

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н.КАРАЗІНА

ПАВЛОВСЬКА ТЕТЯНА ЛЕОНІДІВНА



УДК 547.859.1

**СИНТЕЗ І ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ ТА
СПРОСПОЛУЧЕНИХ ПОХІДНИХ ПІРОЛУ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній науковій установі «НТК «Інститут монокристалів»
Національної академії наук України, м. Харків

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Ліпсон Вікторія Вікторівна
ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України,
провідний науковий співробітник відділу органічної
та біоорганічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Українець Ігор Васильович
Національний фармацевтичний університет,
Міністерство охорони здоров'я України,
професор кафедри фармацевтичної хімії

доктор хімічних наук, доцент
Циганков Олександр Валерійович
Національний технічний університет "Харківський
політехнічний інститут",
завідувач кафедрою органічної хімії, біохімії та
мікробіології

Захист відбудеться «4» червня 2018 р. о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В. Н.
Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79)

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського
національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан
Свободи, 4)

Автореферат розісланий «27» квітня 2018 р.

Учений секретар спеціалізованої
вченої ради

О. В. Кириченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пірол і конденсовані гетероциклічні системи на його основі – похідні індолу та піролізину – є невичерпним джерелом біологічно активних сполук медичного призначення. Ці структурні типи, а також їх частково або повністю гідрогенізовані аналоги (піролін, піролідин, піролізидин, індолін) широко представлені серед алкалоїдів. Достатньо назвати атропін, платифілін, клазаміцин А і величезне сімейство індолних похідних, яке в останні роки суттєво розширилося за рахунок 2-оксіндолних вторинних метаболітів зі 3,3'-спіросполученим піролідиновим або піроліновим циклом (хорсфілін, елакомін, спіротрипростатини А і В), та піроло-імідазольної групи морських алкалоїдів, представником якої є аксінеламін. Цим сполукам притаманні виразні антинеопластичні, антибактеріальні, противірусні, антигістамінні властивості. Високий рівень активності і обмеженість природних джерел стимулюють пошук шляхів синтезу не тільки аналогів природних речовин зі спіропіролідин-3,3'-оксіндолним остовом, а й ізостерних їм спіропіролідин-3,2'-оксіндолів. Ще однією причиною сталого інтересу до спіросполук з частково або повністю гідрогенізованими пірольними фрагментами є неплоска структура, завдячуючи якій, вони мають більшу спорідненість до активних сайтів біомішеней, ніж їх планарні гетероароматичні аналоги. На сьогодні відомо багато способів побудови таких систем, втім найбільшого розповсюдження набули реакції 1,3-диполярного циклоприєднання. А серед розмаїття диполів азометин-іліди є найбільш часто вживаними у реакціях з диполярофілами при конструюванні похідних піролу. Окрім суто практичного інтересу з боку фармакології, синтетична активність у цій області хімії гетероциклів постійно підживлюється появою нових реагентів, як диполярофілів, так і карбонільних сполук та біфункціональних амінів, з яких безпосередньо у реакційній суміші легко утворюються азометин-іліди. Серед питань теоретичного характеру, що потребують з'ясування при вивченні подібних доміно-реакцій, слід відзначити стереохімічні аспекти [2+3]-циклоприєднання та регіонаправленість формування пірольного кільця при використанні несиметричних диполярофілів.

Сполуки 5*H*-піроло[1,2-*c*]імідазольного ряду, особливо зі спірофрагментами у складі молекул, є вкрай мало вивченими. Втім саме завдяки спіросполученню 2-оксіндолного залишку та піроло[1,2-*c*]імідазольної системи, можна впритул наблизитися до відтворення структури важкодоступних алкалоїдів зі спіропіролідин-3,3'-оксіндолним остовом. Тому визначення синтетичного потенціалу недосліджених раніше компонентів доміно-реакцій для забезпечення структурного розмаїття спіропіролідин-3,2'-, 3,3'-оксіндолів та піроло[1,2-*c*]імідазолів, призначених для фармакологічних випробувань, з'ясування особливостей тонкої будови і хімічних властивостей одержаних сполук мають теоретичне і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових наукових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах наступних НДР:

«Створення інноваційної системи виявлення та оцінки біологічної активності сполук-лідерів, придатних для подальшої розробки на їх основі оригінальних лікарських засобів для корекції метаболічних порушень, пов'язаних із цукровим діабетом другого типу» (№ держреєстрації 0113U003706); «Синтез нових представників гетероциклічних сполук на основі оптично активних природних речовин та їх аналогів» (№ держреєстрації 0113U001413); «Розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0116U001209).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробка методів синтезу, дослідження тонкої будови і хімічних властивостей нових частково гідрогенізованих похідних спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксіндолів і піроло[1,2-с]імідазолу. Для досягнення поставленої мети розв'язувались наступні задачі:

- синтезувати нові похідні спіро(піролідин-3,2'-оксіндолів) на основі реакцій азометин-ілідів за участю не вивчених раніше амінокислот та 1,3-диполярфілів;
- встановити направленість формування піролідинового і піролізидинового фрагмента у спіросистемах, що утворюються у реакціях циклоприєднання несиметричних 1,3-диполярфілів до 2-оксіндолазометин-ілідів;
- з'ясувати можливість одержання частково гідрогенізованих похідних піроло[1,2-с]імідазолу у реакціях 2-аміно-4-арилімідазолів з арилметиліденпохідними ациклічних СН-кислот або їх синтетичними попередниками – метиленактивними ациклічними сполуками і ароматичними альдегідами та кетонами;
- дослідити хімічні перетворення спіро- та конденсованих похідних піролу у реакціях з електрофільними реагентами;
- встановити особливості просторової будови синтезованих речовин, вивчити їх фізико-хімічні властивості;
- з'ясувати ймовірний спектр фармакологічних властивостей нових сполук.

Об'єкти дослідження – частково гідрогенізовані похідні спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксіндолів, піроло[1,2-с]імідазоли, ізатини, α -амінокислоти, N-заміщені малейніміди, похідні акрилової, ароїлакрилової та арилметиліденпіровиноградної кислоти, 2-аміно-4-арилімідазоли, ароматичні альдегіди, ациклічні метиленактивні сполуки (малонітрил, 2-ціаноацетамід, етил 2-ціаноацетат).

Предмет дослідження – багатокомпонентні циклоконденсації як метод формування спіросполучених та конденсованих похідних піролу; хімічні перетворення спіро(піролідин-3,2'-оксіндолів) та піроло[1,2-с]імідазолів у реакціях з електрофільними реагентами.

Методи дослідження – органічний синтез, фізико-хімічні і спектральні методи: ВЕРХ, ІЧ, ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопія, мас-спектрометрія та рентгеноструктурні дослідження (РСД), елементний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертації вперше:

- розроблено способи синтезу раніше не описаних похідних спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксіндолів і піроло[1,2-с]імідазолу на основі багатокомпонентних конденсацій, які характеризуються високою регіоселективністю;
- досліджено хімічні перетворення 3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трионів у реакціях алкілування, ацилування, нітрузування;

- доведено, що використання акриламідів, (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів, (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів, ароїлакрилових кислот та арилметиліден-піровиноградних кислот як 1,3-диполярофілів у реакціях [2+3]-циклоприєднання до 2-оксіндолазаметинілідів забезпечує регіоселективність перебігу цих процесів;
- виявлено нове сигматропне перегрупування, що супроводжує перетворення 2'-ароїл-2-оксогексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонових кислот на 3-[5-арил-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-6-іл]індолін-2-они;
- у реакціях 2-аміно-4-арилімідазолів з ізатинами та ациклічними СН-кислотами доведено утворення нових гетероциклічних систем – 6'-заміщених 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазолів].

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці методик спрямованого синтезу спіропіролідін-3,2'- та -3,3'-оксіндолів і піроло[1,2-*c*]імідазолу – близьких структурних аналогів алкалоїдів з відповідними остовами. У роботі описано 113 речовин, які одержано вперше. Запропоновано способи хімічної модифікації спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-*c*]пірол]-2,4',6'-трионів. Розроблені методи застосовано при виготовленні зразків сполук, призначених для фармакологічних випробувань з метою оцінки їх антидіабетичних властивостей (акт про використання у ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ ШЕП, м. Харків) від 11 грудня 2014 р.).

Скринінг *in silico* синтезованих сполук, проведений методом молекулярного докінгу за допомогою програми AutoDock 4.2 на 3D моделях ферменту 11β-HSD1 – однієї з актуальних мішеней у конструюванні антидіабетичних лікарських засобів – дозволив виявити 4 найбільш перспективні речовини, які пройшли випробування *in vitro* та *in vivo* за показниками антиоксидантної та гіпоглікемізуючої активності. Антидіабетичні властивості сполуки з групи 3*a*',6*a*'-дигідро-2'*H*-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-*c*]пірол]-2,4',6'(1*H*,3'*H*,5'*H*)-трионів вивчено в експерименті на моделях цукрового діабету 2 типу (ЦД2) у тварин. Одержані результати свідчать про доцільність пошуку речовин з таким видом активності серед похідних зазначеного ряду.

Особистий внесок автора. Систематизація даних літератури за темою дисертації, синтез вихідних і цільових сполук, а також обробка і аналіз одержаних результатів виконані здобувачкою особисто. Постановка завдань, обговорення результатів досліджень та формулювання висновків проведені спільно з науковим керівником – д.х.н., проф. В. В. Ліпсон. Рентгеноструктурні та розрахункові роботи виконано у відділі рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії імені О.В. Шишкіна ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України під керівництвом к.х.н. С. В. Шишкіної. Авторка висловлює подяку с.н.с. ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, к.б.н. В. І. Мусатову та к.х.н. О. В. Борисову («ENAMIN Ltd», м. Київ) за реєстрацію ЯМР спектрів, к.х.н. О. В. Ващенко (Університет науки і технологій, м. Гонконг, Спеціальний адміністративний округ, Китай) та к.х.н. Мазепі О. В. (Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАНУ, Одеса) за реєстрацію мас-спектрів. Вивчення антидіабетичних властивостей синтезованих сполук проведено у лабораторії патофізіології та медичної генетики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» під керівництвом д.м.н., проф. В. В. Полторака.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було подано на II Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященной 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова (м. Москва, Росія, 2012 р.), VI and VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (м. Харків, 2012 і 2015 рр.), XXIII Українській конференції з органічної хімії, присвяченої 95-річчю НАН України (м. Чернівці, 2013 р.), V Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (м. Харків, 2013 р.), 8th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev, in memoriam of Prof. Oleg Shishkin (м. Тулуза, Франція, 2015 р.), XII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2016 р.), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.), 9th International Chemistry Conference Kiev-Toulouse (м. Київ, 2017 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, у тому числі 5 статей у міжнародних фахових журналах, 10 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій.

Структура и обсяг роботи. Дисертація викладена на 216 сторінках і складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, переліку використаних першоджерел (160 найменувань) та двох додатків; містить 86 схем, 39 рисунків та 17 таблиць.

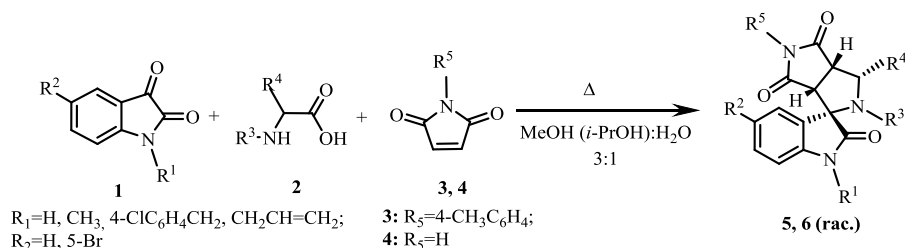
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів.

Перший розділ присвячено аналізу наукової літератури за тематикою дисертації. Проведено оцінку відомих на момент виконання дослідження методів синтезу спіропіролідин-3,3'-оксіндолів, спіропіролідин-3,2'-оксіндолів та піроло[1,2-*c*]- і -[1,2-*a*]імідазолів.

У **другому розділі** розглянуто стереонаправленість циклоприєднання симетричних диполярфілів (малеїнімідів) до азометин-ілідів, які утворюються з ізатину та недосліджених раніше в цих реакціях ациклічних α -амінокислот, а також вивчено перетворення синтезованих спіропіролідинооксіндолів в реакціях, характерних для вторинних амінів.

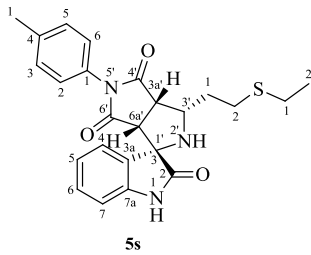
Кип'ятінням ізатинів **1**, α -амінокислот **2** та малеїнімідів **3**, **4** у середовищі метанол (2-пропанол):вода (3:1) одержано спіропіролідинооксіндоли **5**, **6** з виходами 41-90 %.



1, 2, 3, 5a-y (R⁵=4-CH₃C₆H₄) a: R^{1,2,3}=H; b: R^{1,2,3}=H, R⁴=CH₃; **5c**: R^{1,2,3}=H, R⁴=PhCH₂; **d**: R^{1,2,3}=H, R⁴=CH(CH₃)₂; **e**: R^{1,2,3}=H, R⁴=CH₂OH; **f**: R^{1,2,3}=H, R⁴=4-HOC₆H₄CH₂; **g**: R^{1,2,3}=H, R⁴=4-HO-3,5-I₂C₆H₂CH₂; **h**: R^{1,3}=H, R²=5-Br, R⁴=PhCH₂; **i**: R^{1,3}=H, R²=5-Br, R⁴=CH₂OH; **j**: R¹=CH₃, R^{2,3}=H, R⁴=CH₃; **k**: R¹=R³=CH₃, R^{2,4}=H; **l**: R¹=CH₃, R^{2,3}=H, R⁴=CH₂OH; **m**: R¹=4-ClC₆H₄CH₂, R^{2,3}=H, R⁴=CH₃;

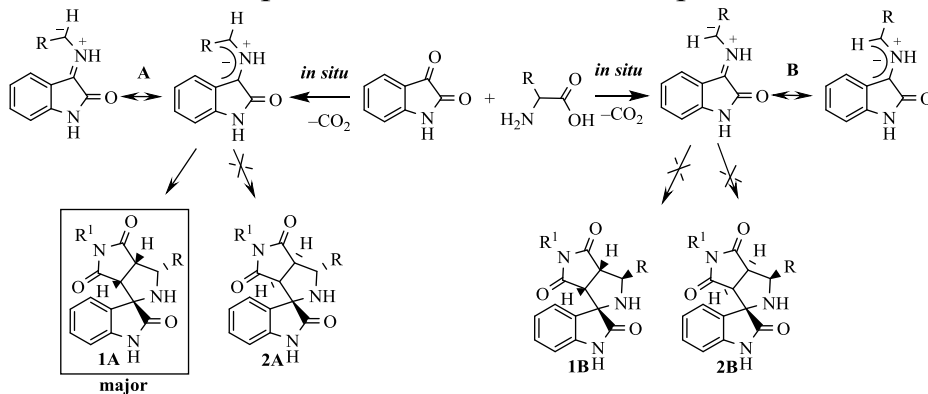
n: $R^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $R^{2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; **o:** $R^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $R^{2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{CH}_2\text{OH}$; **p:** $R^{1,2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}_3$; **q:** $R^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $R^{2,4}=\text{H}$, $R^3=\text{CH}_3$; **r:** $R^{1,3}=\text{H}$, $R^2=5\text{-Br}$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; **s:** $R^{1,2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$; **t:** $R^{1,3}=\text{H}$, $R^2=5\text{-Br}$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$; **u:** $R^{1,2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{CH}_2\text{SH}$; **v:** $R^1=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $R^{2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{CH}_2\text{SH}$; **w:** $R^{1,3}=\text{H}$, $R^2=\text{F}$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$; **x:** $R^{1,3}=\text{H}$, $R^2=\text{F}$, $R^4=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$; **y:** $R^{1,2,3}=\text{H}$, $R^4=(\text{CH}_2)_3\text{NHCNHNH}_2$; **1, 2, 3, 4, 6a-b** ($R^5=\text{H}$) **a:** $R^{1,2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{CH}_2\text{OH}$; **b:** $R^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $R^{2,4}=\text{H}$, $R^3=\text{CH}_3$

У спектрах ЯМР ^1H сполук **5,6** віднесення сигналів NH та OH груп проведено за допомогою дейтерообміну з D_2O . Резонанс метинових протонів піроло[3,4-*c*]пірольної системи проявляється як дублет з δ 3.40-3.50 для $\text{H}^{6a'}$, триплет з δ 3.50-3.60 для $\text{H}^{3a'}$ і мультиплет протона $\text{H}-3'$, який у спектрах сполук **5b-j, l-p, r-v, 6a** присутній в області 4.30-4.40 м.ч. Величини КССВ протонів $\text{H}^{3a'}$ та $\text{H}^{6a'}$ складають 7-8 Гц, що свідчить на користь їх *цис*-розташування, зумовленого будовою вихідного малеїніміду. Стереохімію піроло[3,4-*c*]пірольного фрагмента в цілому встановлено на основі комплексного аналізу ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) для сполуки **5s**.

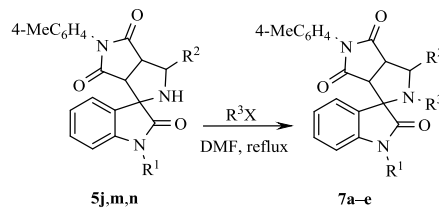


Так, *цис*-розташування трьох атомів Гідрогену піролідинового кільця доведено, виходячи з результатів експерименту NOE. Остаточний висновок щодо стереобудови синтезованих спіропіролідинооксіндолів зроблено на основі РСД 2'(4-хлоробензил)похідної **7b** (рис.1), одержаної у результаті алкілування сполуки **5j**.

З представлених експериментальних даних випливає, що з восьми діастереомерів, які можуть утворитися в результаті циклоприєднання малеїнімідів **3,4** до азометин-ілідів **A** та **B**, нами одержані лише два енантіомери **1A**.



Хімічні властивості спіропіролідинооксіндолів дотепер залишаються майже не висвітленими у наукових джерелах. Втім наявність у сполуках **5,6** групи NH у складі піролідинового циклу дозволяє розглянути їх перетворення у реакціях алкілування, ацилювання, нітрузування, характерних для вторинних амінів. Тривале кип'ятіння сполук **5j, 5m, 5n** з алкіл- або арилгалогенідами у ДМФА у відсутності каталізатора приводить до похідних **7a-e** з виходами 27-75 %.



7a: $R^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^3=\text{CH}_3$; **7b:** $R^{1,2}=\text{CH}_3$, $R^3=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **7c:** $R^{1,2}=\text{CH}_3$, $R^3=(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$; **7d:** $R^{1,2}=\text{CH}_3$, $R^3=n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$; **7e:** $R^{1,3}=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2=\text{CH}_3$.

Алкілування сполуки **5p**, одержаної на основі *N*-незаміщеного ізатину, в аналогічних умовах відбувається також за положенням $\text{N}^{2'}$ -спіроциклу, що пояснюється

зниженою нуклеофільністю амідного N¹ атома. Використання основного каталізу дозволяє одержати дизаміщений продукт **7g** з високим виходом. Остаточню будову продуктів алкілювання доведено в результаті РСД на прикладі сполуки **7b**.

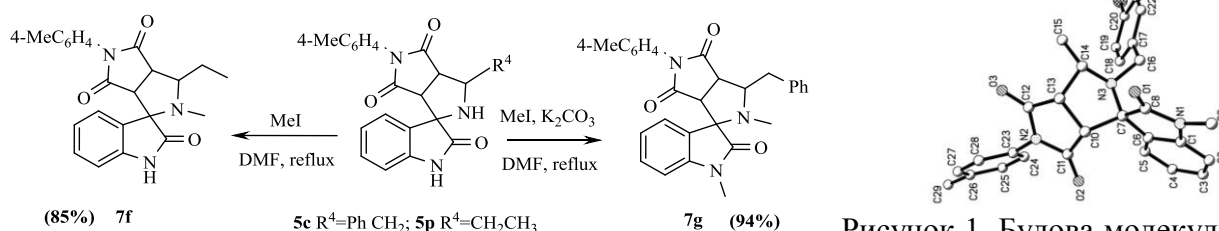
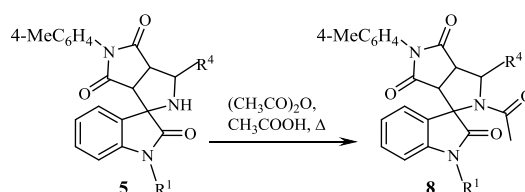


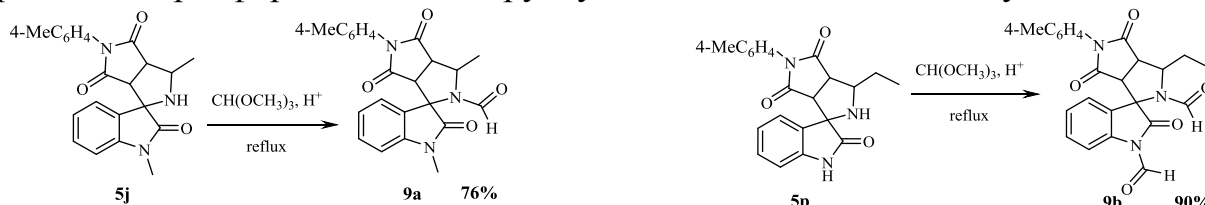
Рисунок 1. Будова молекули **7b** за даними РСД

Ацетилювання спіропіролідинооксіндолів за N¹ та N^{2'} атомами відбувається з високими виходами (95-96%) при кип'ятінні в ацетатному ангідриді у присутності каталітичної кількості ацетатної кислоти.

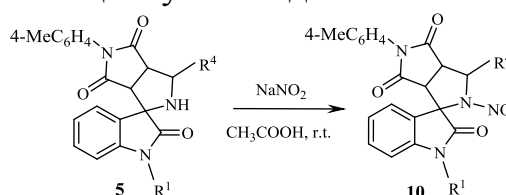


5a: R^{1,4}=H, **8a**: R¹=COCH₃, R⁴=H; **5m**, **8b**: R¹=4-ClC₆H₄CH₂, R⁴=CH₃; **6n**, **8c**: R¹=4-ClC₆H₄CH₂, R⁴=CH₂CH(CH₃)₂

Формілювання спіропіролідинооксіндолів **5j,p** проведено шляхом кип'ятіння їх у середовищі ортоформіатного естеру в умовах кислотного каталізу.



Нітразування сполук **5j,l,n,p** у суміші NaNO₂/AcOH відбувається виключно за атомом Нітрогену піролідинового циклу з виходами 19-92%.

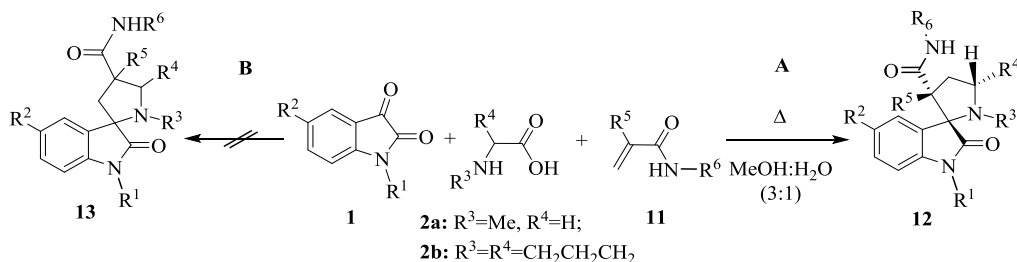


5j, **10a**: R^{1,4}=CH₃; **5l**, **10b**: R¹=CH₃, R⁴=CH₂OH; **5n**, **10c**: R¹=4-ClC₆H₄CH₂, R⁴=CH₂CH(CH₃)₂; **5p**, **10d**: R¹=H, R⁴=CH₂CH₃

Отже, у реакціях алкілювання, нітразування та ацетилювання спіропіролідинооксіндолів **5** первинним центром електрофільної атаки є атом Нітрогену піролідинового циклу N^{2'}. Застосування основного каталізу дає змогу здійснити реакції алкілювання за обома реакційними центрами N¹ та N^{2'}, що дозволяє керувати селективністю подібних процесів.

Третій розділ присвячено вивченню реакцій циклоприєднання несиметричних 1,3-диполярфілів до азометин-ілідів, які утворюються *in situ* з ізатинів та α-амінокислот. Можливість використання у таких трикомпонентних циклоконденсаціях амідів акрилової та метакрилової кислот як диполярфілів до початку даного дослідження залишалася нез'ясованою. Встановлено, що кип'ятіння еквімольних кількостей ізатинів **1**, амінокислот **2** і N-заміщених та N-незаміщених амідів

акрилових кислот **11** у середовищі MeOH-H₂O (3:1) веде до спірооксіндолів **12** з виходами 31-85%. Сполуки ізомерної будови **13** в жодному з експериментів не виявлені.



1, 11, 12 a: R^{1,4,5,6}=H, R²=Br, R³=CH₃; **b:** R^{1,5,6}=H, R²=F, R^{3,4}=CH₂SCH₂; **c:** R^{1,5}=H, R²=Br, R³=R⁴=CH₂CH₂CH₂, R⁶=4-BrC₆H₄; **d:** R^{1,6}=H, R²=Br, R^{3,4}=CH₂CH₂CH₂, R⁵=CH₃; **e:** R^{1,6}=H, R²=NO₂, R^{3,4}=CH₂CH₂CH₂, R⁵=CH₃; **f:** R^{1,5,6}=H, R²=NO₂, R^{3,4}=CH₂CH₂CH₂; **g:** R^{1,5,6}=H, R²=Br, R^{3,4}=CH₂SCH₂; **h:** R^{1,5,6}=H, R²=NO₂, R^{3,4}=CH₂SCH₂; **i:** R¹=4-CH₂C₆H₄Cl, R²=H, R^{3,4}=CH₂SCH₂, R^{5,6}=H; **j:** R¹=CH₃, R²=Br, R^{3,4}=CH₂CH₂CH₂, R⁵=CH₃, R⁶=H; **k:** R^{1,5}=H, R²=Cl, R³=R⁴=CH₂CH₂CH₂, R⁶=4-BrC₆H₄

На відміну від розглянутих вище реакцій циклоприєднання симетричних похідних малеїніміду до азометин-ілідів у реакціях за участю амідів акрилової кислоти окрім стереохімічних аспектів формування піролідинового кільця виникає питання щодо регіонаправленості його утворення, адже реакція може відбуватися за двома напрямками **A** та **B**.

Відносне розташування замісників у піролідиновому циклі встановлено у результаті експерименту з використанням NOE на прикладі сполук **12a,c-g**. Остаточну будову речовин **12** доведено за результатами РСД монокристалу 3-спіро-2-оксіндолу **12a** (рис. 2).

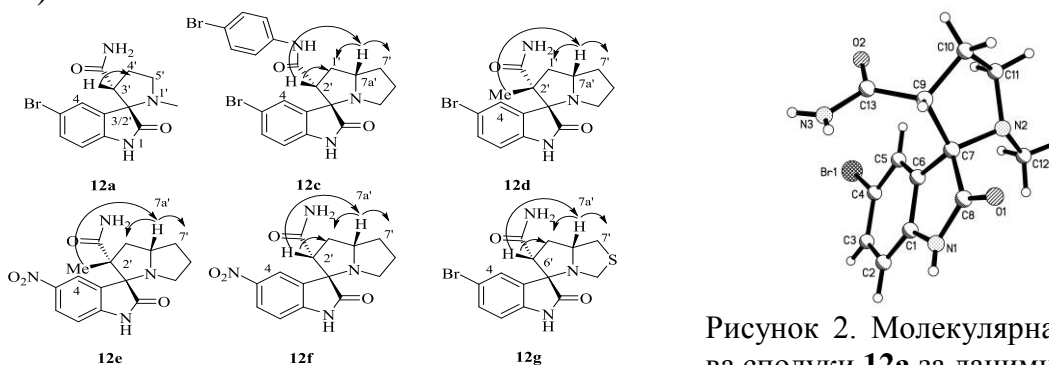
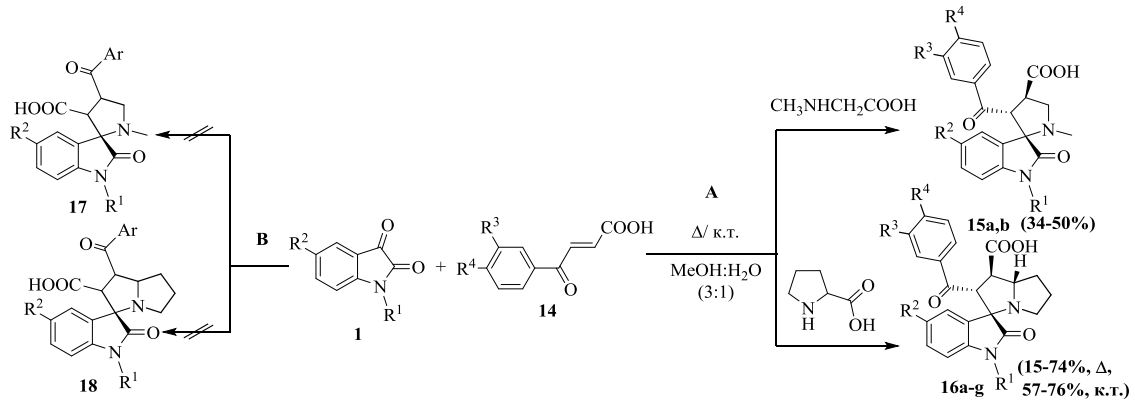


Рисунок 2. Молекулярна будова сполуки **12a** за даними РСД

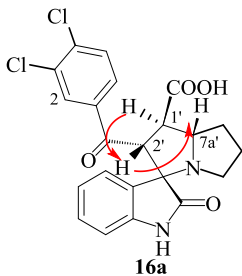
Отже, сукупність даних свідчить про реалізацію шляху **A** при формуванні спіросистем і про *цис*-розташування протона C³H і зв'язку C²-C³, а також протонів C²H (C⁶H) і C^{7a}H або групи C²CH₃ і протона C^{7a}H у 3-спіро-2-оксіндолах **12**.

Трикомпонентні конденсації ізатинів **1**, саркозину **2a**, проліну **2b** і ароїлакрилових кислот **14** при короткотривалому (10-15 хв) кип'ятінні у середовищі MeOH-H₂O (3:1) приводять до спіропіролідинів **15a,b** та спіропіролізидинів **16a-g** з помірними виходами. Суттєво підвищити виходи сполук **15,16** вдалося при проведенні реакції за кімнатної температури. Речовини альтернативної будови **17, 18** не виявлені.



1, 14, 15 a: $R^{1,2}=\text{Br}$, $R^{3,4}=\text{Cl}$; **b:** $R^1=\text{CH}_3$, $R^2=\text{Br}$, $R^3=\text{H}$, $R^4=\text{Br}$; **16 a:** $R^{1,2}=\text{H}$, $R^{3,4}=\text{Cl}$; **b:** $R^{1,2}=\text{CH}_3$, $R^{3,4}=\text{Cl}$; **c:** $R^{1,2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{Br}$; **d:** $R^{1,2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{NO}_2$; **e:** $R^1=\text{H}$, $R^2=\text{CH}_3$, $R^3=\text{H}$, $R^4=\text{NO}_2$; **f:** $R^1=\text{H}$, $R^2=\text{Br}$, $R^3=\text{H}$, $R^4=\text{NO}_2$; **g:** $R^{1,2,3}=\text{H}$, $R^4=\text{Cl}$.

Стереохімічне розташування замісників у піролізидиновому фрагменті встановлено за допомогою експерименту NOE на прикладі сполуки **16a**.



Наявність крос-пиків між $C^{7a'}\text{H}$, $C^2'\text{H}$ протонами та сусідньою $C^7\text{H}_2$ групою (мультиплет з δ 1.91-2.12 м.ч.) свідчать на користь їх *цис*-розташування. Слабка NOE кореляція також спостерігається між метиновими протонами $C^2'\text{H}$ і $C^1'\text{H}$ піролізидинового фрагмента, але *транс*-конфігурація цих протонів зумовлена будовою вихідної ароїлакрилової кислоти.

Остаточно будову продуктів циклоприєднання ароїлакрилових кислот до 2-оксіндолазометин-ілідів на основі саркозину та проліну доведено в результаті РСД монокристалів сполук **15a** та **16b** (рис. 3, 4).

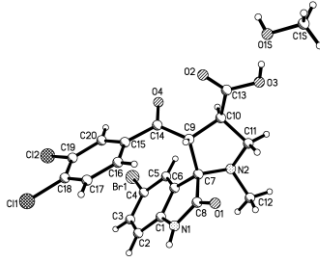


Рисунок 3. Молекулярна будова сполуки **15a** за результатами РСД

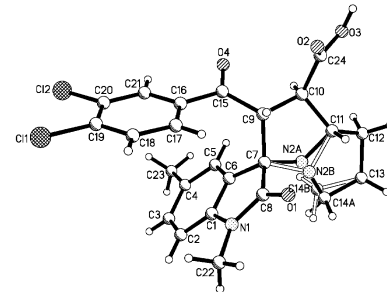


Рисунок 4. Молекулярна будова сполуки **16b** за результатами РСД

Електронну будову реагуючих систем – азометин-іліду та диполярфілів (акриламід у та бензоїлакрилової кислоти) – було досліджено розрахунковими методами. Геометрію всіх можливих конформерів реагуючих систем оптимізовано за методом M06-2X/cc-pVTZ в програмі GAUSSIAN09. Для визначення зміни індексів Фукуї у реакції, що розглядається, і визначення переважних місць атаки, застосовано DFT (NBO) аналіз з використанням NBO 5.0 програми. Встановлено, що реакція відбувається регіоселективно через приєднання метиленової групи азометин-іліду до найбільш електрофільних сайтів акриламід у та бензоїлакрилової кислоти, що приводить до стереоселективного формування лише одного стереоізомеру циклоадуктів **12** або **15**, незважаючи на наявність в молекулах декількох стереоцентрів (рис. 5).

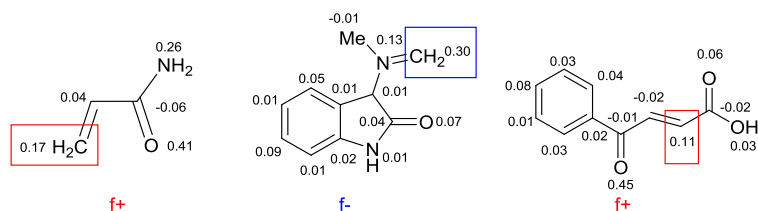
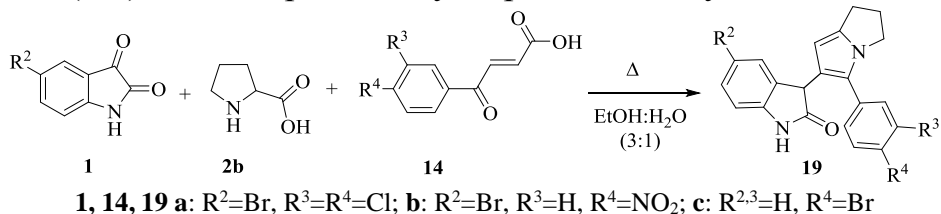
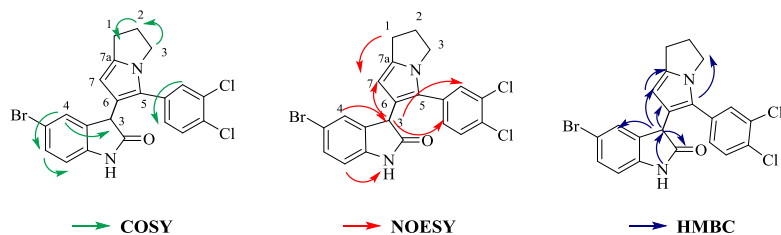


Рисунок 5. Індекси Фукуї для азометин-іліду, акриламиду та бензоїлакрилової кислоти

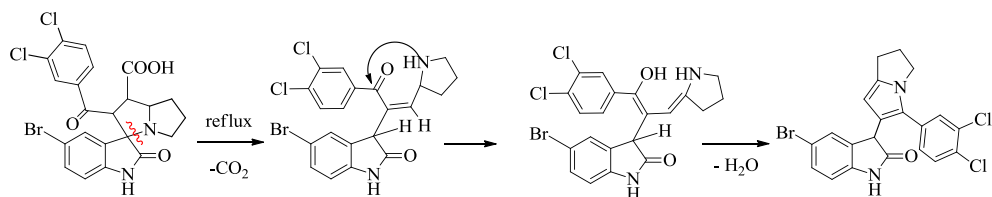
Зважаючи на помірні виходи сполук **16** у розглянутій реакції, з метою з'ясування будови побічних продуктів здійснено кип'ятіння вихідних речовин у суміші EtOH-H₂O (3:1), яке завершилося утворенням сполук **19a-c**.



Структуру синтезованих речовин встановлено, виходячи з результатів комплексного аналізу ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) на прикладі сполуки **19a**. Характерною особливістю ЯМР ¹³C спектрів сполук **19a-c** є відсутність сигналу C³-спіро-атома. У ЯМР ¹H спектрі похідної **19a** представлений синглет з δ 5.30 м.ч., який відповідає резонансу метинового протона C⁷H дигідропіролізидинового фрагмента. Він демонструє H,H-NOESY кореляцію з синглетом протона C³H оксіндольної системи з δ 4.56 м.д. та HMBC кореляцію з атомом C^{7a} (δ 138.34 м.ч). Для синглету C³H виявлені H,H-COSY та H,H-NOESY кореляції з сигналом арильного протона C⁴H при 7.05 м.ч. та HMBC кореляції з C²O при 178.09, C⁴ з δ 127.55 і C⁶ при 120.38 м.ч. Протон групи NH оксіндольного фрагмента проявляється як синглет при 10.59 м.ч. Ці дані повністю узгоджуються із запропонованою будовою **19** для продуктів поданої трикомпонентної конденсації.

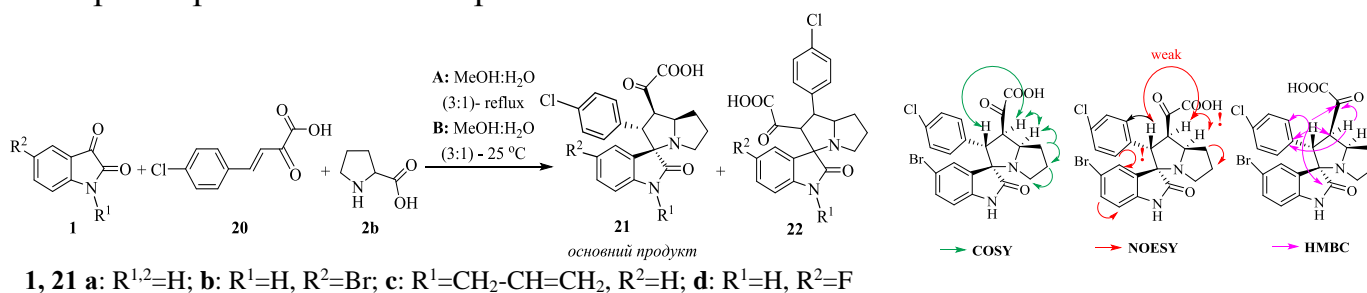


Імовірний механізм утворення дигідропіролізиніліндолів **19** полягає у наступному. Реакція відбувається через первинне формування спіропіролізидинів **16**, які при підвищенні температурі зазнають декарбоксілювання з розкриттям спіро-циклу. Подальша енолізація інтермедіату, що утворився у такий спосіб, веде до замикання дигідропіролізинілової системи.



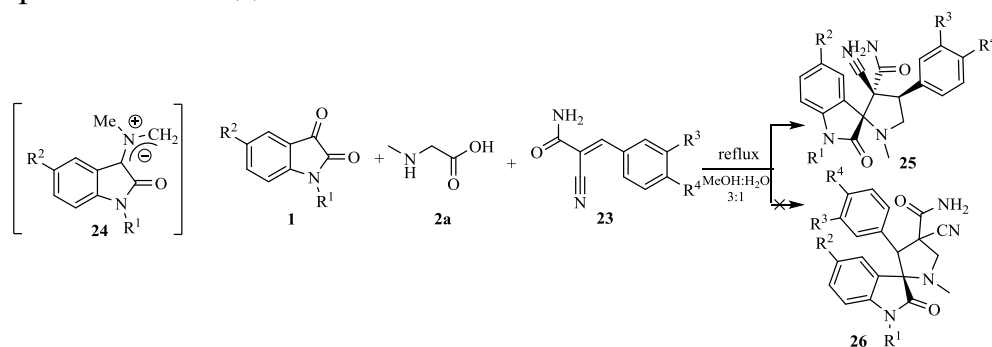
На відміну від ароїлакрилових кислот, їх ізомери, а саме (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-єнова кислота **20**, у реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання до

азометин-ілідів на основі ізатинів **1** та проліну **2b** утворюють суміші спіропродуктів **21** та **22** з переважним вмістом перших. В індивідуальному вигляді вдалося виділити основні ізомери **21**, наявність циклоадуктів **22** встановлено за допомогою ЯМР ^1H спектра некристалізованого зразка.



Для визначення теоретично більш переважного регіоізомера, будову реагуючих систем – азометин-ілідів та дипольарофілу (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти – було досліджено розрахунковим методом M06-2X/сс-pVTZ в програмі GAUSSIAN09. Згідно з розрахованими індексами Фукуї реакція має проходити регіоселективно з утворенням спірооксіндолу **21**. Для з'ясування взаємного розташування арильного та кетокарбоксильного замісників і протонів у піролізидиновому циклі проведено комплексний аналіз ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) для сполуки **21b**. Ці дані узгоджуються із теоретичними розрахунками та підтверджують наші припущення щодо просторової будови сполуки **21b** з 4-хлорофенільним замісником та кетокарбоксильною групою в положеннях $\text{C}^{1'}$ та $\text{C}^{2'}$ відповідно.

Кип'ятіння еквімолярних кількостей ізатинів **1**, саркозину **2a** та (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів **23** у водному метанолі (1:3) веде до 3-спіропіролідин-2-оксіндолів **25a-h** з помірними або високими виходами (37-95%). Сполуки ізомерної будови **26** в жодному експерименті не виділені.



1, 23-25 a: $\text{R}^{1,2,4}=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{NO}_2$; **b:** $\text{R}^{1,2,3,4}=\text{H}$; **c:** $\text{R}^{1,2,3}=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{Me}$; **d:** $\text{R}^{1,2}=\text{H}$, $\text{R}^{3,4}=\text{OMe}$; **e:** $\text{R}^{1,4}=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Br}$, $\text{R}^3=\text{NO}_2$; **f:** $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^{2,4}=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{NO}_2$; **g:** $\text{R}^{1,2,3}=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{Br}$; **h:** $\text{R}^{1,2,3}=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{F}$

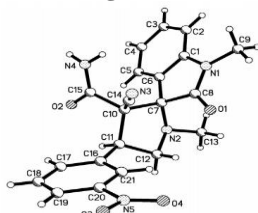


Рисунок 6. Молекулярна будова сполуки **25f** за результатами РСД

Будову і склад сполук **25a-h** доведено методами ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії, мас-спектрометрії та елементним аналізом і даними РСД на прикладі похідної **25f** (рис.6). Спроби застосування (*E*)-3-арил-2-ціанопрор-2-ентіоамідів **27** як дипольарофілів у цих реакціях закінчилися значним осмоленням реакційної маси, що зумовлено підвищеною здатністю тіоамідів вступати в

гетероциклізації як S-нуклеофіли. Для запобігання побічних процесів замість тіоамідів використано (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрили **28**, у складі яких присутня «захищена» тіоамідна група. Сполуки **29** одержані при кип'ятінні ізатинів **1**, саркозину **2a** та нітрилів **28** у середовищі *i*-PrOH-H₂O (3:1).

По закінченню реакції у суміші завжди була присутня значна кількість вихідного акрилонітрилу. Помірні виходи циклоадуктів **29** (23-49%), імовірно, слід зв'язати з низькою розчинністю вихідних сполук **28**.

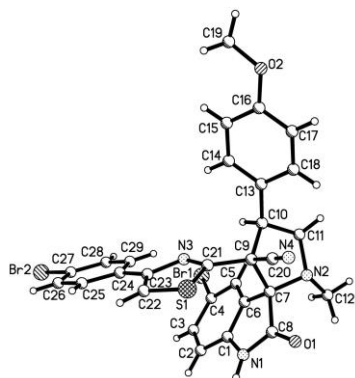
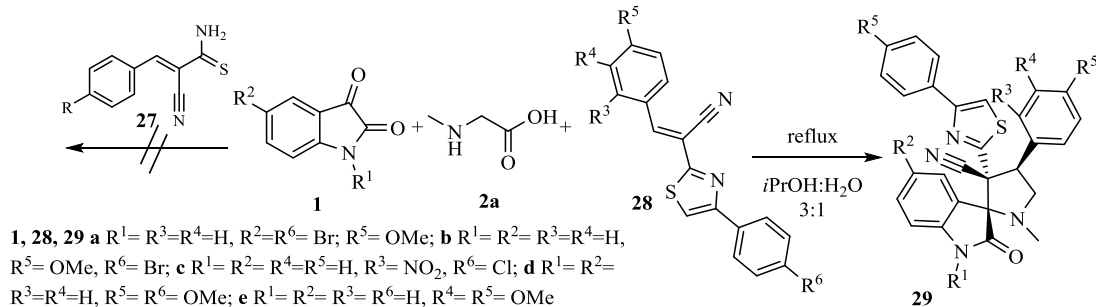
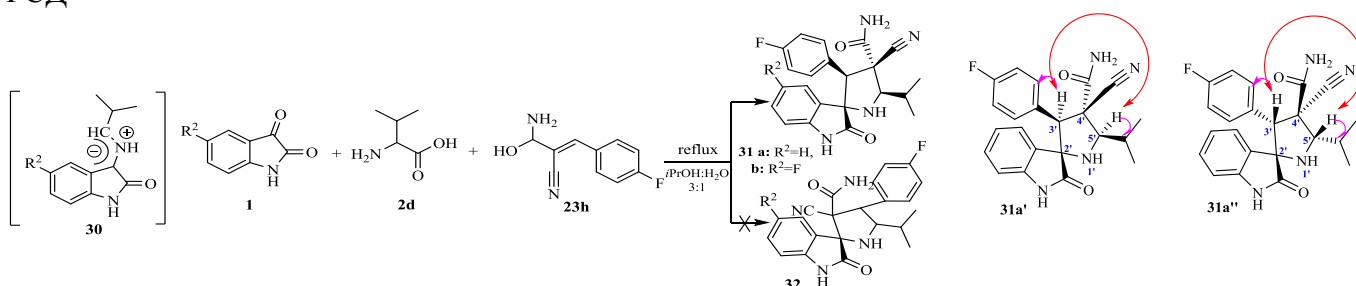


Рисунок 7. Молекулярна будова сполуки **29a** за результатами РСД

Будову речовин **29a-e** доведено спектральними методами і даними РСД на прикладі спіропохідної **29a** (рис.7).

З метою з'ясування регіонаправленості циклоприєднання (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів **23** до азометинілідів, утворених у результаті взаємодії ізатинів з ациклічними α-амінокислотами, проведено трикомпонентну реакцію за участю ізатинів **1**, валіну **2d** та (*E*)-3-(4-флуорофеніл)-2-ціаноакриламіді **23h**. В результаті циклоадукти **31a,b** були виділені з низькими виходами (15%).



Просторова будова сполуки **31a** встановлена за допомогою NOE експерименту за наявності крос-пиків між протонами C³H і C⁵H. Відсутність NOE між протонами C⁴H ізатинового ядра та C³H піролідинового циклу підтверджує припущення щодо існування цієї сполуки у вигляді діастереомерної пари **31a'** та **31a''**.

Для з'ясування причин протилежної направленості формування піролідинового циклу у сполуках **25** та **31** досліджено особливості електронної будови компонентів відповідних реакцій за допомогою розрахункових методів. Геометрію усіх можливих конформерів оптимізовано методом M06-2X/сс-pVTZ з використанням програми GAUSSIAN09. Встановлено, що у випадку диполярофілів **23** менш негативно заряджений атом C¹² (рис. 8) є переважним місцем для електрофільної атаки з боку метиленової/метинової групи 1,3-диполів **24a** та **30a**.

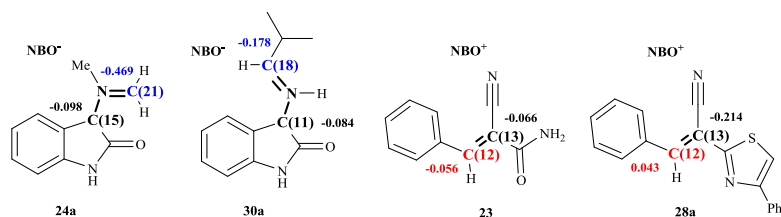
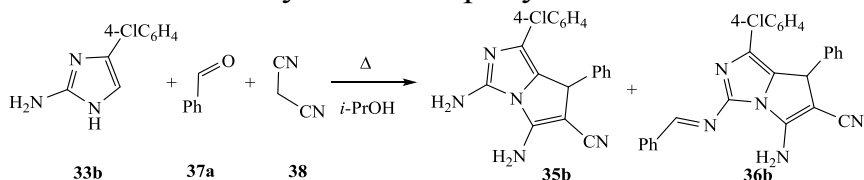


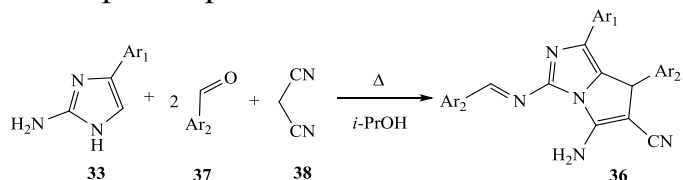
Рисунок 8. NBO заряди у найбільш стабільних конформерах азометин-олідів **24a** і **30a** та дипольофілів **23** і **28a**

Протилежна направленість формування продуктів приєднання **31** на основі ілідів **30a**, імовірно, пов'язана зі стеричним відштовхуванням між об'ємним фенолом та ізопропільною групою при спробі утворення зв'язку $C^{12}-C^{18}$ у теоретично переважному регіоізомері **32**. У той час, як атом C^{13} є менш стерично навантаженим, і, відповідно, більш доступним для електрофільної атаки метиновою групою 1,3-диполя **30a**. В результаті відбувається формування адуктів **31**, але з низькими виходами. У випадку (*E*)-3-феніл-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрилу **28a** атом C^{12} має позитивний заряд і є, безумовно, основною мішенню для атаки з боку атома C^{21} у іліді **24a**, що співпадає з експериментальними даними.

У четвертому розділі розглянуто доміно-реакції 2-аміно-4-арилімідазолів з карбонільними сполуками та ациклическими СН-кислотами, які приводять до конденсованих та спіросполучених піроло[1,2-*c*]імідазольних систем. Так, при короткотривалому кип'ятінні (3-5 хв) еквімолярних кількостей 2-аміно-4-фенілімідазолу **33a** та 2-бензиліденмалонітрилу у 2-пропанолі одержано суміш двох сполук **35a** та **36a** у співвідношенні (1:1) згідно даним ЯМР ^1H . Такий самий результат був і при проведенні реакції у трикомпонентному варіанті за участю синтетичних попередників іліденової похідної – безальдегіду **37a** та нітрилу **38**.



Використання двократного надлишку ароматичних альдегідів **37** дозволило запобігти утворенню суміші речовин, і як наслідок, привело до утворення індивідуальних піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилів **36a-o**.

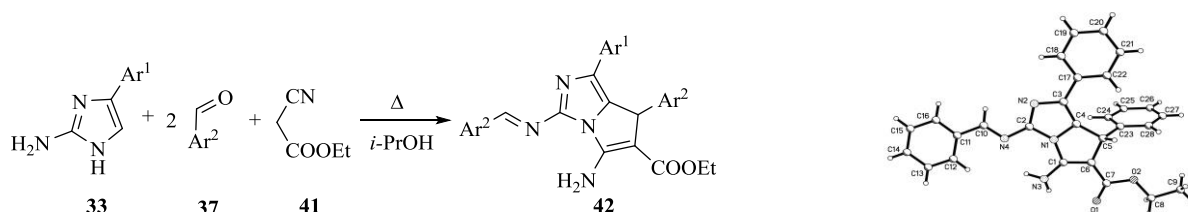


33, 37, 36 a: $\text{Ar}^{1,2}=\text{Ph}$; **b**: $\text{Ar}^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=\text{Ph}$; **c**: $\text{Ar}^1=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=\text{Ph}$; **d**: $\text{Ar}^1=4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=\text{Ph}$; **e**: $\text{Ar}^1=\text{Ph}$, $\text{Ar}^2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **f**: $\text{Ar}^1=\text{Ph}$, $\text{Ar}^2=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; **g**: $\text{Ar}^1=\text{Ph}$, $\text{Ar}^2=4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; **h**: $\text{Ar}^1=\text{Ph}$, $\text{Ar}^2=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **i**: $\text{Ar}^1=\text{Ph}$, $\text{Ar}^2=4\text{-FC}_6\text{H}_4$; **j**: $\text{Ar}^1=4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **k**: $\text{Ar}^1=4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **l**: $\text{Ar}^1=4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; **m**: $\text{Ar}^1=\text{Ar}^2=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **n**: $\text{Ar}^1=4\text{-PhC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=\text{Ph}$; **o**: $\text{Ar}^1=4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=\text{Ph}$

Одержані дані свідчать на користь участі C^5 -атома імідазольного циклу у нуклеофільній атаці β -атома Карбону арилметиліденмалонітрилу. β -Адукт, який при цьому утворюється, здатний або циклізуватися за N^1 центром імідазольного кільця з утворенням піроло[1,2-*c*]імідазолів **36**, або розпастися на вихідні речовини. В останньому випадку у реакційному середовищі з'являється додаткове джерело альдегіду. Цим пояснюється утворення сумішей речовин при проведенні трикомпонентної кон-

денсації з еквімолярною кількістю вихідних реагентів. У лінійній реакції продукти Кньюенагеля виступають як «депо» альдегідів.

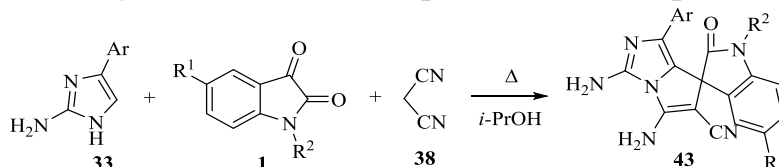
При використанні в аналогічній реакції етил 2-ціаноацетату **41** як СН-кислоти вдалось одержати піроло[1,2-с]імідазольні системи **42a-c** у присутності двократного надлишку ароматичних альдегідів. При застосуванні реагентів у еквімолярній кількості утворюється суміш продуктів, яку важко розділити. Будову сполук **36** та **42** поряд з даними ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ, УФ та мас-спектрів підтверджено результатами РСД на прикладі імідазопіролу **42a** (рис. 10).



42a $\text{Ar}^{1,2}=\text{Ph}$, **42b** $\text{Ar}^1=\text{Ph}$, $\text{Ar}^2=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, **42c** $\text{Ar}^1=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

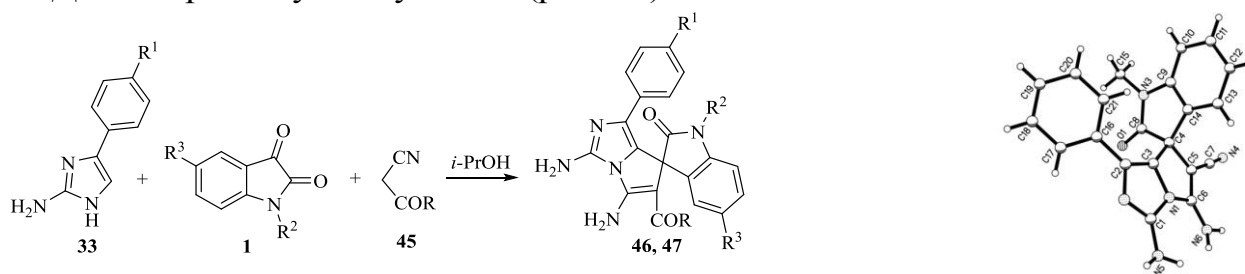
Рисунок 10. Будова сполуки **42a** згідно РСД

Трикомпонентна реакція 2-аміно-4-арилімідазолів **33**, ізатинів **1** та малонітрилу **38** в еквімолярному співвідношенні приводить до спірооксіндолів **43**.



1, 33, 43 a: $\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$; **b:** $\text{Ar}=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Br}$, $\text{R}^2=\text{Me}$; **c:** $\text{Ar}=\text{H}$, $\text{R}^{1,2}=\text{Me}$; **d:** $\text{Ar}=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{F}$, $\text{R}^2=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$; **e:** $\text{Ar}=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{Me}$; **f:** $\text{Ar}=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{Br}$, $\text{R}^2=\text{Me}$; **g:** $\text{Ar}=4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{Br}$, $\text{R}^2=\text{Me}$; **h:** $\text{Ar}=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{Cl}$, $\text{R}^2=\text{Me}$; **i:** $\text{Ar}=\text{Ph}$, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

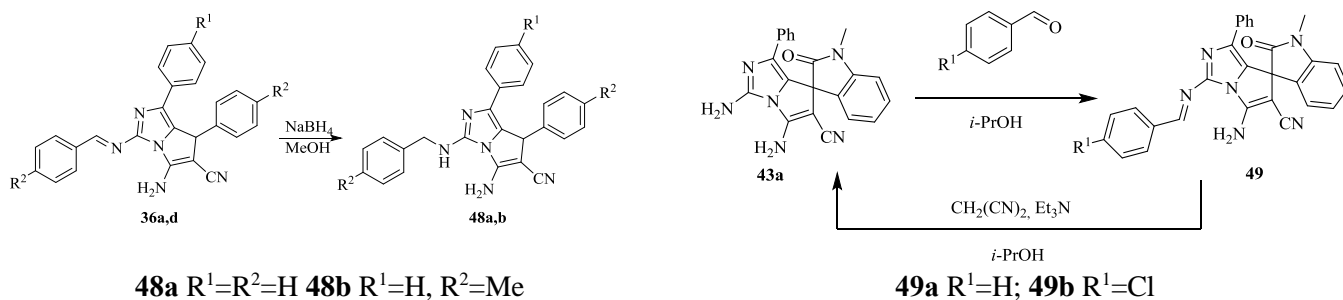
2,5-Діаміноспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбоксаміди **46** та -6'-карбоксацетати **47** утворюються у доміно-реакціях за участю ціаноацетаміду та ціаноетилацетату відповідно. Остаточне підтвердження формування у розглянутих реакціях спірооксіндольної піроло[1,2-с]імідазольної системи одержано в результаті РСД монокристалу сполуки **43a** (рис. 11).



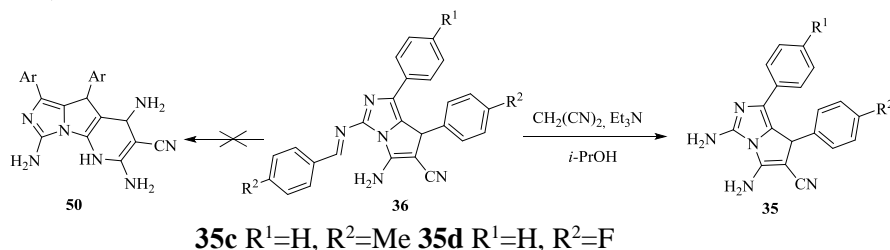
46: a $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$; **b** $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$; **c** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{H}$; **a-c** $\text{R}=\text{NH}_2$;
47 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$; **b** $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$; **c** $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$;
d $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{Br}$, $\text{R}^3=\text{Me}$; **a-d** $\text{R}=\text{OEt}$

Рисунок 11. Будова сполуки **43a** згідно даних РСД

Наявність у складі піроло[1,2-с]імідазолів **36** і **43** аміно- та нітрильних груп сприяє їх подальшій хімічній модифікації. Так, азометиновий фрагмент у сполуках **36a,d** легко піддається відновленню NaBH_4 у спиртовому середовищі до вторинних амінів **48a,b**. При взаємодії з еквівалентною кількістю відповідних ароматичних альдегідів спірооксіндол **43a** перетворюється на азометини **49a,b** **37a,e**. Спроба циклізувати азометини **49a,b** за допомогою малонітрилу **38** в основному середовищі привела до повернення сполуки **43a**.



Зняття азометинового залишку в аналогічних умовах відбувається і у випадку піролоїмідазолів **36f,i**.



Саме комбінування малононітрилу **38** з Et_3N дозволяє одержати сполуки **35**. Використання лише одного з реагентів не є успішним, оскільки, амін каталізує розщеплення подвійного зв'язку в молекулі азометину **36**, а малононітрил зв'язує альдегід з утворенням адукту Кньюенагеля. Отже, дані умови можна використовувати для одержання N-незаміщених піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилів **35**.

У **п'ятому розділі** обговорено результати скринінгу *in silico* синтезованих сполук за методом молекулярного докінгу за допомогою програми AutoDock 4.2 на 3D моделях 11 β -гідроксистероїд-дегідрогенази 1 типу (11 β -HSD1) людини та експериментальних тварин. Найбільшу спорідненість до вказаної мішені ($E_{Doc} = (-8-11)$ ккал/моль) виявили сполуки з ряду **5**, зокрема **5c-e** та **5s**, що дозволяє передбачувати наявність у них антидіабетичних властивостей. Ці речовини було передано для проведення фармакологічних випробувань до ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України (м. Харків). Експериментально підтверджено наявність виражених антиоксидантних властивостей у **5d** та **5e**. Оцінка комплексної антидіабетичної дії спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-*c*]пірол]-2,4',6'-триону **5e**, проведена на моделі ЦД2 у щурів, засвідчила перспективність пошуку речовин з таким видом активності у зазначеному ряду похідних піролідину.

ВИСНОВКИ

Конденсовані та спіросполучені гетероциклічні системи на основі піролу - важлива складова сучасного арсеналу сполук медичного призначення. Серед способів їх синтезу найважливішими є такі, що забезпечують регіоселективне утворення нових речовин з розмаїттям замісників у структурі, які сприяють їх подальшій хімічній модифікації. У результаті проведених досліджень розроблено методи синтезу нових частково гідрогенізованих похідних спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксіндолів і піроло[1,2-*c*]імідазолу, які ґрунтуються на регіонаправлених процесах [2+3]-цик-

лоприєднання азометин-ілідів до олефінових диполярофілів та доміно-реакціях 2-аміно-4-арилімідазолів з ациклічними СН-кислотами і карбонільними сполуками.

1. Трикомпонентні конденсації ізатинів, аліфатичних α -амінокислот і 1-арил-1*H*-пірол-2,5-діонів завершуються стереоселективним утворенням спіропіролідин-3,2'-оксіндолів. У реакціях алкілування, нітрузування та ацилювання їх як вторинних амінів первинним центром електрофільної атаки є атом Нітрогену піролідинового циклу N^{2'}. Застосування основного каталізу дозволяє здійснити реакції алкілування за обома N¹ та N^{2'} реакційними центрами. Серед сполук цього ряду виявлено речовину з вираженими антидіабетичними властивостями, які підтверджено в експерименті на моделі ЦД2 у щурів.

2. Реакції 1,3-диполярного циклоприєднання амідів акрилової та метакрилової кислот і 2-оксіндолазаметин-ілідів відбуваються регіоселективно з утворенням 2-оксоспіро(індол-3-піролідин)-, -піролізин- та піроло[1,2-с]тіазол-карбоксамідів, в яких карбоксамідний замісник розташований у α -положенні відносно спіроатома.

3. Доміно-реакції ізатинів, саркозину або проліну та ароїлакрилових кислот є регіоселективними і приводять у м'яких умовах до спіроксіндолпіролідин- та піролізидин ароїлкарбонових кислот відповідно. Втім останні при кип'ятінні у водно-спиртовому середовищі зазнають перегрупування у 3-[5-(арил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-6-іл]-1,3-дигідро-2*H*-індол-2-они.

4. Трикомпонентна конденсація ізатинів, проліну та (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти завершується утворенням суміші ізомерів з переважним вмістом спірооксіндолу з розташуванням кетокарбоксильного та арильного замісників піролізидинової системи у положеннях C^{1'} та C^{2'} відповідно.

5. Циклоконденсації ізатинів, саркозину та (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів та (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів приводять до спіропіролідин-3'-ціанокарбоксамідів та спіропіролідин арилтіазол-3'-ціанокарбонітрилів відповідно. В реакціях за участю валіну під впливом стеричних чинників спостерігається утворення продуктів протилежної направленості у формуванні піролідинового фрагмента.

6. Доміно-реакції 2-аміно-4-арилімідазолів з ароматичними альдегідами та аліфатичними СН-кислотами (малонітрилом, ціаноацетатом) при співвідношенні реагентів (1:2:1) проходять виключно за C⁵ нуклеофільним центром в молекулі 2-аміно-4-арилімідазолу і приводять до 5-аміно-3-(ариліденаміно)-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів або -6-карбоксилатів відповідно. У випадку використання еквімольної кількості аміноазолу, ароматичного альдегіду та малонітрилу спостерігається утворення суміші (1:1) 5-аміно-3-(ариліденамінопіроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилу та 3,5-діамінопіроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилу.

7. Реакції 2-аміно-4-арилімідазолів з ізатинами та ациклічними СН-кислотами (малонітрилом, ціаноацетатом, ціаноацетатом) також проходять виключно за C⁵ нуклеофільним центром в молекулі аміноазолів з формуванням 3',5'-діаміноспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрилів, -6'-карбоксамідів та -6'-карбоксилатів відповідно – прямих аналогів алкалоїдів зі 3,3'-спіропіролідиноксіндольним остовом.

8. Вивчення хімічних перетворень піроло[1,2-с]імідазолів довело, що:

- відновленню натрій боргідридом в спиртовому середовищі піддається виключно азометиновий фрагмент в складі 5-аміно-3-(ариліденаміно)-піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилів;
- з двох аміногруп у складі 3',5'-діаміноспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбонітрилів найбільш нуклеофільною є та, яка розташована у імідазольному циклі, що підтверджується утворенням відповідного азометину при взаємодії з ароматичними альдегідами;
- елімінування азометинового фрагмента в молекулах 5-аміно-3-(ариліденаміно)-піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилів під дією малонітрилу у присутності каталітичної кількості триетиламіну приводить до індивідуальних 3,5-діамінопіроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Синтез и химические свойства новых производных 3*a*',6*a*'-дигидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиррол]-2,4',6'(1*H*,3'*H*,5'*H*)-триона / Т. Л. Павловская, Р. Г. Редькин, Ф. Г. Яременко, О. В. Шишкин, С. В. Шишкина, В. И. Мусатов, В. В. Липсон // *Химия гетероциклических соединений*. – 2013. – № 6. – С. 945-960. *Здобувачкою здійснено синтез цільових сполук та вивчено їх хімічні перетворення у реакціях з електрофільними реагентами, підготовлено статтю до друку.*
2. Амиды акриловой и метакриловой кислот – новые диполярофилы в реакциях [2+3] диполярного циклоприсоединения к 2-оксиндолазаметин-илидам / Т. Л. Павловская, В. В. Липсон, Ф. Г. Яременко, В. И. Мусатов // *Журнал органической химии*. – 2013. – Т. 49, № 11. – С. 1728–1730. *Здобувачкою здійснено синтез сполук, спектральними методами доведено їх будову і підготовлено статтю до друку.*
3. The regioselective synthesis of spirooxindolopyrrolidines and pyrrolizidines *via* three-component reactions of acrylamides and aroylacrylicacids with isatins and α -amino acids / T. L. Pavlovskaya, F. G. Yaremenko, V. V. Lipson, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, V. I. Musatov, A. S. Karpenko // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 10. – P. 117–126. *Здобувачкою здійснено синтез сполук і підготовлено статтю до друку.*
4. Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity/ T. L. Pavlovskaya, R. Gr. Redkin, D. V. Atamanuk, V. V. Lipson // *Mol. Div.* – 2016. – Vol. 20. – P. 299-344. *Здобувачкою проведено збір і систематизацію літературних відомостей щодо реакцій 1,3-циклоприсоединення диполярофілів до 2-оксиндолазаметин-ілідів і підготовлено огляд до друку.*
5. Synthesis of new spirooxindolopyrrolidines *via* three-component reaction of isatins, α -amino acids, and (*E*)-3-aryl-2-cyanoacrylamides or (*E*)-3-aryl-2-(4-arylthiazol-2-yl)acrylonitriles / T. L. Pavlovskaya, V. V. Lipson, S. V. Shishkina, V. I. Musatov, J. A. Nichaenko, V. V. Dotsenko // *Chem. Het. Compounds*. – 2017. – Vol. 53. – P. 460-467. *Здобувачкою здійснено синтез сполук, спектральними методами доведено їх будову і підготовлено статтю до друку.*
6. Павловська Т. Л. Новые представители 3-спиропирролидиноксиндолов и их химические свойства / Т. Л. Павловська, Р. Г. Редькин, В. В. Липсон // II Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексоб-

разования», посвященная 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова., 23-27 апреля, 2012 г.: тезисы – Москва, 2012. – С. 258. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

7. Pavlovska T. L. Synthesis of novel spiropyrrolidines through multicomponent 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides and their chemical properties / V.V. Lipson, T. L. Pavlovska, R. G. Redkin // VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, 12-16 November, 2012: abstract – Kharkiv, 2012. – P.-88. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

8. Павловська Т. Л. Синтез и химические свойства 3-пиропирролидиноксиндолов / Т. Л. Павловська, Р. Г. Редькін // X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 17-19 квітня, 2012 р.: тези доп. – Харків, 2012. – С. 23. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

9. Циклоконденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з ароматичними альдегідами, ізатинами та малондинітрилом / Т. Л. Павловська, В. В. Ліпсон, Г. А. Поривай, М. Ю. Горобець, О. В. Шишкін, С. В. Шишкіна // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю НАН України, 16-20 вересня, 2013 р.: тези доп. – Чернівці, 2013. – С. 137. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

10. Павловська Т. Л. Домино-реакции изатинов, α -аминокислот и олефиновых дипольрофилов в синтезе спирооксиндолов / Т. Л. Павловська, В. В. Ліпсон // V Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів “Хімічні Каразінські читання”, 22-25 квітня, 2013 р.: тези доп. – Харків, 2013. – С. 199. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

11. Pavlovska T. L. Various acrylamides, acrylonitriles and aroylacrylic acids in reactions of [2+3]-dipolar cycloaddition to 2-oxindolazomethine ylides / T. L. Pavlovska, V. V. Lipson // VIII International Conference in Chemistry Toulouse-Kyiv (ICKT-8), 1-3 June, 2015: abstract – Toulouse, 2015. – P. 83. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

12. Synthesis of novel spirooxindoles through the three-component condensation of isatins, aminoazoles and CH-acids / T. L. Pavlovska, T. M Karnozhitska., S. V. Shishkina, V. V. Lipson // VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, 9-13 November, 2015: abstract – Kharkiv, 2015. – P-25. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

13. Павловська Т. Л. Синтез спіроциклічних піролідин- і піролізидиноксіндолів за методом 1,3-дипольярного циклоприєднання азометин-ілідів і несиметричних дипольрофілів / Т. Л. Павловська, В. В. Ліпсон // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 11-13 травня, 2016 р.: тези доп. – Харків, 2016. – С. 20. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

14. Павловська Т. Л. Трьохкомпонентні конденсації ізатинів, аміноазолів та СН-кислот в синтезі спірооксіндолів / Т. Л. Павловська, Т. М. Карножицька, В. В. Ліпсон // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня, 2016 р.: тези доп. – Полтава, 2016. – С. 284. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

15. Pavlovska T. L. A simple approach to the spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindole] core based on the three-component condensation of isatins, 2-amino-4-arylimidazoles and CH-acids / T. L. Pavlovska, A. A. Porivay, V. V. Lipson // IX International Conference in Chemistry Toulouse-Kyiv (ICKT-8), 4-9 June, 2017: abstract – Kyiv, 2017. – P.102. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

АНОТАЦІЯ

Павловська Т. Л. Синтез і хімічні властивості конденсованих та спіро-сполучених похідних піролу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2018.

У дисертаційній роботі досліджено стереохімію та регіонаправленість формування продуктів у процесах 1,3-диполярного циклоприєднання азометин-ілідів на основі ізатину та циклічних і аліфатичних α -амінокислот до похідних N-заміщених малеїнімідів, акрилової та метакрилової кислот та реакціях за участю 2-аміно-арил-імідазолів з ациклическими СН-кислотами і карбонільними сполуками.

Реакції [2+3]-циклоприєднання азометин-ілідів на основі ізатинів та аліфатичних α -амінокислот до N-заміщених малеїнімідів ведуть до утворення двох енантіомерних спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'-(1*H*,3'*H*,5'*H*)-трионів із *цис*-конфігурацією 3*a*' та 6*a*' протонів піроло[3,4-с]пірольної системи. У реакціях алкілування, нітрузування та ацилювання спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'-(1*H*,3'*H*,5'*H*)-трионів первинним центром електрофільної атаки є атом N^{2'} піролідінового циклу.

Регіоселективне утворення 2-оксоспіро(індол-3-піролідин)-, -піролізин- та – піроло[1,2-с]тіазол-карбоксамідів спостерігається в циклоконденсаціях ароїлакрилових та бензиліденпіровиноградних кислот та амідів і нітрilів акрилової та метакрилової кислот з відповідними 2-оксіндолазометин-ілідами.

Доміно-реакції 2-аміно-4-арилімідазолів з карбонільними сполуками та аліфатичними СН-кислотами (малононітрилом, етил 2-ціаноацетатом, 2-ціанокрбоксамідом) проходять виключно за С⁵ нуклеофільним центром в молекулі аміноазолу. У випадку використання ізатину як карбонільного компоненту реакції відбувається формування 6'-заміщених 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазолів], що є аналогами алкалоїдів з 3,3'-спірооксіндольним остовом.

Проведено віртуальний скринінг нових сполук методом молекулярного докінгу на предмет виявлення серед них потенційних інгібіторів ферменту 11 β -HSD1 – перспективної мішені для створення антидіабетичних засобів. Експериментально визначено антиоксидантні властивості **5e** та оцінено її комплексу антидіабетичну дію на моделі цукрового діабету 2 типу у щурів.

Ключові слова: ізатини, α -амінокислоти, азометиніліди, 1,3-диполярофіли, спіро(піролідин-3,2'-оксіндоли), спіро(піролідин-3,3'-оксіндоли), ациклическі СН-кислоти, піроло[1,2-с]імідазоли, доміно-реакції, регіоселективність.

АННОТАЦИЯ

Павловская Т. Л. Синтез и химические свойства конденсированных и спиросочлененных производных пиррола. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина Министерства образования и науки Украины, Харьков, 2018.

Диссертация посвящена исследованию стерео- и региоселективности реакций циклоконденсации азометин-илидов на основе изатинов и циклических и алифатических α -аминокислот к N-замещенным малеинидами, производным акриловой и метакриловой кислот, ароилакриловым и арилиденпировиноградным кислотам и реакций с участием 2-амино-4-арилимидазолов с ациклическими СН-кислотами и карбонильными соединениями.

Реакции [2+3]-циклоприсоединения азометин-илидов на основе изатинов и циклических и алифатических α -аминокислот к N-замещенным малеинидами приводят к образованию двух энантиомерных спиро[индол-3,1'-пирроло[3,4-с]пиррол]-2,4',6'-(1*H*,3'*H*,5'*H*)-трионов с *цис*-конфигурацией 3*a*' и 6*a*' протонов пирроло[3,4-с]пиррольной системы. В реакциях алкилирования, нитрозирования и ацилирования спиро[индол-3,1'-пирроло[3,4-с]пиррол]-2,4',6'-(1*H*,3'*H*,5'*H*)-трионов первичным центром электрофильной атаки является атом N^{2'} пирролидинового цикла. Применение K₂CO₃ в реакциях алкилирования позволяет осуществлять эти реакции по обоим реакционным центрам N¹ и N^{2'}, что позволяет управлять селективностью подобных процессов.

Региоселективное образование 2-оксоспиро(индол-3-пирролидин)-, -пирролизин- и -пирроло[1,2-с]тиазол-карбоксамидов наблюдается в реакциях 1,3-диплярного циклоприсоединения ароилакриловых и арилиденпировиноградных кислот и амидов и нитрилов акриловой и метакриловой кислот к соответствующим азометин-илидам. Реакции с участием ароилакриловых кислот сопровождаются сигматропной перегруппировкой при повышении температуры реакционной смеси с образованием продуктов, содержащих дигидропирролизинильный фрагмент.

Домино-реакции 2-амино-4-арилимидазолов с карбонильными соединениями и алифатическими СН-кислотами (малонитрилом, этил 2-цианоацетатом, 2-цианокарбоксамидом) проходят исключительно по C⁵ нуклеофильному центру в молекуле аминокислоты. В случае использования изатина как карбонильного компонента реакции происходит формирование 6'-замещенных 3',5'-диамино-1-алкил-2-оксо-1'-арилспиро[индолин-3,7'-пирроло[1,2-с]имидазолов], являющимися аналогами алкалоидов с 3,3'-спирооксиндольным остовом. Использование малонитрила в сочетании с каталитическим количеством триэтиламина приводит к образованию N-незамещенных пирроло[1,2-с]имидазол-6-карбонитрилов.

Проведен виртуальный скрининг новых соединений методом молекулярного докинга с помощью программы AutoDock 4.2 на предмет выявления среди них потенциальных ингибиторов фермента 11 β -HSD1 – перспективной мишени для создания антидиабетических средств. Исследованы антиоксидантные свойства соедине-

ния **5e** и проведена оценка его антидиабетической активности на модели сахарного диабета 2 типа у крыс.

Ключевые слова: изатин, α -аминокислоты, азометинилиды, 1,3-диполярофилы, спиро(пирролидин-3,2'-оксиндолы), спиро(пирролидин-3,3'-оксиндолы), ациклические СН-кислоты, пирроло[1,2-*c*]имидазолы, домино-реакции, региоселективность.

ABSTRACT

Pavlovska T. L. Synthesis and chemical properties of condensed and spirofused pyrrole derivatives. – Manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The study is dedicated to the investigation of the stereochemistry and regioselectivity of the formation of compounds in the reactions of the 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides, derived from isatins and cyclic and aliphatic α -aminoacids, to the N-substituted maleimides and derivatives of acrylic and metacrylic acids, aroylacrylic and arylmethylidenpyruvic acids and reactions of 2-amino-4-arylimidazoles with acyclic methylene active and carbonyl compounds.

1,3-Dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides, based on isatins and aliphatic α -aminoacids, with N-substituted maleimides lead to the formation of two enantiomeric spiro[indol-3,1'-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrol]-2,4',6'-(1*H*,3'*H*,5'*H*)-trions with *cis*- configuration of the 3*a*' and 6*a*' protons of the pyrrol[3,4-*c*]pyrrol system. In alkylation, nitrosation, and acylation reactions of spiro[indol-3,1'-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrol]-2,4',6'-(1*H*,3'*H*,5'*H*)-trions it may be stated that the primary target of electrophilic attack is the N-2' nitrogen atom of the pyrrolidine ring.

2-Oxospiro(indol-3-pyrrolidine)-, -pyrrolizine- and -pyrrolo[1,2-*c*]thiazol-carboxamides are regioselectively formed in cyclocondensations of aroylacrylic and arylmethylidenpyruvic acids and amides and nitriles of acrylic and metacrylic acids with the 2-oxindole azomethine ylides.

Domino reactions of 2-amino-4-arylimidazoles with carbonyl compounds and aliphatic CH-acids (malononitrile, ethyl 2-cyanoacetate, 2-cyanocarboxamide) go through the C⁵ nucleophilic center in the aminoazole molecule. In case of application of isatin as the carbonyl component of reaction formation of the 6'-substituted 3',5'-diamino-1-alkyl-2-oxo-1'-arylspro[indolin-3,7'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazoles] takes place. These compounds can be considered as the analogs of alkaloids with 3,3'-spiroxindole core.

The virtual screening of the novel compounds as the potential inhibitors of the 11 β -HSD1 enzyme – the promising target for the developing of antidiabetic remedies – was provided by applying the method of the molecular docking. Antioxidant properties and the complex antidiabetic effect have been experimentally detected for the compound **5e** using the model of diabetes mellitus type 2 in rats.

Key words: isatin, α -amino acids, azomethine ylides, 1,3-dipolarophiles, spiro(pyrrolidine-3,2'-oxindoles), spiro(pyrrolidine-3,3'-oxindoles) acyclic CH-acids, pyrrolo[1,2-*c*]imidazoles, domino reactions, regioselectivity.