Н-4 с одним из водородов при С-9.

Конфигурация при С-10 вещества **139a** (Рис. 3.8) сохраняется в ходе реакции и она известна. Водород гидроксильной группы в спектре отсутствует, но есть Н-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-13 (4.00 м.д.), H-9b (2.99 м.д.) и H-11b (2.04 м.д.). Фрагмент изатина имеет плоскую структуру и перпендикулярен пирролизидиновому циклу, который имеет 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.



**Рис. 3.8** Взаимодействие водородов через пространство, согласно спектру NOESY вещества 139a



**Рис. 3.9** Кристаллическая структура спирооксindoла 139a

Абсолютная конфигурация хиральных центров спира **139a** подтверждена с использованием метода рентгеноструктурного анализа.

### 3.3 Результаты биотестирования

Глюкопиранозиламины **129a**, **129b**, **129c**, **129d**, **129e**, **129g** проявляют различный уровень цитотоксичности по отношению к линии клеток МТ-4 со значениями  $CC_{50}$  0.0469, 0.0087, 0.0878, 0.275, 0.2857 и 0.743 мМ, соответственно. Хлорпроизводное **129b**, проявило наивысшую цитотоксичность из всех исследованных соединений с показателем  $CC_{50}$  0.0087 мМ. Цитотоксичность 4-метилпроизводных **129g** на основе маннозы меньше по сравнению с производным глюкозы **129a**, тогда как у 1-метилзамещенного пиранозиламина **129e** цитотоксичность примерно в 6 раз меньше чем у 4-метилзамещенного аналога **129a**. Дальнейшее изменение цитотоксичности связано с изменением углеводородного скелета. Например, у  $\beta$ -аномера **130a** она составляет  $CC_{50}$  = 0.1597 мМ, тогда как у оксиндола **131a,b** равна  $CC_{50}$  = 0.2050 мМ. Тиосемикарбазон **132** обладает цитотоксичностью равной  $CC_{50}$  0.2658 мМ, тогда как его производное **132** оказалось менее токсичным со значением  $CC_{50}$  0.3153 мМ. Построение пирролфункционализированного производного ведет к проявлению цитотоксичности со значением  $CC_{50}$  0.1094 мМ и 0.1063 мМ для веществ **134a** и **134b**, соответственно.

Установлено, что из проанализированных спиро[оксиндолпирролизидинов] **136a-e** фторзамещенный спиран **136e** обладает минимальной цитотоксичностью со значением  $CC_{50}$  0.2419 мМ. *N*-диметилпроизводное с метоксигруппой в молекуле **136d** по своей цитотоксичности незначительно уступает *N*-диметилпроизводному **136c** со значениями  $CC_{50}$  0.219 мМ и 0.1633 мМ, соответственно. При наличии ОН-группы в пирролизидиновом фрагменте цитотоксичность повышается у веществ **139a-h** и **140a-h**. Так у соединения **139b** она ведет к увеличению цитотоксичности до значения  $CC_{50}$  0.07188 мМ. Сравнимой с последним значением обладает метоксипроизводное **139d** с показателем  $CC_{50}$  0.08209 мМ, тогда как у *N*-бензилпроизводного гомолога **139c** оно в три раза ниже ( $CC_{50}$  0.0268 мМ). Не было отмечено большой разницы в цитотоксичности при переходе от NH к *N*-бензилпроизводному у монобромзамещенных спиранов **139f**, **139e** (значения  $CC_{50}$  0.02320 мМ и 0.02256 мМ). Аналогичная картина отмечена и для дибромпроизводных **139g**, **139h** (значения  $CC_{50}$  0.01848 мМ и 0.01848 мМ), тогда как диастереомер **140g** оказался менее токсичным со значением  $CC_{50}$  0.02320 мМ.

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

В заключение следует отметить, что были также проведены исследования на антимикробную активность против бактерий: *Xantomonas campestris* и *Bacillus subtilis*, и дрожжеподобного гриба – *Saccharomyces cerevisiae*. Соединения **131a,b,134a** и **134b** не проявляли активность, в то время как **132** ингибировало рост *Xantomonas campestris*, *Bacillus subtilis* при концентрации MIC  $2.5 \cdot 10^{-5}$  мМ/мл и *Saccharomyces cerevisiae* при MIC  $5 \cdot 10^{-5}$  мМ/мл.

### 3.4 Методы синтеза и анализа

#### Общая методика гликозилирования анилинов.

Смесь 0.1 моль анилина с 0.1 моль *D*-глюкозы кипятили в 15 мл MeOH в течение 4 ч. После охлаждения кристаллическую субстанцию отделили, промыли холодным MeOH, растворили в 60 мл пиридина и при охлаждении (ледяная баня) по каплям приливали 60 мл As<sub>2</sub>O так чтобы температура не повышалась выше 30°C. Через 1 ч смесь убрали в холодильник при 4 °C на 14 ч, затем содержимое колбы вылили на лед, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, осадок перекристаллизовывали из этанола.

#### **(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(ацетоксиметил)-6-((4-метилфенил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триил триацетат 129a**

Синтезирован по общей методике ацилирования гликозидированных анилинов. Бесцветное твердое вещество без запаха. Выделен в виде смеси аномеров  $\alpha : \beta = 18 : 82$ . Выход за две стадии обоих диастереомеров 70% после перекристаллизации из EtOH.

Т.пл. = 117-146°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3386 (N-H), 2990 (C-H аром), 2882 (C-H аром), 1740 ( $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 1221 ( $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 1032 ( $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$  сим). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 6.94 – 6.89 (2H, м, H-8,10), 6.63 – 6.57 (2H, м, H-7,11), 5.27 (1H, т,  $J = 9.5$ , H-3), 5.06 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-5), 4.91 – 4.84 (2H, перекр, H-2,4), 4.17 – 4.09 (2H, перекр. с H<sub>2</sub>O, H-12), 4.03 – 3.98 (1H, перекр с H<sub>2</sub>O, H-1). Метильные водороды: 2.13 (3H, с, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 1.96 (3H, с), 1.93 (3H, с), 1.91 (3H, с), 1.91 (3H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): Карбоксильные углероды: 170.87, 170.47, 170.20, 170.19. 143.72 (C-6), 129.83 (C-7,11), 127.61 (C-9), 114.61 (C-8,10), 82.89 (C-5), 73.91 (C-3), 71.58 (C-1 или C-4), 71.48 (C-1 или C-4), 68.85 (C-2), 62.34 (C-12), 20.98 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.94 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.86 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.79 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.56 (CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Вычислено, %: C, 57.66; H, 6.22; N, 3.20. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>. Получено, %: C, 56.95; H, 6.05; N, 3.20.

**(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-((4-хлорфенил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил 129b**

Синтезирован по общей методике ацилирования гликозидированных анилинов. Бесцветное твердое вещество без запаха. Выделен в виде смеси аномеров  $\alpha : \beta = 19 : 81$ . Выход за две стадии обоих диастереомеров 62% после перекристаллизации из EtOH.

Т.пл. = 135-150°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3397 (N-H), 2990 (C-H аром), 2939 (C-H аром), 2884 (C-H аром), 1741 (-O-C=O), 1219 (-O-C=O ас), 1032 (-O-C=O сим). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.20 – 7.12 (2H, м, H-8,10), 6.81 – 6.71 (2H, м, H-7,11), 6.67 (1H, д,  $J = 9.7$ , NH), 5.34 (1H, т,  $J = 9.5$ , H-5), 5.19 (1H, т,  $J = 9.4$ , H-3), 4.95-4.88 (2H, перекр., H-2,4), 4.16 (1H, дд,  $J = 12.0, 5.0$ , H-12), 4.09 (1H, ддд,  $J = 9.9, 5.0, 2.1$ , H-1), 3.96 (1H, дд,  $J = 12.0, 1.9$ , H-12); метильные водороды: 2.00 (3H, с), 1.96 (3H, с), 1.95 (6H, перекр., с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): Карбоксильные углероды: 170.03, 169.70, 169.43, 169.27; 145.08 (C-6), 128.61 (C-8,11), 121.67 (C-9), 115.44 (C-7,11), 81.68 (C-5), 73.38 (C-3), 71.16 (C-1 либо C-4), 70.84 (C-1 либо C-4), 68.32 (C-2), 61.89 (C-12); метильные углероды: 20.53, 20.51, 20.42, 20.36. Вычислено, %: C, 52.46; H, 5.28; Cl, 7.74; N, 3.06.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_9$ . Получено, %: C, 52.01; H, 4.99; Cl, 7.02; N, 3.12.

**(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-((4-(этоксикарбонил)фенил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат 129c**

Синтезирован по общей методике ацилирования гликозидированных анилинов. Бесцветное твердое вещество без запаха. Выделен в виде смеси аномеров  $\alpha : \beta = 18 : 82$ . Выход за две стадии обоих диастереомеров 63% после перекристаллизации из EtOH.

Т.пл. = 110-120°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3377 (N-H), 2982 (C-H аром), 2946 (C-H аром), 2898 (C-H аром), 1747 (-O-C=O), 1211 (-O-C=O ас), 1032 (-O-C=O сим). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.78 – 7.72 (2H, м, H-8,10), 7.25 (1H, д,  $J = 9.4$ , NH), 6.86 – 6.78 (2H, м, H-7,11), 5.39-5.28 (2H, перекр., H-3,5), 4.98-4.89 (2H, перекр., H-2,4), 4.23 (2H, кварт,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.19 – 4.08 (2H, перекр., H-1,12), 4.02 – 3.93 (1H, м, H-12); метильные водороды: 2.01 (3H, с), 1.97 (3H, с), 1.95 (3H, с), 1.94 (6H, перекр., с), 1.28 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): Карбоксильные углероды: 170.01, 169.70, 169.41, 169.21, 165.73 ( $\text{CO}_2\text{-C}_2\text{H}_5$ ); 150.58 (C-6), 130.71 (C-8,10), 119.12 (C-9), 113.09 (C-7,11), 80.90 (C-5), 73.32 (C-3), 71.30 (C-1 или C-4), 70.83 (C-1 или C-4), 68.17 (C-2), 61.82 (C-12), 59.92 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); метильные углероды: 20.51 (удвоен), 20.42, 20.36, 14.33 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Вычислено, %: C, 55.75; H, 5.90; N, 2.83.  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}$ . Получено, %: C, 55.80; H, 5.80; N, 2.80.

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(ацетоксиметил)-6-((3,5-дибромфенил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триил триацетат 129*d***

Синтезирован по общей методике ацилирования гликозидированных анилинов. Бесцветное твердое вещество без запаха. Выделен в виде смеси аномеров  $\alpha : \beta = 15 : 85$ .

Выход за две стадии обоих диастереомеров 64% после перекристаллизации из EtOH.

Т.пл. = 78-85°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3377 (N-H), 2984 (C-H аром), 2950 (C-H аром), 2899 (C-H аром), 1744 (-O-C=O), 1210 (-O-C=O ас), 1031 (-O-C=O сим). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.08 (1H, д,  $J = 9.3$ , NH), 7.05 (1H, т,  $J = 1.6$ , H-9), 6.95 (2H, д,  $J = 1.7$ , H-7,11), 5.32 (1H, т,  $J = 9.5$ , H-5), 5.26 (1H, т,  $J = 9.2$ , H-3), 4.89 (2H, перкр., H-2,4), 4.19 – 4.07 (2H, перкр., H-1,12), 4.04 – 3.93 (1H, м, H-12); метильные водороды: 2.01 (3H, с), 2.00 (3H, с), 1.95 (3H, с), 1.95 (3H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): карбоксильные углероды: 170.02, 169.69, 169.48, 169.25; 149.11 (C-6), 122.82 (C-8,10), 122.39 (C-9), 115.37 (C-7,11), 80.78 (C-5), 73.17 (C-3), 71.35 (C-2 или C-4), 70.65 (C-2 или C-4), 68.29 (C-2), 62.01 (C-12); метильные углероды: 20.54, 20.50, 20.44, 20.36. Вычислено, %: C, 41.33; H, 3.99; Br, 27.50; N, 2.41.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_9$ . Получено, %: C, 41.37; H, 3.75; Br, 27.20; N, 2.45.

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(ацетоксиметил)-6-((1-метилфенил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триил триацетат 129*e***

Синтезирован по общей методике ацилирования гликозидированных анилинов. Бесцветное твердое вещество без запаха. Выделен в виде смеси аномеров  $\alpha : \beta = 17 : 83$ .

Выход за две стадии обоих диастереомеров 59% после перекристаллизации из EtOH.

Т.пл. = 111-112°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3418 (N-H), 2967 (C-H аром), 2871 (C-H аром), 1734 (-O-C=O), 1220 (-O-C=O ас), 1030 (-O-C=O сим). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.08 – 6.98 (2H, м, H), 6.76 (1H, д,  $J = 7.9$ , H), 6.67 (1H, тд,  $J = 7.4, 1.2$ , H), 5.41 (2H, перкр., H-3,5), 5.15 – 5.03 (2H, перкр., H-2,4), 4.24 – 4.09 (2H, перкр., H-1,12), 4.04 – 3.93 (1H, м, H-12); метильные водороды: 2.03 (3H, с), 2.01 (3H, с), 1.97 (9H, перкр., с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): карбоксильные углероды: 169.88, 169.86, 169.53, 169.35; 143.42 (C-6), 129.91 (C-7), 126.48 (C-11), 123.65 (C-9), 118.71 (C-8), 112.59 (C-10), 82.60 (C-5), 72.86 (C-4), 71.09 (C-3), 68.65 (C-2), 61.99 (C-1); метильные углероды: 20.40 (удвоен), 20.33, 20.28, 17.22. Вычислено, %: C, 57.66; H, 6.22; N, 3.20.  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_9$ . Получено, %: C, 57.66; H, 6.02; N, 3.15.

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(ацетоксиметил)-6-((4-нитрофенил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триил триацетат 129*f***

Синтезирован по общей методике ацилирования гликозидированных анилинов. Бесцветное твердое вещество без запаха. Выделен в виде смеси аномеров  $\alpha : \beta = 25 : 75$ . Выход за две стадии обоих диастереомеров 93% после перекристаллизации из EtOH.

Т.пл.=153-154°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3402 (N-H), 2936 (C-H аром), 2879 (C-H аром), 1742 (-O-C=O), 1216 (-O-C=O ас), 1033 (-O-C=O сим). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.10 – 8.02 (2H, м, H-8,10), 7.85 (1H, д,  $J = 9.1$ , NH), 6.93 – 6.83 (2H, м, H-7,11), 5.39 (1H, т, перекр.,  $J = 9.0$ , H-5), 5.36 (1H, т, перекр.,  $J = 9.5$ , H-3), 4.96 (1H, т, перекр.,  $J = 9.2$ , H-4), 4.95 (1H, т, перекр.,  $J = 9.5$ , H-2), 4.22 – 4.12 (2H, перекр., H-1,12), 4.03 – 3.93 (1H, м, H-12); метильные водороды: 2.01 (3H, с), 1.98 (3H, с), 1.95 (3H, с), 1.94 (3H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): карбоксильные углероды: 169.83, 169.52, 169.22, 169.02; 152.50 (C-6), 138.26 (C-9), 125.61 (C-8,10), 112.93 (C-7,11), 80.53 (C-5), 73.14 (C-3), 71.47 (C-1), 70.64 (C-4), 68.05 (C-2), 61.71 (C-12); метильные углероды: 20.36, 20.33, 20.27, 20.21. Вычислено, %: C, 51.28; H, 5.16; N, 5.98.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{11}$ . Получено, %: C, 51.30; H, 5.05; N, 6.06.

**(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-((4-метилфенил)амино)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат 129g**

Синтезирован по общей методике ацилирования гликозидированных анилинов. Бесцветное твердое вещество без запаха. Выделен в виде смеси аномеров  $\alpha : \beta = 18 : 82$ . Выход за две стадии обоих диастереомеров 61% после перекристаллизации из EtOH.

Т.пл.=159-170°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3378 (N-H), 2972 (C-H аром), 1737 (-O-C=O), 1215 (-O-C=O ас), 1045 (-O-C=O сим). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 6.96 (2H, дд,  $J = 8.6, 2.6$ , H-7,11), 6.77 – 6.72 (2H, м, H-8,10), 5.33 – 5.23 (1H, м, H-3), 4.94 (1H, д. уш.,  $J = 9.5$ , H-5), 4.44 (1H, д. уш.  $J = 9.9$ , H-4), 4.38-4.26 (2H, перекр. H-12a, H-12b) 4.17 (1H, м, H-1), 3.98 (1H, м, H-2). Метильные водороды: 2.17 с (3H), 2.14 с (3H), 2.01 с (3H), 1.98 с (3H), 1.91 с (3H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): Карбоксильные углероды: 170.39, 170.25, 170.05, 169.87; 143.67 (C-6), 129.72 (C-7,11), 127.41 (C-9), 114.68 (C-8,10), 81.94 (C-5), 70.36 (C-3), 69.20 (C-4), 67.49 (C-2), 62.64 (C-1). Метильные водороды: 21.15, 20.94, 20.90, 20.87, 20.55 ( $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ). Вычислено, %: C, 57.66; H, 6.22; N, 3.20.  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_9$ . Получено, %: C, 57.12; H, 5.89; N, 3.29.

**Общая методика циклизации в изатины**

При перемешивании к 5.68 г (13 ммоль) вещества **129a** добавили 11 мл  $(\text{COCl})_2$  и 1.64 г безводного  $\text{AlCl}_3$  и затем температуру реакции довели до 60°C. После окончания

реакции (ТСХ), реакционную смесь вылили в воду и нейтрализовали раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Выпавший осадок отфильтровали, высушили и хроматографировали на силикагеле смесью петролейный эфир – этилацетат 90:10, выделили  $\beta$ -аномер, затем увеличили полярность смеси до 70:30 и выделили  $\alpha$ -аномер.

**(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(ацетоксиметил)-6-(5-метил-2,3-диоксоиндолин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат 130a ( $\alpha$ -аномер)**

Синтезирован по общей методике циклизации в изатини. Выход 11%. Т.пл.=100-105°C  
ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 2952 (C-H аром), 2922 (C-H аром), 2857 (C-H аром), 1736 (-O-C=O), 1213 (-O-C=O ас), 1016 (-O-C=O сим). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.49 – 7.40 (1H, перекр., H-12), 7.17-7.13 (2H, перекр, H-9,11), 5.97 (1H, д,  $J = 9.7$ , H-5), 5.24 (1H, т,  $J = 9.1$ , H-3), 4.96 (1H, т,  $J = 9.7$ , H-2), 4.73 (1H, т,  $J = 9.2$ , H-4), 4.22 – 4.16 (2H, м, H-14), 3.87 (1H, ддд,  $J = 10.1, 4.6, 2.3$ , H-1), 2.36 (3H, с,  $\text{CH}_3$ -C10), 2.07 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2.04 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2.01 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 1.91 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 181.93 (C-7), 170.45 (C-15), 169.85 (C-19), 169.65 (C-17), 169.55 (C-21), 157.87 (C-6), 145.96 (C-13), 139.23 (C-11), 134.64 (C-10), 126.09 (C-9), 118.09 (C-8), 113.52 (C-12), 79.99 (C-5), 74.96 (C-1), 73.21 (C-3), 68.00 (C-2), 67.86 (C-4), 61.84 (C-14), 20.80 ( $\text{CH}_3\text{COO}$  либо  $\text{CH}_3$ -C10), 20.78 ( $\text{CH}_3$ -C10 либо  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20.67 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20.62 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20.37 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ). Вычислено, %: C, 56.21; H, 5.13; N, 2.85.  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_{11}$ . Получено, %: C, 56.68; H, 5.02; N, 2.81.

**(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(5-метил-2,3-диоксоиндолин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат 130b ( $\beta$ -аномер)**

Синтезирован по общей методике циклизации в изатини. Выход 51%. Т.пл.=90-94°C.

$[\alpha]_D^{25} -25^0$  (с 0.0075 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 2952 (C-H аром), 2922 (C-H аром), 2857 (C-H аром), 1736 (-O-C=O), 1213 (-O-C=O ас), 1016 (-O-C=O сим). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.49 – 7.40 (2H, перекр., H-9,11), 7.17 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-12), 5.66 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-5), 5.54 (1H, т,  $J = 9.4$ , H-4), 5.39 (1H, т,  $J = 9.5$ , H-3), 5.24 (1H, т,  $J = 9.9$ , H2), 4.26 – 4.19 (2H, м, H-14), 3.93 (1H, ддд,  $J = 10.1, 4.6, 2.3$ , H-1); метильные водороды: 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ -Ar), 2.09 (3H, с), 2.08 (3H, с), 2.01 (3H, с), 1.91 (3H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 181.93 (C-7), 170.45 (C-15), 169.85 (C-19), 169.65 (C-17), 169.55 (C-21), 157.87 (C-6), 145.96 (C-13), 139.23 (C-11), 134.64 (C-10), 126.09 (C-9), 118.09 (C-8), 113.52 (C-12), 79.99 (C-5), 74.96 (C-1), 73.21 (C-3), 68.00 (C-2), 67.86 (C-4), 61.84 (C-14); метильные углероды: 20.80 , 20.78, 20.67, 20.62, 20.37.



Вычислено, %: С, 56.21; Н, 5.13; N, 2.85. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>. Получено, %: С, 56.22; Н, 5.10; N, 2.90.

**(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(5-метил-2,3-диоксииндолин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат 131a,b**

Синтезирован по общей методике циклизации в изатины. Продукт выделен в виде смеси аномеров  $\alpha : \beta = 25 : 75$ . Выход 52%. Т.пл.=77-78°C. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 2960 (С-Н аром), 2939 (С-Н аром), 1735 (-O-C=O), 1212 (-O-C=O ас), 1052 (-O-C=O сим). ЯМР-спектр расписан для  $\beta$ -аномера. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.42 – 7.39 (2H, перкр., Н-9,12), 7.38 – 7.32 (1H, м, Н-11), 5.87 (1H, д,  $J = 1.6$ , Н-5), 5.59 (1H, дд,  $J = 3.4, 1.6$ , Н-4), 5.39 (1H, т,  $J = 10.1$ , Н-2), 5.28 (1H, дд,  $J = 10.2, 3.4$ , Н-3), 4.31 (1H, дд,  $J = 12.5, 5.3$ , Н-14), 4.22 (1H, дд,  $J = 12.5, 2.4$ , Н-14), 3.88 (1H, ддд,  $J = 10.0, 5.3, 2.4$ , Н-1); метильные водороды: 2.32 (3H, с), 2.11 (3H, с), 2.09 (3H, с), 1.98 (3H, с), 1.90 (3H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 182.01 (С-7); карбоксильные углероды: 170.49, 169.82, 169.62, 169.52; 157.35 (С-6), 147.03 (С-13), 138.39 (С-11), 134.16 (С-10), 125.51 (С-9), 118.29 (С-8), 115.61 (С-12), 80.64 (С-5), 75.79 (С-1), 70.63 (С-3), 70.26 (С-4), 65.42 (С-2), 62.35 (С-14); метильные углероды: 20.91, 20.82, 20.76, 20.70, 20.54. Вычислено, %: С, 56.21; Н, 5.13; N, 2.85. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>. Получено, %: С, 56.22; Н, 5.10; N, 2.76.

**Общая методика получения тиосемикарбазона.**

20 мл спиртового раствора 0.982 г (2 ммоль) изатина **134b** смешали с водным раствором 0.281 г (2.2 ммоль) тиосемикарбазида и довели до кипения. К полученной смеси добавили 0.05 мл раствора HCl (1.18 г/мл) и охладили до комнатной температуры. Образовавшийся желтый осадок, отфильтровали и промыли водой.

**(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-((Z)-3-(2-карбамотионилгидразоно)-5-метил-2-оксоиндолин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат 132**

Синтезирован по общей методике получения тиосемикарбазонов. Мелкие игольчатые кристаллы желтого цвета, без запаха. Выход: 68%. Т.пл.>220°C с разл.  $[\alpha]_D^{25} -58^0$  (с 0.005 г/мл, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.58 (1H, с, NH), 7.39 (1H, с, Н-9), 7.22 (1H, д,  $J = 8.2$ , Н-11), 7.12 (1H, д,  $J = 8.2$ , Н-12), 5.67 (1H, д,  $J = 9.4$ , Н-5), 5.59 (1H, т,  $J = 9.3$ , Н-4), 5.41 (1H, т,  $J = 9.4$ , Н-3), 5.26 (1H, т,  $J = 9.8$ , Н-2), 4.25 (1H, дд,  $J = 12.5, 4.4$ , Н-14'), 4.20 (1H, дд,  $J = 12.6, 2.3$ , Н-14), 3.95 (1H, ддд,  $J = 10.1, 4.2, 2.4$ , Н-1); метильные водороды: 2.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.09 (3H, с), 2.08 (3H, с), 2.02 (3H, с), 1.90 (3H,

с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.96 ( $\underline{\text{C}}\text{S}$ ), 170.42 ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{OO}$ ), 169.83 ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{OO}$ ), 169.53 ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{OO}$ ), 169.28 ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{OO}$ ), 160.55 (C-6), 138.02 (C-13), 133.76 (C-10), 132.36 (C-7), 130.84 (C-9), 121.49 (C-11), 119.28 (C-8), 112.35 (C-12), 79.16 (C-5), 74.71 (C-3), 73.14 (C-1), 67.85 (C-2 либо C-4), 67.80 (C-4 либо C-2), 61.67 (C-14); метильные углероды: 21.02 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-Ar}$ ), 20.69, 20.57, 20.53, 20.35. Вычислено, %: С, 51.06; Н, 5.00; N, 9.92; S, 5.68.  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ . Получено, %: С, 51.22; Н, 4.90; N, 9.802; S, 5.72.

**(Z)-2-((R)-6-метил-2-оксо-3-((2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илиден)гидразинкарботиоамид 133**

К навеске вещества **132** в MeOH (в виде суспензии) прикапали катализатор  $\text{CH}_3\text{ONa}$  в MeOH до появления слабощелочной реакции. Осадок растворился, и реакционная смесь приобрела оранжевую окраску. Через 30 мин нейтрализовали анионитом. Растворитель отогнали под вакуумом. Вещество желтого цвета, без запаха. Выход 95%. Т.пл. >200°C с разл.  $[\alpha]_D^{25} +19^0$  (с 0.0015 г/мл, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.33 (1H, с, NH); 7.61 (1H, с, H-9), 7.27 – 7.21 (1H, м, H-11), 7.16 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-12); гидроксильные водороды: 5.36 (1H, д,  $J = 4.8$ ), 5.23 – 5.09 (3H, перекр.), 4.63 (1H, т,  $J = 5.3$ ); 3.74 (1H, д,  $J = 3.9$ , H-5), 3.53 – 3.44 (2H, перекр. H-1,3), 3.34 – 3.31 (1H, м, H-4), 3.27 (1H, дт,  $J = 13.9$ , 6.9, H-2), 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 178.77 ( $\underline{\text{C}}\text{S}$ ), 160.61 (C-6), 132.14 (C-10), 131.33 (C-11), 130.80 (C-6), 121.08 (C-9), 119.63 (C-8), 112.60 (C-12), 81.80 (C-5), 79.89 (C-1), 76.93 (C-4), 69.70 (C-2), 68.81 (C-3), 60.95 (C-14), 20.52 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ). Вычислено, %: С, 48.48; Н, 5.09; N, 14.13; S, 8.09.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ . Получено, %: С, 48.34; Н, 5.16; N, 14.15; S, 8.00.

**Методика циклизации тиосемикарбазонов 134a,b**

Раствор 0.491 г (1 ммоль) вещества **133** в 10 мл  $\text{As}_2\text{O}$  нагревали при 100 °C в течение 3.5 ч, затем реакционную смесь вылили в насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Выпавший осадок отфильтровали. Хроматографирование проводили на силперле смесью петролейный эфир : этилацетат в соотношении 1 к 1. Выделили два диастереомера.

**(2R,3R,4S,5R,6R)-2-((R)-5'-ацетидамо-3'-ацетил-5-метил-2-оксо-3'H-спиро[индолин-3,2'-[1,3,4]тиадиазол]-1-ил)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат 134a**

Синтезировал **134a** по общей методике циклизации тиосемикарбазонов. Вещество твердое, бесцветное, без запаха. Выход 21%. Т.пл.=181-183 °C.  $[\alpha]_D^{25} -54^0$  (с 0.005 г/мл,

CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 12.05 (1H, с, NH), 7.24 (1H, д, J = 8.5, H-12), 7.18-7.14 (2H, перекр. H-9,11), 5.82 (1H, д, J = 9.3, H-5), 5.50 (1H, д, J = 9.4, H-3), 5.21 (1H, д, J = 9.8, H-2), 4.25 (2H, м, H-1), 4.13 (2H, перекр. H-14a,14b); метильные водороды: 2.24 (3H, с), 2.12 (3H, с), 2.05 (3H, с), 2.02 (3H, с), 1.99 (3H, с), 1.91 (3H, с), 1.84 (3H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): амидные и карбоксильные углероды: 172.63, 171.06, 170.91, 170.35, 170.18, 169.61, 168.11; 142.96 (S-C=N), 136.34 (C-13), 134.00 (C-10), 131.08 (C-9), 127.81 (C-8), 124.43 (C-11), 112.75 (C-12), 79.61 (C-5), 74.97 (C-7), 73.59 (C-1), 72.70 (C-3), 68.17 (C-4), 68.05 (C-2), 61.98 (C-14); метильные углероды: 22.65, 22.27, 20.92, 20.88, 20.78, 20.65, 20.64. Вычислено, %: C, 51.85; H, 4.97; N, 8.64; S, 4.94. C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>S. Получено, %: C, 51.84; H, 4.90; N, 8.98; S, 4.90. PCA: *a*=9.1988(5), *b*=9.2847(4), *c*=20.2128(12) Å, β=97.001(5)°, V=1713.46(16) Å<sup>3</sup>

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((*S*)-5'-ацетидамо-3'-ацетил-5-метил-2-оксо-3'*H*-спиро[индолин-3,2'-[1,3,4]тиадиазол]-1-ил)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триил триацетат 134*b***

Синтезировал **134b** по общей методике циклизации тиосемикарбазонов. Вещество твердое, с сероватым оттенком, без запаха. Выход 31%. Т.пл.=160-166°C.  $\alpha_D^{25}$  -86<sup>0</sup> (с 0.005 г/мл, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.33 (1H, д, J = 8.1, H-12), 7.20 (1H, уш.с, H-9), 7.15 (1H, д, J = 7.9, H-11), 5.96 (1H, д, J = 9.4, H-5), 5.60 (1H, т, J=9.8, H-4), 5.47 (1H, т, J=9.3 H-3), 5.30 (1H, т, J=9.8, H-2), 4.31 (1H, м, H-1), 4.12 (2H, перекр. H-14a,14b); метильные водороды: 2.27 (3H, с), 2.13 (3H, с), 2.08 (3H, с), 2.03 (3H, с), 2.03 (3H, с), 1.91 (3H, с), 1.83 (3H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): амидные и карбонильные углероды: 171.27, 170.05, 170.00, 169.46, 169.26, 168.77, 166.71; 142.39 (S-C=N), 133.11 (C-13), 130.46 (C-9), 127.56 (C-8), 124.18 (C-11), 78.42 (C-5), 74.40 (C-7), 73.22 (C-1), 73.03 (C-3), 67.54 (C-2), 66.09 (C-4), 61.79 (C-14); метильные углероды: 39.52, 22.22, 21.79, 20.48, 20.44, 20.35, 20.17. Вычислено, %: C, 51.85; H, 4.97; N, 8.64; S, 4.94. C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>S. Получено, %: C, 51.98; H, 4.87; N, 8.65; S, 4.83.

**Общая методика получения спиро[окиндолирролизидинов] 136*a-e***

К кипящему раствору 0.5 г (2.11 ммоль) *N*-бензилизатина и 2.11 ммоль халкона в 10 мл горячего этанола при перемешивании по каплям добавили раствор 0.243 г (2.11 ммоль) *L*-пролина в 1 мл воды. Контроль окончания реакции осуществляли с помощью ТСХ по отсутствию халкона в системе петролейный эфир : этилацетат = 2 : 1. Продукт

реакции выделяли препаративной хроматографией на силикагеле, подвижная фаза - петролейный эфир : этилацетат = 80 : 20 → 60 : 40

**(1'R,2'S,3R,7a'R)-2'-ацетил-1-бензил-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро [индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 136a**

Синтезирован по общей методике получения спиро[оксиндолпирролизидинов] с *L*-пролином. Продукт выделен в виде рацемической смеси. Т.пл.=65-68°C.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.47 (2H, д, *J* = 7.6, H-21,21'), 7.42-7.31 (6H, перекр., H-22,22',26,26',27,27'), 7.31 – 7.22 (4H, перекр., H-4,6,23,28), 7.07 (1H, т, *J* = 7.6, H-5), 6.83 (1H, д, *J* = 7.8, H-7), 5.11 (1H, д, *J* = 15.5, H-24), 4.90 (1H, д, *J* = 15.5, H-24), 4.30 (1H, д, *J* = 11.8, H-14), 4.15 (1H, дт, *J* = 9.8, 6.5, H-12), 3.68 (1H, дд, *J* = 11.9, 9.5, H-13), 2.63 (1H, дт, *J* = 11.3, 5.9, H-9), 2.55 (1H, дт, *J* = 9.8, 7.1, H-9), 2.00 (1H, дк, *J* = 12.1, 6.3, H-11), 1.92-1.82 (2H, перекр., H-10,10'), 1.67 (1H, септет, *J* = 7.4, H-11), 1.51 (3H, с, H-16).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 204.01 (C-15), 179.02 (C-1), 143.04 (C-8), 140.06 (C-20), 135.79 (C-25), 129.78 (C-6), 128.95 (C-22,22' либо 27,27'), 128.84 (C-22,22' либо 27,27'), 128.13 (C-21,21'), 127.96 (C-28), 127.69 (C-26,26'), 127.13 (C-23), 126.94 (C-4), 125.31 (C-3), 122.73 (C-5), 109.74 (C-7), 72.74 (C-12), 72.48 (C-2), 69.59 (C-14), 52.80 (C-13), 47.95 (C-9), 44.38 (C-24), 30.96 (C-11), 30.14 (C-16), 27.52 (C-10). Вычислено, %: C, 79.79; H, 6.46; N, 6.42. C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Получено, %: C, 79.81; H, 6.40; N, 6.56.

**(1'R,2'S,3R,7a'R)-2'-бензоил-1-бензил-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 136b**

Синтезирован по общей методике получения спиро[оксиндолпирролизидинов] с *L*-пролином. Продукт выделен в виде рацемической смеси. Т.пл.=163-165°C. ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3202 (C-H аром), 3031 (C-H аром), 2969 (C-H аром), 1712 (C=O амид), 1679 (C=O), 1606, 1596. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.58 – 7.50 (2H, перекр., H-21,21'), 7.41 – 7.29 (5H, перекр., H-17,17',19,22,22'), 7.29 – 7.25 (1H, м, H-4), 7.25 – 7.13 (6H, перекр., H-18,18',23,27,27',28), 7.08 – 7.01 (3H, перекр., H-6,26,26'), 6.99 (1H, тд, *J* = 7.6, 1.2, H-5), 6.34 – 6.29 (1H, м, H-7), 5.01 (1H, д, *J* = 11.4, H-14), 4.86 (1H, д, *J* = 15.7, H-24), 4.30 (1H, дт, *J* = 9.9, 6.2, H-12), 4.13 (1H, д, *J* = 15.7, H-24), 3.94 (1H, дд, *J* = 11.2, 10.1, H-13), 2.71 – 2.63 (1H, перекр., H-9a) 2.66 - 2.57 (1H, перекр., H-9b), 2.05 (1H, дтд, *J* = 12.1, 6.9, 5.4, H-11b), 1.95 – 1.86 (2H, перекр., H-10a,10b), 1.76 (1H, дтд, *J* = 13.3, 7.5, 5.8, H-11a). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 197.22 (C-15), 179.02 (C-1), 142.73 (C-8), 140.00 (C-20), 137.27 (C-16), 135.55 (C-25), 132.70 (C-19), 129.25 (C-6), 128.73

(C-22,22' либо 27,27'), 128.70 (C-22,22' либо 27,27'), 128.17 (C- C-18,18' либо 21,21'), 128.11 (C-18,18' либо 21,21'), 127.99 (C-17,17'), 127.49 (C-4), 127.34 (C-23), 127.09 (C-26,26'), 126.94 (C-23), 124.90 (C-3), 122.25 (C-5), 109.17 (C-7), 73.20 (C-2), 72.14 (C-12), 64.65 (C-14), 53.13 (C-13), 48.23 (C-9), 43.86 (C-24), 30.67 (C-11), 27.21 (C-10). Вычислено, %: C, 81.90; H, 6.06; N, 5.62. C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Получено, %: C, 81.80; H, 6.10; N, 5.62.

**(1'R,2'S,3R,7a'R)-2'-бензоил-1-бензил-1'-(4-(диметиламино)фенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 136c**

Продукт выделен в виде рацемической смеси. Т.пл.= 130-135 °С. ИК-спектр (v/cm<sup>-1</sup>): 2960 (C-H аром), 2866 (C-H аром), 2802 (C-H аром), 1716 (C=O амид), 1674 (C=O), 1609, 1520. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.44 – 7.39 (2H, м, H-21,21'), 7.39 – 7.34 (3H, перекр., H-17,17',19), 7.29 – 7.26 (1H, м, H-4), 7.22 – 7.12 (5H, перекр., H-18,18',27,27',28), 7.06 – 7.00 (3H, перекр., H-6,26,26'), 6.98 (1H, тд, J = 7.4, 1.1, H-5), 6.75 – 6.67 (2H, м, H-22,22'), 6.30 (1H, дд, J = 7.2, 1.4, H-7), 4.96 (1H, д, J = 11.4, H-14), 4.84 (1H, д, J = 15.7, H-24), 4.27 (1H, дт, J = 9.9, 6.2, H-12), 4.13 (1H, д, J = 15.8, H-24), 3.85 (1H, дд, J = 11.4, 9.9, H-13), 2.90 (6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.64 (1H, м, H-9a), 2.60 (1H, м, H-9b) 2.04 (1H, дк, J = 12.2, 6.6, H-11b), 1.94 – 1.83 (2H, перекр, H-10a,10b), 1.74 (1H, дк, J = 13.3, 7.6, 7.1, H-11a). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 197.50 (C-15), 179.24 (C-1), 149.86 (C-23), 142.86 (C-8), 137.58 (C-16), 135.76 (C-25), 132.71 (C-19), 129.28 (C-6), 128.90 (C-21,21' либо 27,27'), 128.84 (C-21,21' либо 27,27'), 128.19 (C-17,17' либо 18,18'), 128.17 (C-17,17' либо 18,18'), 127.76 (C-20), 127.57 (C-4 либо C-28), 127.55 (C-4 либо C-28), 127.22 (C-26,26'), 125.21 (C-3), 122.32 (C-5), 113.12 (C-22,22'), 109.25 (C-7), 73.40 (C-2), 72.11 (C-12), 64.73 (C-14), 52.54 (C-13), 48.42 (C-9), 43.99 (C-24), 40.79 (C-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 30.85 (C-11), 27.34 (C-10). Вычислено, %: C, 79.82; H, 6.51; N, 7.76. C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Получено, %: C, 79.73; H, 6.41; N, 7.86.

**(1'R,2'S,3R,7a'R)-1-бензил-1'-(4-(диметиламино)фенил)-2'-(4-метоксибензоил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 136d**

Продукт выделен в виде рацемической смеси. Т.пл.= 175-178 °С с разл. ИК-спектр (v/cm<sup>-1</sup>): 2934 (C-H аром), 2871 (C-H аром), 2847 (C-H аром), 1714 (C=O амид), 1666 (C=O), 1612, 1595. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.50 – 7.43 (2H, м, H-17,17'), 7.43 – 7.35 (2H, м, H-21,21'), 7.34 – 7.29 (1H, дд, J = 7.3, 1.4, H-4), 7.19 – 7.11 (3H, перекр., H-27,27',28), 7.03 (1H, тд, J = 7.6, 1.5, H-6), 7.01 – 6.93 (3H, перекр., H-5, 26, 26'), 6.73 – 6.67 (2H, м, H-22,22'), 6.67 – 6.61 (2H, м, H-18,18'), 6.37 (1H, дд, J = 7.6, 0.9, H-7), 4.95 (1H, д, J = 11.5, H-14), 4.78 (1H, д, J = 15.8, H-24), 4.46 (1H, д, J = 15.8, H-24), 4.26 (1H, ддд, J =

9.9, 6.9, 5.7, Н-12), 3.88 (1Н, дд,  $J = 11.5, 9.9$ , Н-13), 3.74 (3Н, с,  $\text{OCH}_3$ ), 2.89 (6Н, с,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.67 – 2.60 (1Н, перекр., Н-9а), 2.62 – 2.56 (1Н, перекр., Н-9б), 2.07 – 1.99 (1Н, м, Н-11б), 1.95 – 1.81 (2Н, перекр., Н-10а,10б), 1.74 (1Н, дтд,  $J = 13.1, 7.5, 5.6$ , Н-11а). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 195.35 (С-15), 179.34 (С-1), 163.40 (С-19), 149.78 (С-23), 142.76 (С-8), 135.72 (С-25), 130.58 (С-17,17'), 129.17 (С-6), 128.83 (С-21,21' либо 27,27'), 128.75 (С-21,21' либо 27,27'), 127.80 (С-16 либо 20), 127.68 (С-4), 127.49 (С-28), 127.14 (С-26,26'), 125.28 (С-3), 122.26 (С-5), 113.48 (С-18,18'), 113.06 (С-22,22'), 109.22 (С-7), 73.60 (С-2), 72.00 (С-12), 63.80 (С-14), 55.47 ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 52.64 (С-13), 48.39 (С-9), 44.05 (С-24), 40.76 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 30.81 (С-11), 27.36 (С-10). Сигнал от С-16 сильно размыт и не наблюдается ни в одном спектре. Вычислено, %: С, 77.73; Н, 6.52; N, 7.35.  $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$ . Получено, %: С, 77.93; Н, 6.22; N, 7.35. РСА:  $P2_1/n$ ,  $a=11.6456(7)$ ,  $b=11.6090(5)$ ,  $c=22.6398(9)$  Å,  $\beta=93.820(4)^\circ$ ,  $V=3054.0(2)$  Å<sup>3</sup>.

**(1'R,2'S,3R,7a'R)-2'-бензоил-1-бензил-1'-(4-фторфенил)-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 136e**

Продукт выделен в виде рацемической смеси. Т.пл. = 172-173 °С. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3063 (С-Н аром), 2944 (С-Н аром), 2866 (С-Н аром), 1715 (С=О амид), 1677 (С=О), 1608, 1509. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.55 – 7.48 (2Н, м, Н-21,21'), 7.40 – 7.32 (3Н, перекр., Н-17,17',19), 7.24 (1Н, дд,  $J = 7.4, 1.4$ , Н-4), 7.22 – 7.14 (5Н, перекр., Н-18,18',28,28',29), 7.08 – 6.95 (6Н, перекр., Н-5, 6, 22, 22', 27, 27'), 6.32 (1Н, дд,  $J = 7.6, 1.2$ , Н-7), 4.93 (1Н, д,  $J = 11.4$ , Н-14), 4.86 (1Н, д,  $J = 15.7$ , Н-25), 4.27 (1Н, ддд,  $J = 9.9, 6.8, 5.7$ , Н-12), 4.15 (1Н, д,  $J = 15.7$ , Н-25), 3.92 (1Н, дд,  $J = 11.4, 9.9$ , Н-13), 2.67 (1Н, дт,  $J = 9.8, 7.1$ , Н-9а), 2.60 (1Н, ддд,  $J = 9.8, 6.4, 5.1$ , Н-9б), 2.04 (1Н, дтд,  $J = 12.1, 7.0, 5.2$ , Н-11б), 1.95-1.86 (2Н, перекр.,  $J = 11.8, .0, 5.2, 1.9$ , Н-10а,10б), 1.73 (1Н, дтд,  $J = 13.1, 7.6, 5.7$ , Н-11а). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 197.31 (С-15), 179.03 (С-1), 163.22 (С-23), 160.78 (С-23), 142.76 (С-8), 137.19 (С-26), 135.74 (С-20), 135.71 (С-20), 135.55 (С-16), 132.95 (С-19), 129.75 (С-21,21'), 129.67 (С-21,21'), 129.44 (С-6), 128.84 (С-18,18'), 128.25 (С-28,28'), 128.05 (С-17,17'), 127.62 (С-29), 127.32 (С-4), 127.17 (С-27,27'), 124.81 (С-3), 122.40 (С-5), 115.76 (С-22,22'), 115.55 (С-22,22'), 109.34 (С-7), 73.24 (С-2), 72.14 (С-12), 64.89 (С-14), 52.45 (С-13), 48.35 (С-9), 43.94 (С-24), 30.70 (С-11), 27.28 (С-10). Сигналы 163.22 (С-23), 160.78 (С-23), 135.74 (С-20), 135.71 (С-20), 129.75 (С-21,21'), 129.67 (С-21,21'), 115.76 (С-22,22'), 115.55 (С-22,22') попарно принадлежат одним и тем же атомам молекулы. Вычислено, %: С, 79.05; Н, 5.66; F, 3.68; N, 5.42.  $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$ . Получено, %: С,

79.27; H, 5.60; F, 3.60; N, 5.12. PCA: P-1,  $a=9.8449(7)$ ,  $b=12.552(1)$ ,  $c=12.6961(9)\text{\AA}$ ,  $\alpha=115.561(8)$ ,  $\beta=97.134(6)$ ,  $\gamma=101.279(7)^\circ$ ,  $V=1348.9(2)\text{\AA}^3$ .

### Общая методика получения спиро[оксиндолпирролизидинов] 139a-h, 140a-h

К смеси 2.37 г (10 ммоль) *N*-бензилизатина **10k** и 2.08 г (10 ммоль) халкона **3a** в 63 мл этанола прилили раствор 1.31 г (10 ммоль) *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина в 7 мл воды. Через 10-15 мин кипячения растворитель отогнали под вакуумом, а продукт хроматографировали на силикагеле смесью петролейный эфир : этилацетат = 80 : 20 → 60 : 40.

#### (1'*S*,2'*R*,3*S*,6'*R*,7*a*'*S*)-2'-бензоил-1-бензил-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7*a*'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 139a

Т.пл. = 188-190<sup>0</sup>С.  $[\alpha]_D^{25}$  -8 (0.005 г/мл, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3456 (О-Н), 3062 (С-Н аром), 3045 (С-Н аром), 2967 (С-Н аром), 2932 (С-Н аром), 2910 (С-Н аром), 2852 (С-Н аром), 1699 (С=О), 1679, 1607, 1582. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.57 – 7.51 (2H, м, H-21, 21'), 7.40 – 7.29 (5H, перекр., H-17, 17', 19, 22, 22'), 7.24 – 7.11 (7H, перекр., H-4, 18, 18', 23, 27, 27', 28), 7.06 – 6.99 (3H, перекр., H-6, 26), 6.96 (1H, тд,  $J = 7.5$ , 1.1, H-5), 6.34 (1H, дд,  $J = 7.8$ , 1.1, H-7), 4.99 (1H, д,  $J = 11.1$ , H-14), 4.80 (1H, д,  $J = 15.7$ , H-24), 4.57 – 4.51 (1H, перекр., H-12), 4.54 – 4.50 (1H, перекр., H-10), 4.25 (1H, д,  $J = 15.7$ , H-24), 3.98 (1H, дд,  $J = 11.2$ , 9.9, H-13), 2.97 (1H, дд,  $J = 10.5$ , 4.5, H-9b), 2.56 (1H, дд,  $J = 10.5$ , 1.2, H-9a), 2.12 (1H, ддд,  $J = 13.4$ , 7.0, 2.3, H-11a), 2.01 (1H, ддд,  $J = 13.4$ , 6.6, 5.4, H-11b). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 197.19 (C-15), 178.86 (C-1), 142.78 (C-8), 139.54 (C-20), 137.14 (C-16), 135.45 (C-25), 132.96 (C-19), 129.57 (C-6), 128.87 (C-22, 22', 27, 27'), 128.25 (C-21, 21'), 128.23 (C-18, 18'), 128.05 (C-17, 17'), 127.66 (C-4), 127.25 (C-6), 127.20 (C-24), 127.13 (C-26, 26'), 124.54 (C-3), 122.50 (C-5), 109.41 (C-7), 74.15 (C-10), 72.57 (C-2), 70.07 (C-12), 64.67 (C-14), 56.23 (C-9), 53.33 (C-13), 43.95 (C-24), 40.35 (C-11). Вычислено, %: С, 79.35; Н, 5.88; N, 5.44. C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Получено, %: С, 79.21; Н, 5.80; N, 5.59. PCA:  $P2_12_12_1$ ,  $a=9.1612(6)$ ,  $b=10.5824(8)$ ,  $c=28.393(2)\text{\AA}$ ,  $V=2752.7(3)\text{\AA}^3$ .

#### (1'*R*,2'*S*,3*R*,6'*R*,7*a*'*R*)-2'-бензоил-1-бензил-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7*a*'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 140a

Т.пл. = 84-90<sup>0</sup>С.  $[\alpha]_D^{25}$  +37 (0.01 г/мл, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3411 (О-Н), 3062 (С-Н аром), 3034 (С-Н аром), 2923 (С-Н аром), 2854 (С-Н аром), 1707 (С=О амид), 1680, 1610. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.56 – 7.51 (2H, м, H-21, 21'), 7.41 – 7.38 (1H, м, H-4), 7.38 – 7.28 (5H, перекр., H-17, 17', 19, 22, 22'), 7.24 – 7.18 (4H, перекр., H-23,

27, 27', 28), 7.19 – 7.10 (2H, м, Н-18, 18'), 7.05 (2H, ддд,  $J = 7.5, 3.5, 1.8$ , Н-26, 26'), 7.03 – 6.94 (2H, перекр., Н-5, 6), 6.30 (1H, дд,  $J = 7.2, 1.7$ , Н-7), 4.97 (1H, д,  $J = 11.2$ , Н-14), 4.87 (1H, д,  $J = 15.7$ , Н-24), 4.57 (1H, п,  $J = 6.3$ , Н-10), 4.29 (1H, дт,  $J = 10.2, 6.5$ , Н-12), 4.23 – 4.12 (2H, перекр., Н-13, 24), 2.84 – 2.78 (1H, перекр., Н-9b), 2.80 – 2.74 (1H, перекр., Н-9a), 2.35 (1H, дт,  $J = 13.0, 6.6$ , Н-11b), 1.80 (1H, дт,  $J = 12.9, 6.6$ , Н-11a).). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 197.18 (С-15), 179.25 (С-1), 142.82 (С-8), 139.59 (С-20), 137.41 (С-16), 135.59 (С-25), 132.80 (С-19), 129.46 (С-6), 128.87 (С-22, 22'), 128.85 (С-27, 27'), 128.39 (С-4), 128.22 (С-18, 18', 21, 21'), 128.01 (С-17, 17'), 127.66 (С-28), 127.24 (С-26, 26'), 127.15 (С-23), 124.59 (С-3), 122.54 (С-5), 109.21 (С-7), 74.0 (С-10), 72.57 (С-2), 70.73 (С-12), 64.61 (С-14), 55.38 (С-9), 53.56 (С-13), 44.01 (С-24), 39.53 (С-11). Вычислено, %: С, 79.35; Н, 5.88; N, 5.44.  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ . Получено, %: С, 79.40; Н, 5.70; N, 5.48.

**(1'S,2'R,3S,6'R,7a'S)-2'-бензоил-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 139b**

Т.пл. = 152-159 $^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{25} -25$  (0.01 г/мл,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3220 (N-H), 3091 (С-Н аром), 3063 (С-Н аром), 3032 (С-Н аром), 2968 (С-Н аром), 2929 (С-Н аром), 2869 (С-Н аром), 1710 (С=О амид), 1678, 1619, 1581. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.80 – 8.54 (1H, м, N-H), 7.46 – 7.37 (4H, перекр., Н-17, 17', 21, 21'), 7.33 (1H, тд,  $J = 7.3, 1.5$ , Н-19), 7.26 (2H, дд,  $J = 8.2, 6.8$ , Н-22, 22'), 7.23 – 7.15 (4H, перекр., Н-4, 18, 18', 23), 7.12 (1H, дд,  $J = 7.7, 1.2$ , Н-6), 7.01 (1H, тд,  $J = 7.6, 1.0$ , Н-5), 6.67 (1H, д,  $J = 7.7$ , Н-7), 4.91 (1H, д,  $J = 11.2$ , Н-14), 4.47 (1H, т,  $J = 5.0$ , Н-10), 4.42 (1H, дт,  $J = 10.0, 6.9$ , Н-12), 3.97 (1H, дд,  $J = 11.2, 9.9$ , Н-13), 3.00 (1H, дд,  $J = 10.6, 4.4$ , Н-9b), 2.58 (1H, д,  $J = 10.5$ , Н-9a), 2.12 (1H, дд,  $J = 13.6, 6.6$ , Н-11a), 1.97 (1H, ддд,  $J = 13.0, 7.1, 5.3$ , Н-11b). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 197.10 (С-15), 181.13 (С-1), 141.04 (С-8), 139.47 (С-20), 137.21 (С-16), 132.98 (С-19), 129.72 (С-5), 128.82 (С-22, 22'), 128.28 (С-18, 18'), 128.15 (С-21, 21'), 127.97 (С-17, 17'), 127.69 (С-4), 127.15 (С-23), 125.07 (С-3), 122.51 (С-5), 110.36 (С-7), 74.36 (С-10), 72.97 (С-2), 70.04 (С-12), 64.89 (С-14), 56.20 (С-9), 53.21 (С-13), 40.54 (С-11). Вычислено, %: С, 76.39; Н, 5.70; N, 6.60.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ . Получено, %: С, 76.80; Н, 5.41; N, 6.59.

**(1'R,2'S,3R,6'R,7a'R)-2'-бензоил-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 140b**

Т.пл. = 125-130 $^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{25} +12$  (0.01 г/мл,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3220 (N-H), 3091 (С-Н аром), 3063 (С-Н аром), 3032 (С-Н аром), 2968 (С-Н аром), 2929 (С-Н аром), 2869 (С-Н аром), 1710 (С=О амид), 1678, 1619, 1581. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц):



8.54 – 8.25 (1H, м), 7.49 (2H, д,  $J = 7.6$ , H-21, 21'), 7.42 – 7.24 (6H, перекр., H-4, 17, 17', 19, 22, 22'), 7.22-7.12 (3H, перекр., H-18, 18', 23), 7.04 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-6), 6.95 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-5), 6.50 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-7), 4.89 (1H, д,  $J = 10.6$ , H-14), 4.50 (1H, п,  $J = 6.3$ , H-10), 4.27 – 4.09 (2H, перекр., H-12, 13), 2.80-2.74 (2H, перекр., H-9a,9b), 2.30 (1H, дт,  $J = 13.0$ , 6.3, H-11b), 1.78 (1H, дт,  $J = 12.9$ , 6.4, H-11a). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 197.22 (C-15), 181.42 (C-1), 140.76 (C-8), 139.45 (C-20), 137.33 (C-16), 132.90 (C-19), 129.56 (C-6), 128.83 (C-22, 22'), 128.65 (C-4), 128.2 (C-18, 18', 21, 21') 127.93 (C-17, 17'), 127.14 (C-23), 124.91 (C-3), 122.53 (C-5), 110.09 (C-7), 73.73 (C-10), 72.99 (C-2), 70.59 (C-12), 64.41 (C-14), 55.32 (C-9), 53.50 (C-13), 39.33 (C-11). Вычислено, %: С, 76.39; Н, 5.70; N, 6.60.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ . Получено, %: С, 76.80; Н, 5.82; N, 6.74.

**(1'S,2'R,3S,6'R,7a'S)-1-бензил-6'-гидрокси-2'-(4-метоксибензоил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 139c**

Т.пл. = 128-130 $^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{25} + 14$  (0.005 г/мл,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3430 (О-Н), 3220 (N-Н), 3062 (C-Н аром), 3032 (C-Н аром), 2968 (C-Н аром), 2929 (C-Н аром), 2858 (C-Н аром), 1707 (C=O амид), 1677, 1606. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.52 (2H, дд,  $J = 7.5$ , 1.4, H-21, 21'), 7.49 – 7.40 (2H, м, H-17, 17'), 7.31 (2H, т,  $J = 7.6$ , H-22, 22'), 7.25 – 7.17 (5H, перекр., H-4, 23, 27, 27', 28), 7.07 – 6.98 (3H, перекр., H-6, 26, 26'), 6.96 (1H, тт,  $J = 7.4$ , 0.7, H-5), 6.66 – 6.57 (2H, м, H-18, 18'), 6.42 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-7), 4.97 (1H, д,  $J = 11.1$ , H-14), 4.76 (1H, д,  $J = 15.7$ , H-24), 4.58 (1H, д,  $J = 15.7$ , H-24), 4.56 – 4.45 (2H, перекр. H-10, 12), 4.01 (1H, т,  $J = 10.6$ , H-13), 3.73 (3H, с, H-29), 2.98 (1H, дд,  $J = 10.5$ , 4.5, H-9b), 2.57 (1H, дд,  $J = 10.5$ , 1.3, H-9a), 2.12 (1H, ддд,  $J = 11.5$ , 5.8, 2.1, H-11a), 2.09 – 1.98 (1H, м, H-11b). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 195.20 (C-15), 178.97 (C-1), 163.58 (C-19), 142.92 (C-8), 139.75 (C-20), 135.64 (C-25), 130.54 (C-17, 17'), 130.34 (C-16), 129.52 (C-6), 128.87 (C-22, 22'), 128.25 (C-21, 21'), 127.66 (C-28), 127.52 (C-), должен быть еще 1 127.52 (C-), 127.25 (C-26, 26'), 127.16 (C-?), 124.81 (C-3), 122.45 (C-5), 113.60 (C-18, 18'), 109.40 (C-7), 74.17 (C-12), 72.73 (C-2), 69.90 (C-10), 63.87 (C-14), 56.45 (C-9), 55.51 (C-29), 53.55 (C-13), 44.14 (C-24), 40.39 (C-11). Вычислено, %: С, 77.18; Н, 5.92; N, 5.14.  $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ . Получено, %: С, 77.25; Н, 5.92; N, 5.10.

**(1'R,2'S,3R,6'R,7a'R)-1-бензил-6'-гидрокси-2'-(4-метоксибензоил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 140c**

Т.пл. = 107-108 $^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{25} - 15$  (0.005 г/мл,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3430 (О-Н), 3220 (N-Н), 3062 (C-Н аром), 3032 (C-Н аром), 2968 (C-Н аром), 2929 (C-Н аром), 2858 (C-Н аром), 1707 (C=O амид), 1677, 1606. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.54 (2H, д,

$J = 7.6$ , H-21, 21'), 7.50-7.38 (3H, перекр., H-4, 17, 17'), 7.37-7.27 (2H, м, H-22, 22'), 7.26-7.13 (4H, перекр., H-23, 27, 27', 28), 7.12-6.91 (3H, перекр., H-6, 26, 26'), 6.65 (d,  $J = 8.3$ , H-18, 18'), 6.41 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-7), 4.99 (1H, д,  $J = 10.7$ , H-14), 4.81 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-24), 4.71 – 4.57 (1H, м, H-10), 4.52 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-24), 4.35 (1H, к,  $J = 7.7$ , 7.1, H-12), 4.26 (1H, т,  $J = 10.5$ , H-13), 3.75 (3H, с, H-29), 2.90 (1H, м, H-9b), 2.81 (1H, м, H-9a), 2.39 (1H, дт,  $J = 12.7$ , 6.1, H-11b), 1.84 (1H, дт,  $J = 13.3$ , 6.4, H-11a). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 194.72 (C-15), 178.98 (C-1), 163.45 (C-19), 142.60 (C-8), 139.19 (C-20), 135.34 (C-25), 130.35 (C-17, 17'), 130.19 (C-16), 129.48 (C-6), 128.7 (C-22, 22', 27, 27'), 128.43 (C-4), 128.08 (C-21, 21'), 127.52 (C-23), 127.10 (C-26, 26'), 127.06 (C-28), 124.16 (C-3), 122.54 (C-5), 113.48 (C-18, 18'), 109.30 (C-7), 73.66 (C-10), 72.85 (C-2), 70.59 (C-12), 63.28 (C-14), 55.39 (C-9, 29), 53.53 (C-13), 44.10 (C-24), 39.30 (C-11). Вычислено, %: C, 77.18; H, 5.92; N, 5.14.  $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ . Получено, %: C, 77.25; H, 5.81; N, 5.05.

**(1'S,2'R,3S,6'R,7a'S)-6'-гидрокси-2'-(4-метоксибензоил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',  
7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 139d**

ЯМР-спектры были расписаны из смеси со вторым диастереомером. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3242 (N-H), 2934 (C-H аром), 2869 (C-H аром), 1714 (C=O амид), 1671. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.83 (1H, с, NH), 7.52-7.38 (4H, перекр., H-17,17',21,21'), 7.32 – 7.16 (3H, перекр., H-4,22,22'), 7.14-7.05 (1H, м, H-6), 7.04 – 6.91 (1H, м, H-5), 6.67 (1H, дд,  $J = 7.6$ , 1.0, H-7), 6.66 – 6.59 (2H, м, H-18,18'), 4.90 (1H, д,  $J = 11.3$ , H-14), 4.53-4.48 (1H, м, H-10), 4.43 (1H, дт,  $J = 10.1$ , 6.9, H-12), 4.00 (1H, дд,  $J = 11.3$ , 9.9, H-13), 3.66 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>), 3.00 (1H, дд,  $J = 10.6$ , 4.4, H-9b), 2.60 (1H, дд,  $J = 10.6$ , 0.8, H-9a), 2.19 – 2.06 (1H, м, H-11a), 1.98 (1H, ддд,  $J = 13.0$ , 7.2, 5.2, H-11b). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 195.06 (C-15), 181.22 (C-1), 163.5 (C-19), 140.93 (C-8), 139.52 (C-20), 130.36 (C-17,17'), 130.20 (C-16), 129.65 (C-6), 128.8 (C-22,22'), 128.13 (C-21,21'), 127.75 (C-4), 127.1 (C-23), 125.00 (C-3), 122.5 (C-5), 113.5 (C-18,18'), 110.42 (C-7), 74.39 (C-10), 73.24 (C-2), 70.04 (C-12), 64.14 (C-14), 56.18 (C-9), 55.39 (O-CH<sub>3</sub>), 53.28 (C-13), 40.55 (C-11). Вычислено, %: C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16.  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ . Получено, %: C, 74,10; H, 5.72; N, 6.12.

**(1'R,2'S,3R,6'S,7a'R)-6'-гидрокси-2'-(4-метоксибензоил)-1'-фенил-1',2',5',6',7',  
7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 140d**

ЯМР-спектры были расписаны из смеси со вторым диастереомером. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3242 (N-H), 2934 (C-H аром), 2869 (C-H аром), 1714 (C=O амид), 1671. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.60 (1H, с, NH), 7.52-7.38 (5H, перекр., H-4,17,17',21,21'),

7.32 – 7.16 (3H, перекр., H-22,22',23), 7.10 (1H, м, H-6), 7.04 – 6.91 (1H, м, H-5), 6.66 – 6.59 (3H, перекр., H-7,18,18'), 4.89 (1H, м, H-14), 4.59 – 4.47 (1H, м, H-10), 4.26 – 4.24-4.16 (2H, перекр., H-12,13), 3.66 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>), 2.80 (2H, д,  $J = 6.3$ , H-9a,9b), 2.33 (1H, дт,  $J = 12.6$ , H-11b), 1.81 (1H, дт,  $J = 13.1$ , 6.4, H-11a). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 195.22 (C-15), 181.39 (C-1), 163.5 (C-19), 140.8 (C-8), 139.52 (C-20), 130.31 (C-17,17'), 130.20 (C-16), 129.47 (C-6), 128.8 (C-22,22'), 128.73 (C-4), 128.15 (C-21,21'), 127.1 (C-23), 125.00 (C-3), 122.5 (C-5), 113.5 (C-18,18'), 110.13 (C-7), 73.78 (C-10), 73.24 (C-3), 70.52 (C-12), 63.75 (C-14), 55.4 (O-CH<sub>3</sub>), 55.27 (C-9), 53.62 (C-13), 39.48 (C-11). Вычислено, %: C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16. C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Получено, %: C, 73.89; H, 5.51; N, 6.20.

**(1'S,2'R,3S,6'R,7a'S)-2'-бензоил-1-бензил-5-бром-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 139e**

Т.пл. = 198-203<sup>0</sup>С.  $[\alpha]_D^{25} + 80$  (0.005 г/мл, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1699 (C=O), 1676 Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.60 – 7.51 (2H, м, H-21, 21'), 7.48 – 7.33 (5H, перекр., H-17, 17', 19, 22, 22'), 7.32 (1H, д,  $J = 1.9$ , H-4), 7.28 – 7.14 (7H, перекр., H-6, 18, 18', 23, 27, 27', 28), 7.07 – 6.98 (2H, м, H-26, 26'), 6.23 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-7), 5.02 (1H, д,  $J = 11.2$ , H-14), 4.81 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-24), 4.62 – 4.48 (2H, перекр., H-10, 12), 4.32 (1H, д,  $J = 15.8$ , H-24), 3.96 (1H, т,  $J = 10.6$ , H-13), 2.99 (1H, дд,  $J = 10.3$ , 4.5, H-9b), 2.60 (1H, широкий д,  $J = 10.3$ , H-9a), 2.18 – 2.10 (1H, м, H-11a), 2.03 (1H, ддд,  $J = 13.5$ , 6.7, 5.4, H-11b). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 196.93 (C-15), 178.33 (C-1), 141.98 (C-8), 139.33 (C-20), 137.24 (C-16), 135.07 (C-25), 133.13 (C-19), 132.49 (C-6), 130.30 (C-4), 129.02 (C-27, 27'), 128.95, 128.43 (C-18, 18'), 128.2 (C-17, 17', 21, 21'), 127.90, 127.33, 127.17, 126.95 (C-3), 115.37 (C-5), 110.79 (C-7), 74.24 (C-12), 72.25 (C-2), 69.96 (C-10), 64.76 (C-14), 56.26 (C-9), 53.30 (C-13), 44.14 (C-24), 40.32 (C-11). Вычислено, %: C, 68.80; H, 4.92; Br, 13.46; N, 4.72. C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Получено, %: C, 68.12; H, 4.68; Br, 13.26; N, 4.68.

**(1'R,2'S,3R,6'R,7a'R)-2'-бензоил-1-бензил-5-бром-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 140e**

Т.пл. = 102-105<sup>0</sup>С.  $[\alpha]_D^{25} - 36$  (0.005 г/мл, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3393 (O-H), 3060 (C-H аром), 3033 (C-H аром), 2965 (C-H аром), 2933 (C-H аром), 2859 (C-H аром), 1712 (C=O амид), 1678, 1605. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.60 – 7.48 (3H, перекр., H-4, 21, 21'), 7.42 – 7.28 (5H, перекр., H-17, 17', 19, 22, 22'), 7.25 – 7.11 (7H, перекр., H-6, 18, 18', 23, 27, 27', 28), 7.07 – 6.97 (2H, м, H-26, 26'), 6.16 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-7), 4.95 (1H, д,  $J = 11.3$ , H-14), 4.86 (1H, d,  $J = 15.7$ , H-24), 4.56 (1H, п,  $J = 5.8$ , H-10), 4.29 (1H, ддд,  $J = 10.3$ ,

7.0, 5.8, Н-12), 4.22 – 4.08 (2Н, перекр., Н-13, 24), 2.86 (1Н, дд,  $J = 9.8, 5.5$ , Н-9b), 2.77 (1Н, дд,  $J = 9.8, 5.5$ , Н-9a), 2.33 (1Н, дт,  $J = 13.1, 6.7$ , Н-11b), 1.81 (1Н, дт,  $J = 12.4, 6.0$ , Н-11a).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 196.84 (С-15), 178.75 (С-1), 141.90 (С-8), 139.28 (С-20), 137.40 (С-16), 135.11 (С-25), 132.97 (С-19), 132.39 (С-6), 131.45 (С-4), 129.00, 128.92, 128.37, 128.24, 128.06 (С-17, 17'), 127.88, 127.27 (С-23), 127.21 (С-26, 26'), 126.89 (С-3), 115.46 (С-5), 110.57 (С-7), 73.92 (С-10), 72.33 (С-2), 70.83 (С-12), 64.68 (С-14), 55.48 (С-9), 53.35 (С-13), 44.11 (С-24), 39.21 (С-11). Вычислено, %: С, 68.80; Н, 4.92; Вг, 13.46; N, 4.72.  $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3$ . Получено, %: С, 68.50; Н, 4.50; Вг, 13.29; N, 4.78.

**(1'S,2'R,3S,6'R,7a'S)-2'-бензоил-5-бром-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 139f**

Т.пл.=207 °С.  $[\alpha]_D^{25} +69$  ( $\text{CHCl}_3$ , 0.01г/мл). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3246 (N-H), 1716 (C=O амид), 1679, 1615. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.09 (1Н, с, NH), 7.47 – 7.40 (4Н, перекр., Н-17, 17', 21, 21'), 7.35 (1Н, м, Н-19), 7.32 – 7.25 (3Н, м, Н-4, 22, 22'), 7.25-7.16 (4Н, перекр., Н-6, 18, 18', 23), 6.47 (1Н, д,  $J = 8.2$ , Н-7), 4.89 (1Н, д,  $J = 11.1$ , Н-14), 4.50 (1Н, д,  $J = 5.0$ , Н-10), 4.42 (1Н, дт,  $J = 10.0, 6.8$ , Н-12), 3.90 (1Н, т,  $J = 10.6$ , Н-13), 2.97 (1Н, дд,  $J = 10.4, 4.4$ , Н-9b), 2.57 (1Н, д,  $J = 10.4$ , Н-9a), 2.10 (1Н, дд,  $J = 13.7, 6.7$ , Н-11a), 2.02 – 1.91 (1Н, м, Н-11b). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 196.83 (С-15), 180.18 (С-1), 139.83 (С-8), 139.14 (С-20), 137.18 (С-16), 133.20 (С-19), 132.67 (С-6), 130.64 (С-4), 128.94 (С-22, 22'), 128.46 (С-18, 18'), 128.18 (С-21, 21'), 128.05 (С-17, 17'), 127.35 (С-23), 127.26 (С-3), 115.31 (С-5), 111.55 (С-7), 74.33 (С-10), 72.66 (С-2), 69.97 (С-12), 64.89 (С-14), 56.26 (С-9), 53.16 (С-13), 40.37 (С-11). Вычислено, %: С, 64.42; Н, 4.61; Вг, 15.87; N, 5.56.  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$ . Получено, %: С, 65.65; Н, 4.20; Вг, 16.45; N, 5.23.

**(1'R,2'S,3R,6'S,7a'R)-2'-бензоил-5-бром-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 140f**

Т.пл.=213 °С.  $[\alpha]_D^{25} -75$  ( $\text{CHCl}_3$ , 0.01г/мл). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3363 (O-H), 1717 (C=O амид), 1691, 1616. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.74 (1Н, с, NH), 7.53-7.48 (3Н, перкр., Н-4, 21, 21'), 7.45 – 7.39 (2Н, м, Н-17, 17'), 7.38 – 7.29 (3Н, перкр., Н-19, 22, 22'), 7.25 – 7.15 (4Н, перекр., Н-6, 18, 18', 23), 6.37 (1Н, д,  $J = 8.3$ , Н-7), 4.87 (1Н, д,  $J = 11.2$ , Н-14), 4.51 (1Н, п,  $J = 5.8$ , Н-10), 4.21 (1Н, ддд,  $J = 10.3, 6.9, 5.6$ , Н-12), 4.12 (1Н, т,  $J = 10.7$ , Н-13), 2.83 (1Н, дд,  $J = 9.9, 5.4$ , Н-9b), 2.77 (1Н, дд,  $J = 9.9, 5.4$ , Н-9a), 2.29 (1Н, дт,  $J = 13.2, 6.6$ , Н-11b), 1.84 – 1.75 (1Н, м, Н-11a). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 196.87 (С-15), 180.47 (С-1), 139.65 (С-8), 139.20 (С-20), 137.35 (С-16), 133.04 (С-19), 132.49 (С-6), 131.80 (С-4), 128.90 (С-22, 22'), 128.39 (С-18, 18'), 128.22 (С-21, 21'), 128.00 (С-17,

17'), 127.29 (C-3), 127.26 (C-23), 115.31 (C-5), 111.20 (C-7), 73.79 (C-10), 72.75 (C-2), 70.82 (C-12), 64.70 (C-14), 55.52 (C-9), 53.30 (C-13), 39.09 (C-11). Вычислено, %: С, 64.42; Н, 4.61; Вг, 15.87; N, 5.56. C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Получено, %: С, 65.01; Н, 4.98; Вг, 16.02; N, 5.87.

**(1'S,2'R,3S,6'R,7a'S)-2'-бензоил-1-бензил-5,7-дибром-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 139g**

Т.пл.= 136-175<sup>0</sup>С.  $[\alpha]_D^{25}$ -19 (0.01 г/мл, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3063 (С-Н аром), 3036 (С-Н аром), 1717 (С=О амид), 1681. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.51 (2Н, дт, J = 6.2, 1.3, Н-21,21'), 7.45 (1Н, тт, J = 7.2, 1.3, Н-19), 7.41 – 7.37 (3Н, перекр., Н-6,17,17'), 7.33 (2Н, ддд, J = 7.8, 6.8, 1.4, Н-22,22'), 7.29 – 7.18 (7Н, перкр., Н-4,18,18',23,27,27',28), 7.01 – 6.95 (2Н, м, Н-26,26'), 5.17 (1Н, д, J = 16.4, Н-24), 4.98 (1Н, д, J = 11.2, Н-14), 4.89 (1Н, д, J = 16.4, Н-24), 4.55 (1Н, ш. с, Н-10), 4.49 (1Н, дт, J = 10.0, 6.9, Н-12), 3.88 (1Н, т, J = 10.6, Н-13), 2.98 (1Н, дд, J = 10.2, 4.6, Н-9b), 2.57 (1Н, дд, J = 10.1, 1.6, Н-9a), 2.14 – 2.06 (1Н, м, Н-11a), 1.97 (1Н, ддд, J = 13.2, 7.0, 5.5, Н-11b). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 196.98 (C-15), 179.27 (C-1), 139.81 (C-8), 139.10 (C-20), 137.50 (C-6), 137.24 (C-16), 136.93 (C-25), 133.39 (C-19), 129.93 (C-3), 129.30 (C-4), 128.99 (C-27,27'), 128.78 (C-22,22'), 128.55 (C-18,18'), 128.22 (C-21,21'), 128.05 (C-17,17'), 127.42 (C-23 либо 28), 127.38 (C- C-23 либо 28), 126.32 (C-26,26'), 115.55 (C-5), 103.39 (C-7), 74.53 (C-2), 71.25 (C-10), 69.84 (C-12), 65.61 (C-14), 55.88 (C-9), 52.98 (C-13), 44.81 (C-24), 40.30 (C-11). Вычислено, %: С, 60.73; Н, 4.20; Вг, 23.77; N, 4.17. C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Получено, %: С, 60.63; Н, 3.98; Вг, 24.54; N, 4.45.

**(1'R,2'S,3R,6'S,7a'R)-2'-бензоил-1-бензил-5,7-дибром-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 140g**

Выделен в виде смеси диастереомеров. ЯМР расписал для мажорного вещества. ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3406 (О-Н), 3064 (С-Н аром), 3035 (С-Н аром), 1719 (С=О амид), 1683, 1596. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 196.87 (C-15), 179.89 (C-1), 139.53 (C-8), 139.02 (C-20), 137.49 (C-6), 137.30 (C-16), 136.85 (C-25), 133.23 (C-19), 130.52 (C-4), 129.19 (C-3), 128.91 (C-27,27'), 128.72 (C-22,22'), 128.42 (C-18,18'), 128.20 (C-21,21'), 127.87 (C-17,17'), 127.43 (C-23 либо 28), 127.35 (C-23 либо 28), 126.28 (C-26,26'), 115.70 (C-5), 103.08 (C-7), 74.03 (C-2), 70.89 (C-12), 65.67 (C-14), 55.04 (C-9), 52.90 (C-13), 44.65 (C-24), 39.07 (C-11). Вычислено, %: С, 60.73; Н, 4.20; Вг, 23.77; N, 4.17. C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Получено, %: С, 60.91; Н, 4.23; Вг, 24.01; N, 4.25.

**(1'S,2'R,3S,6'R,7a'S)-2'-бензоил-5,7-дибром-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7,7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 139h**

Т.пл.= 120-128<sup>0</sup>С.  $[\alpha]_D^{25} +25$  (0,006 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3389 (О-Н), 3259 (N-Н), 3066 (С-Н аром), 3032 (С-Н аром), 2932 (С-Н аром), 2855 (С-Н аром), 1720 (С=О амид), 1678, 1609. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.58 (1Н, с, N-Н), 7.51-7.48 (2Н, м, Н-21,21'), 7.46-7.38 (4Н, перекр., Н-6,17, 17',19), 7.33 (1Н, м, Н-22,22'), 7.29-7.23 (3Н, перекр., Н-18,18',23), 7.21 (1Н, д,  $J = 1.5$ , Н-4), 4.93 (1Н, д,  $J = 11.2$ , Н-14), 4.55 (1Н, т.уш.,  $J = 4.8$ , Н-10), 4.46 (1Н, дт,  $J = 10.0$ , 6.9, Н-12), 3.87 (1Н, т,  $J = 10.6$ , Н-13), 2.98 (1Н, дд,  $J = 10.3$ , 4.4, Н-9b), 2.63 (1Н, дт,  $J = 10.4$ , 1.6, Н-9a), 2.13 (1Н, ддт,  $J = 13.4$ , 6.9, 1.7, Н-11a), 2.02 – 1.92 (1Н, м, Н-11b). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 196.90 (С-15), 178.75 (С-1), 139.27 (С-8), 138.95 (С-20), 137.14 (С-16), 134.51 (С-6), 133.39 (С-19), 129.42 (С-4), 128.97 (С-22,22'), 128.54 (С-21,21'), 128.22 (С-3), 128.17 (С-17, 17'), 127.90 (С-18, 18'), 127.43 (С-23), 115.40 (С-5), 103.86 (С-7), 74.42 (С-10), 73.84 (С-2), 70.07 (С-12), 65.71 (С-14), 56.18 (С-9), 52.95 (С-13), 40.36 (С-11). Вычислено, %: С, 55.69; Н, 3.81; Br, 27.45; N, 4.81. C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Получено, %: С, 55.27; Н, 3.98; Br, 27.38; N, 4.69.

**(1'R,2'S,3R,6'R,7a'R)-2'-бензоил-5,7-дибром-6'-гидрокси-1'-фенил-1',2',5',6',7,7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-2-он 140h**

Т.пл.= 127-131<sup>0</sup>С.  $[\alpha]_D^{25} -6$  ( 0.001 г/мл, MeOH). ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3065 (С-Н аром), 3030 (С-Н аром), 2930 (С-Н аром), 2859 (С-Н аром), 1734 (С=О амид), 1678, 1610. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.52-7.48 (3Н, перекр., Н-4,21,21'), 7.42-7.37 (2Н, перекр., Н-6,19), 7.37-7.30 (4Н, перекр., Н-17,17',22,22'), 7.26-7.20 (3Н, перекр., Н-18,18',23), 7.17 (1Н, с, N-Н), 4.85 (1Н, д,  $J = 11.4$ , Н-14), 4.53 (1Н, п,  $J = 5.4$ , Н-10), 4.22 (1Н, ддд,  $J = 10.3$ , 7.1, 5.4, Н-12), 4.06 (1Н, т,  $J = 10.8$ , Н-13), 2.88 (1Н, дд,  $J = 10.2$ , 5.2, Н-9b), 2.75 (1Н, дд,  $J = 10.2$ , 4.7, Н-9a), 2.28 (1Н, дт,  $J = 13.1$ , 6.6, Н-11b), 1.80 (1Н, дт,  $J = 13.1$ , 5.4, Н-11a). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 196.84 (С-15), 179.21 (С-1), 139.07 (С-8), 138.98 (С-20), 137.31 (С-16), 134.31 (С-6), 133.23 (С-19), 130.79 (С-4), 128.94 (С-22,22'), 128.46 (С-18,18'), 128.31 (С-3), 128.22 (С-21,21'), 127.80 (С-17,17'), 127.35 (С-23), 115.48 (С-5), 103.49 (С-7), 74.15 (С-2), 73.85 (С-10), 71.07 (С-12), 65.68 (С-14), 55.56 (С-9), 52.96 (С-13), 39.05 (С-11). Вычислено, %: С, 55.69; Н, 3.81; Br, 27.45; N, 4.81. C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Получено, %: С, 55.46; Н, 3.51; Br, 27.69; N, 4.79.

### 3.5. Выводы по главе 3

- 1) Исследованы рациональные схемы получения N-гликозилированных изатинов. Впервые показана возможность синтеза и установлена абсолютная конфигурация N-гликозилированных спиро[оксиндолтиадиазолов] на основе 4-метиланилина.

- 2) Проведена оптимизация условий синтеза аддуктов изатинов с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными кетонами и пролином, что привело к стереоселективному образованию ранее не описанных спиро[оксиндолпирролизидинов].
- 3) Использование *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина в качестве хирального реагента позволяет синтезировать энантимерно чистые гидроксифункционализированные спиро[оксиндолпирролизидины].
- 4) Реакция [3+2]-диполярного циклоприсоединения протекает намного легче с участием *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина, чем с *L*-пролином. Полученные новые данные по реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения дополняют теоретические представления о реакционной способности гидроксипролина, изатинов и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов. Влияние заместителей в изатине и халконе на регио-, стереоселективность и скорость протекания реакции обнаружено не было.
- 5) Согласно данным биологических исследований цитотоксичность в отношении МТ-4 глюкопиранозиламинов **129a-d,e,g** различается на два порядка. Самую высокую цитотоксичность имеет глюкозид **129b** (0.0087 мМ), а наименьшей обладает маннозид **129g** (0.7430 мМ). У гликозилированного изатина **130b** и его производных  $CC_{50}=0.1063-0.3153$  мМ. Цитотоксичность спиро[оксиндолпирролизидинов] с ОН-группой в фрагменте пирролизидина примерно на поряд выше, чем без нее. Соединение **132** ингибировало рост *Xantomonas campestris*, *Bacillus subtilis* при концентрации MIC=2.5\*10<sup>-5</sup>мМ и *Saccharomyces cerevisiae* при MIC=5\*10<sup>-5</sup>мМ.  
У всех веществ цитотоксичность оказалась выше либо равна ингибирующей активности против вирусов ВИЧ.

## 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 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 каталитического действия системой растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$  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% ee.
5. Исследованы рациональные схемы получения *N*-гликозидированных изатинов. Впервые показана возможность синтеза и установлена абсолютная конфигурация *N*-гликозидированных спиро[оксиндолтиадиазолов] на основе 4-метиланилина.
6. Проведена оптимизация условий синтеза аддуктов изатинов с  $\alpha,\beta$ -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 на противовирусную, антибактериальную, антифунгицидную активность и цитотоксичность среди синтезированных веществ 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 построения аналогично построенных веществ с заданными свойствами.

2. Применение запатентованной системы (-)-валинол- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{H}_2\text{O}$  позволяет синтезировать оптически активные производные оксиндола, и может быть использована 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 они обладают разноплановой биоактивностью и представляет практический интерес, как для фармацевтической химии, так и в качестве химического средства защиты сельскохозяйственных растений республики Молдова.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. BALL-JONES, N.R., BADILLO, J.J., FRANZ, A.K. Strategies for the enantioselective synthesis of spirooxindoles. In: *Org. Biomol. Chem.* 2012, vol. 10, pp. 5165-5181. ISSN 1477-0520
2. PRAKASH, C.R., RAJA, S. Indolinones as Promising Scaffold as Kinase Inhibitors: A Review. In: *Mini-Reviews Med. Chem.* 2012, nr. 12, pp.98–119. ISSN 1389-5575
3. VINE, K.L., *et al.* Recent highlights in the development isatin-based anticancer agents. In: *Advances in anticancer agents in medicinal chemistry.* 2013, vol. 2, pp.254-312. eISBN 978-1-60805-493-0, 2013
4. PANDEYA, S.N., SMITHA, S., STABLES J.P. Anticonvulsant and Sedative-Hypnotic Activities of N-substituted Isatin Semicarbazones. In: *Arch. Pharm. (Weinheim).* 2002, vol. 335, nr. 4, pp. 129–134. Online ISSN 1521-4184
5. PANDEYA, S.N., *et al.* Antituberculous activity of norfloxacin Mannich bases with isatin derivatives. In: *Chemotherapy*, 2001, nr. 47, pp. 266–269. ISSN 0009-3157
6. MILLEMAGGI, A., TAYLOR, R.J.K. 3-Alkenyl-oxindoles: Natural Products, Pharmaceuticals, and Recent Synthetic Advances in Tandem/Telescoped Approaches. In: *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, vol. 24, pp. 4527-4547. ISSN1099-0690
7. KUMAR, A., CHIMNI, S.S. Catalytic asymmetric synthesis of 3-hydroxyoxindole: a potentially bioactive molecule. In: *RSC Advances.* 2012, vol. 2, pp. 9748-9762. ISSN 2046-2069
8. SANTOS, M.M.M. ChemInform Abstract: Recent advances in the synthesis of biologically active spirooxindoles. In: *Tetrahedron.* 2014, vol. 70, pp. 9735-9757. ISSN 0040-4020
9. СУКМАН, Наталья. *Синтез и свойства новых спиросоединений*: дис. д-ра хим. наук. Кишинев, 2013. 168 с.
10. МАСАЕВ, F. Synthesis of spiroindolin-2-ones from 1*H*-indole-2,3-dione. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. In: *The chemistry of synthetic indole systems.* Moscow: IBS, 2004, vol. 3, pp. 75-102. ISBN: 5-902545-08-1
11. МАСАЕВ, F.Z., СУКМАН, N.S., BOLDESCU, V.V. Selective transformation of isatins into substituted 2-oxindoles. In: *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2014, vol. 63, pp. 15-25. ISSN 1066-5285

12. SINGH, G.S., DESTA, Z.Y. Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks. In: *Chem. Rev.* 2012, nr. 112, pp. 6104-6155. ISSN 0009-2665
13. ЖУНГИЕТУ, Г.И., РЕХТЕР, М.А. *Изатин и его производные*. Кишинев. «Штиинца», 1977. 228 с
14. KLEIN, L.L., TUFANO M.D. Synthesis of substituted isatins. In: *Tetrahedron Lett.* 2013, vol. 54, pp. 1008-1011. ISSN 0040-4039
15. YOON, H., MARCHESE, A. D., LAUTENS M. Carboiodination Catalyzed by Nickel. In: *J. Am. Chem. Soc.* 2018, vol. 140, pp. 10950-10954. ISSN 0002-7863
16. PING, Y., *et al.* Construction of Quaternary Stereocenters by Palladium-Catalyzed Carbopalladation-Initiated Cascade Reactions. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, vol 58, pp. 1562-1574. ISSN 0570-0833
17. BAI, X. *et al.* Pd/Cu-Catalyzed Enantioselective Sequential Heck/Sonogashira Coupling: Asymmetric Synthesis of Oxindoles Containing Trifluoromethylated Quaternary Stereogenic Centers. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, vol. 59, pp. 2764-2768. ISSN 0570-0833
18. KONG, W., WANG, Q., ZHU, J. Palladium-Catalyzed Enantioselective Domino Heck/Intermolecular C–H Bond Functionalization: Development and Application to the Synthesis of (+)-Esermethole. In: *J. Am. Chem. Soc.* 2015, vol. 137, pp. 16028-16031. ISSN 0002-7863
19. KONG, W., WANG, Q., ZHU, J. Water as a Hydride Source in Palladium-Catalyzed Enantioselective Reductive Heck Reactions. In: *Angew. Chem.* 2017, vol. 129, pp. 4045-4049. ISSN 1433-7851
20. MOYANO, A., COMPANYÓ X. Catalytic Asymmetric Strategies for the Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles. In: *Studies in Natural Products Chemistry.* 2013, vol. 40, pp. 71-132. ISSN 1572-5995
21. MOSKOWITZ, M., WOLF, C. Catalytic Enantioselective Ynamide Additions to Isatins: Concise Access to Oxindole Alkaloids. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, vol. 58, pp. 3402-3406. ISSN 0570-0833
22. ROKADE, B. V., GUIRY, P. J. Synthesis of  $\alpha$ -Aryl Oxindoles by Friedel-Crafts Alkylation of Arenes. In: *J. Org. Chem.* 2020, vol. 85, pp. 6172-6180. ISSN 0022-3263

23. QIU, O., *et al.* Organocatalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Thiocyanation of Oxindoles: Synthesis of Chiral Tertiary 3-Thiocyanatoxindoles. In: *J. Org. Chem.* 2019, vol. 84, pp. 7917-7926. ISSN 0022-3263
24. LOU, Q.X., *et al.* Ir(III)-Catalyzed C–H Functionalization of Triphenylphosphine Oxide toward 3-Aryl Oxindoles. In: *J. Org. Chem.* 2020, vol. 85, pp. 14527-14536. ISSN 0022-3263
25. PRODIUS, D., *et al.* Catalytic “triangles”: binding of iron in task-specific ionic liquids. In: *Chem. Commun.* 2013, vol. 49, pp. 1915-1917. ISSN 1359-7345
26. PRODIUS, D., *et al.* Evidence of slow relaxation of magnetization in dysprosium-based ionic liquids. In: *Chem. Commun.* 2013, vol. 49, pp. 9215-9217. ISSN 1359-7345
27. SHARMA, N., PEDDINTI R. K.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  Mediated Regioselective Reaction of Electron-Rich Arenes with 3-Ylidene Oxindoles. In: *J. Org. Chem.* 2017, vol. 82, pp. 918-924. ISSN 0022-3263
28. ȘARGOROVSKI, V., *et al.* New catalytic system for preparation of methyl 2-(3-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-3-indolyl)acrylates. În: *Chem. J. Moldova*, 2010, vol. 5, nr 1, pp. 109-117. ISSN 1857-1727
29. ȘARGOROVSKI, V., *et al.* Compoziție catalitică pentru reacția Morita-Baylis-Hillman. Brevet de invenție № 4062 (MD) din 2010.01.16.
30. ARUPULA, S. K., *et al.* Stereoselective Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles and Spirooxindoles via Allylic Alkylation of Morita-Baylis-Hillman Carbonates of Isatins with Cyclic Sulfamidate Imines Catalyzed by DABCO. In: *J. Org. Chem.* 2018, vol. 83, pp. 2660-2675. ISSN 0022-3263
31. POGREBNOI, V. New *N*-glucosylated substituted anilines. În: *Chemistry Journal of Moldova*. 2015, vol. 10, nr. 2, pp. 62-67. ISSN 1857-1727
32. KLEEBLATT, D. Synthesis of *N,N'*-Diglycosylated Isoindigos. In: *Org. Biomol. Chem.* 2013, vol. 11, pp. 886-895. Online ISSN 1477-0539
33. KLEEBLATT, D., *et al.* Synthesis and bioactivity of *N*-glycosylated 3-(2-oxo-2-arylethylidene)-indolin-2-ones. In: *RSC Adv.* 2015, vol. 5, pp. 20769-20782. ISSN 2046-2069
34. SASSATELLI, M., *et al.* Synthesis of glycosyl-isoindigo derivatives. In: *Tetrahedron Letters*, 2004, Vol. 45, pp. 4827-4830. ISSN 0040-4039

35. HEIN, M., MICHALIK, D., LANGER, P. First Synthesis of *N*-Indigoglycosides – Analogues of Cancerostatic Akashines. In: *Synthesis*. 2005, nr. 20, pp. 3531–3534. ISSN 0039-7881. ISSN 0039-7881
36. BODDY, A.J., BULL, J.A. Stereoselective synthesis and applications of spirocyclic oxindoles. In: *Org. Chem. Front.*, 2021, vol. 8, pp. 1026-1084. Online ISSN: 2052-4129
37. WANG, L. Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Spiro-cyclopropyl Oxindoles from 3-Alkenyl-oxindoles and Sulfoxonium Ylides. In: *Adv. Synth. Catal.*, 2018, vol. 360, pp. 4089-4094. ISSN: 1615-4150
38. KUMARI, G., *et al.* Rhodium(II) acetate-catalyzed stereoselective synthesis, SAR and anti-HIV activity of novel oxindoles bearing cyclopropane ring. In: *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, vol. 46, pp. 1181-1188. ISSN 0009-4374.
39. JIANG, T. Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part I. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, vol. 16, pp. 2105-2108. ISSN 0960-894X
40. JIANG, T. Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part II. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, vol. 16, pp. 2109-2112. ISSN 0960-894X
41. YONG, S.R., *et al.* Syntheses of spiro[cyclopropane-1,30-oxindole]-2-carboxylic acid and cyclopropa[c]quinoline-7b-carboxylic acid and their derivatives. In: *Tetrahedron*. 2007, vol. 63, pp. 1191–1199. ISSN 0040-4020
42. 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, pp. 6389–6393. ISSN 0040-4039
43. SUCMAN N., MACAEV, F. Procedeu de obținere a derivaților carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor]. Brevet de invenție № 4201 (MD) din 2012.03.21.
44. SAKLA, A.P., KANSAL, P., SHANKARAI AH, N. Syntheses and Applications of Spirocyclopropyl Oxindoles: A Decade Review. In: *Eur. J. Org. Chem.*, 2021, pp. 757-772. ISSN: 1434-193X
45. MUTHUSAMY, S., *et al.* Diastereoselective synthesis of strained spiro-cyclopropanooxindoles from cyclic diazoamides. In: *Tetrahedron Lett.*, 2010, vol. 51, pp. 5662-5665. ISSN 0040-4039

46. NOOLE, A., SUCMAN, N.S., *et al.* Highly Enantio- and Diastereoselective Generation of Two Quaternary Centers in Spirocyclopropanation of Oxindole Derivatives. In: *Chem. Eur. J.*, 2012, vol. 18, pp. 14929-14933. ISSN 0947-6539
47. CHEN, L., HE, J. DABCO-Catalyzed Michael/Alkylation Cascade Reactions Involving  $\alpha$ -Substituted Ammonium Ylides for the Construction of Spirocyclopropyl Oxindoles: Access to the Powerful Chemical Leads against HIV-1. In: *J. Org. Chem.* 2020, vol. 85, pp. 5203-5219. ISSN 0022-3263
48. XIONG, C., *et al.* Iodine-Catalyzed Aerobic Oxidation of Spirovinylcyclopropyl Oxindoles to Form Spiro-1,2-dioxolanes Diastereoselectively. In: *J. Org. Chem.* 2020, vol. 85, pp. 9386-9395. ISSN 0022-3263
49. LI, X., *et al.* Photochemically Induced Ring Opening of Spirocyclopropyl Oxindoles: Evidence for a Triplet 1,3-Diradical Intermediate and Deracemization by a Chiral Sensitizer. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, vol. 59, pp. 21640-21647. ISSN 0570-0833
50. SAKLA, A.P., KANSAL, P., SHANKARAIHAH, N. Syntheses and reactivity of spiro-epoxy/aziridine oxindole cores: developments in the past decade. In: *Org. Biomol. Chem.* 2020, vol. 18, pp. 8572-8596. ISSN: 1477-0520
51. LORETO, M.A., *et al.* Novel Spiroheterocycles by Aziridination of  $\alpha$ -Methylene- $\gamma$ - and - $\delta$ -lactams. In: *Eur. J. Org. Chem.* 2007, pp. 2365-2371. ISSN 1434-193X
52. LIU, Y.Y., *et al.* Base-catalyzed controllable reaction of 3-ylideneoxindoles with *O*-Boc hydroxycarbamates for the synthesis of amidoacrylates and spiroaziridine oxindoles. In: *Org. Biomol. Chem.* 2016, vol. 14, pp. 5224-5228. ISSN 1477-0520
53. WANG, Q.L., *et al.* An unprecedented base-promoted domino reaction of methyleneindolinones and *N*-tosyloxycarbamates for the construction of bispirooxindoles and spiroaziridine oxindoles. In: *Chem. Commun.* 2015, vol. 51, pp. 10726-10729. ISSN 1359-7345
54. LI, J., *et al.* 3-Bromooxindoles as nucleophiles in asymmetric organocatalytic Mannich reactions with *N*-Ts-imines. In: *Chem. Commun.*, 2013, vol. 49, pp. 1330-1332. ISSN 1359-7345
55. HAJRA, S., *et al.* Synthesis of Chiral Spiro-Aziridine Oxindoles via Aza-Corey-Chaykovsky Reaction of Isatin Derived *N*-tert-Butanesulfinyl Ketimines. In: *Org. Lett.*, 2016, vol. 18, pp. 532-535. ISSN 1523-7060
56. HAJRA, S., *et al.* Catalyst-Free "On-Water" Regio- and Stereospecific Ring-Opening of Spiroaziridine Oxindole: Enantiopure Synthesis of Unsymmetrical 3,3'-Bisindoles. In: *Org. Lett.*, 2017, vol. 19, pp. 4082-4085. ISSN 1523-7060

57. BHANDARI, S., SAKLA, A.P., SHANKARAIHAH, N. FeCl<sub>3</sub>-Catalyzed [3+2] Cycloaddition Reaction: A Mild Synthetic Approach to Spirooxindolo-2-iminothiazolidine Scaffolds. In: *Chemistry Select*, 2020, vol. 5, pp. 2886-2891. ISSN 2365-6549
58. BHANDARI, S., *et al.* Ring-opening cyclization of activated spiro-aziridine oxindoles with heteroarenes: a facile synthetic approach to spiro-oxindole-fused pyrroloindolines. In: *RSC Adv.*, 2020, vol. 10, pp. 16101-16109. ISSN 2046-2069
59. BHANDARI, S., *et al.* Lewis-acid catalyzed dehydrative [3+2] cycloaddition reaction: A facile synthetic approach to spiro-benzindoline oxindoles. In: *Tetrahedron Lett.*, 2020, vol. 61, pp. 152007. ISSN 0040-4039
60. HAJRA, S., *et al.* Catalyst-Free Ring Opening of Spiroaziridine Oxindoles by Heteronucleophiles: An Approach to the Synthesis of Enantiopure 3-Substituted Oxindoles. In: *J. Org. Chem.* 2018, vol. 83, pp. 3633-3644. ISSN 0022-3263
61. HAJRA, S., *et al.* Organocatalytic Domino Reaction of Spiroaziridine Oxindoles and Malononitrile for the Enantiopure Synthesis of Spiro[dihydropyrrole-3,3-oxindoles]. In: *J. Org. Chem.* 2019, vol. 84, pp. 8194-8201. ISSN 0022-3263
62. HAJRA, S., HAZRA, A., SALEH, S. A. One-Pot Synthesis of Enantiopure Spiro[3,4-dihydrobenzo[b][1,4]oxazine-2,3'-oxindole] via Regio- and Stereoselective Tandem Ring Opening/Cyclization of Spiroaziridine Oxindoles with Bromophenols. In: *J. Org. Chem.* 2019, vol. 84, pp. 10412-10421. ISSN 0022-3263
63. WANG, C., *et al.* Asymmetric N-alkylation of indoles with isatins catalyzed by N-heterocyclic carbene: efficient synthesis of functionalized cyclic N,O-aminal indole derivatives. In: *Org. Chem. Front.*, 2020, vol. 7, pp. 1647-1652. ISSN 2052-4129.
64. BOON, R. Antiviral Treatment: From Concept to Reality. In: *Antiviral Chem. Chemother.* 1997, vol. 8, pp. 5-10. ISSN 0956-3202
65. РАДУЛ, О.М., *и др.* Синтез, структура и конфигурация нового спирооксиндольного соединения. В: *Жур. структур. Химии.* 2005, т. 46, № 4, с. 753-758.
66. 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
67. HALL, M.D., *et al.* Synthesis, activity, and pharmacophore development for isatin-β-thiosemicarbazones with selective activity toward multidrug-resistant cells. In: *J. Med. Chem.* 2009, vol. 52, pp. 3191-3204. ISSN 0022-2623

68. CHEN, W.-B., *et al.* Highly Enantioselective Construction of Spiro[4H-pyran-3,3'-oxindoles] Through a Domino Knoevenagel/Michael/Cyclization Sequence Catalyzed by Cupreine. In: *Org. Lett.*, 2010, vol. 12, pp. 3132-3135. ISSN 1523-7060.
69. MACAEV, F., *et al.* Facile and Convenient One-Pot Process for the Synthesis of Spirooxindole Derivatives in High Optical Purity Using (-)-(S)-Brevicolline as an Organocatalyst. In: *Symmetry*, 2011, vol. 3, pp. 165-170. ISSN 20738994.
70. PIRDEHI-HOSSEINJANI, H., RAD-MOGHADAM, K., YOUSEFTABAR-MIRI, L. A four-component synthesis of novel spiro[pyrazoloquinoline-oxindoles] under solvent-free conditions. In: *Tetrahedron*, 2014, vol. 70, pp. 1780-1785. ISSN 0040-4020
71. SUCMAN, N.S., *et al.* Initial synthesis of diastereomeric pyran spirooxindolinones based on (-)-carvone and (+)-3-carene. In: *Chem. Natur. Comps.* 2014, vol. 50, nr. 1, pp. 103-108. ISSN 0009-3130
72. XIE, J., *et al.* Enantioselective cascade reaction of  $\alpha$ -cyano ketones and isatylidene malononitriles: asymmetric construction of spiro[4H-pyran-oxindoles]. In: *Eur. J. Org. Chem.* 2016, pp. 3983-3992. ISSN 1434-193X
73. WESTERMANN, B., AYAZ, M., VAN BERKEL, S.S. Enantiodivergent organocascade reactions. In: *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, vol. 49, pp. 846-849. ISSN 0570-0833
74. MARQUES-LOPEZ, E., HERRERA, R.P. CHRISTMANN, M. Asymmetric organocatalysis in total synthesis – a trial by fire. In: *Nat. Prod. Rep.*, 2010, vol. 27, pp. 1138-1167. ISSN 0265-0568
75. TROST B.M., BRENNAN, M.K. Asymmetric syntheses of oxindole and indole spirocyclic alkaloid natural products. In: *Synthesis*, 2009, vol. 18, pp. 3003-3025. ISSN 0039-7881
76. CARSON, C.A., KERR, M.A. Heterocycles from cyclopropanes: applications in natural product synthesis. In: *Chem. Soc. Rev.*, 2009, vol. 38, pp. 3051-3060. ISSN 0306-0012
77. BANTREIL, X. BROGGIW, J. NOLAN, S.P. N-Heterocyclic carbene containing complexes in catalysis. In: *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B.* 2009, vol. 105, pp. 232-263. ISSN 0069-3030
78. ISHIKURA, M., YAMADA, K. Simple indole alkaloids and those with a nonrearranged monoterpenoid unit. In: *Nat. Prod. Rep.* 2009, vol. 26, pp. 803-852. ISSN 0265-0568
79. LU, Z., MA, S. Metal-catalyzed enantioselective allylation in asymmetric synthesis. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, vol. 47, pp. 258-297. ISSN 1433-7851
80. MAHESWARI, S.U., *et al.* A facile 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to 2-arylidene-1,3-indanediones: synthesis of dispiro-xindolylpyrrolothiazoles and their



- antimycobacterial evaluation. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, vol. 20, pp. 7278-7282. ISSN 0960-894X.
81. CHEN, M.-N., *et al.* Eosin Y-catalyzed one-pot synthesis of spiro[4H-pyran-oxindole] under visible light irradiation. In: *Tetrahedron.* 2020, vol. 76, pp. 131059. ISSN 0040-4020
  82. ANGYAL, A., *et al.* 1,3-Dipolar Cycloaddition of Isatin-Derived Azomethine Ylides with 2H-Azirines: Stereoselective Synthesis of 1,3-Diazaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane]oxindoles In: *J. Org. Chem.* 2019, vol. 84, pp. 4273-4281. ISSN 0022-3263
  83. WANG, J., *et al.* Asymmetric Synthesis of 3,3'-Tetrahydrofuryl Spirooxindoles via Palladium-Catalyzed [3+2] Cycloadditions of Methyleneindolinones with Vinyethylene Carbonates. In: *Org. Lett.* 2020, vol. 22, pp. 5833-5838. ISSN 0022-3263
  84. LAKSHMI, N.V., ARUN, Y., PERUMAL, P.T. Unusual mechanistic pathway for the synthesis of novel spiro-oxindoles via 3-phenyl-5-isoxazolone ring cleavage by secondary amino acids. In: *Tetrahedron Lett.* 2011, vol. 52, pp. 3437-3442. ISSN 0040-4039
  85. ALIMOHAMMADI, K., *et al.* An experimental and theoretical investigation of the regio- and stereoselectivity of the polar [3+2] cycloaddition of azomethine ylides to nitrostyrenes. In: *Tetrahedron.* 2011, vol. 67, pp. 1589-1597. ISSN 0040-4020
  86. KUMAR, R.R., *et al.* A facile synthesis and antimycobacterial evaluation of novel spiro-pyrido-pyrrolizines and pyrrolidines. In: *Eur. J. Med. Chem.* 2009, vol. 44, pp. 3821-3829. ISSN 0009-4374
  87. GHANDI, M., TAHERI, A., ABBASI, A. A facile synthesis of chromeno[3,4-c]spiropyrrolidine-oxindoles via 1,3-dipolar cycloadditions. In: *Tetrahedron.* 2010, vol. 66, pp. 6744-6748. ISSN 0040-4020
  88. LAKSHMI, N.V., THIRUMURUGAN, P., PERUMAL, P. T. An expedient approach for the synthesis of dispiropyrrrolidine bisoxindoles, spiropyrrolidine oxindoles and spiroindane-1,3-diones through 1,3-dipolar cycloaddition reactions. In: *Tetrahedron Lett.* 2010, vol. 51, pp. 1064-1068. ISSN 0040-4039
  89. GIRGIS, A.S. Regioselective synthesis and stereochemical structure of anti-tumor active dispiro[3H-indole-3,2'-pyrrolidine-3',3''-piperidine]-2(1H),4''-diones. In: *Eur. J. Med. Chem.* 2009, vol. 44, pp. 1257-1264. ISSN 0009-4374
  90. HAZRA, A. *et al.* Chemistry of andrographolide: formation of novel di-spiropyrrrolidino and di-spiropyrrrolizidino-oxindole adducts via one-pot three-component [3+2] azomethine ylide cycloaddition. In: *Tetrahedron Lett.* 2010, vol. 51, pp. 1585-1588. ISSN 0040-4039

91. CHEN, Y.R., *et al.* Regioselective asymmetric formal (3+2) cycloadditions of nitronylides from isatins and enals. In: *Adv. Synth. Catal.* 2016, vol. 358, pp. 3759-3764. ISSN 1615-4150
92. ZHAN, G., *et al.* Direct asymmetric aza-vinylogous-type Michael additions of nitrones from isatins to nitroalkenes. In: *Chem. Eur. J.* 2017, vol. 23, pp. 6286-6289. ISSN 0947-6539
93. GONG, H., SUN, J., YAN, C.G. Efficient synthesis of polycyclic dispirooxindoles via domino Diels-Alder cyclodimerization reaction. In: *Tetrahedron.* 2014, vol. 70, pp. 6641-6650. ISSN 0040-4020
94. WANG, X., *et al.* Isatin N,N'-Cyclic Azomethine Imine 1,3-Dipole and Base Catalyzed Michael Addition with  $\beta$ -Nitrostyrene via C3 Umpolung of Oxindole. In: *Org. Lett.* 2017, vol. 19, pp. 3051-3054. ISSN 1523-7060
95. PRESSET, M., *et al.* 1,3-Dipolar Cycloaddition of Hydrazones with  $\alpha$ -Oxo-ketenes: A Three-Component Stereoselective Entry to Pyrazolidinones and an Original Class of Spirooxindoles. In: *Org. Lett.* 2011, vol. 13, pp. 4124-4127. ISSN 1523-7060
96. RYU, H., SEO, J., KO, H.M. Synthesis of spiro[oxindole-3,2'-pyrrolidine] derivatives from benzyne and azomethine ylides through 1,3-dipolar cycloaddition reactions. In: *J. Org. Chem.* 2018, vol. 83, nr. 22, pp. 14102-14109. ISSN 0022-3263
97. JIA, Z.J., *et al.* Enantioselective Synthesis of the Spirotropanyl Oxindole Scaffold through Bimetallic Relay Catalysis. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, vol. 57, pp. 14493-14497. ISSN 0570-0833
98. GRYNKIEWICZ, G., GADZIKOWSKA, M. Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. In: *Pharmacol. Rep.* 2008, vol. 60, pp. 439-463. ISSN 1734-1140
99. LOTFY, G., *et al.* Synthesis of new spirooxindole-pyrrolothiazoles derivatives: Anti-cancer activity and molecular docking. In: *Bioorg. Med. Chem.* 2017, vol. 25, pp. 1514-1523. ISSN 0968-0896
100. WU, G., *et al.* Synthesis of novel spirooxindolo-pyrrolidines, pyrrolizidines, and pyrrolothiazoles via a regioselective three-component [3+2] cycloaddition and their preliminary antimicrobial evaluation. In: *Mol. Divers.* 2013, vol. 17, pp. 271-283. ISSN 1381-1991

101. XIAO, J.-A., *et al.* Construction of Bispirooxindole Heterocycles via Palladium-Catalyzed Ring-Opening Formal [3 + 2]-Cycloaddition of Spirovinylcyclopropyl Oxindole and 3-Oxindole Derivatives. In: *J. Org. Chem.* 2019, vol. 84, pp. 2297-2306. ISSN 0022-3263
102. JUNWEI WANG, J., *et al.* Asymmetric Synthesis of 3,3'-Tetrahydrofuryl Spirooxindoles via Palladium-Catalyzed [3+2] Cycloadditions of Methyleneindolinones with Vinylethylene Carbonates. In: *Org. Lett.* 2020, vol. 22, pp. 5833-5838. ISSN 1523-7060
103. VIVEKANAND, T., *et al.* Diastereoselective ABB' Three-Component Synthesis of Highly Functionalized Spirooxindoles Bearing Five Consecutive Asymmetric Carbons. In: *J. Org. Chem.* 2019, vol. 84, pp. 4009-4016. ISSN 0022-3263
104. WANG, Y., DU, D.M. Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Isoxazolone-Spirooxindoles via Squaramide-Catalyzed Cascade Michael/Michael Addition Reactions. In: *J. Org. Chem.* 2020, vol. 85, pp. 15325-15336. ISSN 0022-3263
105. 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
106. 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
107. BILAN, D., MACAEV, F. Agenții noi anti-HIV pe bază de isatină, sclareol și leucină. În: *Akademios.* 2019, vol. 4, nr. 54, pp. 16-23. ISSN 1857-0461
108. BILAN, D., *et al.* Synthesis 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*
109. 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.*
110. 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.*
111. KUAN, K.K.W., *et al.* Total Synthesis of (+)-Aureol. In: *Org. Lett.* 2012, vol. 14, nr. 18, pp. 4710-4713. ISSN 1523-7060

112. 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
113. 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
114. 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
115. 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.
116. 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
117. 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
118. 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
119. 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
120. 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
121. 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
122. 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.

123. 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.
124. БИЛАН, Д.Я., и др. Синтез производных (-)-конволатомидина А и аналогов. В: *Химия Природных Соединений*. 2021, №3, стр 440-443. ISSN 0023-1150
125. 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
126. 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.
127. 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
128. 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
129. 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
130. 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.
131. BILAN, D., RADUL, O., GERONIKAKI, A. «Synthesis and antimicrobial activity of hydroxy substituted cyclohexanes». В: *2<sup>nd</sup> 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.
132. 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.*

133. 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.
134. 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
135. 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
136. BILAN D. Sinteza isatinelor glicozidice. În: *Tendențe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. 15.06.2018, Chisinau, vol.1, p.90-94.
137. BILAN D. Sinteza derivaților spiro isatinici. În: *A XXXV-a conferință națională de chimie*. 2-5.10.2018, Călimanetti-Căciulata, p.23.
138. BILAN, D., *et al.* The structure of N-glycosylated spiro[oxindol-thiadiazole]. În: *9th International conference on materials science and condensed matter physics*. , 25-28.09.2018, Chișinău, p.167.
139. СУКМАН, Н.С., БИЛАН, Д., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез модифицированных производных спирооксиндолов а антивиральной активностью. В: *IV Всероссийская молодежная конференция-школа с международным участием «Достижения химии в агропромышленном комплексе»*, 3 – 5.05. 2018 года, Уфа.
140. 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.
141. 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.
142. 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 6<sup>th</sup> International Conference Ecological & Environmental Chemistry 2017*. March 2-3,

**2017, Republic of Moldova. Chişinău, p. 152.**

143. **BILAN, D., et al. Synthesis Of Enantiomerically 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**
144. 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

## **ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ**

Нижеподписавшийся, 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.

**Билан Дмитрий**



## CV ABTOPA

**Numele de familie și prenumele:** Bilan Dmitri

**Data și locul nașterii:** 6 septembrie 1987, or. Chișinău

**Cetățenia:** Republica Moldova

### Studii:

- Superioare, Universitatea Chimico-Tehnologică din Rusia D.I. Mendeleev, 2004-2014, specialitatea-chimie, calificarea-chimie organică
- Doctorat, Centrul de Instruire Universitară, Postuniversitară și Perfecționare al A.Ș.M., 2016-2019, specialitatea-chimie, calificarea-chimie organică

### Stagii:

- Universitatea din Pardubice, 21-28.11.2016, or. Pardubice, Republica Cehă.  
«Proiectarea și dezvoltarea elementelor optice difractive bazate pe azopolimeri pentru utilizare în biofotonic și optoelectronică»
- Institutul Unificat de Cercetări Nucleare, 21-28 octombrie 2018, or. Dubna, Federația Rusă, «Dispozitive și metode de fizică nucleară experimentală. Electronică și automatizarea instalațiilor experimentale ».

**Domeniile de interes științific:** sinteza compușilor biologic activi din substanțele disponibile comercial, obținerea a defector derivațiilor spirooxindolici, sinteza compușilor heterociclici, sinteza asimetrică, cataliza organică.

### Activitatea profesională:

- Institutul de Chimie al AȘM, cercetător științific, 2015-2018.
- Institutul de Chimie, cercetător științific, 2018-prezent.

### Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

- 2015-2018 15.817.02.17A «Apa ca mediu pentru construirea substanțelor chimioterapice». Executor de proiect
- 2016-2018 01 6098 STCU «Proiectarea și dezvoltarea elementelor optice difractive bazate pe azopolimeri pentru utilizare în biofotonică și optoelectronică». Executor de proiect
- 2016-2018 16.80013.5007.05 Ro «Sinteza și evaluarea in vitro-in vivo de noi conjugate cu activitate antimicrobiană». Executor de proiect
- 2019 19.80012.50.05A «Steroizomerii spiro[ciclopropan-oxindolilor cu activitate antivirală». Executor de proiect

- 2020-2023 20.80009.5007.17 «Materiale hibride funcționalizate cu grupări carboxil pe baza metaboliților vegetali cu acțiune contra patogenilor umani și agricoli». Executor de proiect

**Participări la foruri științifice:**

- 9th International conference on materials science and condensed matter physics, Chișinău, Moldova, 25-28.09.2018
- XXXV-a conferință de chimie organizată de centrul de cercetare Oltchim, Academia Română – secția de științe chimice și societatea de chimie din Romania, Căciulata, Romania. 01-06.10.2018
- International Conference “Achievements And Perspectives Of Modern Chemistry”, Chisinau, Moldova, 9-11.10.2019
- V междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые Материалы и Перспективные Технологии -2019». Москва, Россия, 29.10-02.11 2019

**Lucrări științifice și științifico-metodice publicate:** 5 articole, 14 materiale ale comunicărilor științifice, 1 brevet de invenții.

**Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice etc:**

- Medalia de aur la expoziția de invenții «Euroinvent-2019», Iași, România, 18 mai 2019

**Cunoașterea limbilor:** română-bine, rusă-excelent, engleză-bine.

**Adresa:** MD-2028; Institutul de Chimie, str. Academiei, 3, Chișinău, MD

**Telefon:** +373 78983140

**E-mail:** dmibilan@yandex.ru

*Pentru realizarea acestei lucrări exprim sincere și cele mai mari mulțumiri conducătorului meu științific D-lui Macaev F.*

*Țin să aduc mulțumirile mele colaboratorilor Institutului de Chimie și Institutului de Fizică Aplicată, care au participat la realizarea lucrării această.*

*За поддержку и помощь в выполнении данной работы хочу выразить свою искреннюю признательность моему научному руководителю Макаеву Ф.З.*

*А также всем сотрудникам Института Химии и Института Прикладной Физики, участвовавших в выполнении данной работы.*