

Державна наукова установа
Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»,
Національна Академія Наук України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Павловська Тетяна Леонідівна

УДК 547.859.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**Синтез і хімічні властивості конденсованих та спіросполучених похідних
піролу**

02.00.03 – органічна хімія
хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Т. Л. Павловська

Науковий керівник:
Ліпсон Вікторія Вікторівна,
доктор хімічних наук, професор

Харків – 2017

АНОТАЦІЯ

Павловська Т.Л. Синтез і хімічні властивості конденсованих та спіросполучених похідних піролу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2017.

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 індольних похідних, яке в останні роки суттєво розширилося за рахунок 2-оксіндольних вторинних метаболітів зі 3,3'-спіросполученим піролідиновим або піроліновим циклом (хорсфілін, елакомін, спіротрипростатини А і В), та піролоімідазольної 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'-оксіндольним 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 ненасиченими 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-оксіндольного залишку та піроло[1,2-*c*]імідазольної системи, можна впритул наблизитися до відтворення структури важкодоступних алкалоїдів зі спіропіролідин-3,3'-оксіндольним 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.

Отже, *дисертація присвячена* розробці методів синтезу, дослідженню тонкої будови і хімічних властивостей нових частково гідрогенізованих похідних спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксіндолів і піроло[1,2-*c*]імідазолу із застосуванням реакцій 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 реакцій за участю 2-аміно-арилімідазолів з ациклічними СН-кислотами і карбонільними сполуками.

Серед найпоширеніших способів побудови конденсованих і одночасно спіропоеднаних гетероциклічних систем за участю пірольних складових є реакції 1,3-диполярного циклоприєднання ізатинів до похідних α -амінокислот та 1-арил-1*H*-пірол-2,5-діонів (*N*-арилмалеїнімідів), а серед питань, що

потребують вирішення основним є проблема стереонаправленості циклоприєднання цих симетричних диполярфілів до азометин-ілідів, які утворюються з ізатину та недосліджених раніше в цих реакціях ациклічних α -амінокислот. 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-*c*]пірол]-2,4',6'-(1*H*,3'*H*,5'*H*)-трионів із *цис*-конфігурацією 3*a*' та 6*a*'протонів піроло[3,4-*c*]пірольної системи.

Хімічні властивості спіропіролідіноксіндолів дотепер залишаються майже невисвітленими у наукових джерелах. У реакціях алкілування, нітрування та ацилювання спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-*c*]пірол]-2,4',6'-(1*H*,3'*H*,5'*H*)-трионів первинним центром електрофільної атаки є атом N^{2'} піролідінового циклу. Застосування основного каталізу дозволяє здійснити реакції алкілування за обома реакційними центрами N¹ та N^{2'}, що дозволяє керувати селективністю подібних процесів.

В реакціях циклоприєднання несиметричних 1,3-диполярфілів виникає питання регіоспрямованості їх приєднання 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. Регіоселективне утворення 1'-метил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідін]-3'-карбосамідів, 2-оксо-1',2',5',6',7',7*a*'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізін]-2'-карбоксамідів, 3'-ароїл-1'-метил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідін]-4'-карбонових кислот, 2'-ароїл-2-оксо-1',2',5',6',7',7*a*'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізін]-1'-карбонових кислот, 2-оксо-2-(1'-(4-хлорофеніл)-1',2',5',6',7',7*a*'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізін]-2'-іл)-2-ацетатних кислот, спостерігається в циклоконденсаціях ароїлакрилових та бензиліденпіровиноградних кислот та амідів акрилової та метакрилової кислот з відповідними 2-оксіндолазозометин-ілідами. Водночас, висока реакційна здатність ароїлакрилових кислот в реакціях з ізатинами та проліном веде до

сигматропного перегрупування з утворенням нової дигідропіролізинілової системи. На відміну від ароїлакрилових кислот, їх ізомери, а саме (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-єнова кислота, у реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання до азометин-ілідів на основі ізатинів та проліну утворює суміші спіропродуктів з протилежним розташуванням арильного та кетокарбоксильного замісників у піролізидиновій системі. Циклоконденсації ізатинів, саркозину та (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів та (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів приводять до 3'-ціано-1'-метил-4'-арил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамідів та 3'-ціано-(4-арилтіазол-2-іл)-4'-арил-1'-метил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбонітрилів відповідно. В реакціях за участю валіну під впливом стеричних чинників спостерігається утворення 4'-ціано-3'-(4-флуорофеніл)-5'-ізопропіл-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-4'-карбоксамідів з протилежною направленістю замісників у формуванні піролідинового фрагмента.

Інтерес до синтезу сполук, які містять конденсований 2-аміноімідазольний фрагмент, аналогічний природним морським алкалоїдам з вираженою біологічною активністю, не вщухає. Доміно-реакції 2-аміно-4-арилімідазолів з карбонільними сполуками та аліфатичними СН-кислотами (малонітрилом, етил 2-ціаноацетатом, 2-ціанокарбоксамідом) проходять виключно за С⁵ нуклеофільним центром в молекулі аміноазолу та ведуть до одержання 5-аміно-3-(ариліденаміно)-1,7-діарил-7*H*-піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилів, 5-аміно-3-(бензиліденаміно)-1-*трет*-бутил-7-феніл-7*H*-піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилу, 5-аміно-1,7-діарил-3-(ариліденаміно)-7*H*-піроло-[1,2-*c*]імідазол-6-карбоксилатів, 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбонітрилів, 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-спіроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбоксамідів, 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбоксамідів. У випадку використання ізатину як карбонільного компонента реакції відбувається формування 6'-заміщених 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазолів], що є

аналогами алкалоїдів з 3,3'-спірооксіндольним остовом. Наявність у складі піроло[1,2-с]імідазолів аміно- та нітрильних груп уможливило їх подальшу хімічну модифікацію. Так, азометиновий фрагмент у 5-аміно-3-(ариліденаміно)-1,7-діарил-7*H*-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилах легко піддається відновленню NaBH_4 у спиртовому середовищі до вторинних амінів. При взаємодії з еквівалентною кількістю відповідних ароматичних альдегідів 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазоли] перетворюються на азометини за аміногрупою імідазольного циклу. Спроба циклізувати азометини за допомогою малонітрилу в основному середовищі привела до повернення вихідних спірооксіндолів. Зняття азометинового залишку в аналогічних умовах відбувається і у випадку 5-аміно-3-(ариліденаміно)-1,7-діарил-7*H*-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів. Саме комбінування малонітрилу з Et_3N є визначальним. Використання лише одного з реагентів не є успішним, оскільки, амін каталізує розщеплення подвійного зв'язку в молекулі азометину, а малонітрил зв'язує альдегід з утворенням адукту Кньюенагеля. Отже, дані умови можна використовувати для одержання *N*-незаміщених 3,5-діаміно-1,7-діарил-7*H*-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів.

Будову всіх одержаних сполук надійно доведено за допомогою комплексу фізико-хімічних методів дослідження, а саме, елементного аналізу, мас-спектрометрії, інфрачервоної спектроскопії, одновимірної (^1H , ^{13}C) та двовимірної (HMBC, HSQC, NOESY) спектроскопії ядерного магнітного резонансу, рентгеноструктурних досліджень.

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 комплексну антидіабетичну дію на моделі цукрового діабету 2 типу у щурів.

В дисертації *вперше*: (1) розроблено способи синтезу раніше не описаних похідних спіропіролідін-3,2'- та -3,3'-оксіндолів і піроло[1,2-с]імідазолу на основі багатокomпонентних конденсацій, які характеризуються високою регіосе-

лективністю. (2) Досліджено хімічні перетворення 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 у реакціях алкілування, ацилування, нітрузування. (3) Доведено, що використання акриламідів, (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів, (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів, ароїл-акрилових кислот та арилметиленпіровиноградних кислот як 1,3-диполярфілів у реакціях [2+3]-циклоприєднання до 2-оксіндолазаметин-ілідів забезпечує регіоселективність перебігу цих процесів. (4) Виявлено нове сигматропне перегрупування, що супроводжує перетворення 2'-ароїл-2-оксогексагідроспіро[індолін-3,3ε-піролізин]-1'-карбонових кислот на 3-[5-арил-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-6-іл]індолін-2-они. (5) У реакціях 2-аміно-4-арилімідазолів з ізатинами та ациклическими СН-кислотами доведено утворення нових гетероциклических систем – 6'-заміщених 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазолів].

Практичне значення одержаних результатів: (а) Розроблено методики 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.). (б) Проведено скринінг *in silico* синтезованих сполук за методом молекулярного докінгу за допомогою програми AutoDock 4.2 на 3D моделях ферменту 11β-HSD1 – однієї з актуальних мішеней у конструюванні антидіабетичних лікарських засобів, який 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.

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

ABSTRACT

Pavlovska T. L. Synthesis and chemical properties of condensed and spirofused pyrrole derivatives. – Qualifying scientific work, the manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” National Academy of Science of Ukraine, V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2017.

Actuality of the subject. Pyrrole and based on it condensed heterocyclic systems – derivatives of indole and pyrrolizine - are an inexhaustible source of biologically active compounds for medical purposes. These structural types, as well as their partially or completely hydrogenated counterparts (pyrroline, pyrrolidine, pyrrolizidine, and indoline) are widely found among alkaloids. Sufficiently to call atropine, platyphilin, clazamycin A, and a family of indole derivatives, which in recent years has essentially expanded with the 2-oxindole secondary metabolites with 3,3'-spiroconjugated pyrrolidine or pyrroline cycle (horsfilline, elakomine, spirotriprostatine A and B), and the pyrrole-imidazole group of marine alkaloids, such as axinellamine. These compounds possess expressive antineoplastic, antibacterial, antiviral, antihistamic properties. The high level of activity and the limited nature sources stimulate the search for synthetic methods for not only of analogues of natural substances with spiropyrrolidine-3,3'-oxindole core, but also of isosteric to them spiropyrrolidine-3,2'-oxindoles. Another reason for the constant interest in spiro compounds with partially or completely hydrogenated pyrrole moieties lies in their non-planar structure, which, in some cases, has a higher affinity to active sites of biotargets than their planar heteroaromatic analogues. To date, there are many ways to construct such systems, however, the 1,3-dipolar cycloaddition reaction has become the most widespread. And among the diversity of dipoles, azomethine ylides are the most commonly used in reactions with unsaturated dipolarophiles in the design of derivatives of pyrrole. In addition to the purely practical interest of pharmacology, the synthetic activity in this field of chemistry of heterocycles is constant-

ly fueled by the emergence of new reagents from which azomethine ylides can be easily formed, such as dipolarophiles, carbonyl compounds and bifunctional amines. Among the theoretical issues to be clarified in the study of such domino-reactions there are the stereochemical aspects of [2+3]-cycloaddition and regioselectivity of the formation of the pyrrole ring while using the nonsymmetric dipolarophiles.

The compounds of the 5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole series, especially with spirofragment in the composition of the molecules, are extremely poorly investigated. However, due to the spiroconjugation of the 2-oxindole moiety and the pyrrolo[1,2-*c*]imidazole system, it is possible to approach the the structure of hard-to-reach alkaloids with spiropyrrolidine-3,3'-oxindole core. Therefore, the determination of the synthetic potential of previously unexamined components of the domino-reactions for the structural diversity of spiro-pyrrolidine-3,2'-, 3,3'-oxindoles and pyrrolo[1,2-*c*]imidazoles for pharmacological testing, clarification of features of the fine structure and chemical properties of the resulting compounds have the theoretical and practical significance.

Thus, the thesis is dedicated to the development of synthesis methods, the investigation of the fine structure and chemical properties of the new partially hydrogenated derivatives of spirolopyrrolidine-3,2'-and -3,3'-oxindoles and pyrrolo[1,2-*c*]imidazole using reactions of 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides based on isatin and cyclic and aliphatic α -amino acids to the derivatives of *N*-substituted maleimides, acrylic and methacrylic acids and reactions involving 2-amino-4-arylimidazoles with acyclic CH-acids and carbonyl compounds.

1,3-Dipolar cycloaddition reactions of of isatins to derivatives of α -amino acids and 1-aryl-1*H*-pyrrole-2,5-diones (*N*-arylmaleineimides) represent the most common methods for the constructing of the condensed and simultaneously spirofused heterocyclic systems with the existence of the pyrrole fragments. Among the issues that need to be solved there is the problem of stereoselectivity of the cycloaddition of these symmetrical dipolarophiles to azomethine ylides based on isatins and previously non-investigated in these reactions acyclic α -amino acids. Reactions of [2+3]-cycloaddition of azomethine ylides formed from isatins and aliphatic α -amino

acids to N-substituted maleimides lead to the formation of two enantiomeric spiro[indole-3,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrole]-2,4',6'-(1*H*, 3'*H*, 5'*H*)-trions with the *cis*-configuration of the 3*a*' and 6*a*' protons of the pyrrolo[3,4-c]pyrrole system.

The chemical properties of spiropyrrolidinoxindoles are still mostly uninvestigated in scientific sources. The primary center of an electrophilic attack in the reactions of alkylation, nitroization and acylation of spiro[indole-3,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrole]-2,4',6'-(1*H*, 3'*H*, 5'*H*)-trions is represented by an N² atom of the pyrrolidine ring. Application of the base catalysis enabled the alkylation reaction to be carried out both at N¹ and N², which permitted control over the selectivity of such processes.

The main issue of the reactions of cycloaddition of non-symmetric 1,3-dipolarophiles comes from the regioselectivity of their cycloaddition to the azomethine ylides that are formed *in situ* from isatins and α -amino acids. The possibility of using in such three-component cyclocondensations of acrylic and methacrylic acid amides as dipolarophiles until the beginning of this study remained unclear. The regioselective formation of 1'-methyl-2-oxopiro[indoline-3,2'-pyrrolidine]-3'-carboxamides, 2-oxo-1',2',5',6',3'-aryl-1'-methyl-2-oxopiro[indoline-3,2'-pyrrolidine]-4'-carboxylic acids, 2'-aroyl-2-oxo-1',2',5',6',7', 7*a*'-hexahydrospiro[indolin-3,3'-pyrrolizine]-1'-carboxylic acids, 2-oxo-2-(1'-(4-chlorophenyl)-1',2',5',6',7',7*a*'-hexahydro-spiro[indoline-3,3'-pyrrolizine]-2'-yl)-2-ethanoic acids, is observed in cyclocondensations of acrylic and methacrylic acids amides and aroylacrylic acids and (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-oxobut-3-enoic acid to the corresponding 2-oxindole azomethine ylides. At the same time, the high reactivity of aroylacrylic acids in reactions with isatins and proline leads to a sigmatropic rearrangement with the formation of a new dihydropyrroliziny system. Unlike aroylacrylic acids, their isomers, namely (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-oxobut-3-enoic acid, in reactions of 1,3-dipolar cycloaddition to azomethine ylides on the basis of isatins and proline forms mixtures of spiroproducts with the opposite arrangement of aryl and keto-carboxyl substituents in the pyrrolizidine system. Cyclocondensations of isatins, sarcosine and (*E*)-3-aryl-2-cyanoacrylamides and (*E*)-3-aryl-2-(4-arylthiazol-2-yl)acry-

lonitrile lead to 3'-cyano-1'-methyl-4'-aryl-2-oxospiro[indoline-3,2'-pyrrolidine]-3'-carboxamides and 3'-cyano-(4-arylthiazol-2-yl)-4'-aryl-1'-methyl-2-oxospiro[indoline-3,2'-pyrrolidine]-3'-carbonitrile, respectively. The formation of 4'-cyano-3'-(4-fluorophenyl)-5'-isopropyl-2-oxospiro[indoline-3,2'-pyrrolidine]-4'-carboxamides is observed in the reactions involving valine. An opposite orientation the substituents of the pyrrolidine moiety can be explained by the influence of steric factors.

The interest in the synthesis of compounds containing a fused 2-aminoimidazole fragment, similar to biologically active natural marine alkaloids permanently exists. 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 and lead to the formation of 5-amino-3-(arylideneamino)-1,7-diaryl-7*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole-6-carbonitriles, 5-amino-3-(benzylideneamino)-1-*t*-butyl-7-phenyl-7*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole-6-carbonitrile, 5-amino-1,7-diaryl-3-(arylideneamino)-7*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole-6-carboxylates, 3',5'-diamino-1-alkyl-2-oxo-1'-arylspiro[indoline-3,7'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole]-6'-carbonitrile, 3',5'-diamino-1-alkyl-2-oxo-1'-arylspiro[indoline-3,7'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole]-6'-carboxamides, 3',5'-diamino-1-alkyl-2-oxo-1'-arylspiro [indoline-3,7'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole]-6'-carboxamides. The use of isatin as the carbonyl component of the reaction gives 6'-substituted 3',5'-diamino-1-alkyl-2-oxo-1'-arylspiro[indoline-3,7'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazoles] that are the analogues of alkaloids with 3,3'-spirooxindole core. The presence in the pyrrolo[1,2-*c*]imidazoles of the amino and nitril groups makes possible their further chemical modification. Thus, the azomethine moiety in 5-amino-3-(arylideneamino)-1,7-diaryl-7*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole-6-carbonitriles can be easily hydrogenated with NaBH₄ in alcoholic medium to secondary amines. When interacting with the equivalent quantity of the corresponding aromatic aldehydes, 3',5'-diamino-1-alkyl-2-oxo-1'-arylspiro[indoline-3,7'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazoles] are converted into azomethines on the amino group of the imidazole ring. The attempts to cyclisize azomethines using of malononitrile in the basic medium resulted in the return of the output spirooxindoles. The removal of the azomethine residue under

similar conditions occurs in the case of 5-amino-3-(arylideneamino)-1,7-diaryl-7*H*-[pyrrolo[1,2-*c*]imidazole]-6-carbonitriles. The combination of malononitrile with Et₃N is decisive. The use of the only one of the reagents is not successful, since the amine catalyzes the splitting of the double bond in the azomethine molecule, while the malononitrile binds aldehyde with the formation of the Knoevenagel adduct. Consequently, these conditions can be used to obtain N-unsubstituted 3,5-diamino-1,7-diaryl-7*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole-6-carbonitriles.

The structure of the synthesized compounds was reliably proved by the complex of physico-chemical methods, particularly, elemental analysis, mass-spectrometry, infrared spectroscopy, one- (¹H, ¹³C) and two-dimensional (HMBC, HSQC, NOESY) nuclear magnetic resonance spectroscopy, X-ray analysis.

The virtual screening of the novel compounds as the potential inhibitors of the 11β-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.

In the Thesis *for the first time*: (1) not described before methods have been developed for the synthesis of spiro-pyrrolidine-3,2'-and -3,3'-oxindoles and pyrrolo[1,2-*c*]imidazole derivatives on the basis of the highly regioselective multi-component condensations. (2) Chemical modifications of 3*a'*,6*a'*-dihydro-2'*H*-spiro[indole-3,1'-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole]-2,4',6'(1*H*,3'*H*,5'*H*)-trions in the reactions of alkylation, acylation, nitrosation have been investigated. (3) It has been proved that using of acrylamides, (*E*)-3-aryl-2-cyanoacrylamides, (*E*)-3-aryl-2-(4-arylthiazol-2-yl)acrylonitrile, aroylacrylic acids and arylmethylidenepyruvic acids as 1,3-dipolarophiles in the reactions of [2+3]-cycloaddition to 2-oxindole azomethine ylides provides the high regioselectivity of these processes. (4) A new sigmatropic rearrangement has been identified that accompanies the conversion of 2'-aroyl-2-oxohexahydro-pyrrolo[indolin-3,3'-pyrrolizine]-1'-carboxylic acids to 3-[5-aryl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-6-yl]indolin-2-ones. (5) In the reactions of 2-amino-4-arylimidazoles with isatins and acyclic CH-acids the formation of new heterocyclic

systems – 6'-substituted 3',5'-diamino-1-alkyl-2-oxo-1'-arylspiro[indoline-3,7'-pyrrolo [1,2-*c*]imidazoles] has been proved.

The practical significance of the obtained results: (a) the methods of the directed synthesis of spiropyrrolidine-3,2'-and -3,3'-oxindoles and pyrrolo[1,2-*c*]imidazole – close structural analogues of alkaloids with the corresponding scaffolds – have been developed. In the course of the study, 113 substances were obtained for the first time. The methods of chemical modification of spiro[indole-3,1'-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole]-2,4',6'-trions are proposed. The developed methods have been used in the output of samples of compounds intended for pharmacological tests in order to evaluate their antidiabetic properties (the act of using in the SI "Institute for the Problems of Endocrine Pathology of V.Ya. Danilevsky, NAMS of Ukraine" (SI IPEP, Kharkiv, December 11, 2014). (b) Screening *in silico* of the synthesized compounds by molecular docking with the AutoDock 4.2 on 3D models of the 11 β -HSD1 enzyme - one of the most urgent targets in the design of antidiabetic drugs – allowed to reveal the 4 most promising substances that were tested *in vitro* and *in vivo* for antioxidant and hypoglycemic activity. Antidiabetic properties of the compound of the series 3a',6a'-dihydro-2'*H*-spiro[indole-3,1'-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole]-2,4',6'(1*H*,3'*H*,5'*H*)-trions were studied experimentally on the models of diabetes mellitus type 2 (DM2) in animals. The obtained results indicate the feasibility of the search for substances with this kind of activity among the derivatives of these series.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Павловская, Т. Л.; Редькин, Р. Г.; Яременко, Ф. Г.; Шишкин, О. В.; Шишкина, С. В.; Мусатов, В.И.; Липсон, В.В. Синтез и химические свойства новых производных 3a',6a'-дигидро-2'H-спиро[индол-3,1'-пирроло[3,4-c]пиррол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-триона. *Химия гетероциклических соединений* **2013**, 6, 945-960. Здобувачкою здійснено синтез цільових сполук та вивчено їх хімічні перетворення у реакціях з електрофільними реагентами, підготовлено статтю до друку.
2. Павловская, Т. Л., Липсон, В. В.; Яременко, Ф. Г.; Мусатов, В. И. Амиды акриловой и метакриловой кислот – новые диполярофилы в реакциях [2+3] диполярного циклоприсоединения к 2-оксіндолазаметин-илидам. *Журнал органической химии* **2013**, 49 (11), 1728–1730. Здобувачкою здійснено синтез сполук, спектральними методами доведено їх будову і підготовлено статтю до друку.
3. Pavlovskaya, T. L.; Yaremenko, F. G.; Lipson, V. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Karpenko, A. S. The regioselective synthesis of spirooxindolopyrrolidines and pyrrolizidines via three-component reactions of acrylamides and aroylacrylic acids with isatins and α -amino acids. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 117–126. Здобувачкою здійснено синтез сполук і підготовлено статтю до друку.
4. Pavlovskaya, T. L.; Redkin, R. Gr.; Atamanuk, D. V.; Lipson, V. V. Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity. *Mol. Diversity* **2016**, 20, 299-344. Здобувачкою проведено збір і систематизацію літературних відомостей щодо реакції 1,3-циклоприсоединення диполярофілів до 2-оксіндолазаметин-ілідів і підготовлено огляд до друку.
5. Pavlovska, T. L.; Lipson, V.V.; Shishkina, S. V., Musatov, V. I., Nichaenko, J. A., Dotsenko V. V. 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. *Chem. Het. Compounds.* **2017**, 53, 460-467.

Здобувачкою здійснено синтез сполук, спектральними методами доведено їх будову і підготовлено статтю до друку

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

6. Павловська, Т. Л.; Редькін, Р. Г.; Ліпсон, В. В. Новые представители 3-спиропирролидиноксиндолов и их химические свойства. II Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященная 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова., Москва, 23-27 апреля, 2012; с 258. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
7. Lipson, V. V.; Pavlovska, T. L.; Redkin, R. G. Synthesis of novel spiropyrrolidines through multicomponent 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides and their chemical properties. *Book of Abstracts*, VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, Kharkiv, 12-16 November, 2012; 88. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
8. Павловська, Т. Л.; Редькін, Р. Г. Синтез и химические свойства 3-пиропирролидиноксиндолов. X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, Харків, 17-19 квітня, 2012; с 90. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
9. Павловська, Т. Л.; Ліпсон, В. В.; Поривай, Г. А.; Горобець, М. Ю.; Шишкін, О. В.; Шишкіна, С. В. Циклоконденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з ароматичними альдегідами, ізатинами та малонодінітрилом. XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю НАН України, Чернівці, 16-20 вересня, 2013; с 137. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
10. Павловська, Т. Л.; Ліпсон, В. В. Домино-реакции изатинов, α -аминокислот и олефиновых диполярофилов в синтезе спирооксиндолов. Хімічні Каразінські читання – 2013: тези доп. V Всеукраїнська наукова конференція студентів та

аспірантів, Харків, 22-25 квітня, 2013; с 199. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

11. Pavlovska, T. L.; Lipson, V. V. Various acrylamides, acrylonitriles and aroyl-acrylic acids in reactions of [2+3]-dipolar cycloaddition to 2-oxindolazomethine ylides. VIII International Conference in Chemistry Toulouse-Kyiv (ICKT-8), Toulouse, France, 1-3 June 2015; 284. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

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

13. Павловська, Т. Л.; Ліпсон, В. В. Синтез спіроциклічних піролідин- і піролізидиноксіндолів за методом 1,3-диполярного циклоприєднання азометинілідів і несиметричних диполярофілів. XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, Харків, 11-13 травня, 2016; 20. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

14. Павловська, Т. Л.; Карножицька, Т. М.; Ліпсон, В. В. Трьохкомпонентні конденсації ізатинів, аміноазолів та СН-кислот в синтезі спірооксіндолів. XXIV Українська конференція з органічної хімії, Полтава, 19-23 вересня, 2016; 92. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

15. Pavlovska, T. L.; Porivay, A. A.; Lipson, V. V. 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. IX International Conference in Chemistry Toulouse-Kyiv (ICKT-9), Kyiv, 4-9 June, 2017; 102. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ КОНДЕНСОВАНИХ ТА СПІРОСПОЛУЧЕНИХ ПОХІДНИХ ПІРОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ).....	29
1.1. Реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометин-ілідів на основі ізатинів та амінокислот для побудови 3,2'-спірооксіндольного ядра.....	31
1.1.1 Механізм та структурні особливості реакції 1,3-диполярного циклоприєднання.....	31
1.1.2 Диполярофіли в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання.....	34
1.1.2.1. Лінійні симетричні диполярофіли у синтезі спірооксіндолів.....	35
1.1.2.2. Симетричні диполярофіли з ендочиклічним подвійним зв'язком	36
1.1.2.3. Лінійні несиметричні диполярофіли у синтезі спірооксіндолів.....	38
1.1.2.4. Несиметричні диполярофіли з екзоциклічним подвійним зв'язком у синтезі спірооксіндолів.....	44
1.1.2.5. Несиметричні диполярофіли з ендочиклічним подвійним зв'язком у синтезі спірооксіндолів.....	50
1.2. Методи синтезу піроло[1,2- <i>c</i>]імідазольних систем.....	52
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	57
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 3 <i>a</i> ',6 <i>a</i> '-ДИГІДРО-2' <i>H</i> -СПІРО[ІНДОЛ-3,1'-ПІРОЛО[3,4- <i>c</i>]ПІРОЛ]-2,4',6'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,5' <i>H</i>)-ТРИОНІВ.....	59
2.1. Трикомпонентні конденсації ізатинів, ациклічних α -амінокислот та 1-арил-1 <i>H</i> -пірол-2,5-діонів.....	59
2.2. Хімічні властивості 3 <i>a</i> ',6 <i>a</i> '-дигідро-2' <i>H</i> -спіро[індол-3,1'-піро-	

ло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трионів.....	63
2.3. Експериментальна частина.....	68
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	86
РОЗДІЛ 3. РЕАКЦІЇ НЕСИМЕТРИЧНИХ ДИПОЛЯРОФІЛІВ - ПОХІДНИХ АКРИЛОВОЇ КИСЛОТИ З 2-ОКСІНДОЛАЗОМЕТИН- ІЛІДАМИ.....	88
3.1. Циклоприєднання амідів акрилової та метакрилової кислот до 2- оксіндолоазометин-ілідів.....	88
3.2. Циклоприєднання амідів акрилової та метакрилової кислот до 2- оксіндолоазометин-ілідів.....	91
3.3 Циклоприєднання (<i>E</i>)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти до 2-оксіндолоазометин-ілідів.....	100
3.4 Циклоприєднання (<i>E</i>)-3-арил-2-ціаноакриламідів та (<i>E</i>)-3-арил-2-(4- арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів до 2-оксіндолоазометин- ілідів.....	105
3.5 Експериментальна частина.....	114
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	139
РОЗДІЛ 4 КОНДЕНСОВАНІ ТА СПРОСПОЛУЧЕНІ ПІРОЛО[1,2- С]ІМІДАЗОЛЬНІ СИСТЕМИ НА ОСНОВІ ДОМІНО-РЕАКЦІЙ 2- АМІНО-4-АРИЛІМІДАЗОЛІВ З КАРБОНІЛЬНИМИ СПОЛУКАМИ ТА АЦИКЛІЧНИМИ СН-КИСЛОТАМИ.....	141
4.1. Трикомпонентні конденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з арома- тичними альдегідами та ациклічними СН-кислотами.....	142
4.2. Трикомпонентні конденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з ізатинами та ациклічними СН-кислотами.....	149
4.3. Хімічні перетворення 5-аміно-3-(арилметиліденаміно)-1,7-діарил-7Н- піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів та 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'- арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрилі.....	154
4.4 Експериментальна частина.....	157

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4.....	172
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СПІРО(ПРОЛІДИНІЛ-3,2'- ОКСІНДОЛІВ).....	174
5.1 Скринінг <i>in silico</i> методом молекулярного докінгу похідних спіропіролідин-3,2'-оксіндолів.....	174
5.2 Дослідження цукрознижуючої дії спіропіролідин-3,2'- оксіндолів.....	178
5.3 Визначення антиоксидантної активності спіропіролідин-3,2'- оксіндолів.....	179
5.4 Визначення гострої токсичності сполук 5c та 5e <i>in vivo</i>	180
5.5 Дослідження дії сполуки 5e на показники глюкозного обміну на моделі цукрового діабету 2 типу у щурів.....	181
5.6 Дослідження впливу сполуки 5e на масу тіла та вагу абдомінальної жирової тканини щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу.....	185
5.7 Дослідження дії сполук 5e на показники ліпідного обміну у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу	187
5.8. Дослідження дії сполук 5e на артеріальний кров'яний тиск щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу.....	188
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5.....	190
ВИСНОВКИ.....	191
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	194
ДОДАТОК 1 Список опублікованих праць за темою дисертації.....	212
ДОДАТОК 2 Табл. 5.2-5.4 Визначення цукрознижуючої активності у інтактних статевозрілих (6-місячних) самців-щурів популяції Вістар	215

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

1,3-ДЦ	1,3-диполярне циклоприєднання
ПС	перехідний стан
НВМО	нижча вільна молекулярна орбіталь
ВЗМО	вища зайнята молекулярна орбіталь
ЯМР (1D та 2D)	ядерний магнітний резонанс (одно- та двовимірний)
ЯЕО	ядерний ефект Оверхаузера
ДМСО-d ₆	дейтерований диметилсульфоксид
КССВ	константа спін-спінової взаємодії
м.ч.	мільйонні частки
COSY	Correlation Spectroscopy (кореляційна спектроскопія)
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (двовимірний ядерний ефект Оверхаузера)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (гетероядерна кореляція з протонами через 2-3 зв'язки)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (гетероядерна одноквантова кореляція)
ІЧ-спектроскопія	інфрачервона спектроскопія
РСД	Рентгеноструктурні дослідження
FAB	Fast Atom Bombardment (бомбардування швидкими атомами)

LC-MS	Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (рідинна хроматографія з мас-спектрометричним детектором)
EI	Electron Impact Ionization (іонізація електроним ударом)
к.т.	кімнатна температура
ДМФА	Диметилформаїд
EtOH	Етанол
ЦД2	Цукровий діабет 2 типу

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. 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 індольних похідних, яке в останні роки суттєво розширилося за рахунок 2-оксіндольних вторинних метаболітів зі 3,3'-спіросполученим піролідинним або піроліновим циклом (хорсфілін, елакомін, спіротрипростатини А і В), та піролоімідазольної групи морських алкалоїдів, представником якої є аксі-неламін. Цим сполукам притаманні виразні антинеопластичні, антибактеріальні, протівірусні, антигістамінні властивості. Високий рівень активності і обмеженість природних джерел стимулюють пошук шляхів синтезу не тільки аналогів природних речовин зі спіропіролідин-3,3'-оксіндольним остовом, а й ізостерних їм спіропіролідин-3,2'-оксіндолів. Ще однією причиною сталою 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 ненасиченими 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 диполярфілів.

Сполуки 5*H*-піроло[1,2-*c*]імідазольного ряду, особливо зі спірофрагментами у складі молекул, є вкрай мало вивченими. Втім саме завдяки спіросполученню 2-оксіндольного залишку та піроло[1,2-*c*]імідазольної системи, можна впритул наблизитися до відтворення структури важкодоступних алкалоїдів зі спіропіролідин-3,3'-оксіндольним 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.

Мета і завдання 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-*c*]імідазолу. Для досягнення поставленої мети розв'язувались наступні завдання:

- 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 та піролізидинового фрагмента у спіросистемах, що утворюються у реакціях циклоприєднання несиметричних 1,3-диполярфілів до 2-оксіндолазаметин-ілідів;
- з'ясувати можливість одержання частково гідрогенізованих похідних піроло[1,2-*c*]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 конденсованих та спіропохідних 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-*c*]імідазоли, ізатини, α -амінокислоти, N-заміщені малеїніміди, похідні акрилової, ароїлакрилової та арилметиліденпіровиноградної кислоти, 2-аміно-4-арилімідазоли, ароматичні альдегіди, ациклічні метиленактивні сполуки (малононітрил, 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-*c*]імідазолів у реакціях з електрофільними реагентами.

Методи дослідження – органічний синтез, фізико-хімічні і спектральні методи дослідження: 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-*c*]імідазолу на основі багатокомпонентних конденсацій, які характеризуються високою регіоселективністю;
- досліджено хімічні перетворення 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 у реакціях алкілування, ацилювання, нітрузування;
- доведено, що використання як 1,3-диполярофілів акриламідів, (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів, (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів, ароїлакрилових кислот та арилметиліденпіровиноградних кислот у реакціях [2+3]-циклоприєднання до 2-оксіндолазаметин-ілідів забезпечує регіоселективність перебігу цих процесів;

- виявлено нове сигматропне перегрупування, що супроводжує перетворення 2'-арол-2-оксогексагідропіро[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 11βHSD1 – 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, експериментальна робота з синтезу 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 2015р.), 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 memorium 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.).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових 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).

Структура і обсяг роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та двох додатків. Обсяг загального тексту дисертації складає 216 сторінок (9 д.а.), з них основного тексту 181 сторінка (7,5 д.а). Робота ілюстрована 86 схемами, 17 таблицями та 39 рисунками. Список використаних джерел містить 160 найменувань.

РОЗДІЛ 1

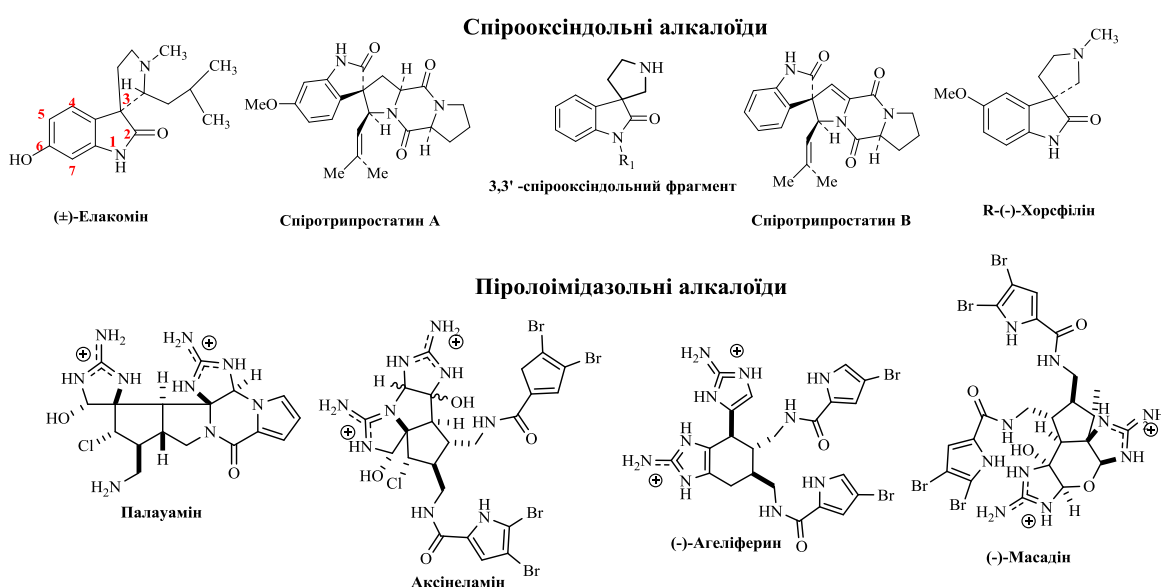
МЕТОДИ СИНТЕЗУ КОНДЕНСОВАНИХ ТА СПІРОСПОЛУЧЕНИХ ПОХІДНИХ ПІРОЛУ

(огляд літературних джерел)

Пірол та його похідні є важливим класом гетероциклів, структурні мотиви яких представлені у величезному масиві біологічно активних природних речовин і синтетичних сполук медичного призначення. Останні досягнення в методології синтезу похідних піролу та їх хімічні властивості розглянуто в оглядах [1-3], в яких проаналізовано публікації до 2014 року.

Серед природних конденсованих та спіропохідних піролу можна виділити дві групи, це: спірооксіндольні алкалоїди, що містять 3,3'-спіросполучені піролідиновий чи частково гідрогенізований пірольний цикли (хорсфілін, елакомін, спіротрипростатини А і В) [4-6] та піролоімідазольна група морських алкалоїдів, найпростішим представником якої є аксінеламін (схема 1.1) [7].

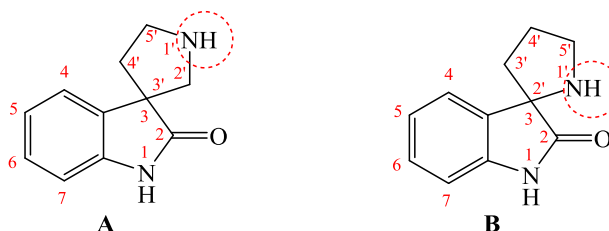
Схема 1.1



Цим вторинним метаболітам притаманні виражені антимікробні та проти-вірусні [8-10], протипухлинні [11], антигістамінні властивості [12-13], що визначає стійкий інтерес до синтезу їх аналогів.

В літературних джерелах представлені численні способи одержання конденсованих та одночасно спіроциклічних 2-оксіндольних похідних. Їх прийнято розподіляти на спіро[піролідин-3,3'-оксіндоли] **A** та спіро[піролідин-3,2'-оксіндоли] **B** (схема 1.2).

Схема 1.2



Останні ізоостерні алкалоїдам зі спіро[піролідин-3,3'-оксіндольним] фрагментом та є їх синтетично доступними аналогами. Методи синтезу спіро[піролідин-3,3'-оксіндолів] можна розділити на декілька груп: реакції ізомеризації природних алкалоїдів на основі реакції Маніха; окислювальні перегрупування тетрагідро- β -карболінів та споріднених структур; міжмолекулярна реакція Хека та схожі перетворення розмаїтих заміщених анілідів; реакції радикальної циклізації; реакції 1,3-диполярного циклоприєднання. Основні досягнення в синтезі спіро[піролідин-3,3'-оксіндолів] проаналізовані в оглядах [14-17], що містять посилання на публікації з 1990-х років до 2012 року. Найсучасніші огляди присвячені стратегії асиметричного органокаталізу в синтезі спірооксіндолів та використанню останніх в медичній хімії [18, 19].

В синтетичній практиці при конструюванні п'ятичленних гетероциклів найбільшого розповсюдження набули саме реакції 1,3-диполярного циклоприєднання. А серед розмаїття диполів азометин-іліди є найбільш часто вживаними у реакціях з ненасиченими диполярофілами при конструюванні похідних піролу. Стійкий інтерес саме до цього способу формування спірогетероциклів зумовлений тим, що ця методологія синтезу спіро[піролідин-3,2'-оксіндолів] заснована на трикомпонентних конденсаціях ізатинів з похідними α -амінокислот та диполярофілами, які містять у своєму складі кратний зв'язок, активований електроноакцепторними групами.

Незважаючи на багаторічні дослідження, інтерес до пошуку нових будівельних блоків та пов'язаних з цим проблем стерео- та регіоселективності 1,3-диполярного циклоприєднання, не вщухає. Найбільшу зацікавленість викликає використання ациклічних α -амінокислот та несиметричних диполярофілів. До того ж, хімічні властивості спіро[піролідин-3,2'-оксіндолів] практично не висвітлені у публікаціях, за винятком модифікацій фрагмента, який утворюється при приєднанні диполярофілу до азометин-ілідів [20-22].

В даному огляді систематизовані результати досліджень доміно-реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання ізатинів, α -амінокислот та диполярофілів в синтезі спіро[піролідин-3,2'-оксіндолів]. Також розглянуті методи формування конденсованих піролоімідазольних систем за допомогою багатоконпонентних реакцій.

1.1 Реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометин-ілідів на основі ізатинів та амінокислот для побудови 3,2'-спірооксіндольного ядра

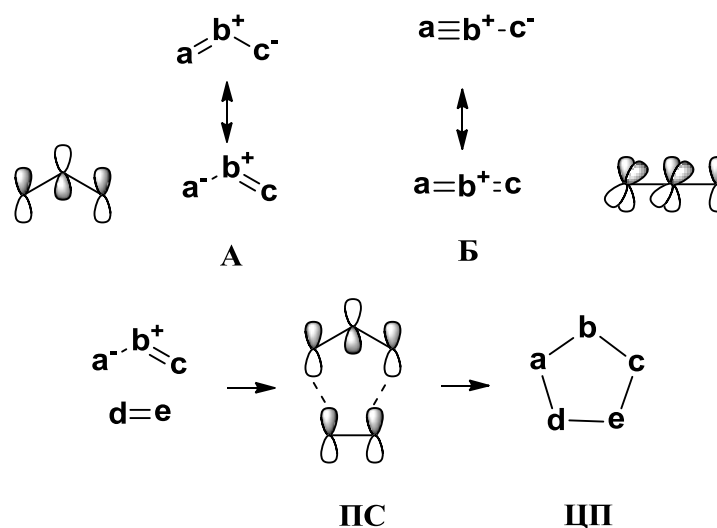
1.1.1 Механізм та структурні особливості реакції 1,3-диполярного циклоприєднання

1,3-Диполярне циклоприєднання (1,3-ДЦ) відноситься до фундаментальних процесів органічної хімії і є взаємодією 1,3-диполя і ненасиченої сполуки, яка приводить до утворення п'ятичленного циклічного продукту [23,24].

Надзвичайно висока затребуваність цієї реакції в багатьох областях хімії завдячує систематичним дослідженням Rolf Huisgen в 60-х роках ХХ століття. Серед 1,3-диполів виділяють диполі аліланіонного типу **A** та пропаргіланіонного/аленіланіонного типу **B**. В аліл аніонних 1,3-диполях π -система складається з чотирьох електронів, розташованих на трьох паралельних p_z -орбіталах, перпендикулярних площині вигнутого диполя. Пропаргіл аніонні/аленіл аніонні 1,3-диполі лінійні завдяки додатковій π -орбіталі, ортогональній 4π -системі. Процес

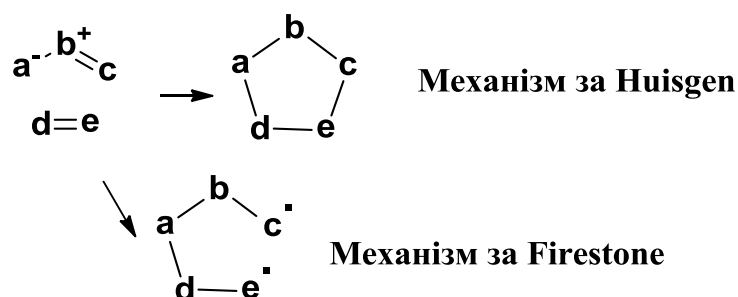
1,3-ДЦ може бути представлений через узгоджений перециклічний перехідний стан (ПС), в якому беруть участь чотири π -електрони диполя і два π -електрони диполярофіла. Процес є термічно дозволеним і класифікується як $[\pi 4s + \pi 2s]$ за правилами Вудворда-Гоффмана та приводить до утворення циклічного продукту (ЦП) (схема 1.3).

Схема 1.3



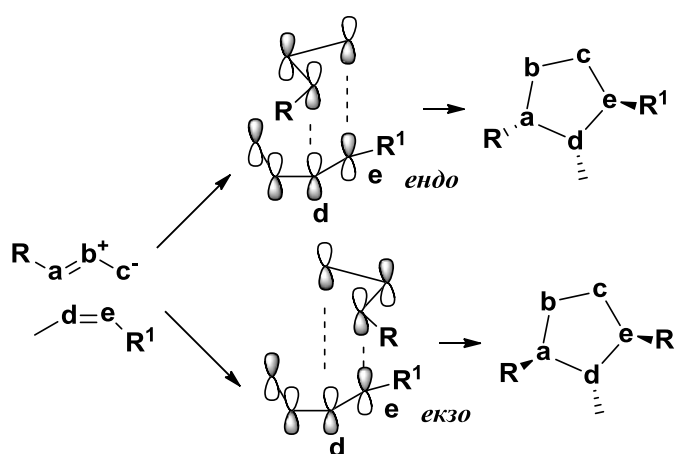
Однак в деяких випадках відсутня стереоспецифічність 1,3-ДЦ і утворюється суміш діастереомерів, що пояснюється ступінчастим механізмом із взаємно перетворюваними інтермедіатами. Механізм 1,3-ДЦ циклоприєднання був предметом значних дискусій в 60-х рр. ХХ ст. Huisgen запропонував узгоджений варіант циклоприєднання, в той час як ступінчатий бірадикальний шлях був запропонований Firestone (схема 1.4).

Схема 1.4



На даний час, загальноприйнятою є теорія узгодженого процесу циклоприєднання, який може бути синхронним та асинхронним. В першому випадку утворення нових зв'язків відбувається одночасно (синхронно). В другому випадку нові зв'язки в перехідному стані утворюються не одночасно (по черзі). Узгоджений перехідний стан 1,3-ДЦ контролюється граничними молекулярними орбіталями реагентів: вища зайнята молекулярна орбіталь (ВЗМО) 1,3-диполя взаємодіє з нижчою вільною молекулярною орбітальною (НВМО) алкена, або ВЗМО алкена взаємодіє з НСМО 1,3-диполя, або ж реалізується обидва типи взаємодій. Перший тип якраз і є характерним для реакцій 1,3-ДЦ азометинових ілідів і імінів, другий реалізується у реакціях 1,3-ДЦ нітрилоксидів, озону, нітроген діоксиду, а змішаний тип взаємодії характерний для реакцій нітронів. Введення електродонорних та електроноакцепторних замісників як у 1,3-диполях, так і у диполярофілах впливає на енергії граничних орбіталей реагентів, що змінює характеристики перехідного стану. Одним із чинників, що визначають конфігурацію стереогенних центрів у продукті 1,3-ДЦ, є ендо- та екзо-підхід реагентів у перехідному стані (схема 1.5) [25, 26].

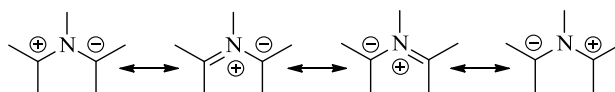
Схема 1.5



Окрім електронної будови, значний вплив на стабільність і конфігурацію перехідного стану 1,3-ДЦ мають стеричні ефекти замісників у реагентах і катализаторах, що може відігравати першочергову роль при визначенні стереохімічної будови утворюваних циклоадуктів.

Для нас цікавим є механізм взаємодії, в яких 1,3-диполем є азометин-ілід, так як саме цей клас інтермедіатів використовується при побудові 3,2'-спіропіролідіноксіндольного ядра. Азометин-іліди належать до аліланіонного типу 1,3-диполів та є трьохатомною чотирьох електронною системою, що складається з центрального атома Нітрогену і двох термінальних sp^2 -гібридизованих атомів Карбону, в якому розподіл зарядів може бути представлений у вигляді декількох резонансних структур. Найбільш поширеними є октетні структури, що мають імінієвий центр з позитивно зарядженим атомом Нітрогену, а негативний заряд розподілений між двома атомами Карбону. Секстетні структури описують електрофільний та нуклеофільний характер на кінцях диполу (схема 1.6).

Схема 1.6



Взаємодія азометин-ілідів та алкенових диполярофілів приводить до утворення піролідинів із загальним числом стереогенних центрів до чотирьох включно. Конфігурація атомів, що належать залишку диполярофілу визначається будовою вихідного алкenu, в той час як розташування замісників в піролідиновому циклі визначається будовою азометин-іліду.

1.1.2. Диполярофіли в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання

В 1970 році G.P. Rizzi надав докази утворення нестабілізованих азометин-ілідів – продуктів конденсації саркозину і бензофенону. Початковою стадією конденсації вважають утворення оксазолідінону, який декарбоксилюється з утворенням карбон діоксиду при нагріванні [27].

Одним із найбільш відомих внесків у розвиток теоретичних основ і синтетичних застосувань реакцій 1,3-ДЦ є дослідження R. Grigg, який вперше припустив, що 1,3-зсув протона між ізомерними імінами при природному синтезі

α -амінокислот з α -кетокислот за допомогою трансаміназ, проходить як ступінчастий 1,2-прототропний процес утворення ілідів. При взаємодії останніх з диполярфілами утворюються піролідини, що стало підтвердженням механізму прототропії та започаткувало один з найефективніших методів синтезу класу насичених п'ятичленних гетероциклів.

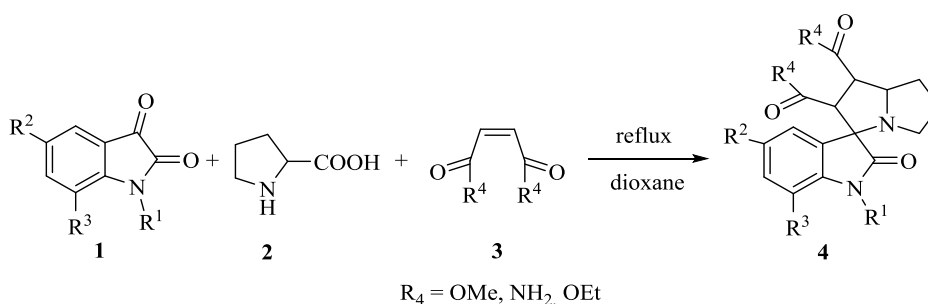
Пізніше R. Grigg et al. повідомили про схожі реакції утворення спіропіролідиноксіндолів за участі проліну та α -амінокислот як прекурсорів азометин-ілідів та метилового естеру акрилової кислоти і α,β -ненасичених кетонів в якості диполярфілів [28-30]. Таким чином, завдяки простоті та різноманітності замісників цей метод знайшов широке застосування в комбінаторній хімії [31, 32].

За будовою диполярфіли можна поділити на симетричні та несиметричні, що можуть бути лінійними або мати як ендо- так і екзоциклічний подвійний зв'язок. І якщо при застосуванні симетричних диполярфілів виникає питання щодо стереохімії циклоприєднання до азометин-ілідів, то у випадку несиметричних реагентів до цього додається ще й проблема регіоселективності формування піролідинового кільця.

1.1.2.1. Лінійні симетричні диполярфіли у синтезі спірооксіндолів

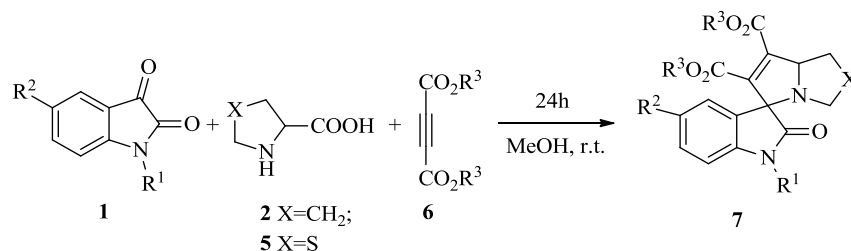
J. Liu et al. описали реакцію циклоприєднання заміщених ізатинів **1**, *L*-проліну **2** та різноманітних похідних малеїнової кислоти **3**, в результаті якої утворюється рацемічна суміш спіропіролізиноксіндолів **4** (схема 1.7) [33].

Схема 1.7



Симетричні ацетиленові похідні успішно використані в синтезі спірооксіндолів з подвійним зв'язком в утвореному піролідіновому циклі [34]. Нещодавно, F. Yang et al. одержали ряд спіро[індолін-3,3'-піролізинів] **7** трикомпонентною реакцією з такими α -амінокислотами як пролін **2** або тіазолідин-4-карбонова кислота **5** та ізатинами **1**, і ацетилендикарбоксилатами **6** (схема 1.8) [35].

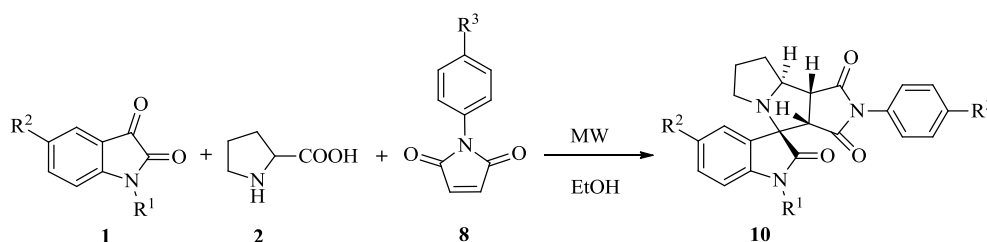
Схема 1.8



1.1.2.2. Симетричні диполярфіли з ендочиклічним подвійним зв'язком

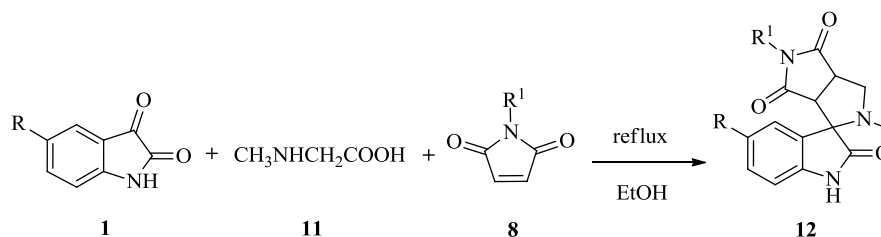
Різними групами авторів доведена доцільність використання в даних реакціях таких «класичних» диполярфілів, як 1-арил-1Н-пірол-2,5-діонів (N-арилмалеїнімідів) **8**. Так, Azizian et al. повідомили про діастереоселективне утворення спіропіролізидиноксіндолів **9** при 1,3-ДЦ азометин-ілідів на основі ізатину **1** та проліну **2** з N-арилмалеїнімідами **8** з використанням мікрохвильового опромінення (схема 1.9) [36].

Схема 1.9



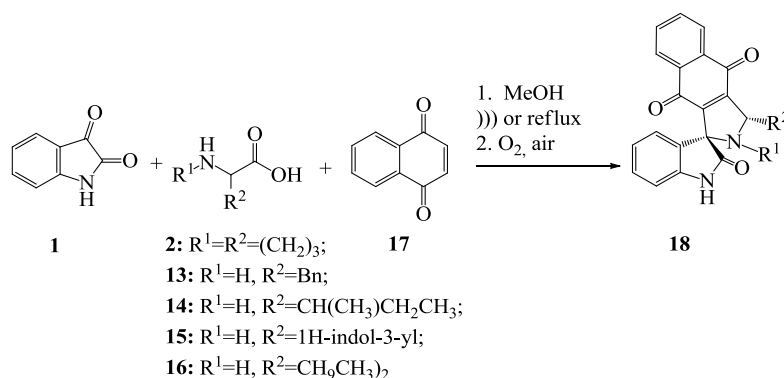
В наступній роботі автори скористалися саркозином **11** в реакції з ізатинами **1** та N-арилмалеїнімідами **8** (схема 1.10). Більшість із синтезованих сполук **12** виявили помірну протипухлинну активність проти HCT116 (рак товстої кишки), MCF7 (рак грудей) та HEPG2 (рак печінки) ліній пухлинних клітин людини [37].

Схема 1.10



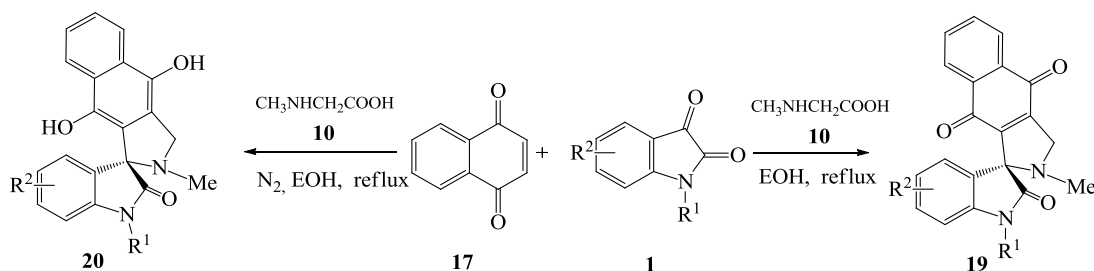
1,3-ДЦ за участю 1,4-нафтохінону **17** як диполярфілу і азометин-ілідів, утворених з α -амінокислот (*L*-пролін **2**, *L*-ізолейцин **13**, *L*-фенілаланін **14**, *L*-триптофан **15**, *L*-валін **16**) та ізатинів **1**, привели до піролідин-2-спіро-3'-оксіндолів **18** з помірними виходами (схема 1.11) [38].

Схема 1.11



Ще одним прикладом використання 1,4-нафтохінону **17** як диполярфілу є реакції з ізатинами **1** та саркозином **10**, що супроводжувались дегідруванням кінцевих спірооксіндолів **19** (схема 1.12) [39]. Окиснення вдалось уникнути, коли реакцію проводили в атмосфері азоту. В результаті були одержані 3,2'-спіропіролідиноксіндоли **20**. Синтезовані сполуки випробовували на наявність протимікробної та протигрибкової активності.

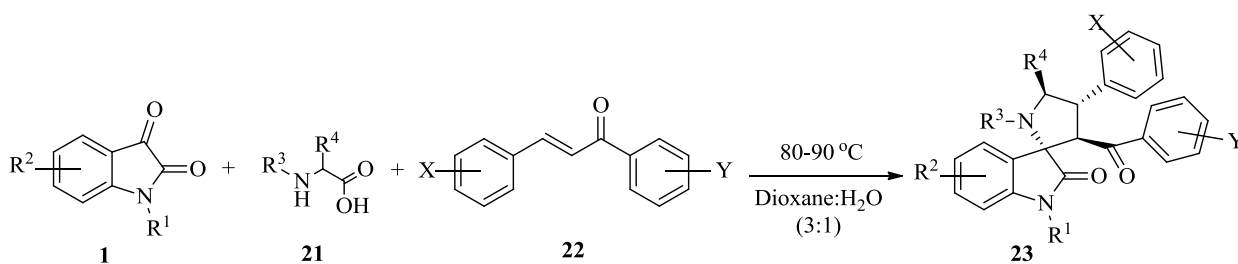
Схема 1.12



1.1.2.3. Лінійні несиметричні дипольарофіли у синтезі спірооксіндолів

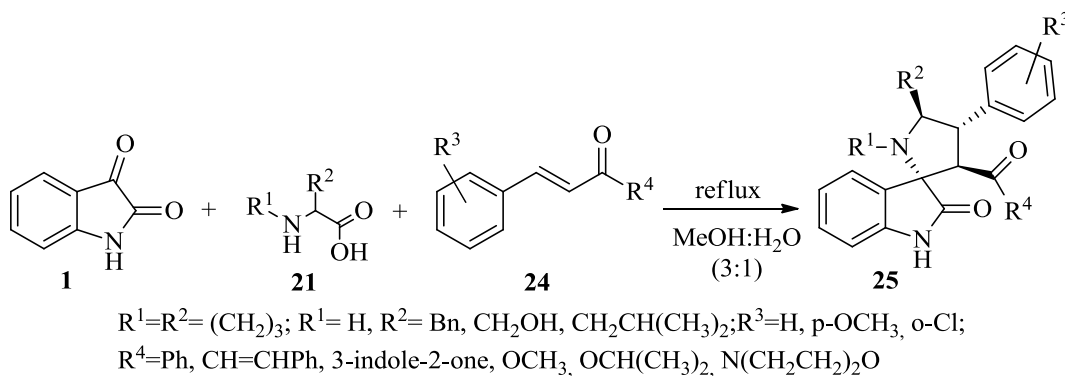
В літературних джерелах представлено чимало даних щодо одержання спіропіролідіноксіндолів за реакцією азометин-ілідів, утворених з ізатинів і α -амінокислот, з α,β -ненасиченими кетонами (халконами). Вперше комбінаторна бібліотека з 26500 спіро[піролідин-2,3'-оксіндолів] **23** була синтезована в групі D. Fokas на основі регіоселективної реакції з ізатинами **1**, N-заміщеними та незаміщеними α -амінокислотами **21** та *транс*-халконами **22** (схема 1.13) [40].

Схема 1.13



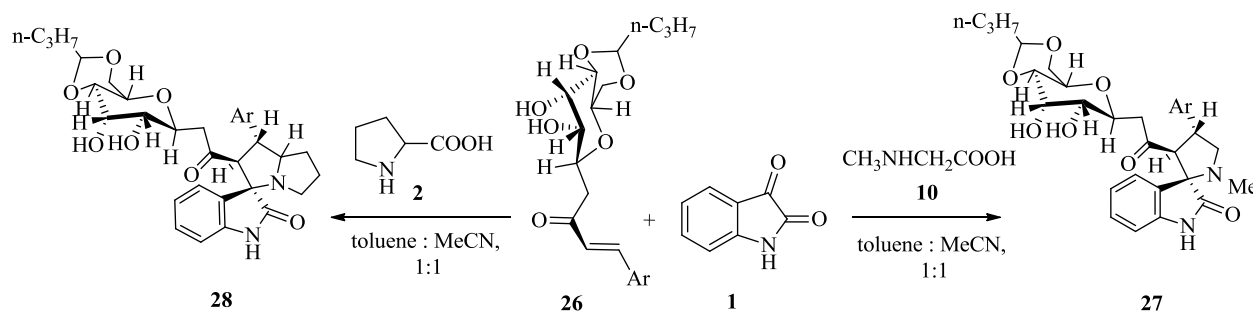
Так, ряд похідних спіро[піролідин-3,2'-оксіндолів] **25** синтезовано циклоконденсацією ізатину **1**, α -амінокислот **21** та (*E*)- β -заміщених стиренів **24** (халконів, естерів та амідів коричної кислоти) (схема 1.14). Біологічні дослідження, проведені G. Chen et al. виявили протипухлинну активність у сполук **6** по відношенню до A549 та P388 клітинних ліній [41].

Схема 1.14



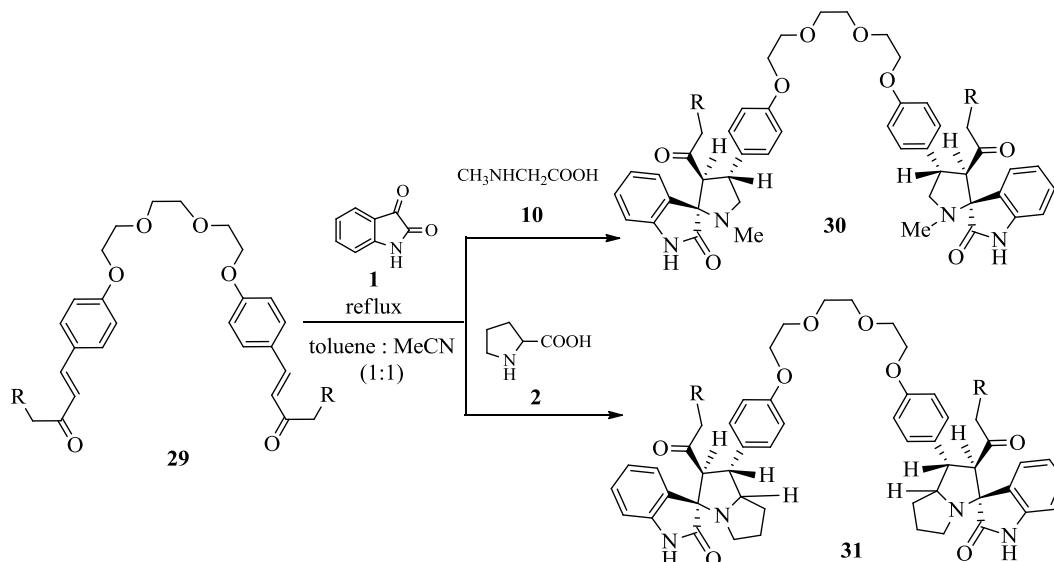
А. Немамаліні et al. презентували ефективний однореакторний синтез нових спірооксіндолопіролізидинів **27** та спіропіролідинів **28** на основі 1,3-ДЦ до α,β -ненасичених кето- β -С-глікозидів **26** (схема 1.15) [42].

Схема 1.15



При використанні азометин-лідів, одержаних з ізатину **1** та саркозину **10** або *L*-проліну **2**, з α,β -ненасиченими- β -С-глікозидилкетонами **29** (R= β -С-глікозидил), синтезовано спіропіролідин- та піролізидиноксіндоли **30** і **31** (схема 1.16) [43].

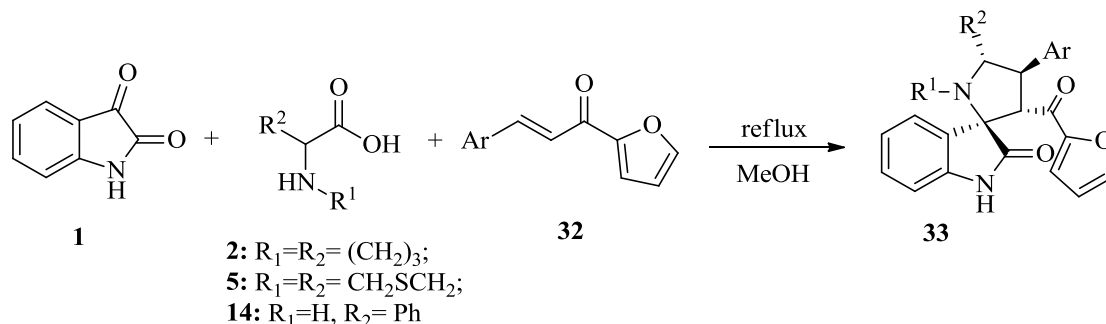
Схема 1.16



Нещодавно Guansheng Wu et al. одержали ряд спірооксіндолопіролідинів, піролізидинів, та піролотіазолів **33** шляхом реогіселективної трикомпонентної реакції між α,β -ненасиченими кетонами з фурильними замісниками **32** та нестабільними азометин-лідами, утвореними *in situ* з ізатину **1** та різноманітних α -амінокислот (*L*-пролін **2**, тіазолідин-4-карбонова кислота **5**, фенілаланін **14**)

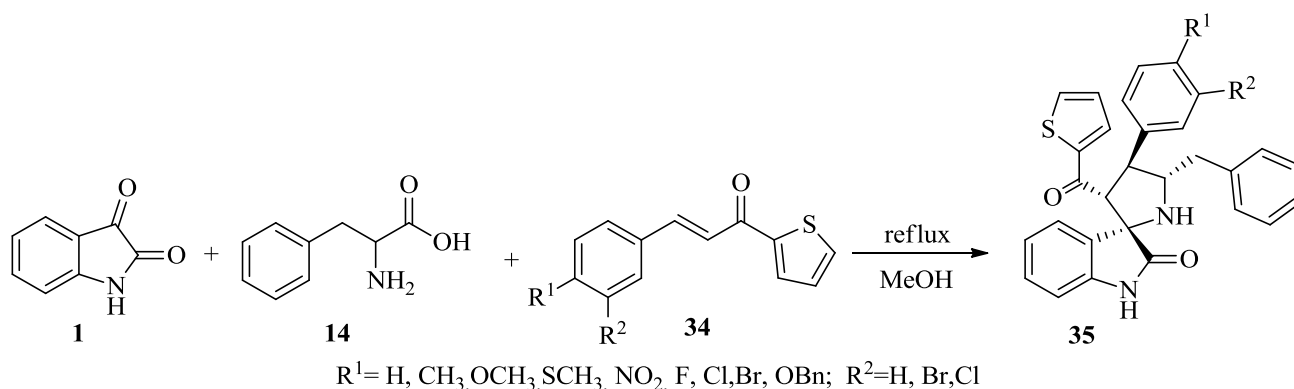
(схема 1.17). Синтезовані сполуки досліджено на предмет виявлення антибактеріальної активності проти широкого спектру патогенів [44].

Схема 1.17

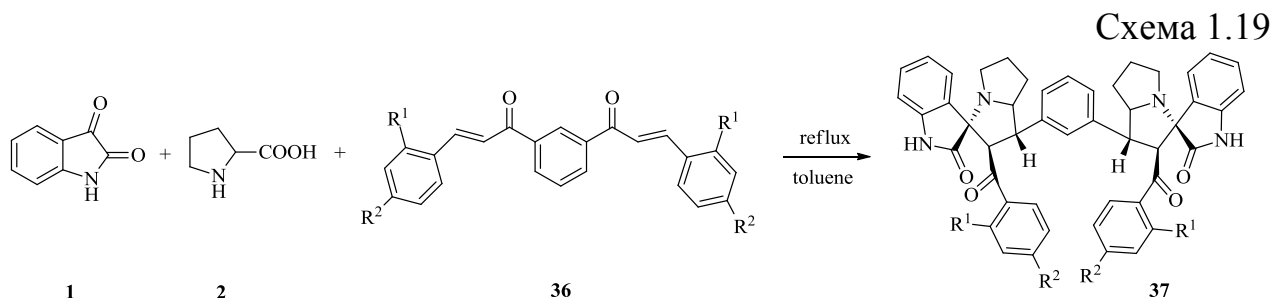


Ще одним прикладом одержання спірооксіндолів з високими виходами є синтез сполук **35** циклопріднанням азометин-ілідів на основі фенілаланіну **14** та ізатину **1** до (*E*)-3-арил-1-(тіофен-2-іл)проп-2-ен-1-онів **34**. Реакція проходить з високою регіо- та стереоселективністю (схема 1.18). Для всіх синтезованих сполук проведено оцінку антимікробної активності проти декількох штамів *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogens*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*. Розташування замісників в арильному циклі значно впливає на антимікробну активність у ряду $n\text{-F} > n\text{-Br} > m\text{-Br} > n\text{-Cl} > m\text{-Cl}$ похідних **35** [45].

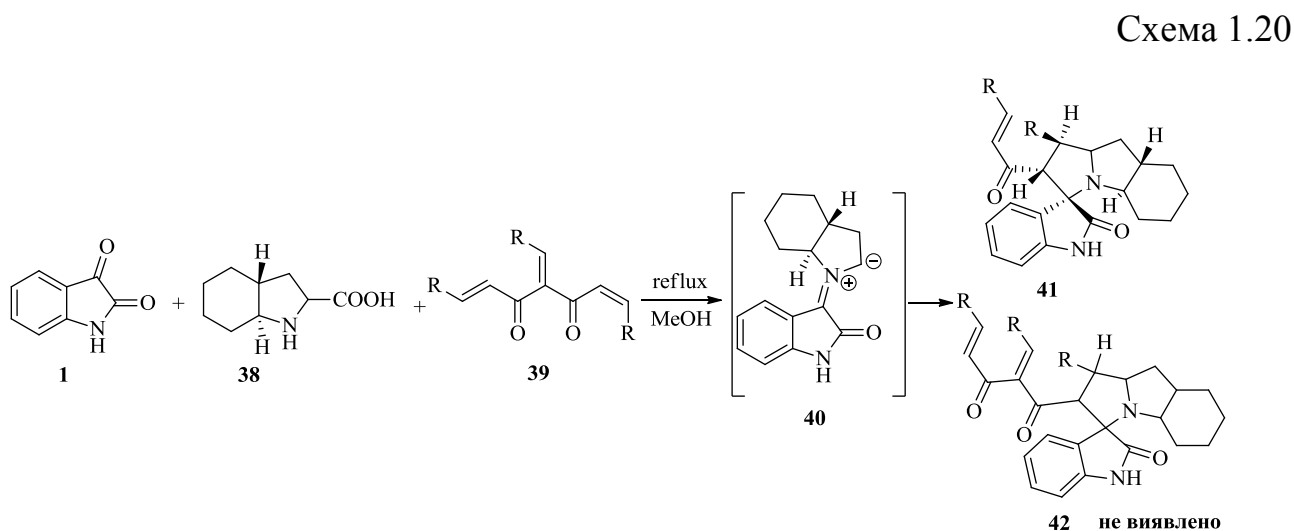
Схема 1.18



Бісхалкони **36** також успішно використані у синтезі спірооксіндолпіролізидинів **37** при взаємодії з ізатином **1** та проліном **2**. Синтезовані сполуки досліджені на наявність антибактеріальних властивостей та виявили задовільні результати по відношенню до окремих видів мікроорганізмів (схема 1.19) [46].

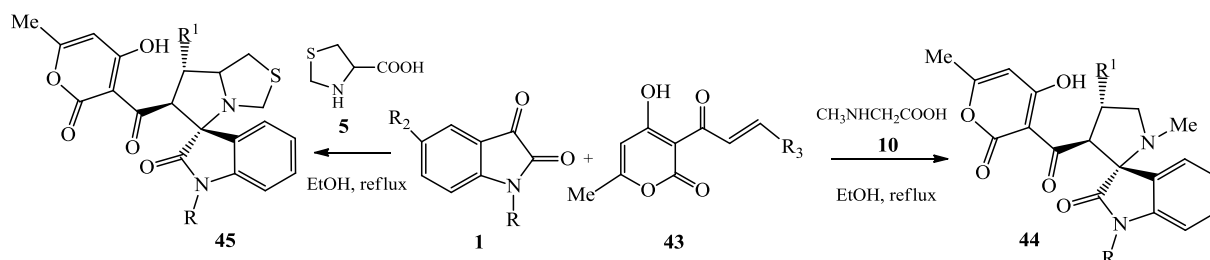


R. Murugan et al. повідомили про можливість застосування окстагідро-1*H*-індол-2-карбонової кислоти **38** у реакції приєднання до ізатинів **1** та подальшою циклізацією з похідними триариліденацетилацетону **39**, яка характеризується високою регіо- та стереоселективністю і приводить до циклоадуктів **41**. Сполук альтернативної будови **42** не було виявлено (схема 1.20) [47]. Імовірно, саме *anti*-ілід **40** бере участь в утворенні перехідного стану. Стеричне відштовхування між карбонільними групами в циклах карбонільного та амінного компонентів конденсації не дає можливості утворення *syn*-іліду. Циклізація іліду **40** з диполярфілом **39** супроводжувалась відщепленням залишку коричної кислоти.



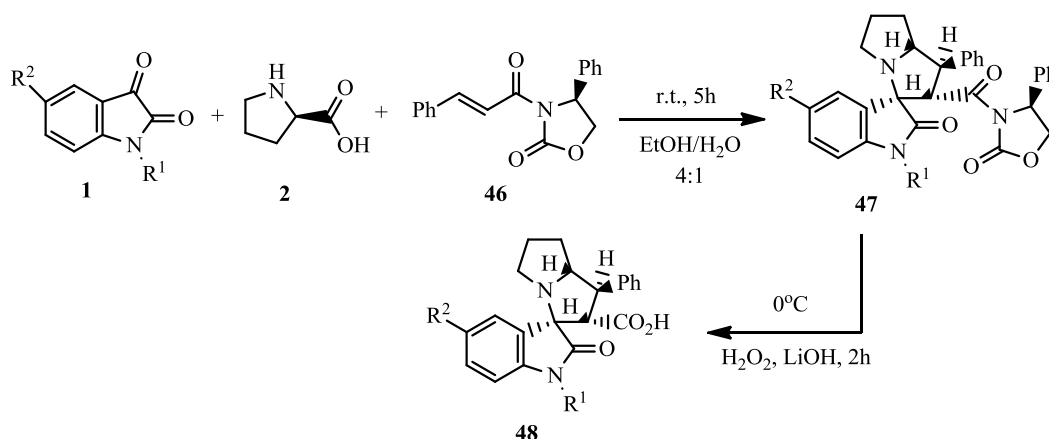
Реакції 4-гідрокси-6-метил-3-((*E*)-3-фенілакрилоїл)-2*H*-піран-2-онів **43** з ізатинами **1**, саркозином **10** або тіазолідин-4-карбоною килотою **5** регіоселективні і завершуються формуванням спіропіролідинової **44** або спіротіапіролізидинової систем **45**, відповідно (схема 1.21) [48].

Схема 1.21



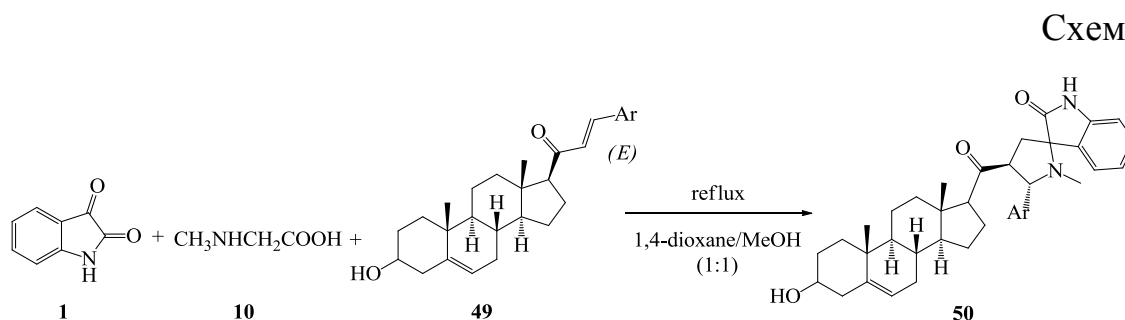
М. J. Taghizadeh et al. синтезували бібліотеку нових хіральних спірооксіндолопіролізидинів **47** реакцією 1,3-ДЦ похідних ізатину **1**, (*L*)-проліну **2** та хіального цінамоїлоксазолідинону **46** з високими виходами. Подальше окиснення і відщеплення хіального фрагмента від циклоадуктів **47** привело до утворення сполук **48** (схема 1.22) [49].

Схема 1.22

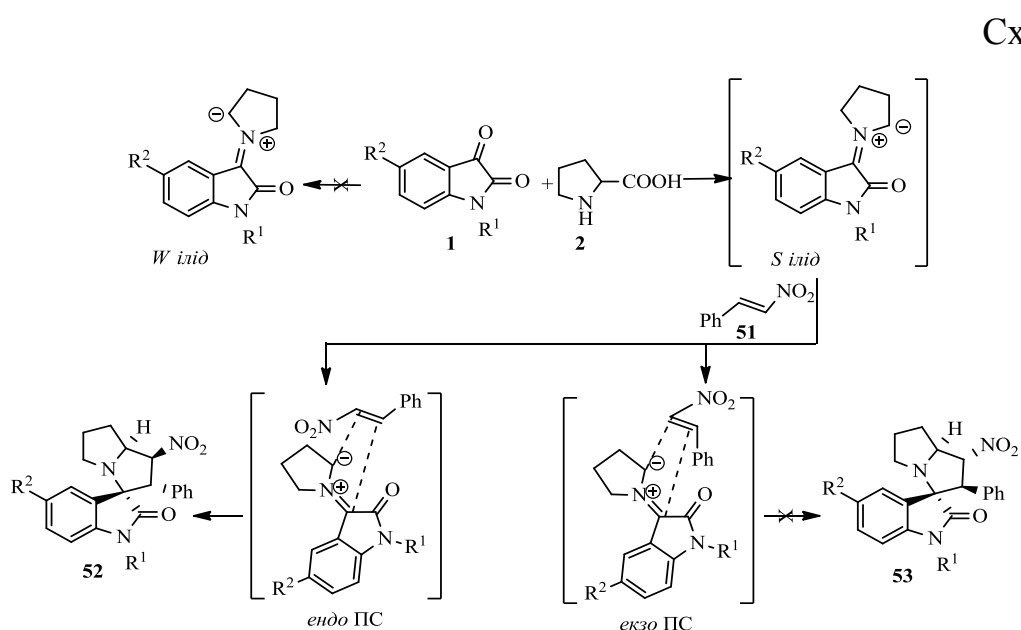


Відомо декілька прикладів застосування стероїдних диполярфілів в синтезі спірооксіндолів [50]. Ряд нових стероїдних спіропіролідиноксіндолів **50** одержано за участю похідних прегненолону **49**, ізатину **1** та саркозину **10** (схема 1.23). Біологічні дослідження показали, що сполуки **50** демонструють

помірну цитостатичну активність по відношенню до окремих клітинних ліній [51].

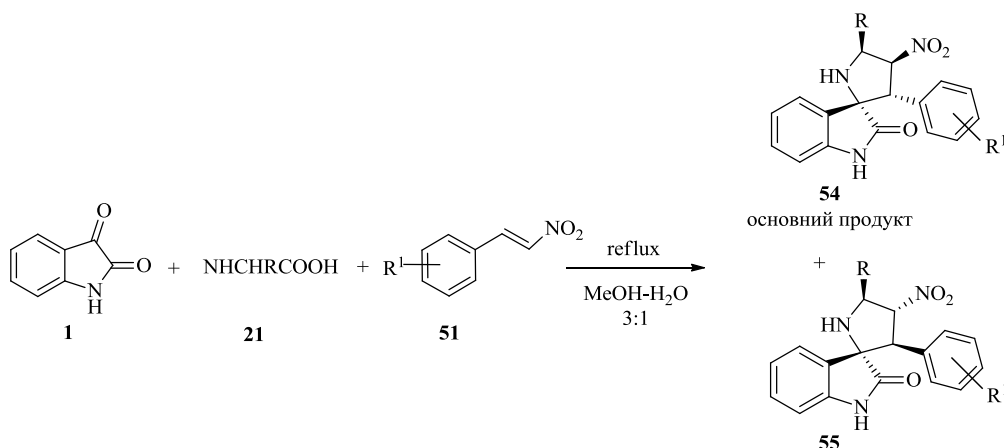


Прикладом підтвердження впливу стеричних чинників на стереохімію циклоадуктів є відомі роботи Y. Sarrafi et al., в яких повідомляється про синтез спіронітропіролізинів **52** при циклоконденсації ізатинів **1**, проліну **2** та (*E*)- β -фенілнітроолефінів **51** (схема 1.24). Теоретичний аналіз всіх можливих регіо- та стереоселективних шляхів утворення циклоадуктів **52** показав, що іліди з *S*-формою беруть участь у реакції циклоприєднання через *ендо*-перехідний стан (шлях Б). Це виключає утворення *екзо*-циклоадукту **53** [52]. Подальші дослідження засвідчили, що на циклоконденсацію ізатину **1**, *L*-проліну **2** та (*E*)- β -фенілнітроолефінів **51** мали вплив розчинник та температура, а також співвідношення реагентів [53].



Втім група авторів на чолі з Chen G. показали, що при використанні ніт-роолефінів **51** у реакції з ізатином **1** та ациклічними α -амінокислотами **21**, в усіх випадках утворюються суміші регіоізомерів **54** і **55** (схема 1.25) [54].

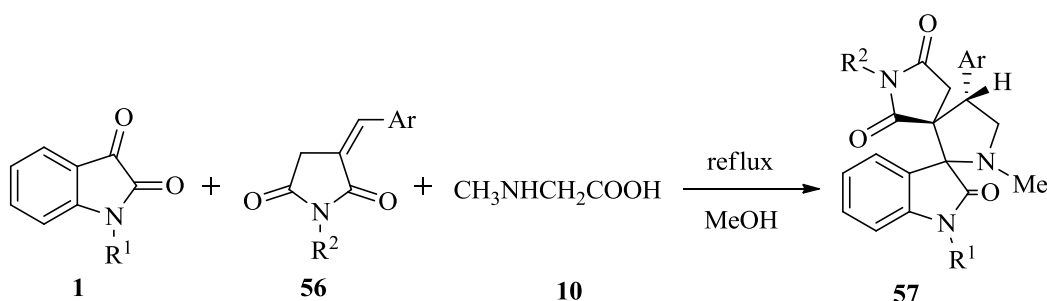
Схема 1.25



1.1.2.4. Несиметричні диполярфіли з екзоциклічним подвійним зв'язком у синтезі спірооксіндолів

Перетворення N-малеїнімідів **8** на 3-бензиліден-1-алкіл-піролідин-2,5-діони **56** дало можливість синтезувати серію диспіропіролідинів **57** через 1,3-диполярне циклоприєднання азометин-ілідів на основі саркозину **10** та ізатинів **1** (схема 1.26) [55].

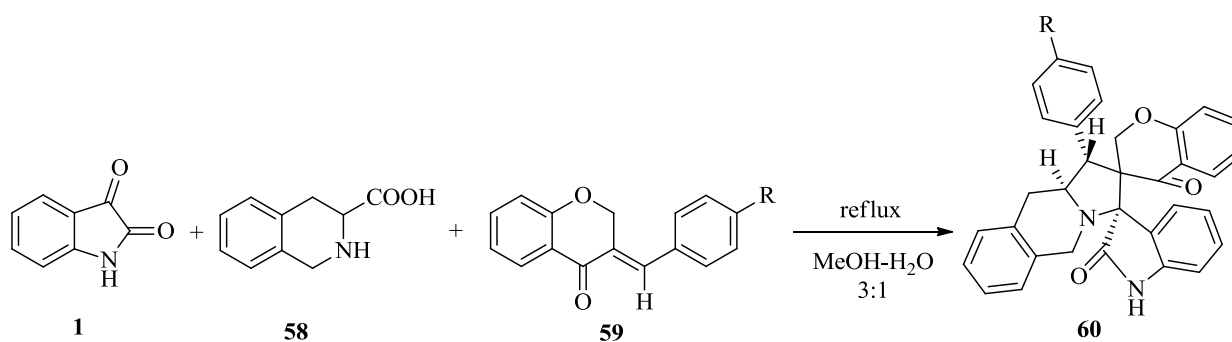
Схема 1.26



Диспірогетероциклічні сполуки **60** синтезовано при 1,3-ДЦ азометин-ілідів, утворених з ізатину **1** та тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти **58**, до

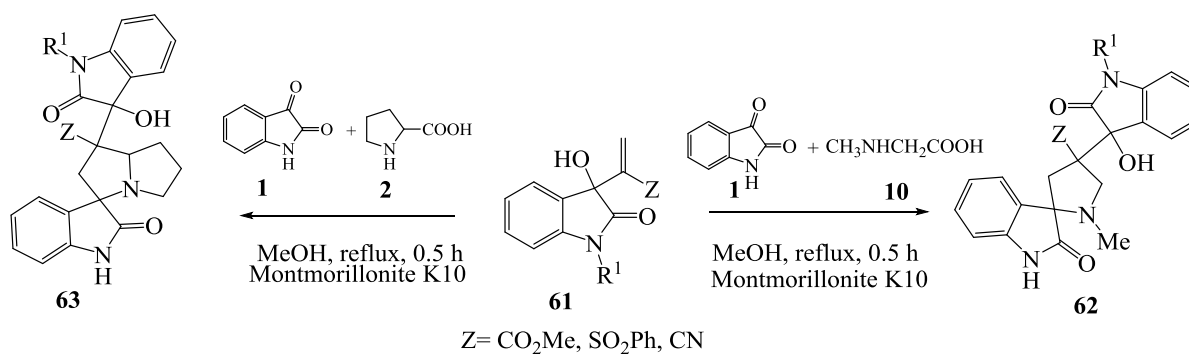
різноманітних диполярфілів **59**, що містили екзоциклічний подвійний зв'язок. Регіонаправленість формування структур **60** та їх стереохімію встановлено за допомогою РСД та спектральних досліджень (схема 1.27) [56].

Схема 1.27



Серію високофункціоналізованих 3-спіропіролідинів **62** і 3-спіропіролізидинів **63** синтезовано з високими виходами шляхом використання адуктів Бейліса-Хілмана **61** як диполярфілів (схема 1.28) [57].

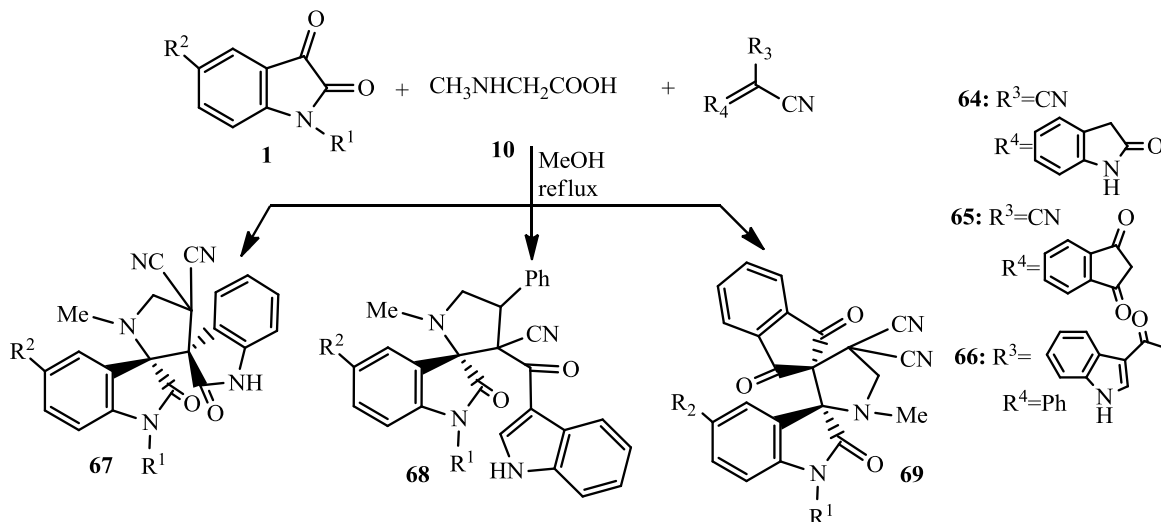
Схема 1.28



Різноманітні адукти Кньюенагеля також успішно застосовані у реакціях 1,3-ДЦ до азометин-лідів. Так, спіро- та диспіропіролідиноксіндоли **67-69** синтезовані за участю ізатиліден малонітрилу **64**, 2-(1*H*-індол-3-карбоніл)-3-фенілакрлонітрилу **65** та 2-(1,3-діоксоіндан-2-іліден)-малонітрилу **66**, відповідно (схема 1.29) [58]. Утворення *ендо*-регіоізомерів **67-69** виявилось

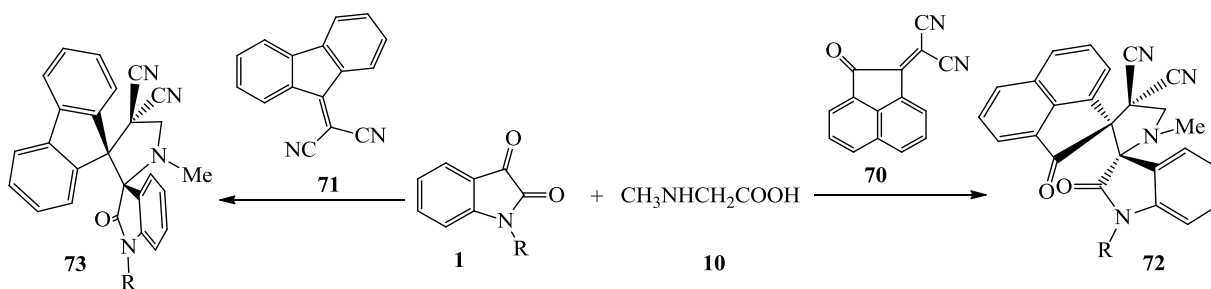
більш сприятливим за рахунок вторинної орбітальної взаємодії, яка унеможливила *екзо*-перехідний стан.

Схема 1.29



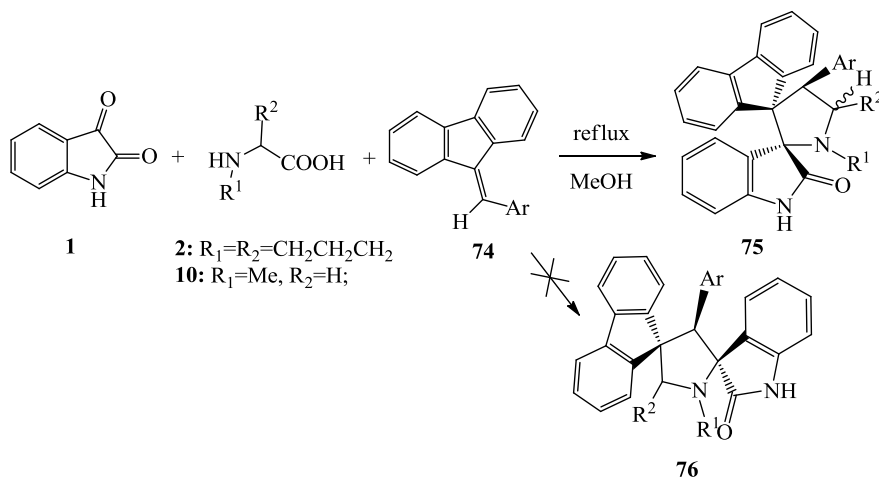
У синтезі нових диспірогетероциклів **72** та **73** вперше застосовані як диполярофіли 2-оксо-(2*H*)-аценафтилен-1-іліден-малонодинітрил **70** та 2-флуорен-9-іліден-малонодинітрил **71**, відповідно (схема 1.30) [59].

Схема 1.30



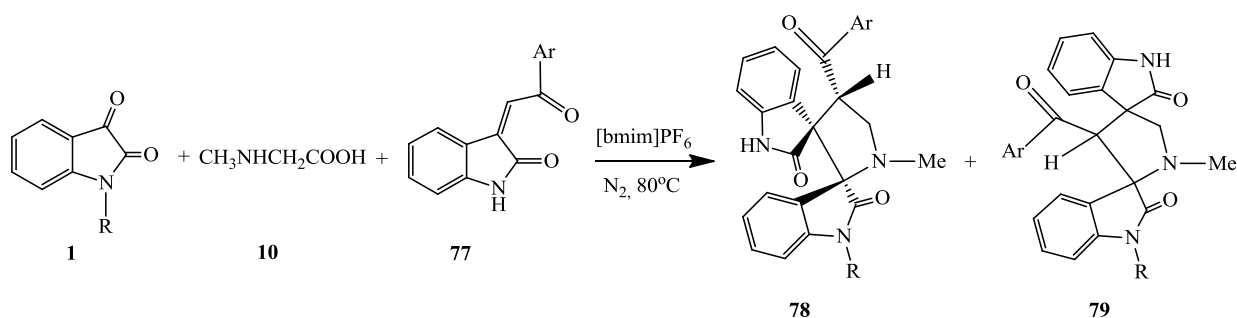
9-Іліденові похідні флуоренону **74** використані в регіоселективному синтезі нових диспіро[піроло/піролізидинових] циклічних систем **75** при циклоприєднанні до азометин-ілідів, утворених з саркозину **10**/*L*-проліну **2** та ізатину **1** (схема 1.31) [60]. Регіоізомерів будови **76** в реакції не виявлено.

Схема 1.31



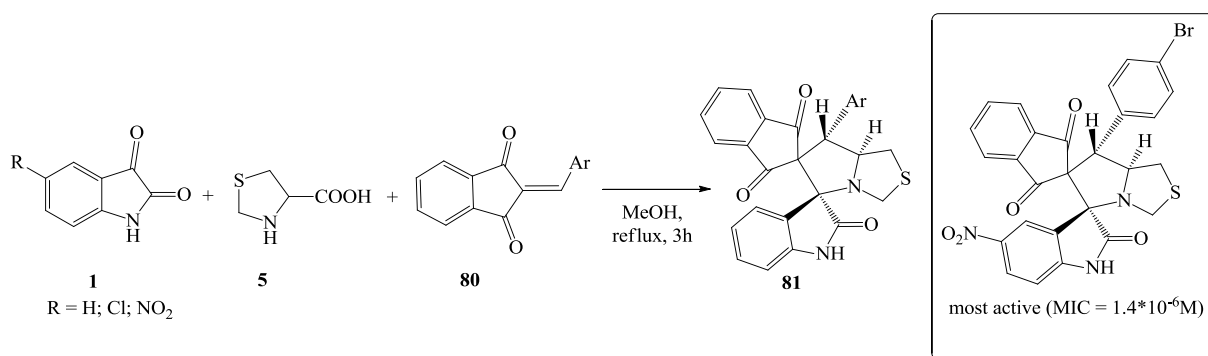
Диспіросистеми **78**, **79** утворюються у трикомпонентних реакціях за участю 3-ароїлметилениндол-2-онів **77** як диполярфілів [61]. Нещодавно синтез нових диспіропіролідин-бісоксіндолів **78** здійснено шляхом 1,3-ДЦ при перемішуванні реакційної суміші в атмосфері азоту при 80 °С в присутності іонної рідини (схема 1.31) [62]. Вторинна орбітальна взаємодія карбонільної групи диполярфілу **77** з азометин-лідом впливає на регіоселективність циклоприєднання. Таким чином, тільки один регіоізомер **78** був зафіксований в цій реакції.

Схема 1.31



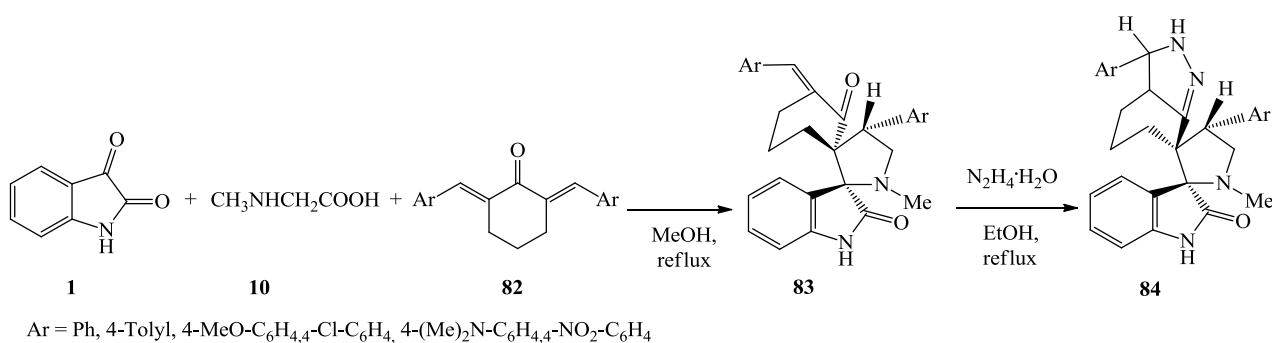
Продукти циклоприєднання **81** 2-арилметиліден-1,3-індандіонів **80** до нестабілізованих ілідів, утворених *in situ* з ізатинів **1** та 1,3-тіазолін-4-карбонової кислоти **5** виявили антибактеріальну активність у концентраціях 1.4–55.2 μM (у порівнянні з такими протитуберкульозними препаратами, як етамбутол, ципрофлоксацин, ріфампіцин та ізоніазид) (схема 1.32). [63].

Схема 1.32



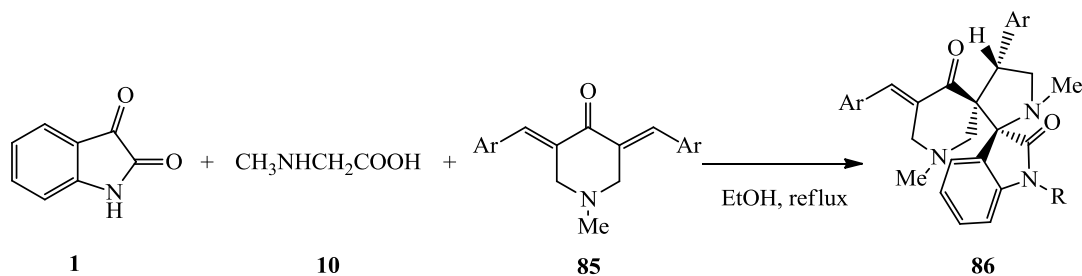
2,6-Біс(арилметиліден)циклогексанони **82** представляють інтерес в синтезі похідних спірооксіндолів [64]. Так, їх 1,3-ДЦ до азометин-ілідів на основі ізатину **1** та саркозину **10** є регіоселективним і завершується утворенням лише спіро[піролідин-3,2'-оксіндолів] **83** без присутності інших регіоізомерів (схема 1.33). Подальша взаємодія синтезованих сполук з гідразин гідратом веде до піразольних спіропохідних **84** [20].

Схема 1.33



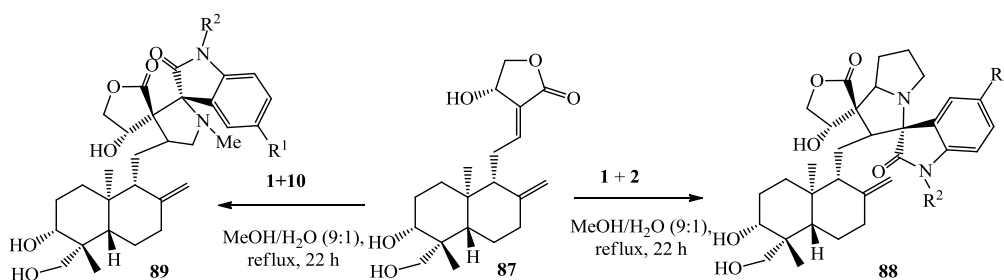
Схожі результати були отримані А. Girgis, коли 3,5-біс(арилметиліден)-1-метил-4-піперидони **85** регіоселективно вступали у взаємодію з азометин-ілідами, утвореними *in situ* з ізатинів **1** та саркозину **10** (схема 1.34). Каскадний процес завершувався формуванням диспіро[3*H*-індол-3,2'-піролідин-3,3-піперидин]-2(1*H*),4'-діонів **86** (13 сполук) [65]. Окремі представники речовин цього ряду виявили помірну антипроліферативну активність щодо більшості досліджених ліній пухлинних клітин людини.

Схема 1.34



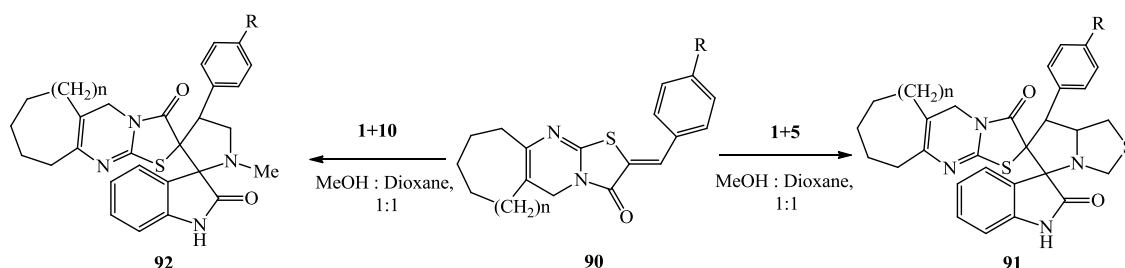
A. Nazra et al. представили синтез нових диспіросполук **88** та **89** шляхом 1,3-ДЦ азометин-ілідів на основі похідних ізатинів **1** та α -амінокислот (саркозин **10** або *L*-пролін **2**) до спряженого подвійного зв'язку природного лактону андрографоліду **87** (основний компонент *Andrographis paniculata*) (схема 1.35) [66].

Схема 1.35



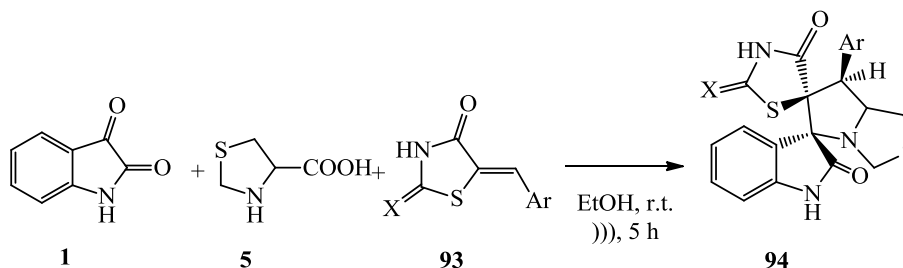
При взаємодії ілідів, утворених з ізатину **1** та саркозину **10** або *L*-тіазолідин-4-карбонової кислоти **5**, з ариліденоктагідро/декагідро циклоалка[*d*]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-онами **90** одержано серію нових диспірополіциклічних гетероциклів **91** та **92** (схема 1.36) [67].

Схема 1.36



В декількох дослідженнях як диполярофіли також були використані 5-ариліден-1,3-тіазолідин-2,4-діони **93** [68, 69]. Нещодавно похідні диспірооксіндолцикло[піроло[1,2-с]тіазол-6,5'-тіазолідину] **94** синтезовані регіоселективною взаємодією ізатину **1**, тіазолідин-4-карбонової кислоти **5** та 5-бензиліден-2-тіо-оксотіазолідин-4-ону **93** (схема 1.37) [70].

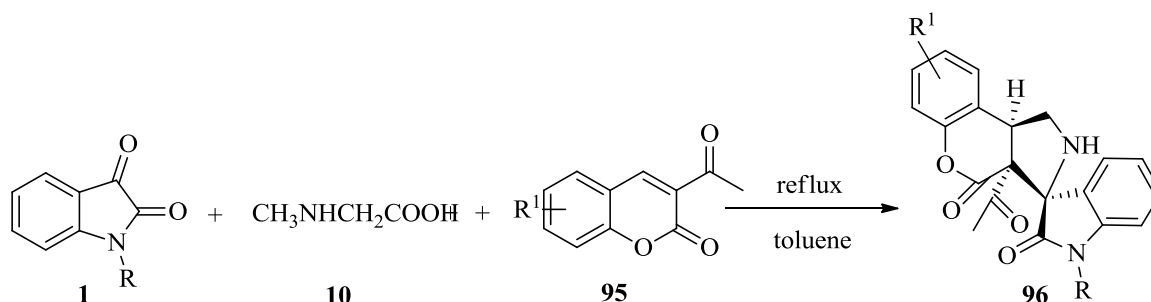
Схема 1.37



1.1.2.5. Несиметричні диполярофіли з ендочиклічним подвійним зв'язком у синтезі спірооксіндолів

Циклічними аналогами α,β -ненасичених кетонів виступають 3-ацетил-2*H*-хромен-2-они **95** у синтезі хромено[3,4-с]спіропіролідінооксіндолів **96** при взаємодії з ізатинами **1** та саркозином **10** (схема 1.38) [71].

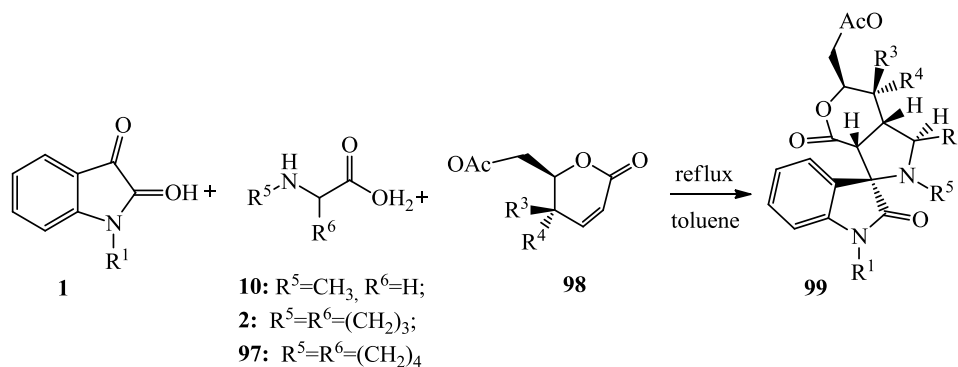
Схема 1.38



Синтез піролідинілспірооксіндолів **99**, конденсованих з лактоном моносахариду (схема 1.39), здійснено за допомогою однореакторної реакції 1,3-диполярного циклопрієднання α,β -ненасиченого лактону **98**, ізатинів **1** та вторинних

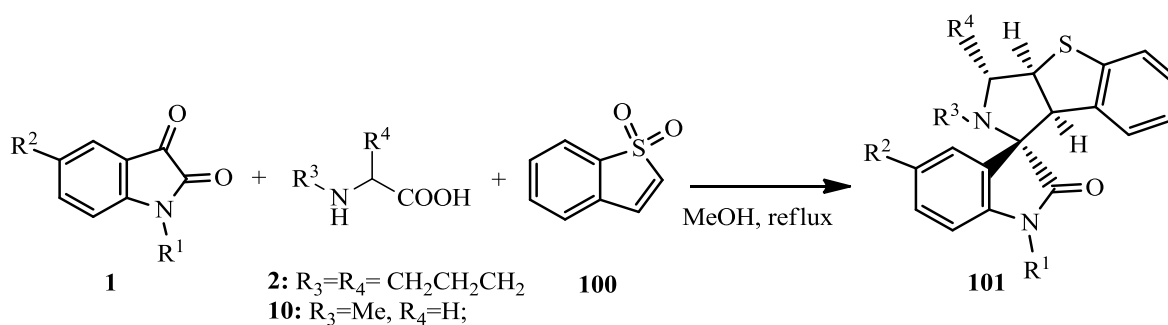
α -амінокислот (саркозин **10**/*L*-пролін **2**/піперидин-2-карбонова кислота **97**). Циклоприєднання пройшло з високою регіо- та діастереоселективністю [72].

Схема 1.39



Спірооксіндоли **101**, що містять фрагменти три- і тетрациклічних конденсованих піролобензо[*b*]тіофен-1,1-діоксидів синтезовані з високими виходами з використанням бензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду **100** як диполярофілу в трикомпонентній реакції с заміщеними ізатинами **1** і саркозином **10** або *L*-проліном **2** (схема 1.40) [73].

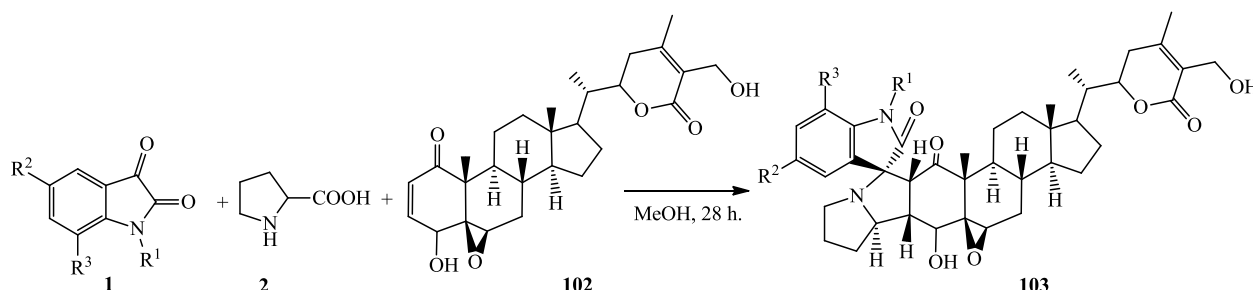
Схема 1.40



Одне з досліджень присвячене синтезу спіропіролізидиноксіндольних адуктів **103** на основі вітаферину-А **102**. У трикомпонентній конденсації з цього багатофункціонального стероїдного лактону, що містить фрагмент ергостану синтезовано 10 сполук. Реакція відзначається високою хемо-, регіо- та стереоселективністю і приводить до *cis*-конденсованих продуктів з β -орієнтованим атомом Гідрогену (схема 1.41). Дослідження антипроліферативної активності окремих представників циклоадуктів **103** на шістьох лініях ракових клітин (СНО,

HerG2, HeLa, HEK 293, MDCK-II, та Caco-2) засвідчило доцільність їх подальшого вивчення в якості потенційних протипухлинних агентів [74].

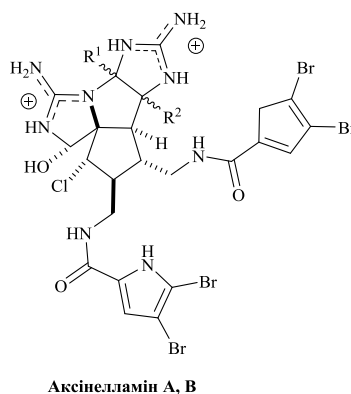
Схема 1.41



1.2. Методи синтезу піроло[1,2-с]імідазольних систем

Піроло[1,2-с]імідазольна система представлена в природі групою алкалоїдів, вилучених з морських губок (схема 1.42). Наведені структури відрізняються своєю значною структурною різноманітністю та високою біологічною активністю. Їх багатофункціональність привертає увагу, зокрема у зв'язку із з'ясуванням реакційної здатності та вивченням біосинтетичних шляхів формування таких систем [75, 76].

Схема 1.42

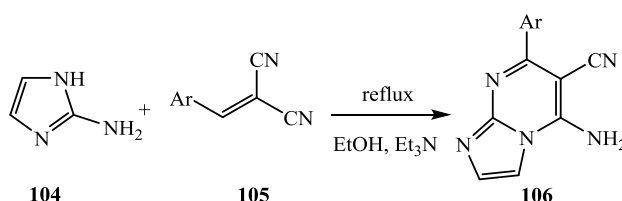


Незважаючи на те, що можна виділити достатньо матеріалу з природних джерел для початкових біологічних тестувань, проблема постачання великих

кількостей цих речовин має бути вирішена шляхом пошуку оптимальних способів їх синтезу [77-79].

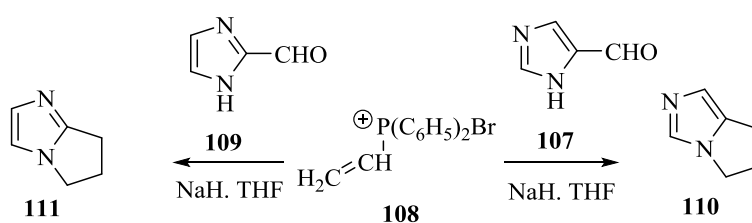
На відміну від похідних піролу, 2-аміноімідазол є набагато менш вивченою сполукою. Більшість відомостей щодо реакційної здатності 2-аміноімідазолу одержано разом із синтезом піролоімідазольних алкалоїдів [80-83]. Продуктами конденсації 2-аміноімідазолу **104** з адуктами Кньюенагеля **105** є похідні імідазо[1,2-*a*]піримідинів **106** (схема 1.43) [84, 85].

Схема 1.43



5H-Піроло[1,2-*c*]імідазольні **110** та *5H*-піроло[1,2-*a*]імідазольні **111** системи довгий час залишались майже невивченими, і лише їх насичені похідні були описані в літературних джерелах [86]. Метод синтезу *5H*-піроло[1,2-*c*]імідазолу **110** та *5H*-піроло[1,2-*a*]імідазолу **111** базується на взаємодії імідазол-4-альдегіду **107** та імідазол-2-альдегіду **109**, відповідно, з вінілтрифенілфосфоній бромідом **108** в присутності натрій гідриду у тетрагідрофурані (схема 1.44). Такий метод відзначається доволі низькими виходами цільових піролоімідазольних похідних.

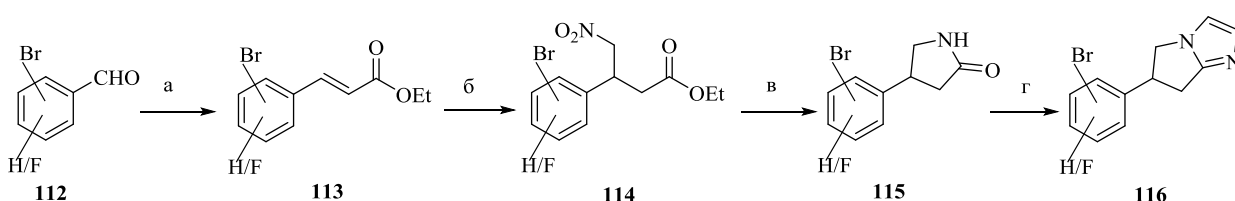
Схема 1.44



Описані послідовні способи одержання піролоімідазольних систем [87, 88]. В недавній роботі цільові піроло[1,2-*a*]імідазоли **116** синтезували виходячи

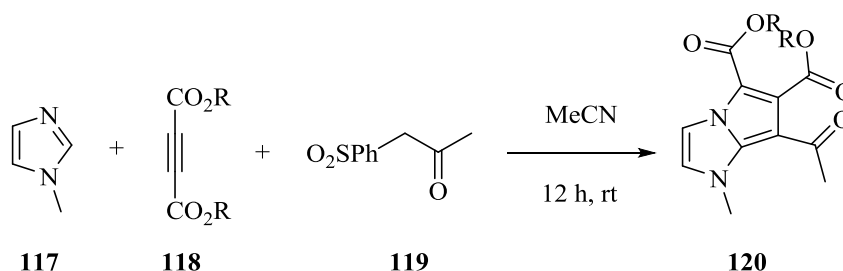
з комерційно доступного бромобензальдегіду **112**. За реакцією Віттіга з нього утворюється естер коричної кислоти **113**. Одночасне додавання нітрометану та відновлення нітрогрупи до аміну за допомогою SnCl_2 і подальшою циклізацією дає лактам **115**. Лактам перетворюють на сполуку **116** з використанням реагенту Мейервейна (триметилтетрафторборат), який у свою чергу був заміщений на аміноетилдіетилацеталь і циклізований в кислотних умовах з високими виходами (схема 1.45) [89].

Схема 1.45



Як приклад використання багатокомпонентної реакції у синтезі похідних піроло[1,2-*a*]імідазолів **120** слід навести роботу А. Mirzaei, який повідомив про використання *N*-метилімідазолу **117**, що плавно реагує з діалкілацетилендикарбонілатами **118** в присутності фенілсульфонілацетону **119** із задовільним виходом (схема 1.46) [90].

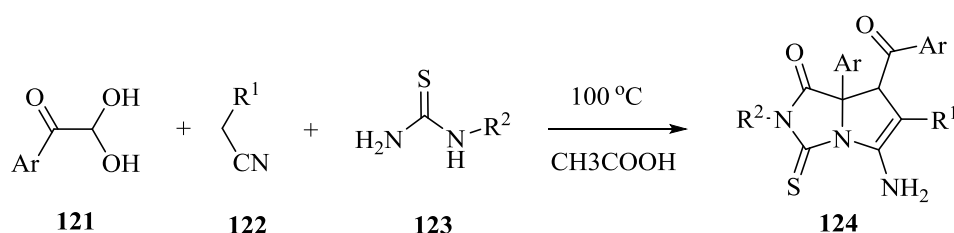
Схема 1.46



Похідні тетрагідро-1*H*-піроло[1,2-*c*]імідазолу мають широке застосування в медичній хімії та агрохімії [91-94]. Проте дотепер відомо небагато прикладів їх синтезу, заснованих на побудові піролідинового циклу з вихідних субстратів імідазолідин-2,4-діону або 2-оксоімідазолідин-4-ону [95].

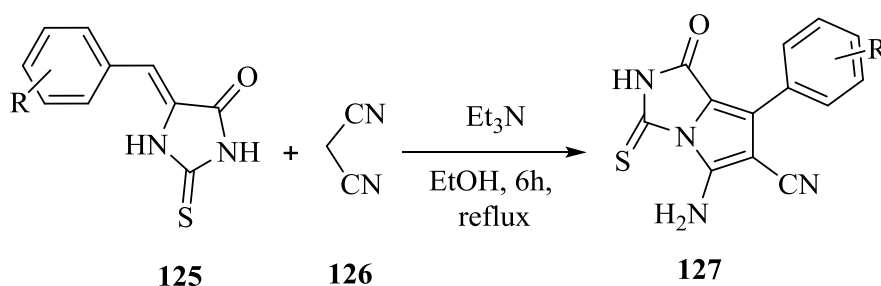
Нещодавно Q. Cai et al. повідомили про високоефективний хемоселективний синтез багатofункціональних похідних тетрагідро-1*H*-піроло[1,2-*c*]імідазолу **124** у трикомпонентній конденсації арилгідантолей **121**, нітрилів **122** та тіосечовин **123** (схема 1.47). Серія контрольних експериментів показала, що реакція проходила через конвергентну інтеграцію двох доміно-послідовностей. Ця синтетична стратегія є перспективною для синтезу різноманітних аналогів природних алкалоїдів [96].

Схема 1.47



Найбільш відомими субстратами в побудові піроло[1,2-*c*]імідазолів є похідні тіогідантоїну, зокрема, 5-ариліліден-2-тіогідантоїни **125**. Однак в двох схожих публікаціях виходи продуктів **127** в реакції з малондинітрилом **126** суттєво відрізняються (схема 1.48). У роботі Mahfouz A. Abdelaziz піроло[1,2-*c*]імідазоли **127** одержані з високими виходами, втім у публікації, що вийшла пізніше, виходи кінцевих продуктів слідові [97, 98].

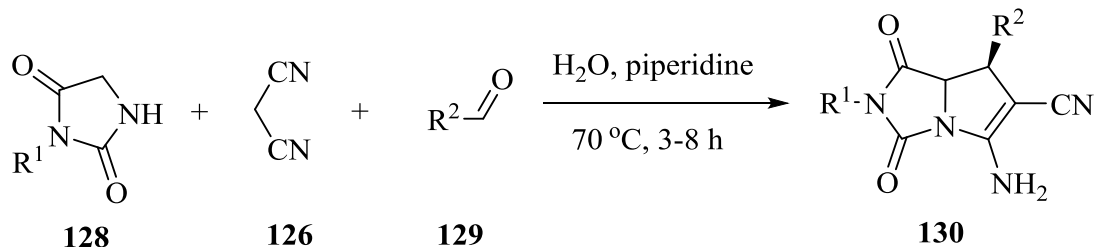
Схема 1.48



2-Аза-аналоги піролізидинових алкалоїдів **130** з двома сусідніми стереоцентрами одержані з високою регіо-, хемо- та діастереоселективністю шляхом інноваційної трикомпонентної реакції між похідними гідантоїну **128**, малон-

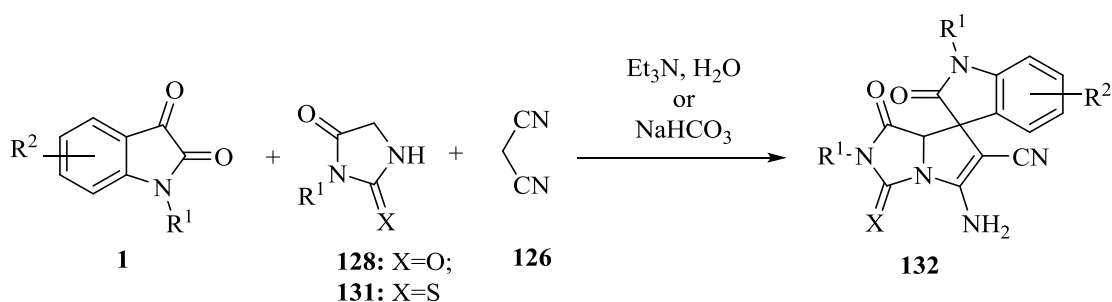
нітрилом **126** та ароматичними альдегідами **129** у воді в присутності піперидину (схема 1.49) [99].

Схема 1.49



Як карбонільний компонент успішно використано ізатин **1** у роботі S. Karamthulla et al. в реакції з гідантоїном **128**/2-тіогідантоїном **131** і малононітрилом **126** у воді у присутності Et_3N [100]. Пізніше у такий же спосіб спіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбонітрили **132** одержано групою авторів Tianhua Shen et al. у присутності NaHCO_3 як каталізатора у воді (схема 1.50). Цільові сполуки **132** досліджено на предмет пригнічення активності фосфатаз. Цей метод забезпечує ефективний шлях до привілейованих похідних спірооксіндолу, сполучених з піролізидиновим фрагментом, з легкодоступних вихідних реагентів [101].

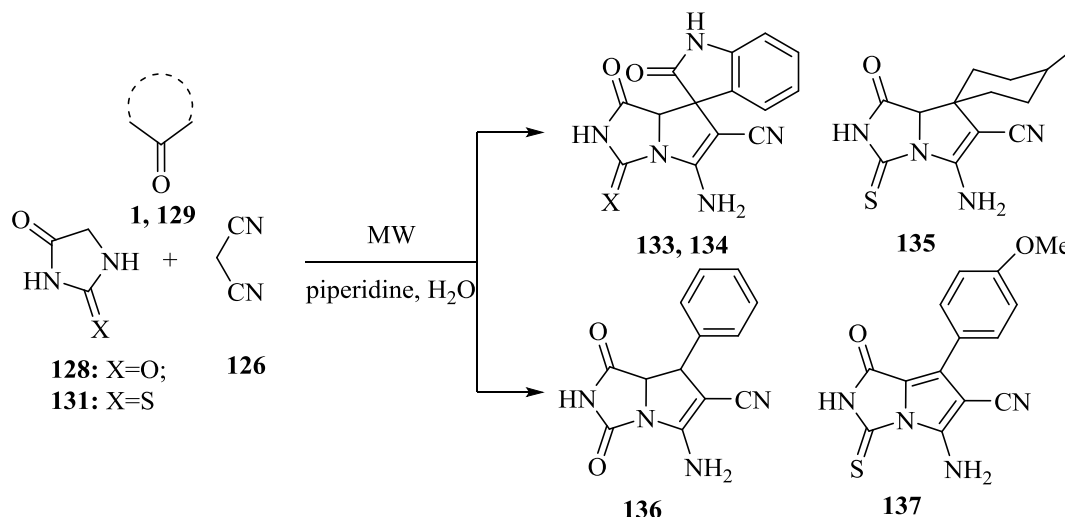
Схема 1.50



Нещодавно В. Rajarathinam et al. розширили ряд використаних карбонільних компонентів та похідних гідантоїну **126** та тіогідантоїну **127** і синтезували серію 2-азаналогів піролізидинів та спірооксіндол-2-азапіролідинів

129-133 в реакціях з малондинітрилом **124** у присутності піперидину у воді за кімнатної температури при мікрохвильовому опроміненні (схема 1.51) [102].

Схема 1.51



Висновки до розділу 1

Аналіз літературних джерел показав, що найбільш вивченими способом синтезу спіросполучених похідних піролу є реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометин-ілідів, що утворюються *in situ* з ізатинів та різноманітних α -амінокислот, до диполярфілів, які містять активований подвійний зв'язок. Однак питання регіоселективності циклоприєднання (у випадку несиметричних диполярфілів) та стереоселективності таких процесів (особливо при використанні ациклічних α -амінокислот) недостатньо висвітлені. В той же час, залучення нових диполярфілів до побудови спіросполучених похідних піролу здатне забезпечити певне розмаїття оригінальних об'єктів для фармакологічних випробувань, а також сприятиме з'ясуванню питань стерехімії та регіоспрямованості у процесах циклоприєднання. До того ж, вивчення хімічних властивостей вперше синтезованих речовин розширить відомості щодо реакційної здатності спіросполук. В літературі обмаль даних стосовно методів побудови конденсованих піроло[1,2-*c*]імідазольних систем із спірофрагментами у структурі. А ті, що існують, засновані на використанні похідних гідантоїну в реакціях з СН-кислотами. Отже, похідні 2-аміноімідазолу також можуть бути

використані в багатокомпонентних реакціях з СН-кислотами для одержання піроло[1,2-*c*]імідазолів та спіроіндолініпіроло[1,2-*c*]імідазолів.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 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

2.1 Трикомпонентні конденсації ізатинів, ациклічних α -амінокислот та 1-арил-1*H*-пірол-2,5-діонів

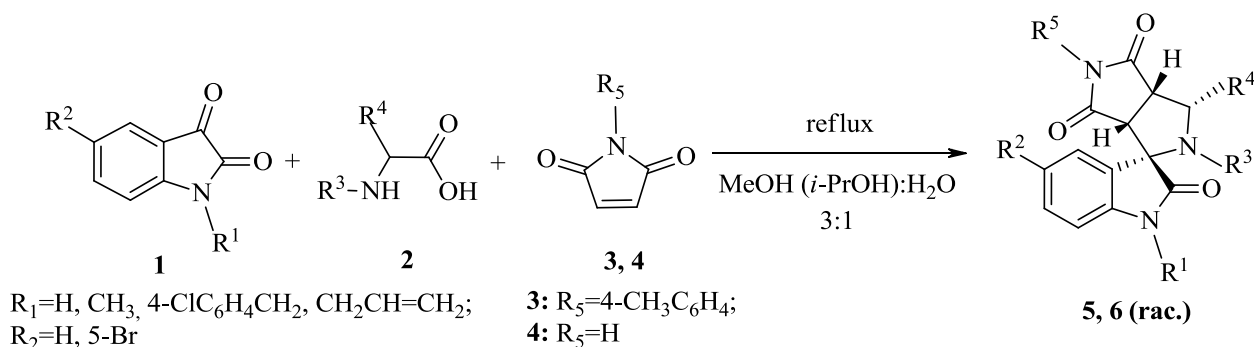
З аналізу літературних джерел, наведеного у першому розділі випливає, що одним з найпоширеніших способів побудови конденсованих і одночасно спіропоеднаних гетероциклічних систем за участю пірольних складових є трикомпонентні конденсації ізатинів з похідними α -амінокислот та N-заміщеними 1*H*-пірол-2,5-діонами (N-заміщеними малеїнімідами) [103]. Доступність зазначених компонентів, їх розмаїття та простота проведення реакції забезпечили широкий пул описаних дотепер спіро[індол-3,2'-піролідин]-2-онів, які є об'єктами постійної уваги з боку онкофармакології [104-106]. Втім інтерес до нових будівельних блоків, зокрема, до не описаних раніше у подібних реакціях ациклічних амінокислот і пов'язаними з їх використанням проблемами стереоселективності циклоприєднання, не вщухає. До того ж, практично невивченими є хімічні властивості спіро[індол-3,2'-піролідин]-2-онів [20, 21]. Виходячи з цього, ми поставили собі за мету встановити стереонаправленість циклоприєднання симетричних диполярфілів (малеїнімідів) до азометин-ілідів, які утворюються з ізатину та недосліджених раніше ациклічних α -амінокислот, а також вивчити перетворення синтезованих спіропіролідиноксіндолів в реакціях, притаманних вторинним амінам.

Кип'ятінням ізатинів **1**, α -амінокислот **2** та малеїнімідів **3**, **4** у середовищі метанол (2-пропанол):вода (3:1) одержано спіропіролідиноксіндоли **5**, **6** (схема 2.1) з виходами 41-90 %.¹ Синтез сполук **6y**, **6z** за участю цистеїну з-за швидкої

¹ У розділі 2 і далі використовується нумерація сполук, незалежна від такої в огляді даних літератури.

деструкції амінокислоти та інтенсивного смолоутворення, проведено у середовищі метанол:вода (10:1) [107-110].

Схема 2.1



1, 2, 3, 5a-y ($R^5 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)

a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H};$ **b:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_3;$ **5c:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{PhCH}_2;$ **d:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2;$ **e:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_2\text{OH};$ **f:** $R^1 = R^2 = \text{H}, R^4 = 4\text{-HO-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2;$ **g:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = 4\text{-HO-3,5-I}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{CH}_2;$ **h:** $R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = 5\text{-Br}, R^4 = \text{PhCH}_2;$ **i:** $R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = 5\text{-Br}, R^4 = \text{CH}_2\text{OH};$ **j:** $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_3;$ **k:** $R^1 = R^3 = \text{CH}_3, R^2 = R^4 = \text{H};$ **l:** $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_2\text{OH};$ **m:** $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_3;$ **n:** $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2;$ **o:** $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_2\text{OH};$ **p:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3;$ **q:** $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, R^2 = R^4 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_3;$ **r:** $R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = 5\text{-Br}, R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2;$ **s:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5;$ **t:** $R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = 5\text{-Br}, R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5;$ **u:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_2\text{SH};$ **v:** $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_2\text{SH};$ **w:** $R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = \text{F}, R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5;$ **x:** $R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = \text{F}, R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3;$ **y:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = (\text{CH}_2)_3\text{NHCNHNH}_2$ (залишок аргініну)

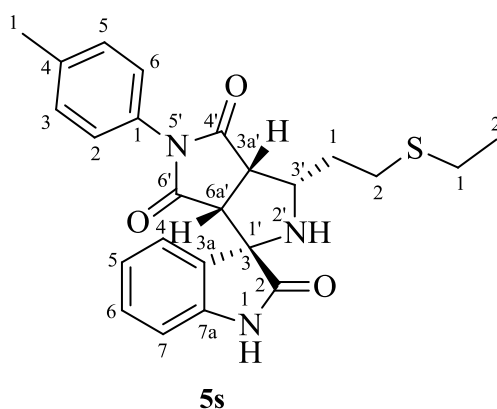
1, 2, 3, 4, 6a-b ($R^5 = \text{H}$)

a: $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_2\text{OH};$ **b:** $R^1 = 4\text{-Cl C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, R^2 = R^4 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_3$

Склад і будову синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії та мас-спектрометрії. Загальним для усіх мас-спектрів спіропіролідіноксіндолів **5c, e, j, n, p, q** є, поряд з наявністю піків молекулярних іонів, сигналів, які відповідають масам 2-оксіндольного, N-толіль-піролідінового, піроло[3,4-*c*]пірольного і анілінового фрагментів. Присутність інших піків визначається будовою амінокислоти й ізатину, що взяли участь в утворенні окремо взятої спіросистеми. Мас-спектр сполуки **6b** за характером фрагментації подібний до зазначених вище, але у ньому не зареєстрований сигнал піролідіндіонового фрагмента, у цьому випадку, ймовірно, менш стабільного з-за відсутності у ньому толільного замісника.

У спектрах ЯМР ^1H сполук **5, 6** присутні сигнали усіх протонівмісних фрагментів. Віднесення сигналів NH та OH груп проведено за допомогою дей-

терообміну з D₂O. Резонанс метинових протонів піроло[3,4-*c*]пірольної системи проявляється у вигляді дублету з δ 3.40-3.50 для H^{6a'}, триплету з δ 3.50-3.60 для H^{3a'} і мультиплету протона H-3', який у спектрах сполук **5b-j,l-p,r-v**, **6a** розташований в області 4.30-4.40 м.ч. Величини КССВ протонів H^{3a'} та H^{6a'}, а також H^{3'} і H^{3a'} складають 7-8 Гц, що може свідчити на користь їх *цис*-розташування. Проте, незважаючи на те, що для H^{3a'} та H^{6a'} протонів така конфігурація зумовлена будовою вихідного малеїніміду, судити про стереохімію піроло[3,4-*c*]пірольного фрагмента в цілому, виходячи тільки з цих даних, некоректно. Для з'ясування взаємного розташування протонів у піролідиновому циклі проведено комплексний аналіз ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) (табл. 2.1) для сполуки **5s**.



З експерименту із застосуванням гомоядерного ефекту Оверхаузера, коли опромінення H^{3'} протона приводить до відгуку на сигналах від H^{3a'}, H^{6a'} та сусідньої метиленової пари виходить, що атоми Гідрогену піролідинового кільця мають *цис*-розташування. Віднесення сигналів у спектрі ЯМР ¹³C проведено з використанням кореляцій у спектрах HSQC, HMBC.

Остаточний висновок щодо просторової будови синтезованих спіропіролідиноксіндолів зроблено на основі даних РСД 2'-(4-хлоробензил)похідної **7b**, одержаної у результаті алкілування сполуки **5j** (див. розд. 2.2).

Таблиця 2.1

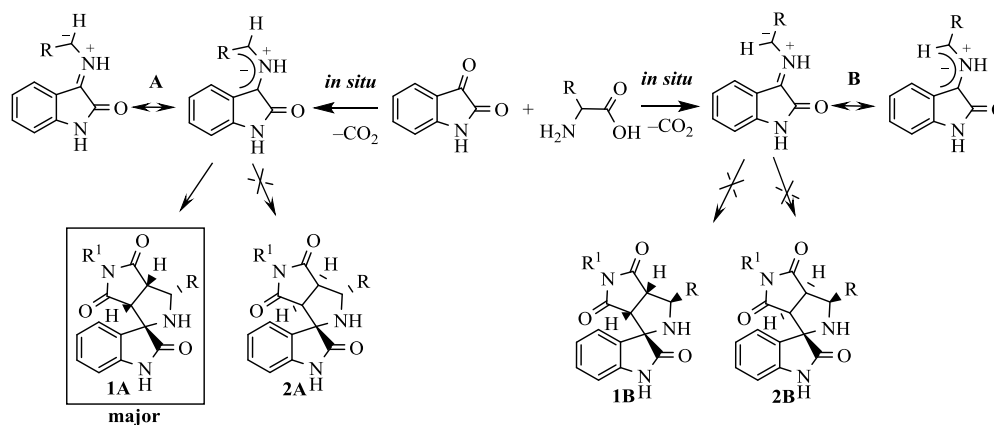
Повне співвіднесення сигналів ЯМР ^{13}C та ^1H спектрів сполуки **5s**

Група	^{13}C	^1H		
	δ , м.ч.	δ , м.ч.	Мультиплетність	КССВ J , Гц
N^1H	-	10.39	1H, с	-
$\text{C}^2=\text{O}$	180.03	-	-	-
C^3	68.13	-	-	-
C^{3a}	142.07	-	-	-
C^4H	126.15	6.98	1H, д	7.9
C^5H	127.34	7.18	1H, т	7.6
C^6H	120.97	6.88	1H, т	7.9
C^7H	109.16	6.80	1H, д	7.9
C^{7a}	128.99*	-	-	-
N^2H	-	3.86	1H, д	6.7
C^3H	57.10	4.31-4.24	1H, м	
$\underline{\text{C}}^3\text{H}_a\text{H}_b\text{-CH}_2\text{S}$	32.37	2.13-2.04; 1.78-1.69	2H, м	
$\text{C}^3\text{H}_a\text{H}_b\text{-CH}_2\text{S}$	28.49	2.72-2.62	2H, м	
$\text{SC}^3\text{H}_2\text{Me}$	24.84	2.54-2.50	2H, м	
$\underline{\text{SC}}^3\text{H}_2\text{Me}$	14.73	1.18	3H, д	7.3
$\text{C}^{3'a}\text{H}$	48.51	3.62	1H, т	7.6
$\text{C}^{4'}=\text{O}$	175.56	-	-	-
$\text{C}^{6'}=\text{O}$	174.00	-	-	-
$\text{C}^{6'a}\text{H}$	52.23	3.43	1H, д	7.9
$\text{C}^1(\text{PhMe})$	129.75*	-	-	-
$\text{C}^{2,6}\text{H}(\text{PhMe})$	126.78	7.21	2H, д	8.5
$\text{C}^{3,5}\text{H}(\text{PhMe})$	129.31	7.32	2H, д	8.5
$\text{C}^4(\text{PhMe})$	137.78	-	-	-
$\underline{\text{C}}^4\text{H}_3\text{Ph}$	20.63	2.35	3H, с	-

*можливе зворотне віднесення

З поданих експериментальних даних випливає, що з восьми ізомерів, які можуть утворитися в результаті циклоприєднання малеїнімідів **3,4** до азометинлідів **A** та **B**, нами одержані лише два енантіомери **1A** (схема 2.2).

Схема 2.2



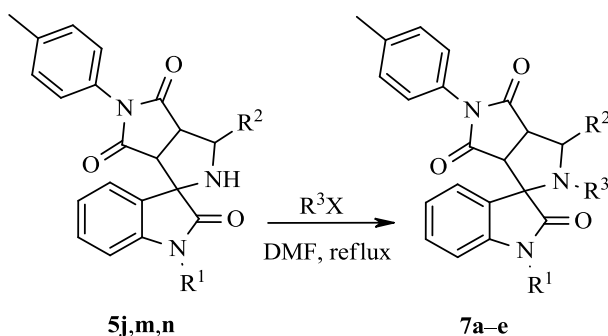
Отже, у розглянутих трикомпонентних конденсаціях ізатинів, аліфатичних α -амінокислот і малеїнімідів утворюються два енантімерних спіропіролідіноксіндоли із *цис*-конфігурацією метинових протонів піроло[3,4-*c*]пірольної системи.

2.2 Хімічні властивості 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

Відомості щодо хімічних перетворень спіро(піролідін-3,2'-оксіндолів), які наведені у літературних джерелах, обмежуються окремими повідомленнями про модифікацію фрагмента, що утворився у результаті приєднання диполярофілу [20, 21]. У нашому випадку наявність у сполуках **5,6** групи NH у складі піролідинового циклу дозволяє вивчити їх перетворення у реакціях алкілювання, ацилювання, нітרוзування, які характерні для вторинних амінів.

Так, тривале кип'ятіння (2-5 год) сполук **5j**, **5m**, **5n** з алкіл- або арилгалогенідами у ДМФА у відсутності основного каталізатора (схема 2.3) приводить до похідних **7a-e** з виходами 27-75 %.

Схема 2.3

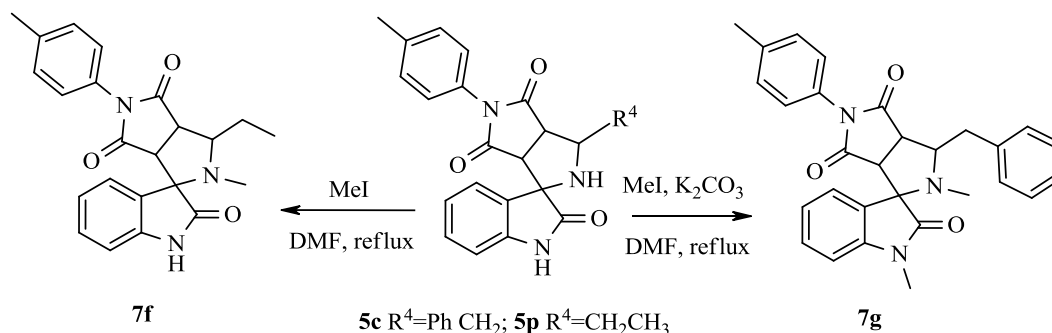


7a: R=CH₃, R₁=4-ClC₆H₄CH₂, R₄= CH₂CH(CH₃)₂; **7b**: R=4-ClC₆H₄ CH₂, R₁= CH₃, R₄= CH₃; **7c**: R=(CH₃)₂CHCH₂CH₂, R₁= CH₃, R₄= CH₃; **7d**: R=n-C₁₀H₂₁, R₁= CH₃, R₄= CH₃; **7e**: R=4-ClC₆H₄CH₂, R₁= 4-ClC₆H₄CH₂, R₄=CH₃.

Алкілювання сполуки **5p**, одержаної на основі N-незаміщеного ізатину, в аналогічних умовах (схема 2.4) відбувається також за положенням N^{2'}-спіросистеми, що пояснюється зниженою нуклеофільністю амідного N¹ атома. Викорис-

тання поташу в цій реакції дозволяє одержати дизаміщений продукт **7g** з високим виходом (94 %).

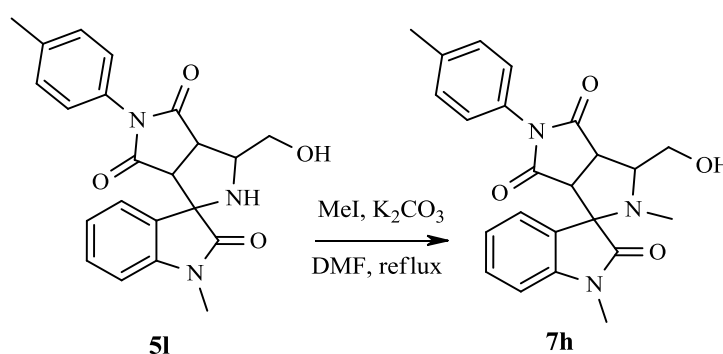
Схема 2.4



Метилування сполуки **5l** за участю K_2CO_3 завершується утворенням $\text{N}^{2'}$ -метилпохідної (схема 2.5), що підтверджується зникненням у спектрі ЯМР ^1H сигналу групи NH і збереженням триплету OH-групи в області 4.58-4.63 м.ч.

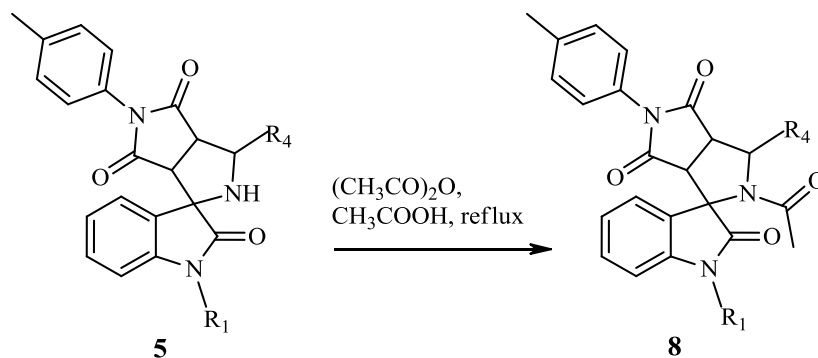
У мас-спектрах усіх N-алкіл- і арилпохідних спостерігаються інтенсивні піки молекулярних іонів та подібний характер фрагментації, обумовлений первинним елімінуванням замісників, розташованих біля атомів Нітрогену. Спектри ЯМР ^1H сполук **7a-h** відрізняються від спектрів їх синтетичних попередників **5c,j,l,m,n,p** присутністю сигналів протонів відповідних алкільних або арильних фрагментів.

Схема 2.5



Остаточно будову продуктів алкілування доведено в результаті РСД на прикладі сполуки **7b** (рис. 2.1).

Схема 2.6

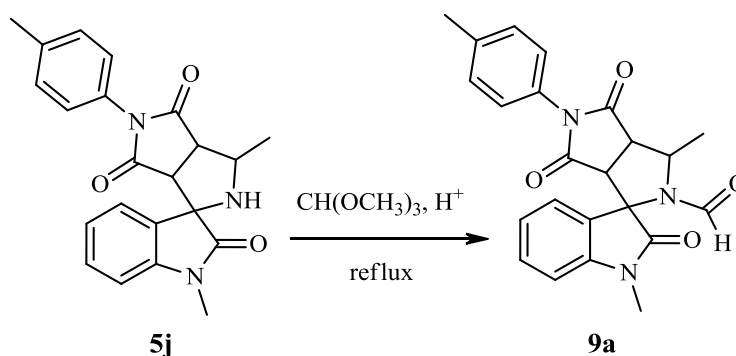


5a: $R_1=R_4=H$, **8a:** $R_1=COCH_3$, $R_4=H$; **5m, 8b:** $R_1=4-ClC_6H_4CH_2$, $R_4=CH_3$; **6n, 8c:** $R_1=4-ClC_6H_4CH_2$, $R_4=CH_2CH(CH_3)_2$

Характерною особливістю мас-спектрів N-ацетилпохідних є низька інтенсивність піків молекулярних іонів та наявність сигналів фрагментів, які утворилися у результаті відщеплення ацетильного залишку. У спектрах ЯМР 1H усіх синтезованих сполук присутні синглети ацетильних груп, хімічний зсув яких залежить від того розташовані вони у індоліноновому (2.6 м.ч.) або піролідіновому (2.0 м.ч.) залишках.

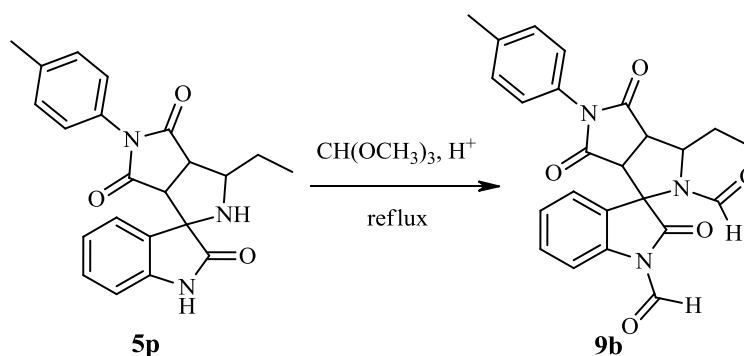
Формілювання спіропіролідіноксіндолів **5j,p** проведено шляхом кип'ятіння їх у середовищі ортоформіатного естеру із додаванням каталітичної кількості ацетатної кислоти (схема 2.7). У мас-спектрі сполуки **9a** зареєстрований сигнал молекулярного іону, фрагмента, який утворився в результаті елімінування CO , і високо інтенсивний пік, що відповідає піроло[3,4-*c*]пірольній системі.

Схема 2.7



Як і у випадку каталітичного алкілювання та ацетилювання $N^1, N^{2'}$ -незаміщених спіропіролідинооксіндолів, формілювання сполуки **5p** відбувається за обома реакційним центрами (схема 2.8) і приводить до дизаміщеного продукту **9b** з високим виходом.

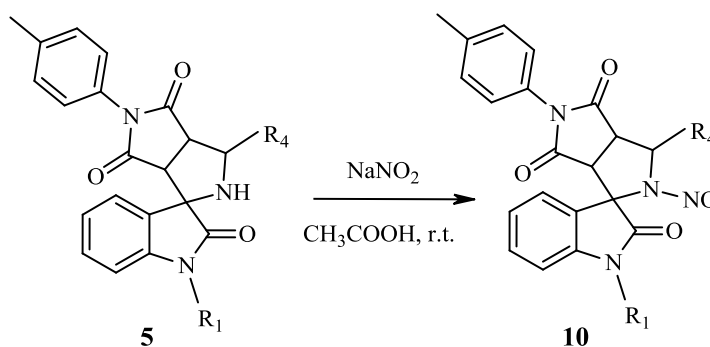
Схема 2.8



Зіставлення спектрів ЯМР ^1H сполук **9a** та **9b** дозволяє віднести синглет з δ 8.23 м.ч. до резонансу формільного протона, розташованого у піролідиновому кільці, а синглет з δ 6.01 м.ч. – до резонансу формільної групи біля атома N^1 .

Нітрозування сполук **5j, l, n, p** у суміші $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$ (схема 2.9) відбувається виключно за атомом Нітрогену піролідинового циклу.

Схема 2.9



5j, 10a: $R_1=R_4=\text{CH}_3$; **5l, 10b:** $R_1=\text{CH}_3$, $R_4=\text{CH}_2\text{OH}$; **5n, 10c:** $R_1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $R_4=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; **5p, 10d:** $R_1=\text{H}$, $R_4=\text{CH}_2\text{CH}_3$

Мас-спектрам N-нітрозопохідних притаманна наявність низько інтенсивних піків молекулярних іонів, а також фрагментів, які утворилися в результаті втрати групи NO. В ЯМР ^1H спектрах сполук, що утворилися в результаті реакцій ацилювання та нітрозування спіропіролідинооксіндолів **5**

спостерігається зникнення дублету протона біля атома N^{2'}, при 3.70-3.80 м.ч. і закономірний зсув сигналів прилеглих метинових та метиленових протонів у слабке поле.

Підсумовуючи розгляд хімічних перетворень спіропіролідіноксіндолів **5** у реакціях алкілування, нітрузування та ацетилювання можна констатувати, що первинним центром електрофільної атаки є атом Нітрогену піролідінового циклу N^{2'}. Застосування основного каталізу дозволяє здійснити реакції алкілування за обома реакційними центрами N¹ та N^{2'}, що відкриває можливості для керування селективністю подібних процесів [107-110].

2.3 Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H зареєстровані на спектрометрах *Varian Mercury VX-200* (200 МГц) та *Bruker Avance DRX 500* (500 МГц) у розчинах ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт ТМС. Спектр ¹³C сполуки **7b** одержано на приладі *Bruker Avance DRX 500* (125 МГц). Спектри COSY, NOESY, HSQC и HMBC вимірювали з використанням стандартної методики з градієнтним виділенням сигналу. Мас-спектри одержано на приладі *GC-MS Varian 1200L* при іонізуючий напрузі 70 eV. Високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) проведено на рідинному хроматографі *Agilent 1200*. Температури плавлення визначені на приладі Кофлера. Перебіг реакцій, а також чистоту одержаних сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластівках *Silufol UV-254* в системах ацетон-гептан (4:1), вода-метанол (1:9). Елементний аналіз проведено на аналізаторі *EA 3000 "Eurovektor"* (CHS-аналіз). Комерційно доступні реагенти і розчинники були використані без додаткової очистки.

Синтез 3'-алкіл-2',3',3a',6a'-тетрагідро-4'H-спіро[індолін-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(5'H)-трионів 5a-у, 6a-b (загальна методика). Суміш відповідного ізатину **1** (1.0 ммоль), α-амінокислоти **2** (1.0 ммоль) та дипольарофілу **3,4** (1.0 ммоль) у 4 мл суміші метанол (пропан-2-ол): вода (3:1) кип'ятили протягом 3-8 год, перебіг реакції контролювали за ТШХ і за зміною забарвлення

реакційного середовища (червоне-жовте). Розчин охолоджували, осад, що утворився відфільтровували, промивали метанолом (пропан-2-олом) та кристалізували.

5'-(4-Метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5а). Вихід 45%, бежевий аморфний порошок, т.пл. 180-182 °С (з розкл., MeOH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч. (J, Гц): 2.33 (с, 3Н, CH₃), 3.64-3.95 (м, 4Н, CH), 6.77-7.35 (м, 8Н, Ar), 10.43 (с, 1Н, N¹H). Знайдено, %: С 69.19; Н 4.95; N 12.15. C₂₀H₁₇N₃O₃. Розраховано, %: С 69.15; Н 4.93; N 12.10.

3'-Метил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5b). Вихід 78%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 200-202 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч. (J, Гц): 1.24 (д, 3Н, CH₃), 2.33 (с, 3Н, PhCH₃), 3.38-3.45 (м, 1Н, C^{6a'}H), 3.50 (т, 1Н, C^{3a'}H, J=7.0), 3.76 (д, 1Н, N²H, J=6.2), 4.19-4.39 (м, 1Н, C³H), 6.78 (д, 1Н, C⁷H, J=7.3), 6.85 (т, 1Н, C⁶H, J=7.3), 6.96 (д, 1Н, C⁴H, J=7.7), 7.16 (т, 1Н, C⁵H, J=7.2), 7.18 (д, 2Н, C^{2,6}H (PhMe), J=8.1), 7.30 (д, 2Н, 3,5-CH (PhMe), J=8.1), 10.39 (с, 1Н, N¹H). Знайдено, %: С 70.07; Н 5.30; N 11.70. C₂₁H₁₉N₃O₃. Розраховано, %: С 69.79; Н 5.30; N 11.63.

3'-Бензил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5с). Вихід 86%, бежевий аморфний порошок, т.пл. 270-272 °С (i-PrOH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч. (J, Гц): 2.35 (с, 3Н, PhCH₃), 2.67-2.86 (м, 2Н, CH₂Ph), 3.42-3.51 (м, 1Н, C^{6a'}H), 3.62 (т, 1Н, C^{3a'}H, J=7.7), 3.70 (д, 1Н, N²H, J=7.7), 4.30-4.46 (м, 1Н, C³H), 6.76 (д, 1Н, C⁷H, J=7.7), 6.87 (т, 1Н, C⁶H, J=7.5), 6.96 (д, 1Н, C⁴H, J=7.3), 7.11-7.37 (м, 10Н, C⁵H, CH (PhMe), CH₂Ph), 10.35 (с, 1Н, N¹H). Мас-спектр, m/z (I,%): 437 (43) [M⁺], 346 (99), 318 (24), 185 (58), 130 (12), 84 (75). Знайдено, %: С 74.15; Н 5.32; N 9.60. C₂₇H₂₃N₃O₃. Розраховано, %: С 74.12; Н 5.30; N 9.60.

3'-Ізопропіл-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5d). Вихід 79%, бежевий аморфний порошок, т.пл. 293-295 °С (i-PrOH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч. (J, Гц): 0.89 (д, 3Н,

CH₃, $J=6.4$), 1.11 (д, 3H, CH₃, $J=6.4$), 1.93 (м, 1H, CH), 2.33 (с, 3H, PhCH₃), 3.40 (д, 1H, C^{6a}H, $J=7.3$), 3.61-3.87 (м, C³H, N²H, CH), 6.77 (д, 1H, C⁷H, $J=7.7$), 6.84 (т, 1H, C⁶H, $J=7.3$), 6.95 (д, 1H, C⁴H, $J=7.3$), 7.10-7.15 (м, 1H, C⁵H), 7.18 (д, 2H, C^{2,6}H (PhMe), $J=8.2$), 7.30 (д, 2H, C^{3,5}H (PhMe), $J=8.2$), 10.36 (с, 1H, N¹H). Знайдено, %: С 70.95; Н 5.98; N 10.81. C₂₃H₂₃N₃O₃. Розраховано, %: С 70.93; Н 5.95; N 10.79.

3'-(Гідроксиметил)-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5e). Вихід 68%, безбарвний кристалічний осад, т.пл. 276-278 °С (*n*-BuOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч: 2.33 (с, 3H, PhCH₃), 3.42 (д, 1H, C^{6a}H, $J=8.1$), 3.48-3.72 (м, 4H, C^{3a}H, CH₂OH), 3.85 (д, 1H, N²H), 4.20-4.34 (м, 1H, C³H), 4.55-4.66 (м, 1H, CH₂OH), 6.78 (д, 1H, C⁷H, $J=7.3$), 6.86 (т, 1H, C⁶H, $J=7.35$), 6.94 (д, 1H, C⁴H, $J=6.2$), 7.12-7.23 (м, 3H, C⁵H, C^{2,6}H (PhMe)), 7.30 (д, 2H, C^{3,5}H (PhMe), $J=8.1$), 10.39 (с, 1H, N¹H). Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 378 (35) [M⁺], 361 (35), 346 (50), 318 (25), 243 (10), 185 (100), 167(17). Знайдено, %: С 67.09; Н 5.07; N 11.17. C₂₁H₁₉N₃O₄. Розраховано, %: С 66.83; Н 5.07; N 11.13.

3'-(4-Гідроксибензил)-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5f). Вихід 75%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 297-300 °С (*n*-BuOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч (*J*, Гц): 2.35 (с, 3H, PhCH₃), 3.52-3.68 (м, 4H, C^{3a}H, C^{6a}H, CH₂C₆H₄OH), 4.22-4.38 (м, 1H, N²H, C³H), 6.64 (д, 1H, C⁷H, $J=7.7$), 6.78 (т, 1H, C⁶H, $J=8.0$), 6.88 (д, 1H, C⁴H, $J=7.3$), 6.96-7.10 (м, 3H, C⁵H, C^{2,6}H (PhMe)), 7.14 (д, 2H, C^{3,5}H (PhMe), $J=8.1$), 7.22 (д, 2H, C^{3,5}H, (CH₂C₆H₄OH), $J=8.1$), 7.32 (д, 2H, C^{2,6}H, (CH₂C₆H₄OH), $J=8.1$), 9.15 (м, 1H, CH₂C₆H₄OH), 10.34 (с, 1H, N¹H). Знайдено, %: С 71.67; Н 5.08; N 9.29. C₂₇H₂₃N₃O₄. Розраховано, %: С 71.51; Н 5.11; N 9.27.

3'-(4-Гідрокси-3,5-дидобензил)-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5g). Вихід 84%, бежевий кристалічний порошок, 298-300 °С (*n*-BuOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч (*J*, Гц): 2.35 (с, 3H, PhCH₃), 3.13 (д, 2H, CH₂3,5-IC₆H₄OH, $J=9.9$), 3.41-3.48 (м, 1H, C^{6a}H), 3.62 (т, 1H, CH, $J=7.0$), 3.70-3.85 (м, 1H, N²H), 4.20-4.35 (м, 1H,

C^3H), 6.78 (д, 1H, C^7H , $J=7.7$), 6.87 (т, 1H, C^6H , $J=7.5$), 7.00 (д, 1H, C^4H , $J=7.3$), 7.18 (т, 1H, C^5H , $J=7.5$), 7.23 (д, 2H, $C^{2,6}H$ (PhMe), $J=7.7$), 7.33 (д, 2H, $C^{3,5}H$ (PhMe), $J=7.7$), 7.68 (с, $C^{2,6}H$, (CH_2 3,5-IC₆H₄OH)), 9.33 (с, 1H, OH), 10.40 (с, 1H, N^1H). Знайдено, %: C 45.96; H 2.98; N 5.97. $C_{27}H_{21}I_2N_3O_4$. Розраховано, %: C 45.98; H 3.00; N 5.96.

3'-Бензил-5-бромо-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5h). Вихід 76%, бежевий кристалічний порошок, 205-207 °C (MeOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.35 (с, 3H, PhCH₃), 2.66-2.83 (м, 2H, CH₂Ph), 3.48-3.53 (м, 1H, $C^{6a'}H$), 3.66 (т, 1H, $C^{3a'}H$, $J=7.3$), 3.88 (д, 1H, N^2H , $J=7.3$), 4.26-4.42 (м, 1H, C^3H), 6.75 (д, 1H, C^7H , $J=8.4$), 7.10-7.34 (м, 11H, $C^{4,6}H$, PhMe, CH₂Ph), 10.53 (с, 1H, N^1H). Знайдено, %: C 62.77; H 4.28; N 8.13. $C_{27}H_{22}BrN_3O_3$. Розраховано, %: C 62.80; H 4.29; N 8.14.

5-Бromo-3'-(гідроксиметил)-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5i). Вихід 90%, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 268-270 °C (*i*-PrOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.33 (с, 3H, PhCH₃), 3.46 (д, 1H, $C^{6a'}H$, $J=8.1$), 3.62 (т, 1H, $C^{3a'}H$, $J=7.9$), 3.77-3.90 (м, 2H, CH₂OH, N^2H), 4.17-4.29 (м, 1H, C^3H), 4.66 (т, 1H, CH₂OH, $J=5.9$), 6.75 (д, 1H, C^7H , $J=8.4$), 7.06 (д, 1H, C^4H , $J=1.8$), 7.14 (д, $C^{2,6}H$ (PhMe), $J=8.2$), 7.30 (д, 2H, $C^{3,5}H$ (PhMe), $J=8.2$), 7.36 (дд, 1H, C^6H , $J_{meta}=1.8$, $J_{ortho}=8.4$), 10.52 (с, 1H, N^1H). Знайдено, %: C 55.27; H 3.97; N 9.20. $C_{21}H_{18}BrN_3O_4$. Розраховано, %: C 55.28; H 3.98; N 9.21.

1,3'-Диметил-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5j). Вихід 54%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 219-220 °C (*i*-PrOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.23 (д, 3H, CH_3 , $J=6.2$), 2.34 (с, 3H, PhCH₃), 3.10 (с, 3H, N^1CH_3), 3.39-3.44 (м, 1H, $C^{6a'}H$), 3.53 (т, 1H, $C^{3a'}H$, $J=7.7$), 3.77 (д, 1H, NH, $J=6.2$), 4.26-4.38 (м, 1H, C^3H), 6.89-7.03 (м, 3H, $C^{4,6,7}H$), 7.19 (д, $C^{2,6}H$ (PhMe), $J=8.4$), 7.23-7.27 (м, 1H, 5-CH), 7.31 (д, 2H, $C^{3,5}H$ (PhMe), $J=8.4$). Мас-спектр, m/z (I , %): 375 (100) [M^{+}], 292 (12), 241 (70), 229 (36), 188 (55), 159 (42), 147 (28), 117 (28), 84 (36). Знайдено, %: C 70.66; H 5.66; N 11.29. $C_{22}H_{21}N_3O_3$. Розраховано, %: C 70.38; H 5.64; N 11.19.

1,2'-Диметил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5k). Вихід 41%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 219-220 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.91 (с, 3Н, N^{2'}CH₃), 2.34 (с, 3Н, PhCH₃), 3.12 (с, 3Н, N¹CH₃), 3.37- 3.96 (м, 4Н, C^{6а',3а'}Н, CH₂), 6.91 (д, 1Н, C⁷Н, *J*=7.3), 6.97-7.12 (м, 2Н, C^{4,6}Н), 7.16 (д, 2Н, C^{2,6}Н (PhMe), *J*=8.1), 7.31 (д, 2Н, C^{3,5}Н (PhMe), *J*=8.1), 7.38 (т, 1Н, C⁵Н, *J*=7.7). Мас-спектр, *m/z* (*I*,%): 375 (100) [M⁺], 344 (11), 292 (8), 241 (59), 229 (35), 188 (36), 159 (54), 146 (28), 117 (34), 84 (36). Знайдено, %: С 70.66; Н 5.66; N 11.29. C₂₂H₂₁N₃O₃. Розраховано, %: С 70.38; Н 5.64; N 11.19.

3'-(Гідроксиметил)-1-метил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5l). Вихід 64%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 270-272 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.33 (с, 3Н, PhCH₃), 3.10 (с, 3Н, N¹CH₃), 3.39-3.49 (м, 2Н, CH₂OH), 3.57-3.72 (м, 2Н, C^{6а',3а'}Н), 3.78-3.91 (м, 1Н, N^{2'}Н), 4.20-4.34 (м, 1Н, C³Н), 4.60 (т, 1Н, OH, *J*=5.2), 6.91-7.00 (м, 3Н, C^{4,6,7}Н), 7.15 (д, 2Н, C^{2,6}Н (PhMe), *J*=7.9), 7.21-7.26 (м, 1Н, C⁵Н), 7.30 (д, 2Н, C^{3,5}Н (PhMe), *J*=7.9). Мас-спектр, *m/z* (*I*,%): 391 (20) [M⁺], 373 (60), 360 (100), 332 (15), 227 (20), 199(62), 186 (85), 147 (65), 117 (25), 83 (20). Знайдено, %: С 67.68; Н 5.52; N 10.76. C₂₂H₂₁N₃O₃. Розраховано, %: С 67.51; Н 5.41; N 10.74.

1-(4-Хлоробензил)-3'-метил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5m). Вихід 83%, білі аморфні пластівці, т.пл. 209-210 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.28 (д, 3Н, CH₃, *J*=6.2), 2.34 (с, 3Н, PhCH₃), 3.40-3.50 (м, 1Н, C^{6а'}Н), 3.57 (т, 3Н, C^{3а'}Н, *J*=7.7), 3.92 (д, 1Н, N^{2'}Н, *J*=6.2), 4.31-4.43 (м, 1Н, C³Н), 4.73-4.97 (м, 2Н, CH₂C₆H₄Cl), 6.85 (д, 1Н, C⁷Н, *J*=7.7), 6.93 (т, 1Н, C⁶Н, *J*=7.4), 7.04 (д, 1Н, C⁴Н, *J*=7.0), 7.14-7.24 (м, 3Н, C⁵Н, C^{2,6}Н (PhMe)), 7.31 (д, 2Н, C^{3,5}Н (PhMe), *J*=8.1), 7.36-7.42 (м, 4Н, CH₂C₆H₄Cl). Мас-спектр, *m/z* (*I*,%): 485 (58) [M⁺], 351 (71), 298 (30), 270 (14), 257 (22), 229 (69), 199 (38), 184 (16), 173 (53), 125 (100), 84 (80).

1-(4-Хлоробензил)-3'-ізобутил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5n). Вихід 82%,

білі аморфні пластівці, т.пл. 226-228 °С (*n*-BuOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 0.83-0.96 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31-1.47 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.60-1.90 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.34 (с, 3H, PhCH_3), 3.46 (д, 1H, $\text{C}^{6a'}\text{H}$, $J=8.1$), 3.61 (т, 2H, $\text{C}^{3a'}\text{H}$, $J=7.5$), 3.84 (д, 1H, $\text{N}^2'\text{H}$, $J=7.0$), 4.25-4.40 (м, 1H, $\text{C}^3'\text{H}$), 4.73-4.97 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 6.85 (д, 1H, C^7H , $J=7.7$), 6.93 (т, 1H, C^6H , $J=7.7$), 7.05 (д, 1H, C^4H , $J=7.3$), 7.14-7.25 (м, 3H, C^5H , $\text{C}^{2,6}\text{H}$ (PhMe)), 7.31 (д, 2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}$ (PhMe), $J=8.1$), 7.36-7.42 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$). Мас-спектр, m/z ($I, \%$): 527 (27) [$\text{M}^{+\bullet}$], 393 (35), 297 (18), 271 (51), 257 (18), 185 (14), 125 (100), 84 (16).

Вміст основної речовини у зразку сполуки **5n** визначено методом ВЕРХ (рис. 2.2.)

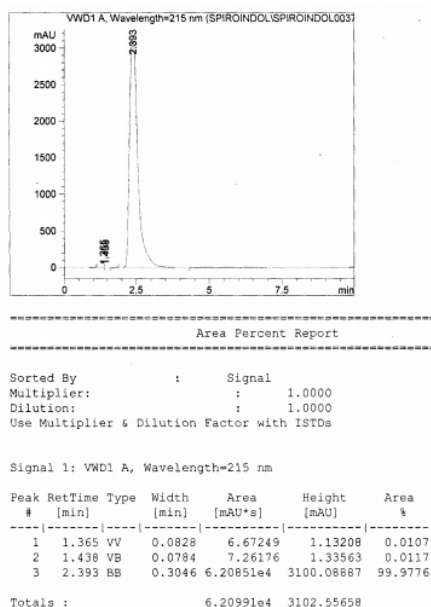


Рисунок 2.2. Дані ВЕРХ для сполуки **5n**

1-(4-Хлоробензил)-3'-(гідроксиметил)-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигидро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (**5o**).

Вихід 85%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 238-240 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.34 (с, 3H, PhCH_3), 3.42-3.55 (м, 2H, $\text{C}^{6a'}\text{H}$, CH_2OH), 3.69 (т, 1H, $\text{C}^{3a'}\text{H}$, $J=7.9$), 3.80-3.97 (м, 2H, CH_2OH , $\text{N}^2'\text{H}$), 4.26-4.41 (м, 1H, $\text{C}^3'\text{H}$), 4.60-4.66 (м, 1H, CH_2OH), 4.75-4.96 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 6.83 (д, 1H, C^7H , $J=7.7$), 6.93 (т, 1H, C^6H , $J=7.7$), 7.03 (д, 1H, C^4H , $J=7.3$), 7.13-7.24 (м, 3H, C^5H , $\text{C}^{2,6}\text{H}$ (PhMe)), 7.30 (д, 2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}$ (PhMe), $J=8.1$), 7.35-7.43 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$).

3'-Етил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5р). Вихід 72%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 214-215 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.04 (т, 1H, CH₂CH₃, J=7.3), 2.54-2.09 (м, 2H, CH₂CH₃), 2.34 (с, 3H, PhCH₃), 3.59-3.99 (м, 3H, C^{6a',3a'}H, N^{2'}H), 4.24-4.55 (м, 1H, C^{3'}H), 6.90 (д, 1H, C⁷H, J=7.6), 6.98 (т, 1H, C⁶H, J=7.6), 7.09 (д, 1H, C⁴H, J=7.6), 7.22 (д, 2H, C^{2,6}H (PhMe), J=8.2), 7.32 (д, 2H, C^{3,5}H (PhMe), J=8.2), 7.41 (т, 1H, C⁵H, J=7.9), 10.95 (р.с., 1H, NH). Мас-спектр, m/z (I,%): 375 (64) [M⁺], 347 (26), 256 (14), 213 (31), 185 (32), 132 (78), 107 (34), 82 (42), 57 (100).

1-(4-Хлоробензил)-2'-метил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5q). Вихід 47%, бежевий аморфний порошок, т.пл. 228-230 °С (i-PrOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.96 (с, 3H, N^{2'}CH₃), 2.34 (с, 3H, PhCH₃), 3.38 (д, 1H, C^{6a'}H, J=8.8), 3.56-3.81 (м, 3H, C^{3a'}H, CH₂), 4.80-4.98 (м, 2H, CH₂C₆H₄Cl), 6.92-7.05 (м, 3H, C^{4,6,7}H), 7.14-7.42 (м, 9H, C⁷H, PhMe, CH₂C₆H₄Cl). Мас-спектр, m/z (I,%): 485 (84) [M⁺], 351 (48), 298 (19), 269 (13), 229 (46), 199 (47), 181 (41), 125 (100), 84 (61).

5-Бromo-3'-ізобутил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5r). Вихід 65%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 238-240 °С (i-PrOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 0.80-0.96 (м, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.28-1.49 (м, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.55-1.89 (м, 2H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.34 (с, 3H, PhCH₃), 3.42-3.50 (м, 1H, C^{6a'}H), 3.57 (т, 1H, C^{3a'}H, J=7.5), 3.81 (д, 1H, N^{2'}H, J=7.7), 4.07-4.32 (м, 1H, C^{3'}H), 6.76 (д, 1H, C⁷H, J=8.4), 7.13-7.22 (м, 3H, 4-CH, C^{2,6}H (PhMe)), 7.30 (д, 2H, C^{3,5}H (PhMe), J=8.4), 7.37 (дд, 1H, C⁶H, J_{meta}=1.8, J_{ortho}=8.4), 10.55 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С 59.77; Н 5.01; N 8.71. C₂₄H₂₄BrN₃O₃. Розраховано, %: С 59.76; Н 5.02; N 8.71.

5'-(4-Метилфеніл)-3'-[2-(етилтіо)етил]-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (5s). Вихід 88%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 209-210 °С (з рокл., MeOH). Спектри ¹H і ¹³C ЯМР наведені в таблиці 2.1. Знайдено, %: С 66.20; Н 5.79; N 9.67; S 7.37. C₂₄H₂₅N₃O₃S. Розраховано, %: С 66.18; Н 5.79; N 9.65; S 7.36. Дані комплекс-

ного аналізу ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) наведено на рисунках 2.3-2.6.

5-Бromo-5'-(4-метилфеніл)-3'-[2-(етилтіо)етил]-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5t). Вихід 90%, бежевий кристалічний порошок, т.пл. 243-245 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.17 (т, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $J=7.5$), 1.66-2.12 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$), 2.34 (с, 3H, PhCH_3), 2.50-2.73 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$), 3.46 (д, 1H, $\text{C}^{6a'}\text{H}$, $J=7.7$), 3.64 (т, 1H, $\text{C}^{6a'}\text{H}$, $J=7.7$), 3.98 (д, 1H, N^2H , $J=7.0$), 4.12-4.23 (м, 1H, C^3H), 6.76 (д, 1H, C^7H , $J=8.4$), 7.12 (д, 1H, C^4H , $J=1.5$), 7.17 (д, $\text{C}^{2,6}\text{H}$ (PhMe), $J=8.1$), 7.31 (д, 2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}$ (PhMe), $J=8.1$), 7.37 (дд, 1H, C^6H , $J_{\text{meta}}=1.5$, $J_{\text{ortho}}=8.4$), 10.57 (с, 1H, NH). Знайдено, %: C 56.02; H 4.71; N 8.17; S 6.22. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: C 56.03; H 4.70; N 8.17; S 6.23.

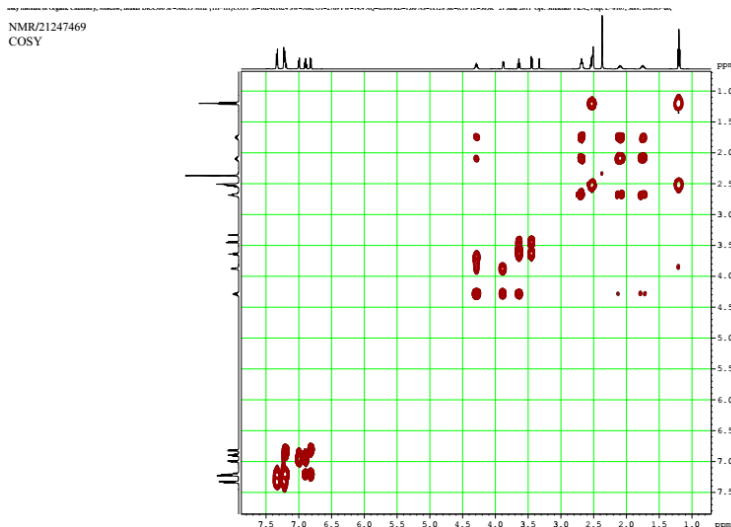


Рисунок 2.3. COSY кореляції для сполуки **5s**

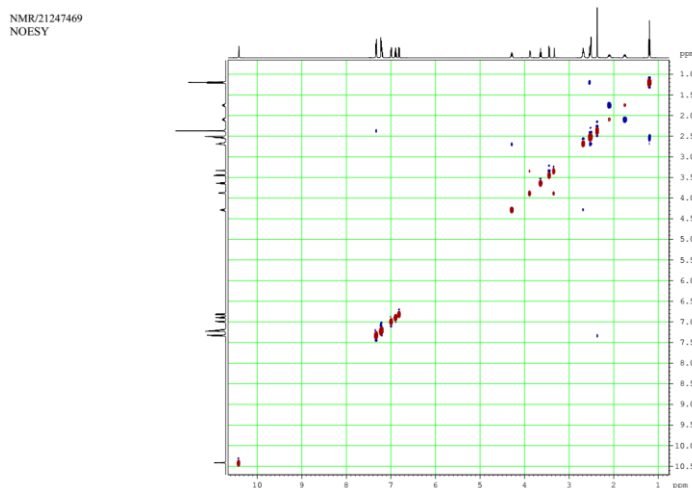


Рисунок 2.4. NOESY кореляції для сполуки **5s**

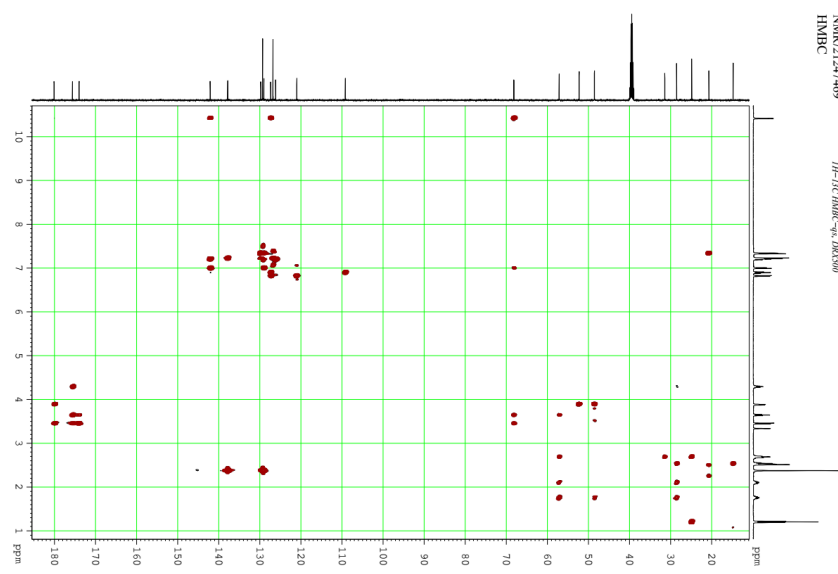


Рисунок 2.5. HMBC кореляції для сполуки **5s**

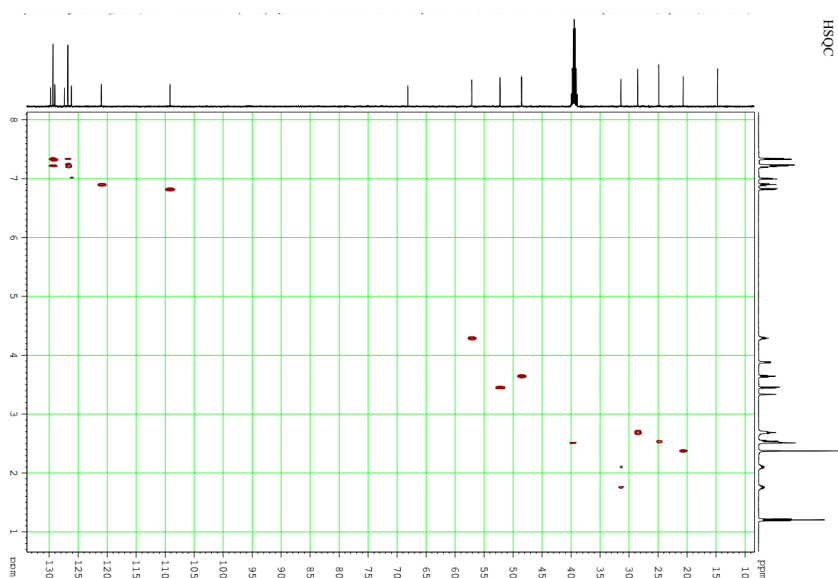


Рисунок 2.6. HSQC кореляції для сполуки **5s**

3'-(Меркаптофеніл)-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5u). Вихід 43%, бежевий аморфний порошок, т.пл. 176-178 °С (з розкл., MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.34 (с, 3H, PhCH_3), 3.61-3.84 (м, 1H, CH), 4.04-4.31 (м, 1H, N^2H), 4.39-4.60 (м, 1H, C^3H), 6.75-7.40 (м, 8H, Ar), 10.55 (м, 1H, NH). Знайдено, %: С 64.20; Н 4.88; N 10.69; S 8.20. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 64.10; Н 4.87; N 10.68; S 8.15.

3'-(Меркапометил)-5'-(4-метилфеніл)-1-вініл-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5v). Вихід 52%,

бежевий аморфний порошок, т.пл. 158-160 °С (з розкл., MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.56 (д, 3H, CH_3), 2.34 (с, 3H, PhCH_3), 3.71-3.92 (м, 1H, CH), 4.08-4.61 (м, 2H, CH), 5.06-5.37 (м, 1H, N^2H), 5.73-6.00 (м, 1H, C^3H), 6.84-7.48 (м, 6H, Ar). Знайдено, %: С 66.51; Н 5.36; N 9.69; S 7.38. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 66.49; Н 5.35; N 9.69; S 7.40.

3'-(2-(Етилтіо)етил)-5'-(4-метилфеніл)-5-флуоро--3a',6a'-тетрагідро-4'Н-спіро[індолін-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5w). Вихід 44 %, білий кристалічний порошок, т. пл. 239-240 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.15 (т, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $J=7.5$), 1.63-2.14 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$), 2.33 (с, 3H, PhCH_3), 2.58-2.69 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$), 3.46 (д, 1H, $\text{C}^{6a'}\text{H}$, $J=7.7$), 3.60 (т, 1H, $\text{C}^{6a'}\text{H}$, $J=7.7$), 3.90 (д, 1H, N^2H , $J=7.0$), 4.16-4.30 (м, 1H, C^3H), 6.72-6.80 (м, 2H, C^7H , C^4H), 7.01 (дд, 1H, C^6H , $J_{\text{мета}}=1.5$, $J_{\text{орто}}=8.4$), 7.17 (д, $\text{C}^{2,6}\text{H}$ (PhMe), $J=8.1$), 7.30 (д, 2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}$ (PhMe), $J=8.1$), 10.40 (с, 1H, N^1H). Знайдено, %: С 63.55; Н 5.36; N 9.28; S 7.09. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 63.56; Н 5.33; N 9.27; S 7.07.

3'-(2-(Метилтіо)етил)-5'-(4-метилфеніл)-5-флуоро-3a',6a'-тетрагідро-4'Н-спіро[індолін-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (5x). Вихід 50%, білий кристалічний порошок, т. пл. 230-232 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.61-1.81 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 2.03 (с, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 2.33 (с, 3H, PhCH_3), 2.54-2.69 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 3.46 (д, 1H, $\text{C}^{6a'}\text{H}$, $J=7.7$), 3.60 (т, 1H, $\text{C}^{6a'}\text{H}$, $J=7.7$), 3.90 (д, 1H, N^2H , $J=7.0$), 4.15-4.34 (м, 1H, C^3H), 6.73-6.80 (м, 2H, C^7H , C^4H), 7.01 (дд, 1H, C^6H , $J_{\text{мета}}=1.6$, $J_{\text{орто}}=8.4$), 7.17 (д, $\text{C}^{2,6}\text{H}$ (PhMe), $J=8.2$), 7.30 (д, 2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}$ (PhMe), $J=8.2$), , 10.40 (с, 1H, N^1H). Знайдено, %: С 63.55; Н 5.36; N 9.28; S 7.09. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 63.56; Н 5.33; N 9.27; S 7.07.

Вміст основної речовини у зразку сполуки **5x** визначено методом ВЕРХ (рис. 2.3.).

1-(3-(2,4',6'-Триоксо-5'-(4-метилфеніл)-3',3a',4',5',6',6a'-гексагідро-2'Н-спіро[індолін-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-3'-іл)пропіл)гуанідин (5y). Вихід 55 %, бежевий аморфний порошок, т.пл. 219-220 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц):

1.44-1.90 (м, 4H, CH₂), 2.33 (с, 3H, PhCH₃), 3.03-3.20 (м, 2H, CH₂), 3.40 (д, 1H, C^{6a}H, *J*=7.7), 3.60 (т, 1H, C^{3a}H, *J*=7.7), 3.81 (д, 1H, N²H, *J*=6.1), 4.11-4.21 (м, 1H, C³H), 6.79 (д, 1H, H⁷_{ізатин}, *J*=7.7), 6.84 (т, 1H, H⁶_{ізатин}, *J*=7.5), 6.96 (д, 1H, ⁴H_{ізатин}, *J*=7.5), 7.02-7.21 (м, 6H, C^{2,6}H (PhMe), CNHNH₂, H⁵_{ізатин}), 7.29 (д, 2H, C^{3,5}H (PhMe), *J*=8.0), 7.71 (м, 1H, NH), 10.36 (с, 1H, N¹H). Знайдено, %: С 64.55; Н 5.86; N 18.83. С₂₄Н₂₆Н₆О₃. Розраховано, %: С 64.56; Н 5.87; N 18.82.

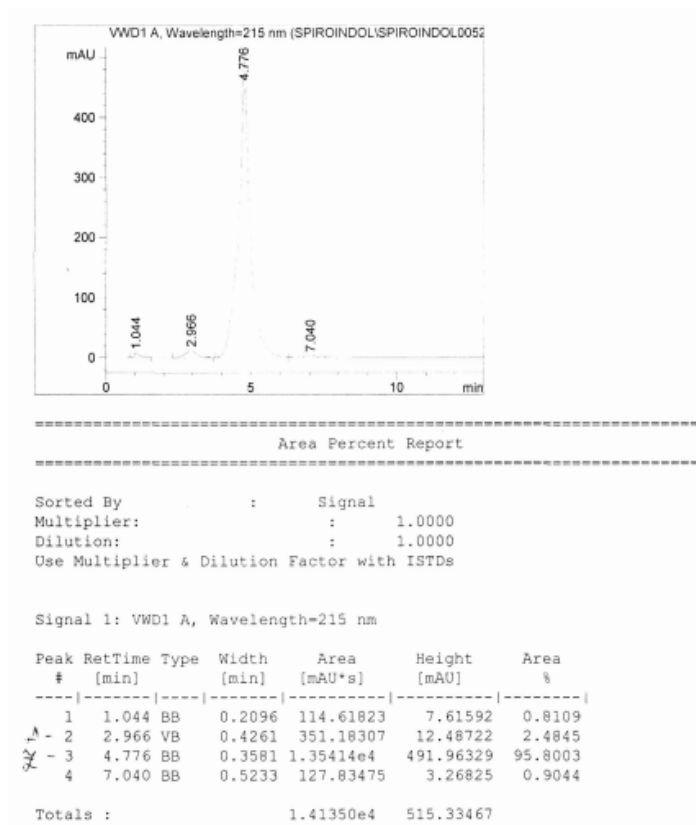


Рисунок 2.7. Дані ВЕРХ для сполуки **5x**

3'-(Гідроксиметил)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-c]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (6a). Вихід 76%, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 298-300 °С (*n*-BuOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 3.39-3.49 (м, 2H, CH₂OH), 3.57-3.72 (м, 2H, C^{6a',3a'}H), 3.78-3.91 (м, 1H, N²H), 4.09-4.28 (м, 1H, C³H), 4.47 (т, 1H, CH₂OH, *J*=5.1), 6.75 (д, 1H, H⁷_{ізатин}, *J*=7.7), 6.83-6.94 (м, 2H, H^{4,6}_{ізатин}), 7.16 (т, 1H, H⁵_{ізатин}, *J*=6.8), 10.30 (с, 1H, N¹H), 11.30 (с, 1H, N⁵H). Знайдено, %: С 58.51; Н 4.57; N 14.64. С₁₄Н₁₃Н₃О₃. Розраховано, %: С 58.53; Н 4.56; N 14.63.

1-(4-Хлоробензил)-2'-метил-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (6b). Вихід 59%, білий кристалічний порошок, т.пл. 148-150 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.91 (с, 3Н, N^{2'}CH₃), 3.15 (с, 3Н, N^{1'}CH₃), 3.48-3.58 (м, 3Н, C^{6a'}H, CH₂), 4.02-4.17 (м, 1Н, C^{3a'}H), 4.86 (м, 2Н, CH₂C₆H₄Cl), 6.83-7.05 (м, 3Н, H^{4,6,7}_{ізатин}), 7.19-7.43 (м, 5Н, H⁵_{ізатин}, CH₂C₆H₄Cl), 11.35 (с, 1Н, N^{5'}H). Мас-спектр, m/z (I,%): 395 (40) [M⁺], 351 (99), 270 (16), 199 (21), 139 (63), 125 (50).

Алкілювання спіропіролідиноксіндолів 5 (загальна методика). Суміш спіропіролідиноксіндолу **5** (1.0 ммоль) та алкілгалогеніду RX (1.5 ммоль) (при основному каталізі – K₂CO₃ (1.5 ммоль)) кип'ятили у 3 мл ДМФА протягом 2-5 год, контролювали повноту перебігу реакції за ТШХ. По завершенню реакції суміш виливали на лід, осад продукту **7** відфільтровували і кристалізували.

1-(4-Хлоро)-3'-ізобутил-2'-метил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (7a). Вихід 75%, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 120-122 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 0.86-1.04 (м, 6Н, CH₂CH(CH₃)₂), 1.17-1.67 (м, 2Н, CH₂CH(CH₃)₂), 1.88 (с, 3Н, N^{2'}CH₃), 2.34 (с, 3Н, PhCH₃), 3.48 (д, 1Н, C^{6a'}H, J=8.4), 3.75 (т, 3Н, C^{3a'}H, J=8.05), 3.83-4.02 (м, 1Н, C^{3'}H), 4.78-4.98 (м, 2Н, CH₂C₆H₄Cl), 6.89-7.00 (м, 3Н, H^{4,6,7}_{ізатин}), 7.11-7.40 (м, 9Н, H⁵_{ізатин}, CH₂C₆H₄Cl, PhMe). Мас-спектр, m/z (I,%): 541 (100) [M⁺], 484 (15), 416 (15), 391 (10), 199 (15), 181 (15), 140 (95), 125 (20), 89 (20).

2'-(4-Хлоробензил)-1,3'-диметил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (7b). Вихід 64%, бежевий кристалічний осад, т.пл. 195-196 °С (n-гептан). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 0.97 (д, 3Н, CH₃, J=6.10), 2.34 (с, 3Н, PhCH₃), 3.10 (с, 3Н, N^{1'}CH₃), 3.16-3.26 (м, 1Н, C^{6a'}H), 3.60 (т, 3Н, C^{3a'}H, J=8.1), 4.14-4.26 (м, C^{3'}H), 6.86-7.03 (м, 3Н, H^{4,6,7}_{ізатин}), 7.08 (д, 2Н, C^{2,6'}H (PhMe), J=8.2), 7.13-7.28 (м, 5Н, H⁵_{ізатин}, CH₂C₆H₄Cl), 7.33 (д, 2Н, C^{3,5'}H (PhMe), J=8.2). Мас-спектр, m/z (I,%): 499 (90) [M⁺], 351 (100), 270 (20), 199 (25), 181 (15), 139 (60), 125 (50).

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 7b

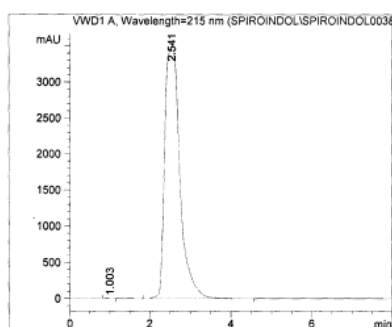
Кристали сполуки **7b** моноклінні $C_{29}H_{26}N_3O_3Cl$, при $20^\circ C$ $a = 8.3896(6)$, $b = 21.500(2)$, $c = 27.976(2)$ Å, $\beta = 92.323(6)^\circ$, $V = 5042.0(7)$ Å³, $M_r = 499.98$, $Z = 8$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{розрах}} = 1.317$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.188$ мм⁻¹, $F(000) = 2096$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 58146 відбиттів (14697 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.071$) виміряні на дифрактометрі «*Xcalibur-3*» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$). Структура розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL [111]. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини і уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ негідрогенового атома, зв’язаного з даним гідрогеновим ($n=1.5$ для метильних груп та $n=1.2$ для інших атомів Гідрогену). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до $wR_2 = 0.230$ за 14362 відбиттями ($R_1 = 0.085$ за 7803 відбиттями с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.038$). Координати атомів, а також повні таблиці довжини зв’язків і валентних кутів депоновані у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) під номером CCDC 924566.

Вміст основної речовини у зразку сполуки **7b** визначено методом ВЕРХ (рис. 2.4.).

1,3'-Диметил-2'-(3-метилбутил)-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (7c). Вихід 43%, бежевий аморфний порошок, т.пл. $115-117^\circ C$ (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч. (J , Гц): 0.50 (т, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $J=7.32$), 1.18-1.30 (м, 3H, CH₃), 1.58-1.71 (м, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.87-2.20 (м, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2.33 (с, 3H, PhCH₃), 3.11 (с, 3H, N¹CH₃), 3.28-4.26 (м, 2H, C^{6a',3a'}H), 4.28-4.50 (м, 1H, C³H), 6.89-7.35 (м, 8H, Ar). Мас-спектр, m/z ($I, \%$): 445 (100) [$M^{+\bullet}$], 389 (50), 375 (50), 311 (50), 188 (35), 154 (95). Знайдено, %: C 72.79; H 7.04; N 9.45. $C_{27}H_{31}N_3O_3$. Розраховано, %: C 72.78; H 7.01; N 9.43.

2'-Децил-1,3'-диметил-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (7d). Вихід 27%, бежевий аморфний порошок, т.пл. $101-102^\circ C$ (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч: 0.70-

1.27 (м, 2H, CH₂, CH₃), 1.76-2.20 (м, 3H, CH), 2.34 (с, 3H, PhCH₃), 3.10 (с, 3H, N¹CH₃), 3.40-3.65 (м, 1H, C^{6a',3a'}H), 4.02-4.22 (м, 1H, C^{3'}H), 6.90-7.40 (м, 8H, Ar). Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 515 (100) [M⁺•], 388 (28), 369 (85), 328 (20), 186 (45), 146 (45), 57 (70). Знайдено, %: C 74.57; H 8.04; N 8.17. C₃₂H₄₁N₃O₃ Розраховано, %: C 74.53; H 8.01; N 8.15.



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier: : 1.0000
Dilution: : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=215 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	1.003	BV	0.1291	15.64066	1.85939	0.0172
2	2.541	BB	0.4035	9.07822e4	3500.84448	99.9828
Totals :				9.07979e4	3502.70387	

Рисунок 2.8. Дані ВЕРХ для сполуки **7b**

1,2'-Біс(4-хлоробензил)-3'-метил-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-c]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (7e). Вихід 57%, бежевий аморфний порошок, т.пл. 194-195 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 0.96 (д, 3H, CH₃, *J*=6.4), 2.34 (с, 3H, PhCH₃), 2.86-2.88 (м, 2H, CH₂C₆H₄Cl), 3.58-3.78 (м, 2H, C^{6a',3a'}H), 4.16-4.37 (м, 1H, C^{3'}H), 4.79-4.96 (м, 2H, CH₂C₆H₄Cl), 6.73-7.48 (м, 16H, Ar). Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 609 (10) [M⁺•], 475 (15), 351 (15), 125 (100).

2'-Метил-3'-етил--5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-c]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (7f). Вихід 85%, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 240-242 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.09 (т, 3H, CH₂CH₃, *J*=7.0), 1.39-1.81 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.90 (с, 3H, 2'-

NCH₃), 2.33 (с, 3H, PhCH₃), 3.41-3.49 (м, 1H, C^{6a'}H), 3.73-3.78 (м, 2H, -C^{3a',3'}H), 6.67-6.96 (м, 3H, H^{4,6,7}_{ізатин}), 7.14 (д, 2H, C^{2,6}H (PhMe), *J*=8.4), 7.21 (т, 1H, H⁵_{ізатин}, *J*=7.7), 7.30 (д, 2H, C^{3,5}H (PhMe), *J*=8.4), 10.57 (с, 1H, NH). Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 389 (100) [M⁺], 360 (50), 227 (15), 199 (13), 133 (12). Знайдено, %: C 70.94; H 5.96; N 10.78. C₂₃H₂₃N₃O₃. Розраховано, %: C 70.93; H 5.95; N 10.79.

3'-Бензил-1,2'-диметил-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (7g). Вихід 94%, бежевий аморфний порошок, т.пл. 155-156 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.87 (с, 3H, N^{2'}CH₃), 2.34 (с, 3H, PhCH₃), 2.80-2.90 (м, 2H, CH₂Ph), 3.11 (с, 3H, N¹CH₃), 3.58 (т, 1H, C^{6a'}H, *J*=7.7), 4.04-4.21 (м, 1H, C^{3a'}H), 4.37-4.49 (м, 1H, C^{3'}H), 6.96-7.47 (м, 13H, Ar). Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 465 (10) [M⁺], 374 (99), 241 (12), 213 (23), 198 (12), 91 (22). Знайдено, %: C 74.84; H 5.86; N 9.05. C₂₉H₂₇N₃O₃. Розраховано, %: C 74.82; H 5.85; N 9.03.

3-(Гідроксиметил)-1',2'-диметил-5-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (7h). Вихід 40%, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 240-242 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.92 (с, 3H, N^{2'}CH₃), 2.32 (с, 3H, PhCH₃), 3.10 (с, 3H, N¹CH₃), 3.39-3.49 (м, 2H, CH₂OH), 3.57-3.91 (м, 3H, CH), 4.50-4.60 (м, 1H, CH₂OH), 6.95-7.05 (м, 3H, H^{4,6,7}_{ізатин}), 7.10-7.36 (м, 5H, H⁵_{ізатин}, PhMe). Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 405 (10) [M⁺], 387 (49), 374 (85), 241 (40), 213 (37), 198 (36), 187 (17), 154 (29), 130 (62), 118 (100), 106 (88), 91 (69), 44 (68). Знайдено, %: C 68.14; H 5.75; N 10.36. C₂₃H₂₃N₃O₃. Розраховано, %: C 68.13; H 5.72; N 10.36.

Ацетилювання спіропіролідіноксіндолів 5 (загальна методика). Суміш спіропіролідіноксіндолу (1.0 ммоль) **5** та надлишку ацетатного ангідриду з додаванням каталітичної кількості ацетатної кислоти кип'ятили протягом 5-7 год. Повноту перебігу реакції контролювали ТШХ. Після закінчення реакції суміш виливали на лід, осад продукту **8** відфільтровували і кристалізували.

1,2'-Діацетил-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (8a). Вихід 96%, білий аморфний порошок, т.пл. 245-246 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.00 (с, 3H,

COCH₃ніролідин), 2.28 (с, 3H, PhCH₃), 2.60 (с, 3H, COCH₃ізатин), 3.91 (д, 1H, C^{6a}H, $J=8.6$), 4.22-4.43 (м, 3H, C^{3a}H, CH₂), 6.90 (д, 2H, C^{2,6}H (PhMe), $J=7.64$), 7.09 (д, 2H, C^{3,5}H (PhMe), $J=7.64$), 7.14-7.27 (м, 2H, H^{7,6}ізатин), 7.34 (т, 1H, H⁵ізатин, $J=7.2$), 8.06 (д, 1H, H⁴ізатин, $J=7.94$). Мас-спектр, m/z (I,%): 431 (18) [M⁺], 389 (100), 347 (57), 330 (11), 213 (9), 185 (64), 167 (24), 130 (15), 84 (11). Знайдено, %: С 66.83; Н 4.94; N 9.76. C₂₄H₂₁N₃O₅ Розраховано, %: С 66.81; Н 4.91; N 9.74.

Вміст основної речовини у зразку сполуки **8a** визначено методом ВЕРХ (рис. 2.5.).

2'-Ацетил-1-(4-хлоробензил)-3'-метил-5'-(4-метилфеніл)-3a',6a'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (8b). Вихід 95%, білий аморфний порошок, т.пл. 320-322 °С (*n*-BuOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J , Гц): 1.57 (д, 3H, CH₃, $J=6.4$), 2.02 (с, 3H, COCH₃ніролідин), 2.28 (с, 3H, PhCH₃), 3.85 (д, 1H, C^{6a}H, $J=10.1$), 4.23 (т, 1H, C^{3a}H, $J=10.1$), 4.81-5.00 (м, 3H, C³H, CH₂C₆H₄Cl), 6.63-7.51 (м, 12H, Ar). Мас-спектр, m/z (I,%): 527 (15) [M⁺], 485 (25), 351 (17), 229 (10), 181 (27), 149 (100), 125 (82), 57 (37).

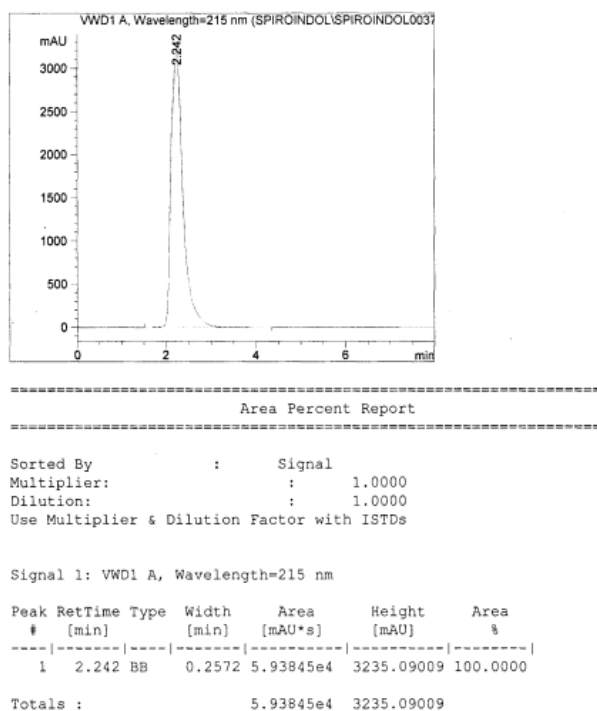


Рисунок 2.9. Дані ВЕРХ для сполуки **8a**

2'-Ацетил-1-(4-хлоробензил)-3'-ізобутил-5'-(4-метилфеніл)-3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион (8с).

Вихід 95%, білий аморфний порошок, т.пл. 240-242 °С (*n*-BuOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 0.93 (д, 3Н, CH₂CH(CH₃)₂, *J*=5.9), 1.05 (д, 3Н, CH₂CH(CH₃)₂, *J*=5.9), 1.17-1.37 (м, 1Н, CH₂CH(CH₃)₂), 1.46-1.69 (м, 2Н, CH₂CH(CH₃)₂), 2.00 (с, 3Н, COCH₃_{ніролідин}), 2.28 (с, 3Н, PhCH₃), 3.86 (д, 1Н, C^{6а'}H, *J*=9.8), 4.34 (т, 1Н, C^{3а'}H, *J*=9.5), 4.85-5.00 (м, 3Н, C^{3'}H, CH₂C₆H₄Cl), 6.68-7.51 (м, 12Н, Ar). Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 569 (25) [M⁺], 527 (25), 510 (17), 393 (35), 271 (45), 125 (100).

Формілювання спіропіролідинооксіндолів 5 (загальна методика). Суміш спіропіролідинооксіндолу **5** (1.0 ммоль) та надлишку ортоформіатного естеру з додаванням каталітичної кількості ацетатної кислоти кип'ятили протягом 5-7 год. Повноту перебігу реакції контролювали ТШХ. Після закінчення реакції суміш виливали на лід, осад продукту **9** відфільтровували і кристалізували.

1,3'-Диметил-5'-(4-метилфеніл)-2,4',6'-триоксо-1,2,3',3а',4',5',6',6а'-октагідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2'-карбальдегід (9а). Вихід 76%, безбарвний кристалічний порошок, 260-262 °С (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.65 (д, 3Н, CH₃, *J*=7.0), 2.30 (с, 3Н, PhCH₃), 3.16 (с, 3Н, N¹CH₃), 3.76 (д, 1Н, C^{6а'}H, *J*=9.5), 4.18 (т, 1Н, C^{3а'}H, *J*=9.5), 4.70-4.88 (м, 1Н, C^{3'}H), 6.92-7.11 (м, 5Н, Ar), 7.17-7.31 (м, 3Н, Ar), 8.22 (с, 1Н, COH_{ніролідин}). Мас-спектр, *m/z* (*I*, %): 403 (40) [M⁺], 375 (70), 292 (15), 241 (100), 229 (30), 186 (27), 147 (20), 84 (15). Знайдено, %: С 68.49; Н 5.27; N 10.43. C₂₃H₂₁N₃O₄. Розраховано, %: С 68.47; Н 5.25; N 10.42.

Вміст основної речовини у зразку сполуки **9а** визначено методом ВЕРХ (рис. 2.6.).

3'-Етил-5'-(4-метилфеніл)-2,4',6'-триоксо-3',3а',4',5',6',6а'-гексагідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-1,2'(2Н)-дикарбальдегід (9б). Вихід 90%, білий аморфний порошок, т.пл. 193-195 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.10 (т, 3Н, CH₂CH₃, *J*=6.7), 1.94-2.14 (м, 2Н, CH₂CH₃), 2.29 (с, 3Н, PhCH₃), 3.83 (д, 1Н, C^{6а'}H, *J*=9.5), 4.26 (т, 1Н, C^{3а'}H, *J*=9.2), 4.56-4.68 (м, 1Н, C^{3'}H), 6.01 (с, 1Н, COH_{ізатин}), 6.94-7.02 (м, 4Н, Ar), 7.21-7.25 (м, 4Н, Ar), 8.23 (с,

1H, COH_{піролідин}). Знайдено, %: C 66.83; H 4.92; N 9.76. C₂₄H₂₁N₃O₅ Розраховано, %: C 66.81; H 4.91; N 9.74.

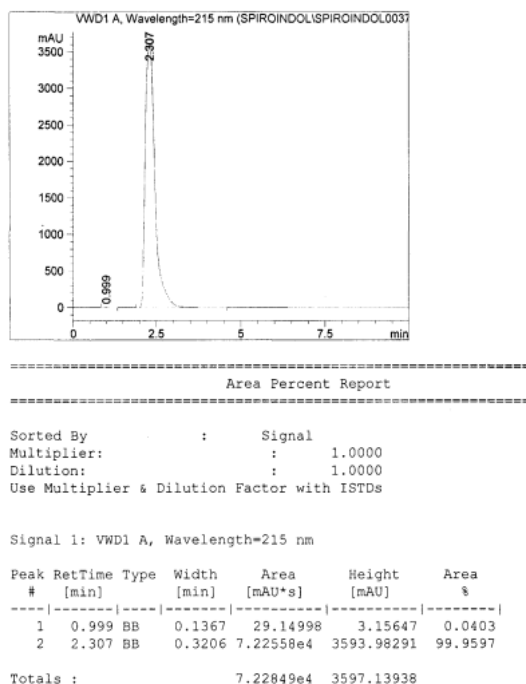


Рисунок 2.10. Дані ВЕРХ для сполуки 9а

Нітרוзування спіропіролідинооксіндолів 5 (загальна методика). Суміш спіропіролідинооксіндолу 5 (1.0 ммоль) та NaNO₂ (1.0 ммоль) у 2 мл води перемішували при кімнатній температурі в ацетатній кислоті. Повноту перебігу реакції контролювали ТШХ. Після закінчення реакції суміш виливали на лід, осад продукту відфільтровували і кристалізували.

1,3'-Диметил-5'-(4-метилфеніл)-2'-нітрозоза',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'Н,5'Н)-трион (10а). Вихід 90%, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 140-142 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.91 (д, 3H, C^{3'}H₃, J=7.0), 2.29 (с, 3H, C₆H₄CH₃), 3.23 (с, 3H, C¹H₃), 3.81 (д, 1H, C^{6a'}H, J=9.5), 4.41 (т, 1H, C^{3a'}H, J=9.5), 5.40–5.58 (м, 1H, C^{3'}H), 6.91–7.39 (м, 8H, Ar). Мас-спектр, m/z (I,%): 404 (27) [M⁺], 374 (57), 360 (17), 241 (25), 213 (100), 184 (12), 117 (12), 70 (75), 43 (80). Знайдено, %: C 65.36; H 4.96; N 13.86. C₂₂H₂₀N₄O₄ Розраховано, %: C 65.34; H 4.98; N 13.85.

3'-(Гідроксиметил)-1-метил-5'-(4-метилфеніл)-2'-нітрозоза',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'Н,5'Н)-трион (10b). Вихід 19%, білий аморфний порошок, т.пл. 250-252 °С (MeOH). Спектр ЯМР

^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.25 (с, 3H, PhCH_3), 3.21 (с, 3H, N^1CH_3), 3.40-3.45 (м, 1H, C^{6a}H), 3.90 (д, 1H, C^{3a}H , $J=10.3$), 4.23-4.36 (м, 3H, C^3H , CH_2OH), 5.79 (с, 1H, CH_2OH), 6.86-7.45 (м, 8H, Ar). Мас-спектр, m/z ($I, \%$): 420 (100) [M^{+}], 390 (37), 360 (13), 257 (25), 199 (17). Знайдено, %: C 62.83; H 4.80; N 13.34. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$ Розраховано, %: C 62.85; H 4.79; N 13.33.

1-(4-Хлоробензил)-3'-ізобутил-5'-(4-метилфеніл)-2'-нітрозо-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (10c). Вихід 80%, білий аморфний порошок, т.пл. 215-216 °C (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 0.96-1.11 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20-1.29 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.84-2.17 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.28 (с, 3H, PhCH_3), 3.87 (д, 1H, C^{6a}H , $J=9.2$), 4.52 (т, 1H, C^{3a}H , $J=9.3$), 4.96-5.05 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 5.52-5.54 (м, 1H, C^3H), 6.85-7.52 (м, 12H, Ar). Мас-спектр, m/z ($I, \%$): 556 (10) [M^{+}], 526 (25), 393 (5), 335 (5), 184 (10), 125 (100).

3'-Етил-5'-(4-метилфеніл)-2'-нітрозо-3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трион (10d). Вихід 92%, білий аморфний порошок, т.пл. 160-162 °C (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.21 (т, 3H, CH_2CH_3 , $J=7.1$), 2.17-2.40 (м, 5H, PhCH_3 , CH_2CH_3), 3.80 (д, 1H, C^{6a}H , $J=9.2$), 4.44 (т, 1H, C^{3a}H , $J=9.3$), 5.19-5.31 (м, 1H, C^3H), 6.84-6.99 (м, 5H, Ar), 7.21-7.25 (м, 3H, Ar), 11.02 (с, 1H, N^1H). Мас-спектр, m/z ($I, \%$): 404 (25) [M^{+}], 374 (100), 360 (25), 213 (13), 132 (10). Знайдено, %: C 65.36; H 4.99; N 13.86. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ Розраховано, %: C 65.34; H 4.98; N 13.85.

Висновки до розділу 2

1. Трикомпонентні конденсації ізатинів, аліфатичних α -амінокислот і 1-арил-1H-пірол-2,5-діонів завершуються утворенням двох енантіомерних спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'-(1H,3'H,5'H)-трионів із *цис*-конфігурацією метинових протонів піроло[3,4-с]пірольної системи.

2. У реакціях алкілювання, нітрузування та ацетилювання спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-*c*]пірол]-2,4',6'(1*H*,3'*H*,5'*H*)-трионів з вторинними аміногрупами у складі індольного та піролідинового фрагментів первинним центром електрофільної атаки є атом Нітрогену піролідинового циклу N^{2'}. Застосування основного каталізу дозволяє здійснити реакції алкілювання за обома реакційними центрами. За цими ж реакційними центрами відбувається формілювання зазначених сполук ортоформіатним естером в кислотному середовищі.

Результати розділу 2 опубліковано в роботах автора [107-110].

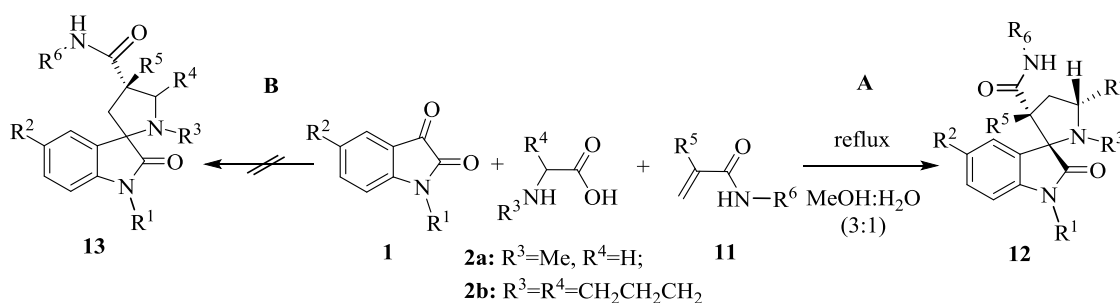
РОЗДІЛ 3

РЕАКЦІЇ НЕСИМЕТРИЧНИХ ДИПОЛЯРОФІЛІВ - ПОХІДНИХ АКРИЛОВОЇ КИСЛОТИ З 2-ОКСІНДОЛАЗОМЕТИН-ІЛІДАМИ

3.1 Циклоприс'єднання амідів акрилової та метакрилової кислот до 2-оксіндолазозометин-ілідів

Методи синтезу 3-спіропіролідин- та 3-спіропіролізидин-2-оксіндолів, які ґрунтуються на трикомпонентних реакціях ізатинів, α -амінокислот та естерів акрилової і коричної кислот, відомі з літературних джерел [29, 112]. Втім можливість використання у таких циклоконденсаціях як диполярфілів амідів акрилової та метакрилової кислот до початку даного дослідження залишалася нез'ясованою. Нами встановлено, що кип'ятіння еквімольних кількостей ізатинів **1**, α -амінокислот **2** і N-заміщених та N-незаміщених амідів акрилових кислот **11** у суміші MeOH-H₂O (3:1) завершується утворенням спірооксіндолів **12** (схема 3.1). Сполуки ізомерної будови **13** в жодному з експериментів не виявлені. Склад і будову синтезованих речовин доведено за допомогою даних елементного аналізу, мас-, ЯМР ¹H і ¹³C спектрів, а для похідної **12f** – і результатами РСД [113-118].

Схема 3.1



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

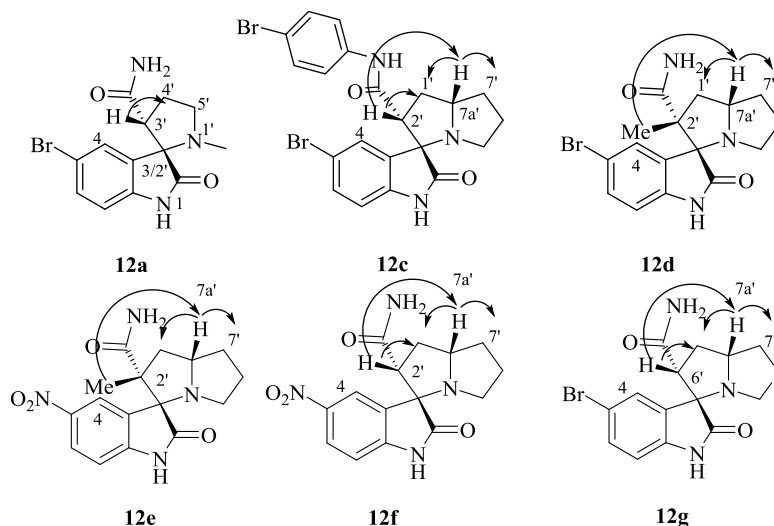
На відміну від розглянутого у розд. 2 циклоприєднання симетричних дипольофілів – похідних малеїніміду – до азометин-ілідів на основі ізатину у реакціях за участю амідів акрилової кислоти, окрім стереохімічних аспектів формування піролідинового циклу виникає питання щодо регіонаправленості його утворення, бо реакція може відбуватися за двома напрямками **A** та **B** (схема 3.1).

Спектр ЯМР ^1H сполуки **12a** містить синглет з δ 1.91 м.ч., що відповідає резонансу протонів групи N^1CH_3 та мультиплети з δ 1.98-2.13 та 2.99-3.11 м.ч для фрагментів C^5H_2 та C^4H_2 , відповідно. Спектри ЯМР ^1H речовин **12b-k** містять мультиплети з δ 4.07-3.72 м.ч, які відповідають резонансу протона групи C^{7a}H , та 3.50-3.35 м.ч для фрагмента C^2H у сполуках **12c,f,j,k** або C^6H у **12b,g-i** і синглет групи C^2CH_3 при 1.45 м.ч для спіропохідних **12d,e,j**. Протон NH-групи оксіндольного фрагмента присутній у вигляді синглету в області 10.38-10.86 м.ч. Амідній групі в одержаних сполуках відповідають синглети протонів H_a та H_b в області 6.70-6.72 та 6.90-7.10, відповідно.

В спектрах ЯМР ^{13}C сполук **12a-k** присутні характеристичні сигнали в області 71-73 м.ч., які відповідають резонансу спіроциклічних атомів Карбону в молекулах спіроадуктів.

Відносне розташування замісників у піролідиновому кільці встановлено у результаті експерименту з використанням гомоядерного ефекту Оверхаузера на прикладі сполук **12a,c-g** (схема 3.2). Опромінення протона C^4H ароматичного кільця не приводить до відгуку метинових протонів C^3H , C^2H , C^6H або протонів групи CH_3 і сусідніх з ними метиленових груп у спектрах сполук **12a,c-g** відповідно. В той же час, при зміні умов резонансу протонів C^6H , C^3H і C^2H у спектрах спіропохідних **12a,c,f,g** реєструється відгук одного з протонів групи C^4H_2 (**12a**) або C^1H_2 (**12c,f,g**). Аналогічна картина спостерігається у спектрі піролізидинів **12d,e** при насиченні протонів групи CH_3 . Окрім того, опромінення метинового протона C^2H , C^6H у сполуках **12c,f,g** та групи C^2H_3 у спіропохідних **12d,e** супроводжується відгукми сигналів C^{7a}H .

Схема 3.2



Остаточно будову речовин **12** доведено за результатами РСД монокристалу 3-спіро-2-оксіндолу **12a** (рис. 3.1).

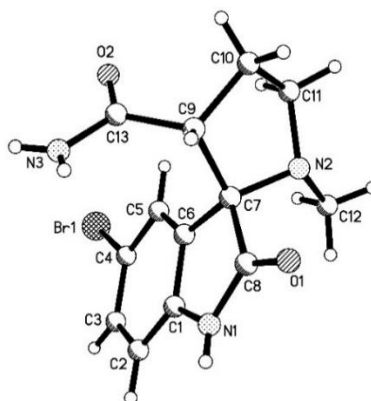


Рисунок 3.1 Молекулярна будова сполуки **12a** за даними РСД

Спіропоєднані цикли дигідроіндолу та піролідину розгорнуті відносно один відносно іншого таким чином, що кут між їхніми основними площинами складає 98.6 град. Кільце піролідину приймає конформацію *конверту* з C^{11} атомом, відхиленням в основній площини залишкових атомів на -0.59 Å. Атом N^2 має пірамідальну конфігурацію, сума кутів зв'язків, центрованих на ньому складає 338.3 град. Карбамідний замісник розташований в екваторіальному положенні і розгорнутий майже ортогонально до площини піролідинового кільця (торсійні кути $N^2-C^7-C^9-C^{13}$ та $C^7-C^9-C^{13}-O^2$ складають $127.2(2)$ град та $-89.9(3)$ град відповідно). Така орієнтація карбамідного замісника приводить до

виникнення $C^{13} \dots C^5$ внутрішньо молекулярного укороченого контакту (3.13 Å порівняно з сумою радіусів Ван дер Ваальса 3.42 Å). У кристалічній фазі молекули **12a** поєднані N–H...O, N–H...N та C–H...Br міжмолекулярними водневими зв'язками: $N^{1'}\text{--H}\dots O^{2'}$ (x, 1+y, z) H...O 2.08 Å N–H...O 163°; $N^3\text{--H}^3N^a \dots N^{2'}$ (1+x, y, z) H...N 2.26 Å N–H...N 163°; $N^3\text{--H}^3N^b \dots O^{1'}$ (1-x, 1-y, 2-z) H...O 2.28 Å N–H...O 161 град; $C^3\text{--H}\dots Br^{1'}$ (2-x, 1-y, 1-z) H...Br 3.05 Å C–H...Br 126 град; $C^5\text{--H}\dots Br^{1'}$ (1-x, -y, 1-z) H...Br 3.01 Å C–H...Br 143 град.

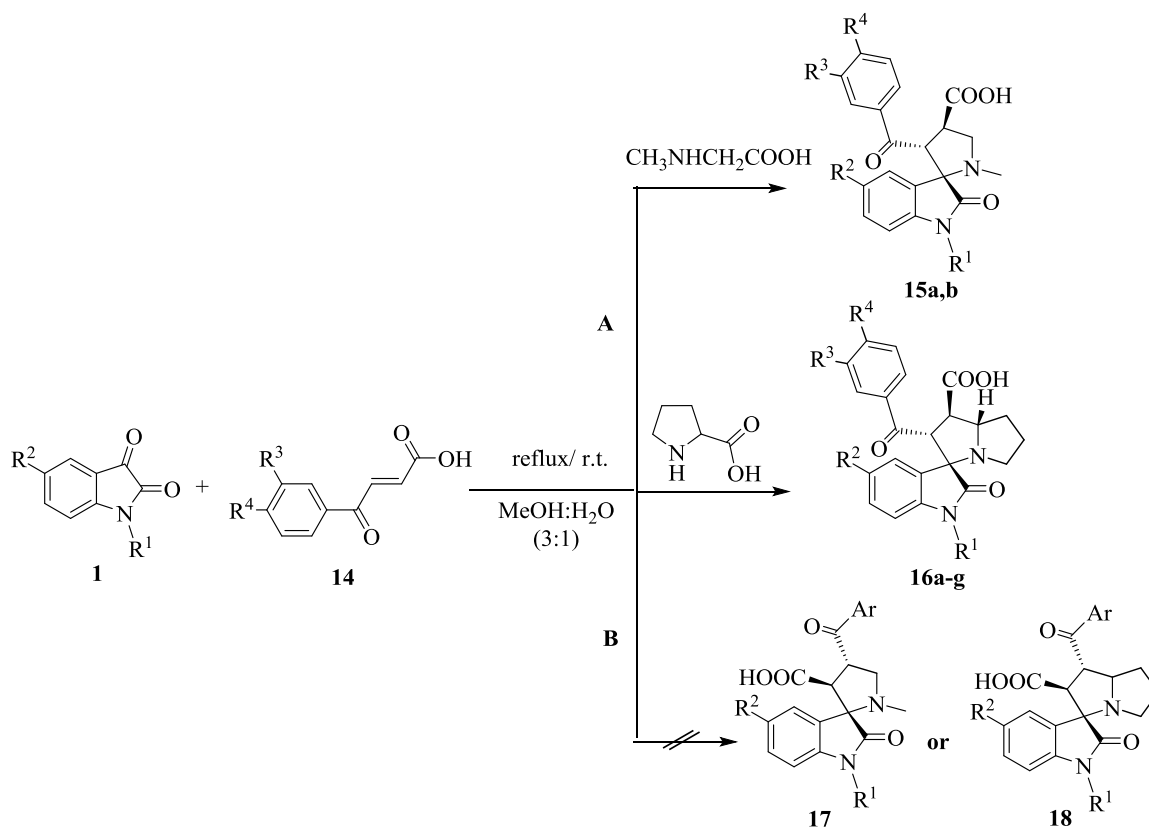
Отже, у сукупності одержані результати свідчать про реалізацію шляху А при формуванні спіросистем у розглянутій трикомпонентній конденсації і про *цис*-розташування протона $C^3\text{H}$ і зв'язку $C^2\text{--}C^3$, а також протонів $C^2\text{H}$ ($C^6\text{H}$) і $C^{7a}\text{H}$ або групи $C^2\text{CH}_3$ і протона $C^{7a}\text{H}$ у 3-спіро-2-оксіндолах **12** [113-118].

3.2 Циклоприєднання ароїлакрилових кислот до 2-оксіндолаозометин-ілідів

Ароїлакрилові кислоти також можуть бути використані як диполярнофільні компоненти у реакціях з 2-оксіндолаозометин-ілідами. Трикомпонентні конденсації ізатинів **1**, саркозину **2a**, проліну **2b** та ароїлакрилових кислот **14** завершуються утворенням спіропіролідинів **15a,b** та спіропіролізидинів **16a-g** з помірними або хорошими виходами (схема 3.3). У цих реакціях також можна очікувати формування двох регіоізомерів. Утім в усіх експериментах одержані лише сполуки будови **15** та **16**. Утворення речовин альтернативної будови **17**, **18** не зафіксовано навіть у слідових кількостях.

Висока реакційна здатність ароїлакрилових кислот дозволяє зменшити час кип'ятіння реакційної суміші у середовищі MeOH-H₂O (3:1) до 10-15 хв. Помірні виходи сполук **15,16** пов'язані із значним засмоленням та утворенням побічних продуктів. Суттєво підвищити вихід та чистоту цільових речовин вдалося при проведенні реакції за кімнатної температури [116-120].

Схема 3.3



1, 14, 15 a: R¹=H, R²=Br, R³=R⁴=Cl; **b:** R¹=CH₃, R²=Br, R³=H, R⁴=Br;

1, 14, 16 a: R¹=R²=H, R³=R⁴=Cl; **b:** R¹=R²=CH₃, R³=R⁴=Cl; **c:** R¹=R²=R³=H, R⁴=Br; **d:** R¹=R²=R³=H, R⁴=NO₂; **e:** R¹=H, R²=CH₃, R³=H, R⁴=NO₂; **f:** R¹=H, R²=Br, R³=H, R⁴=NO₂; **g:** R¹=R²=R³=H, R⁴=Cl.

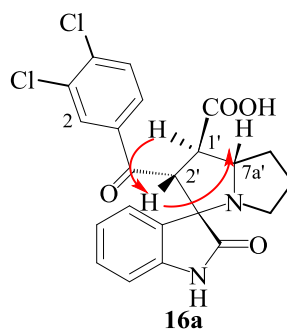
Склад та будову вперше синтезованих сполук **15**, **16** доведено спектральними методами, а для спіропохідних **15a** та **16b** даними РСД. Спектри ЯМР ¹H піролідинів **15** та піролізидинів **16** відрізняються в області резонансу протонів груп CH₂. У спектрі піролідинів ЯМР ¹H **15** присутній синглет з δ 1.95 м.ч., що відповідає резонансу протонів групи N¹'CH₃, мультиплет з δ 3.86-4.10 м.ч. для метинового протона в положенні C⁴'H та дублет з δ 4.50 м.ч. (J=8.9 Гц), що відповідає резонансу метинового протона в положенні C³'H піролідинового циклу. Сигнали метиленових протонів C⁵'H₂ групи перекриті сигналами розчинника. Протон NH-групи фрагмента оксіндолу присутній у вигляді синглету в області 10.60-10.65 м.ч. Протону карбоксильної групи в одержаних сполуках відповідає розширений синглет в області 12.55-12.81.

Спектри ЯМР ¹H піролізидинів **16a, c-g** окрім синглетів груп NH з δ 9.98-10.26 і COOH з δ 12.65-12.75 м.ч, мультиплетів ароматичних протонів і ме-

тиленових фрагментів, містять дублет протона C^2H з хімічним зсувом 4.63-4.78 ($J=11.4$ Гц) і два мультиплети $C^{7a'}H$ та $C^{1'}H$ при 3.64-4.02 і 3.35-3.67 м.ч. відповідно.

Стереохімічне розташування замісників у піролізидиновому фрагменті встановлено за допомогою ЯЕО на прикладі сполуки **16a** (схема 3.4).

Схема 3.4



Наявність крос-пиків між $C^{7a'}H$, C^2H протонами та сусідньою C^7H_2 групою (мультиплет з хімічним зсувом 1.91-2.12 м.ч.) свідчать на користь їх *цис*-розташування. Незважаючи на те, що слабка ЯЕО кореляція також спостерігається між метиновими протонами C^2H і $C^{1'}H$ піролізидинового фрагмента, однак *транс*-конфігурація цих протонів зумовлена *транс*-конфігурацією вихідної ароїлакрилової кислоти. На додачу, відсутність ЯЕО між метиновим протоном C^4H індольного ядра та C^2H протоном піролізидинової системи є додатковим підтвердженням наведеної на схемі 3.4 стереобудови досліджуваної сполуки.

В спектрах ЯМР ^{13}C сполук **15** та **16** присутні характеристичні піки в області 72.24 і 71.56 м.ч., відповідно, притаманні сигналам спіроциклічних атомів Карбону в молекулах спіроадуктів.

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. 3.2 та рис. 3.3).

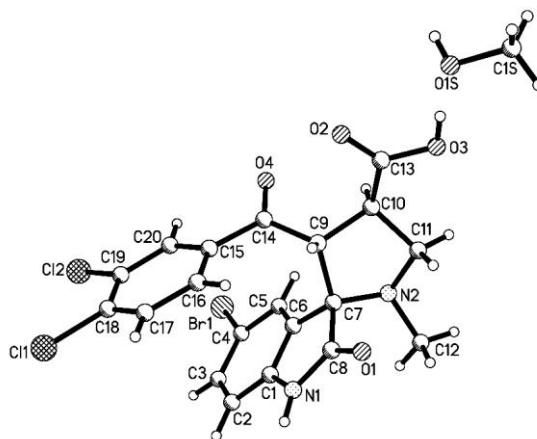


Рисунок 3.2 Молекулярна будова сполуки **15a** за результатами РСД

Сполука **15a** в кристалічній фазі існує у вигляді моносольвату з метанолом. Цікавою особливістю цієї молекули є її пінцето-подібна конформація. Спіросполучені кільця дигідроіндолу та піролідину розгорнуті один відносно одного таким чином, що кут між їх основними площинами складає 86.9 градус. Кільце піролідину має конформацію *конверту* з атомом C^{11} , відхиленням від основної площини залишкових атомів на 0.61 Å. Атом N^2 має пірамідальну конфігурацію, сума кутів зв'язків, центрованих на ньому складає 338.2 градус. Карбоксильний замісник у атома C^{10} розташований в екваторіальній позиції і трохи розгорнутий відносно ендоциклічного C^9-C^{10} зв'язку (торсійні кути $C^7-C^9-C^{10}-C^{13}$ та $C^9-C^{10}-C^{13}-O^2$ складають $-149.2(2)$ градус та $-32.1(4)$ градус, відповідно). Замісник у атома $C(9)$ орієнтований екваторіально (торсійний кут $N^2-C^7-C^9-C^{14}$ складає $122.7(2)$ градус), а карбонільна група копланарна ендоциклічному зв'язку C^9-C^{10} (торсійний кут $C^{10}-C^9-C^{14}-O^4$ складає $10.2(4)$ градус). Така орієнтація замісників створює умови для появи внутрішньомолекулярної стекинг взаємодії між ароматичними кільцями індольного фрагмента і ароїльного замісника (відстань $C^6 \dots C^{15}$ 3.04 Å, $C^5 \dots C^{14}$ 3.14 Å та $C^1 \dots C^{16}$ 3.40 Å коротша, ніж сума Ван дер Ваальсових радіусів $C \dots C$ 3.42 Å), що приводить до порушення спряження між карбонільною групою та ароматичним кільцем замісника (торсійний кут $O^4-C^{14}-C^{15}-C^{20}$ складає $25.9(4)$ градус). В кристалічній фазі молекули сполуки **15a** і молекули метанолу поєднані міжмолекулярними водневими зв'язками $O^3-H \dots O1s$ $H \dots O$ 1.86 Å $O-H \dots O$

160 *град*; N¹-H...O^{2'} (1+x, y, z) H...O 2.30 Å N-H...O 137 *град*; O^{1s}-H...O^{1'} (x-1, y, z) H...O 2.08 Å O-H...O 164 *град* та C1sH1sb...Cl^{1'} (x-1, y, z-1) H...Cl 2.68 Å C-H...Cl 139 *град*.

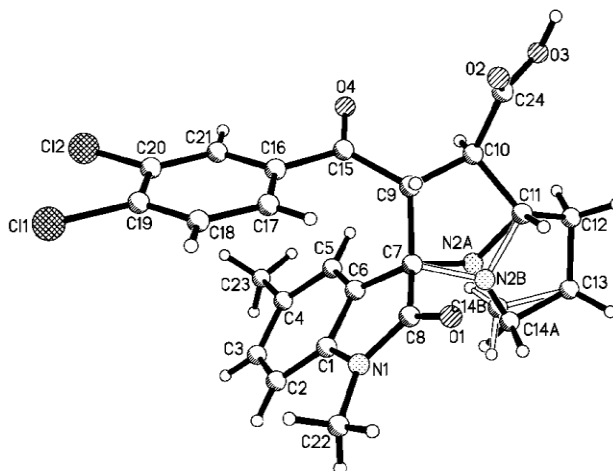


Рисунок 3.3 Молекулярна будова сполуки **16b** за результатами РСД

Гексагідро-1*H*-піролізиновий фрагмент в сполуці **16b** розупорядкований за двома конформаціями (А і В) у співвідношенні 75:25 %. Обидва конформери піролідинового циклу N²-C¹¹-C¹²-C¹³-C¹⁴ знаходяться в *твіст* конформації (у конформері А атоми C¹¹ і N² відхилені від площини інших атомів циклу на -0.33 Å і 0.36 Å відповідно, а в конформері В – атоми C¹³ і C¹⁴ на -0.27 Å і 0.44 Å відповідно). Цикл N²-C⁷-C⁹-C¹⁰-C¹¹ в конформері А знаходиться в конформації *конверт* з відхиленням атома C¹¹ на -0.70 Å, а в конформері В цикл має конформацію *твіст* з відхиленням атомів C⁹ і C¹⁰ на -0.29 Å і 0.18 Å, відповідно. Розупорядкований атом Нітрогену в обох конформерах пірамідальний (сума валентних кутів, центрованих на ньому, в конформері А складає 342 *град*, а в конформері В 330 *град*). Карбоксильна група при атомі C¹⁰ займає екваторіальне положення і розгорнута відносно ендочиклічного зв'язку C⁹-C¹⁰ (торсійні кути C⁷-C⁹-C¹⁰-C²⁴ і C⁹-C¹⁰-C²⁴-O² складають 151.0(1) *град* і 25.1(2) *град*, відповідно). Замісник при атомі C⁹ знаходиться в екваторіальному положенні, а його карбонільна група майже копланарна ендочиклічному зв'язку C¹⁰-C⁹ (торсійні кути C¹¹-C¹⁰-C⁹-C¹⁵ -153.5(1) *град*, C¹⁰-C⁹-C¹⁵-O⁴ 7.0(2) *град*), чому сприяє утворення слабкої атрактивної взаємодії

$\text{H}^{10} \dots \text{O}^4$ 2.43 Å (при сумі вандерваальсових радіусів 2.46 Å). Спряження між карбонільною групою і ароматичним циклом цього замісника порушено (торсійний кут $\text{O}^4\text{-C}^{15}\text{-C}^{16}\text{-C}^{21}$ 19.9(2) град) внаслідок стеричного відштовхування з гексадигідро-1*H*-піролізиновим фрагментом (укорочені контакти $\text{H}^9 \dots \text{H}^{17}$ 2.24 Å (при сумі вандерваальсових радіусів 2.34 Å), $\text{H}^9 \dots \text{C}^{17}$ 2.79 Å і $\text{H}^{17}\text{-C}^9$ 2.72 Å (сума радіусів 2.87 Å)).

Спіросполучені біциклічні фрагменти розгорнуті ортогонально один відносно одного (кути між середньоквадратичними площинами біциклів складають 90 град і 92 град для конформацій А і В відповідно). При цьому виникає внутрішньомолекулярна взаємодія π -систем індолінового і 3,4-дихлоробензальдегідного фрагментів, про що свідчать відстані $\text{C}^5 \dots \text{C}^{15}$ 3.22 Å і $\text{C}^6 \dots \text{C}^{16}$ 3.21 Å (при сумі вандерваальсових радіусів 3.42 Å) і слабкий внутрішньомолекулярний водневий зв'язок $\text{C}^{17}\text{-H} \dots \text{C}^8$ (π) ($\text{H} \dots \text{C}$ 2.82 Å, $\text{C-H} \dots \text{C}$ 123 град). Окрім цього в конформері А утворюється скорочений контакт $\text{H}^{14}\text{B} \dots \text{C}^8$ 2.84 Å, відсутній у формі В, а в конформері В – скорочений контакт $\text{N}^2\text{B} \dots \text{O}^1$ 2.65 Å (при сумі вандерваальсових радіусів 2.79 Å).

Молекули сполуки **16b** в кристалі утворюють зигзагоподібні ланцюжки уздовж кристалографічного напрямлення [010] за рахунок міжмолекулярного водневого зв'язку $\text{O}^3\text{-H} \dots \text{O}^{1'}$ ($-x, y+1/2, -z+1/2$), ($\text{H} \dots \text{O}$ 1.78 Å, $\text{O-H} \dots \text{O}$ 172 град).

Так як остаточна стереохімічна будова циклоадуктів **12a**, **15a** та **16b** була доведена за допомогою РСД, будову реагуючих систем – азометин-ілідів та диполярфілів (акриламідів та бензоїлакрилової кислоти) – було досліджено розрахунковими методами. Геометрію всіх можливих конформерів реагуючих систем оптимізовано за методом M06-2X/cc-pVTZ [119, 120] в програмі GAUSSIAN09 [121].

Характер стаціонарних точок на поверхні потенційної енергії визначався шляхом розрахунку частот коливань в гармонійному наближенні, використовуючи аналітичні похідні другого порядку тим же методом і з тим же базисними набором. Для всіх стаціонарних точок негативні частоти коливань не знайдені.

З'ясовано, що конформери акриламід у та бензоїлакрилової кислоти *I* стабільніші за конформери *II* на 1.24 та 1.36 ккал/моль, відповідно (рис. 3.4).

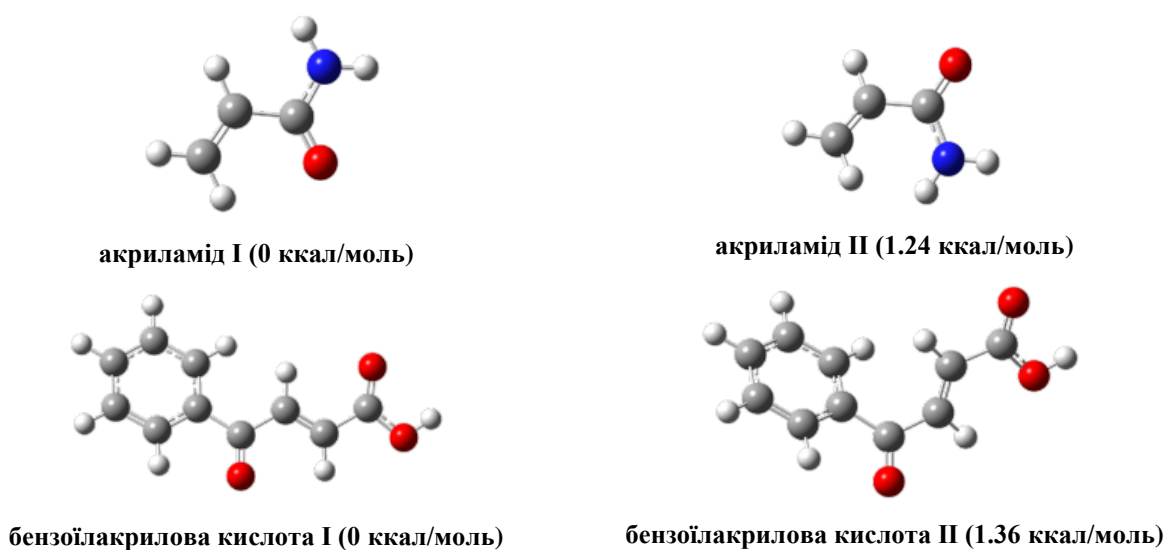


Рисунок 3.4 Конформації акриламід у та бензоїлакрилової кислоти

Для встановлення зміни індексів Фукуї у реакції, що розглядається, і визначення переважних місць атаки, застосовано DFT (NBO) аналіз з використанням NBO 5.0 програми [122, 123]. Встановлено, що реакція відбувається регіоселективно через приєднання атома Карбону найбільш нуклеофільної метиленової групи азометин-іліду до найбільш електрофільних сайтів акриламід у та бензоїлакрилової кислоти, що приводить до стереоселективного утворення лише одного стереоізомеру ціаклоадуктів **12** або **15**, незважаючи на наявність в молекулах декількох стереоцентрів (рис. 3.5) [116].

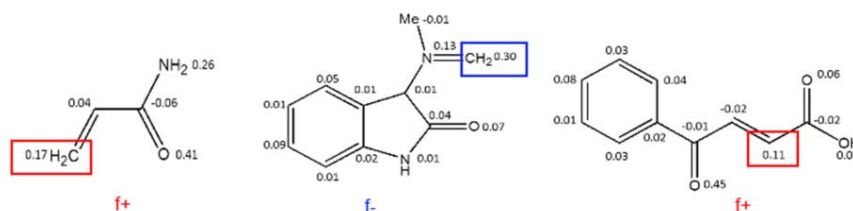
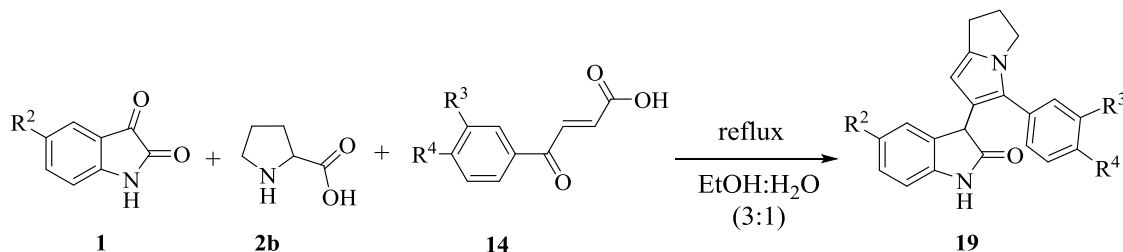


Рис. 3.5 Індеси Фукуї для азометин-іліду, акриламід у та бензоїлакрилової кислоти

З метою з'ясування будови побічних продуктів у розглянутій реакції ми здійснили кип'ятіння вихідних речовин у суміші EtOH-H₂O (3:1) і одержали сполуки **19a-c** (схема 3.5).

Схема 3.5



1, 14, 19 a: R²=Br, R³=R⁴=Cl; **b:** R²=Br, R³=H, R⁴=NO₂; **c:** R²=R³=H, R⁴=Br

Будову синтезованих речовин встановлено, виходячи з результатів комплексного аналізу ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) (табл. 3.1) на прикладі сполуки **19a**

Таблиця 3.1

Повне співвіднесення сигналів ЯМР ¹³C та ¹H спектрів сполуки 19a

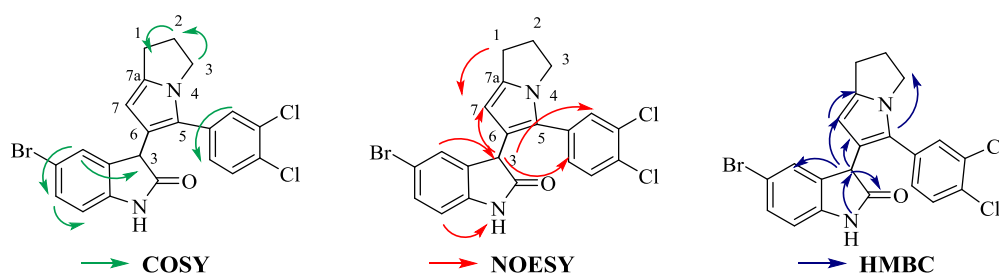
Група	¹³ C	¹ H		
	δ, м.ч.	δ, м.ч.	Мультиплетність	КССВ J, Гц
N ¹ H	-	10.59	с	-
C ² O	178.09	-	-	-
C ³ H (оксіндол)	45.33	4.56	с	-
C ^{3a} (оксіндол)	134.06	-	-	-
C ⁴ H (оксіндол)	127.55	7.05	с	-
C ⁵ (оксіндол)	113.56	-	-	-
C ⁶ H (оксіндол)	130.77	7.33	д.д	8.1; 2.2
C ⁷ H (оксіндол)	111.57	6.80	д	8.1
C ^{7a} (оксіндол)	142.21	-	-	-
C ⁵	124.67	-	-	-
C ⁶	120.38	-	-	-
C ⁷ H	99.69	5.30	с	-
C ^{7a}	138.34	-	-	-
C ¹ H ₂	24.43	2.85-2.63	м	-
C ² H ₂	27.31	2.43-2.27	м	-

Продовження таблиці 3.1

C ³ H ₂	46.26	4.20-4.02, 3.90-3.70	м	-
C ¹ Ar	129.50	-	-	-
C ² H Ar	129.87	7.82	д	1.8
C ³ Ar	133.12	-	-	-
C ⁴ Ar	131.63	-	-	-
C ⁵ H Ar	130.95	7.65	д	8.1
C ⁶ H Ar	128.44	7.55	д.д	8.2; 1.8

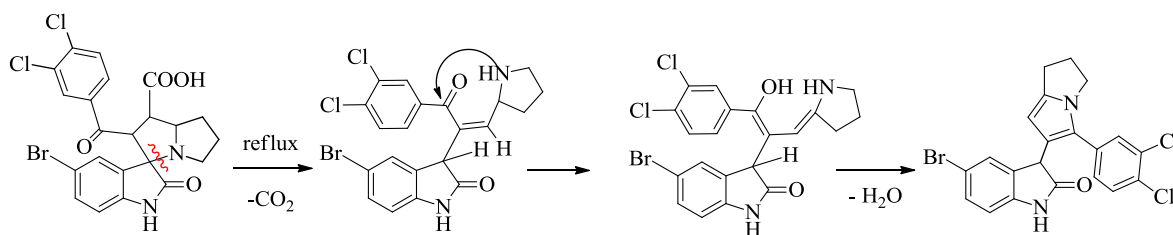
Основною характерною рисою ЯМР ¹³C спектрів сполук **19a-c** є відсутність сигналу C³-спіро-атома. У ЯМР ¹H спектрі похідної **19a** представлений синглет з δ 5.30 м.ч., який відповідає резонансу метинового протона C⁷H дигідропіролізидинового фрагмента. Він демонструє Н,Н-NOESY кореляцію з синглетом протона C³H оксіндольної системи з δ 4.56 м.д. та НМВС кореляцію з атомом C^{7a} (δ 138.34 м.ч). Для синглету C³H виявлені Н,Н-COSY та Н,Н-NOESY кореляції з сигналом арильного протона C⁴H при 7.05 м.ч. та НМВС кореляції з C²O при 178.09, C⁴ з δ 127.55 і C⁶ при 120.38 м.ч. (схема 3.6). Протон групи NH оксіндольного фрагмента проявляється як синглет при 10.59 м.ч. Ці дані повністю узгоджуються із запропонованою будовою **19** для продуктів трикомпонентної конденсації, поданої на схемі 3.5.

Схема 3.6



Імовірний механізм утворення дигідропіролізиніліндолів **19** представлено на схемі 3.7. Реакція відбувається через первинне формування спіропіролізидинів **16**, які при підвищенні температури зазнають декарбоксілування з розкриттям спіро-циклу. Подальша енолізація інтермедіату, що утворився у такий спосіб, веде до замикання дигідропіролізинілової системи [116-120].

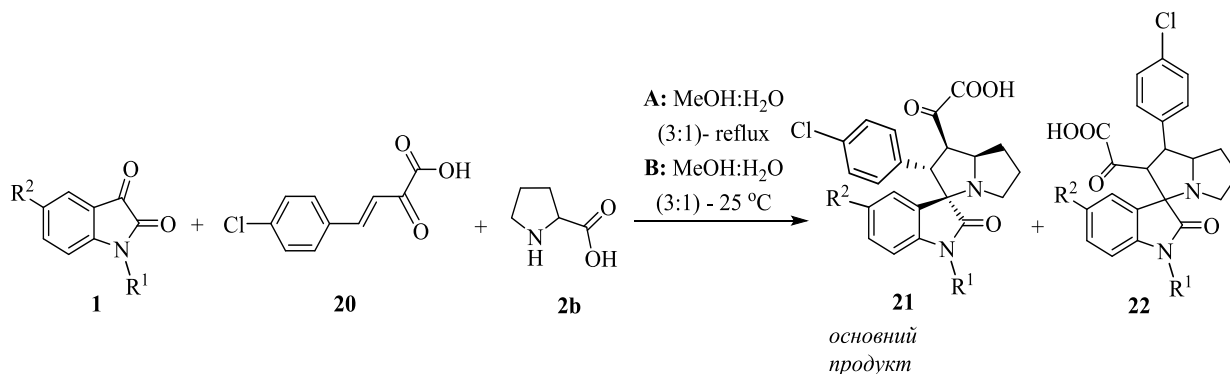
Схема 3.7



3.3 Циклоприєднання (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти до 2-оксіндолазаметин-ілідів

На відміну від ароїлакрилових кислот, їх ізомери, а саме арилметиліденпірвіноградні кислоти мають іншу реакційну здатність у реакціях 1,3-дипольного циклоприєднання до азометин-ілідів на основі ізатинів і проліну. Трикомпонентні конденсації ізатинів **1**, проліну **2b** та (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти **20** завершуються утворенням суміші спіропродуктів **21** та **22** з переважним вмістом перших (схема 3.8). При проведенні реакції при кип'ятінні в розчиннику утворюється переважно основний продукт **21**, в той час як при кімнатній температурі утворюється суміш двох регіоізомерів. В індивідуальному вигляді вдалося виділити основні ізомери **21**, наявність циклоаддуктів **22** встановлено за допомогою ЯМР ^1H спектра некристалізованого зразка.

Схема 3.8



1, 21 a: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$; **b:** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Br}$; **c:** $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, $\text{R}^2=\text{H}$; **d:** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{F}$

Загальним для мас-спектрів спіропіролізидиноксіндолів **21** є наявність піків молекулярних іонів та сигналів, які відповідають масам 2-оксіндольного та α -кетокарбоксильного фрагментів.

Спектри ЯМР ^1H піролізидинів **21** суттєво відрізняються від спектрів ЯМР ^1H ізомерних похідних на основі ароїлакрилових кислот в області резонансу аліфатичних протонів піролізидинової системи. Сигнал метинового протона C^2H представлений дублетом з δ 4.01 м.ч. ($J=12.1$ Гц), а мультиплети метинових протонів в положенні C^{7a}H та C^1H розташовані в області 4.40-4.60 та 5.04-5.17 м.ч. відповідно. Протон групи N^1H оксіндолу присутній у вигляді синглету з δ 10.14-10.30 м.ч. Сигнал протона карбоксильної групи відсутній в ЯМР ^1H спектрах внаслідок обміну, втім синглет карбоксильного атома Карбону спостерігається в спектрах ЯМР ^{13}C в області 163-168 м.ч. Також поряд з сигналами аліфатичних атомів Карбону в спектрах ЯМР ^{13}C сполук **21** є характерні піки в області 74-75 м.ч., які відповідають резонансу четвертинних атомів Карбону у молекулах спіроадуктів. Величини КССВ протонів $\text{H}^{1'}$ та $\text{H}^{2'}$ складають 12-13 Гц, що може свідчити на користь їх *транс*-розташування, тим більш, що для $\text{H}^{1'}$ та $\text{H}^{2'}$ протонів така конфігурація зумовлена будовою вихідної (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти **20**. Однак, спираючись лише на дані ЯМР ^1H спектрів судити про розташування арильного та кетокарбоксильного замісників і стереохімію піролізидинової системи в цілому, виходячи тільки з цих даних, неможливо.

Для того, щоб визначити, який з утворених ізомерних спіроксіндолів є теоретично більш переважним, будову реагуючих систем – азометин-іліду та диполярфілу (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти – було досліджено розрахунковими методами. Геометрію всіх можливих конформерів реагуючих систем оптимізовано за методом M06-2X/cc-pVTZ [119, 120] в програмі GAUSSIAN09 [121]. Характер стаціонарних точок на поверхні потенційної енергії визначався шляхом розрахунку частот коливань в гармонійному наближенні, використовуючи аналітичні похідні другого порядку тим же методом і з

тим же базисними набором. Для всіх стаціонарних точок негативні частоти коливань не знайдені.

З'ясовано, що конформер (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти **I** стабільніший за конформери **II-IV** на 1.62 та 2.24 ккал/моль, відповідно (рис. 3.6).

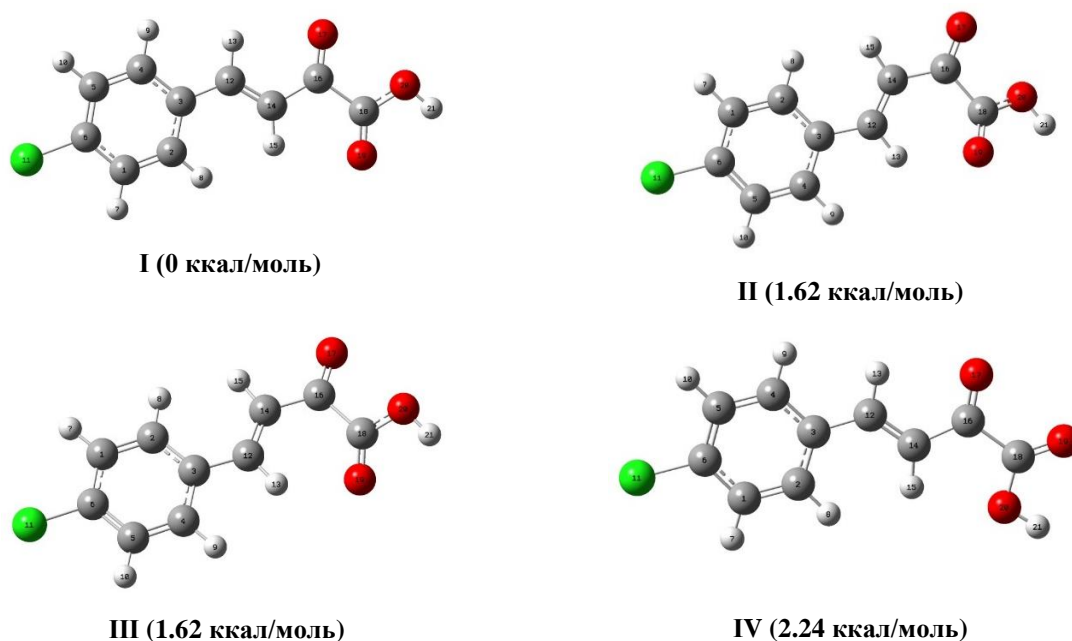


Рисунок 3.6 Конформації (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти

Для встановлення зміни індексів Фукуї у реакції, що розглядається, і визначення переважних місць атаки, застосовано DFT (NBO) аналіз з використанням NBO 5.0 програми [122, 123]. Встановлено, що реакція має проходити регіоселективно через приєднання атома Карбону найбільш нуклеофільної метиленової групи азометин-іліду до найбільш електрофільного атома C^{14} подвійного зв'язку $C^{12}-C^{14}$ диполярфілу, внаслідок чого має регіоселективно утворюватися спірооксіндол **21** (рис. 3.7). Утворення ізомерного продукту **22** у суміші з основним циклоаддуктом **21** може пояснюватись підвищеною реакційною здатністю (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти, внаслідок чого з'являється можливість до утворення іншого регіоізомеру.

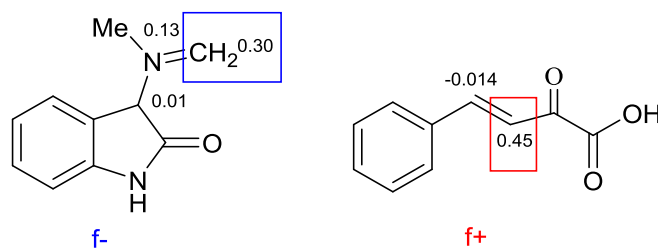
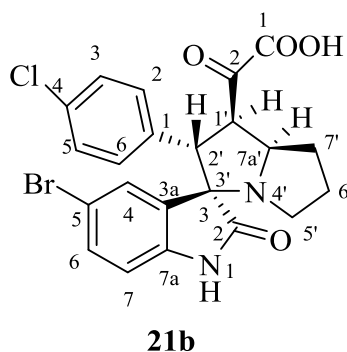


Рис. 3.7 Індеси Фукуї для азометин-іліду та (*E*)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-енової кислоти

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**. Віднесення сигналів у спектрі ЯМР ^{13}C проведено з використанням кореляцій у спектрах HSQC, HMBC (табл. 3.2).



Таблиця 3.2

Повне співвіднесення сигналів ЯМР ^{13}C та ^1H спектрів сполуки **21b**

Група	^{13}C	^1H		
	δ , м.ч.	δ , м.ч.	Мультиплетність	КССВ J , Гц
N^1H	-	10.21	1H, c	-
$\text{C}^2=\text{O}$	204.74	-	-	-
$\text{C}^{3/3'}$ (спіро)	74.87	-	-	-
C^{3a} (оксіндол)	142.24*	-	-	-
C^4H (оксіндол)	129.43	8.04	1H, c	-
C^5H (оксіндол)	131.26	-	-	-
C^6H (оксіндол)	131.95	7.33	1H, д	8.2
C^7H (оксіндол)	111.18	6.55	1H, д	8.2
C^{7a} (оксіндол)	112.90*	-	-	-
C^1H	52.59	5.06	1H, т	12.2
C^2H	49.81	4.03	1H, д	12.5
C^{7a}H	63.90	4.39-4.54	1H, м	-
$\text{C}^5\text{H}_a\text{H}_b$	50.12	3.09-3.23; 2.50-2.62	2H, м	-
$\text{C}^6\text{H}_a\text{H}_b$	25.87	1.49-1.68; 1.12-1.33	2H, м	-
C^7H_2	28.54	1.76-1.92	2H, м	-

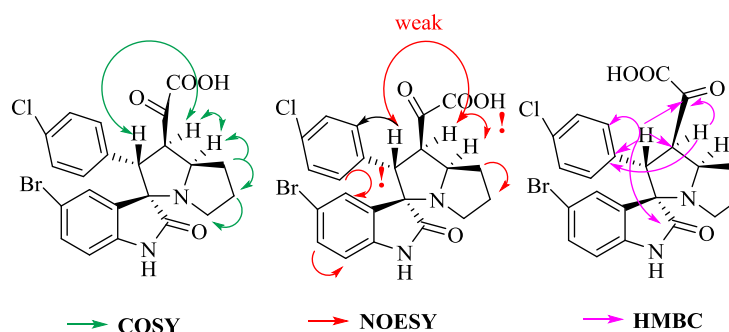
Продовження таблиці 3.2

$C^1(4-ClC_6H_4)$	135.75	-	-	-
$C^{2,6}H(4-ClC_6H_4)$	129.97	7.03	2H, д	8.2
$C^{3,5}H(4-ClC_6H_4)$	127.77	7.16	2H, д	8.2
$C^4(4-ClC_6H_4)$	128.96	-	-	-
C^2O COOH	239.42	-	-	-
C^1O OH	177.60	в обміні	-	-

*можливе зворотне віднесення

У ЯМР 1H спектрі похідної **21b** представлений триплет з δ 5.06 м.ч. ($J=12.2$ Гц), який відповідає резонансу метиного протона C^1H піролізидинового фрагмента. Він демонструє Н,Н-NOESY кореляцію з мультиплетом метиного протона $C^{7a}H$ піролізидинового циклу в області 4.39-4.54 м.д., що свідчить на користь їх *цис*-розташування. Незважаючи на те, що слабка Н,Н-NOESY кореляція спостерігається також для метинових протонів C^1H і C^2H (дублет з δ 4.03, $J=12.5$ Гц), однак відсутність крос-пиків між протонами C^2H і $C^{7a}H$ підтверджує їх *транс*-конфігурацію. Метиновий протон C^1H демонструє НМВС кореляцію з атомом Карбону C^2O кетокарбосильної групи (δ 239.42 м.ч) та атомом C^1 4-хлорофенільного замісника. В той же час, для дублету C^2H виявлені НМВС кореляції з кетогрупами C^2O оксіндольного фрагменту (δ 204.74 м.ч) та C^2O кетокарбосильної групи та Н,Н-NOESY кореляції з сигналами арильних протонів $C^{2,6}H$ при 7.03 м.ч. 4-хлорофенільного замісника. В свою чергу, останні демонструють Н,Н-NOESY кореляцію з синглетом протона C^4H оксіндольного фрагменту (схема 3.9). Протон групи N^1H оксіндольного фрагмента проявляється як синглет при 10.21 м.ч., а сигнал атому Карбону карбоксильної групи в спектрі ЯМР ^{13}C присутній у вигляді характеристичного піку у області 177.60 м.ч.

Схема 3.9

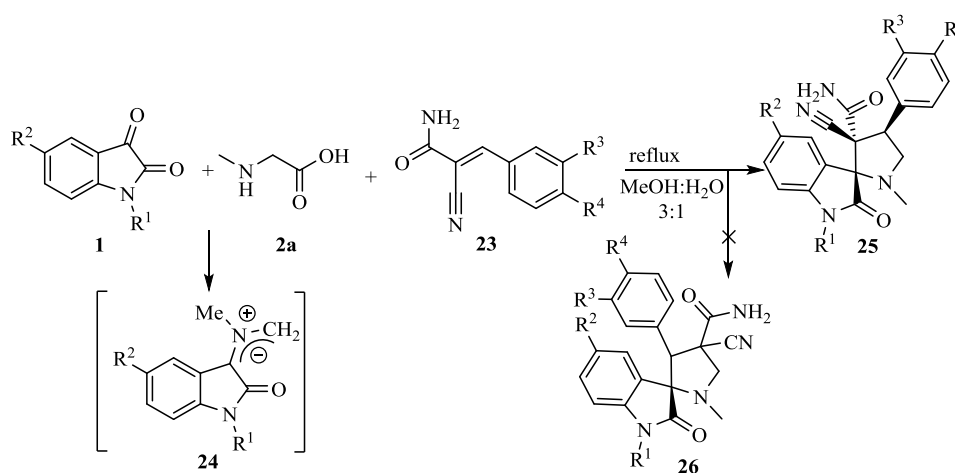


Ці дані повністю узгоджуються із результатами теоретичних розрахунків та підтверджують наші припущення щодо просторової будови сполуки **21b** з 4-хлорофенільним замісником та кетокарбоксильною групою в положеннях C^{1'} та C^{2'} відповідно.

3.4 Циклоприєднання (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів та (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів до 2-оксіндолазومتин-ілідів

Нами вперше вивчена стерео- та регіонаправленість утворення похідних 3-спіропіролідин-2-оксіндолів у трикомпонентних конденсаціях ізатинів з саркозином і (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламидами та (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилами як диполярофілами. Кип'ятіння еквімольних кількостей ізатинів **1**, саркозину **2a** та (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів **23** у водному метанолі (1:3) завершується утворенням 3-спіропіролідин-2-оксіндолів **25a-h** з помірними або високими виходами (схема 3.10). Сполуки ізомерної будови **26** в жодному експерименті не виявлені [124, 116-118].

Схема 3.10



1, 23-25 a R¹= R²=R⁴= H, R³= NO₂; **b** R¹= R²= R³=R⁴=H; **c** R¹= R²= R³=H, R⁴=Me; **d** R¹= R²=H, R³=R⁴=OMe; **e** R¹= R⁴=H, R²= Br, R³= NO₂; **f** R¹= Me, R²=R⁴= H, R³= NO₂; **g** R¹= R²= R³= H, R⁴= Br; **h** R¹= R²= R³= H, R⁴= F

Будова і склад сполук **25a-h** доведені методами ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопії, мас-спектрометрії та елементним аналізом і даними РСД на прикладі спіропохідної **25f**. Наявність у спектрах ЯМР ¹³C сигналів з хімічними зсувами

48.4, 56.7, 62.3 м.ч. та синглету спіро-атома Карбону при 76.7 м.ч. підтверджує утворення нової спіропіролідинової системи з ціано- та амідною групами, які проявляються при 117.8 і 165.8 м.ч. відповідно. *Цис*-орієнтація ціаногрупи і арильного фрагмента зумовлена будовою вихідних ціаноакриламідів **23**. У ЯМР ^1H спектрах циклоадуктів **25** є три характеристичних мультиплети з хімічними зсувами 5.10-4.98, 3.84-3.70 та 3.51-3.37 м.ч., які належать АВХ системі протонів C^4H і C^5H_2 груп піролідинового кільця. Сигнал групи N^1H оксіндольної системи представлений синглетом при 10.26-10.73 м.ч. Ці дані свідчать на користь будови регіоізомерів **25**. Однозначно будову синтезованих сполук доведено в результаті РСД монокристалу **25f** (рис. 3.8).

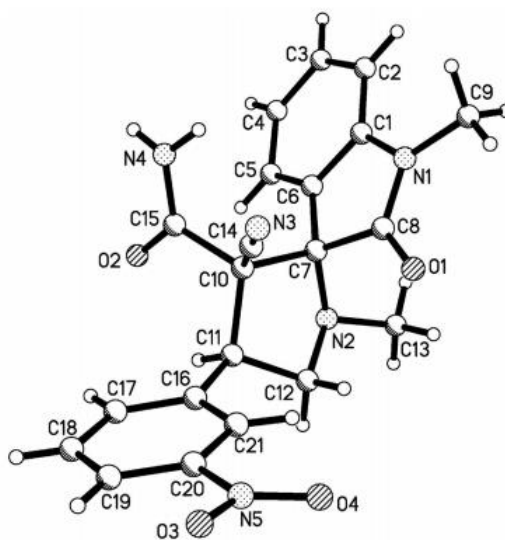


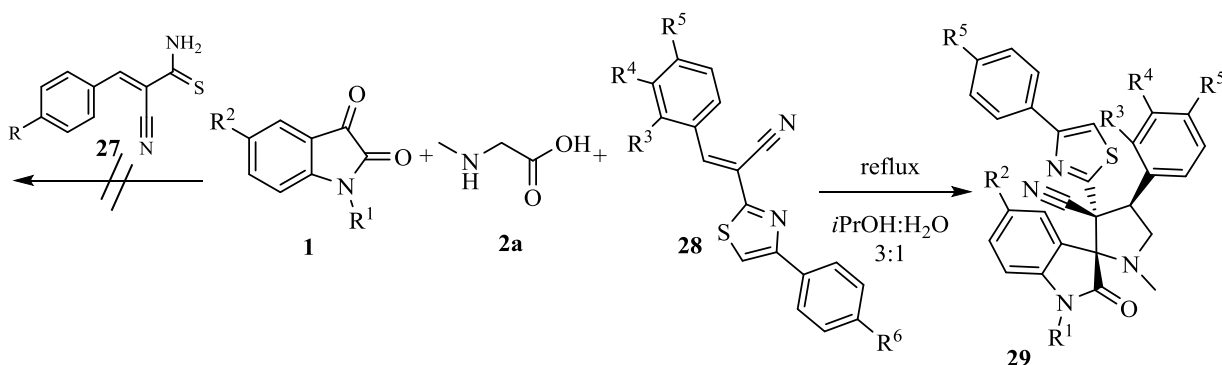
Рисунок 3.8 Молекулярна будова сполуки **25f** за результатами РСД

Піролідиновий цикл у молекулі **25f** має *twist*-конформацію. Атоми N^2 та C^{12} відхилені від площини інших атомів циклу на -0.26 та 0.42 Å, відповідно. Атом N^2 має пірамідальну конфігурацію, сума кутів складає 337 град. Спіросполучений індоліноновий фрагмент розташований ортогонально відносно основної площини піролідинового кільця (кут між двома площинами складає 86 град). Карбамідний замісник розташований в аксіальній позиції (торсійний кут $\text{N}^2\text{-C}^7\text{-C}^{10}\text{-C}^{15}$ складає $-108.20(9)$ град) і знаходиться у площині, перпендикулярній ендоциклічному зв'язку $\text{C}^7\text{-C}^{10}$ (торсійний кут $\text{C}^7\text{-C}^{10}\text{-C}^{15}\text{-O}^2$ is $93.6(1)$ град). *m*-Нітрофенільний замісник орієнтований екваторіально і

розгорнутий до $C^{10}-C^{11}$ ендоциклічного зв'язку (торсійні кути $C^7-C^{10}-C^{11}-C^{16}$ and $C^{10}-C^{11}-C^{16}-C^{21}$ are 147.53(9) and $-9.7(3)$ град, відповідно).

Ми також вивчили можливість застосування (E)-3-арил-2-ціанопрор-2-ен-тіоамідів **27** як диполярфілів у подібних трикомпонентних процесах. На жаль, усі спроби одержати нові сполуки у цих експериментах закінчилися значним осмоленням реакційної маси, що можна пояснити підвищеною здатністю тіоамідів вступати у різні гетероциклізації як S-нуклеофіли [125]. За для запобігання цих побічних реакцій ми вирішили застосувати замість тіоамідів (E)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрили **28**, у складі яких присутня «захищена» тіоамідна група. Спіропіролідиноксіндоли **29** (схема 3.11) одержані з низькими або помірними виходами при кип'ятінні еквімолярних кількостей ізатинів **1**, саркозину **2a** та акрилонітрилів **28** у середовищі *i*-PrOH-H₂O (3:1). По закінченню реакції у суміші завжди була присутня значна кількість вихідного тіазолілакрилонітрилу. Помірні виходи циклоадуктів **29**, імовірно, слід зв'язати з низькою розчинністю вихідних сполук **28** [124, 116-118].

Схема 3.11



1, **28**, **29 a** R¹= R³=R⁴=H, R²=R₆= Br; R⁵= OMe; **b** R¹= R²= R³=R⁴=H, R⁵= OMe, R⁶= Br; **c** R¹= R²= R⁴=R⁵=H, R³= NO₂, R⁶= Cl; **d** R¹= R²= R³=R⁴=H, R⁵= R⁶= OMe; **e** R¹= R²= R³= R⁶=H, R⁴= R⁵= OMe

Будову речовин **29a-e** доведено спектральними методами і даними РСД на прикладі спіропохідної **29a**. У спектрі ЯМР ¹³C цієї сполуки наявність сигналів з δ 50.7, 56.9, 61.0 та спіроатома Карбону з хімічним зсувом 79.8 м.ч. свідчить про утворення нового піролідинового кільця. Спектри ЯМР ¹H циклоадуктів **29** подібні до розглянутих вище спектрів 3-спіропіролідин-2-

оксіндолів **25**. У них найбільш характеристичними є три мультиплети з δ 5.26-5.07, 3.75-3.68 та 4.10-3.48 м.ч., які відповідають резонансу АВХ системи протонів C^4H і C^5H_2 піролідинового циклу. Резонанс метинового протона C^5H тіазольного кільця та групи N^1H оксіндолічного фрагмента спостерігається при 8.08 та 10.85 м.ч. відповідно. Однозначно будову синтезованих сполук доведено в результаті РСД монокристалу **29a** (рис. 3.9).

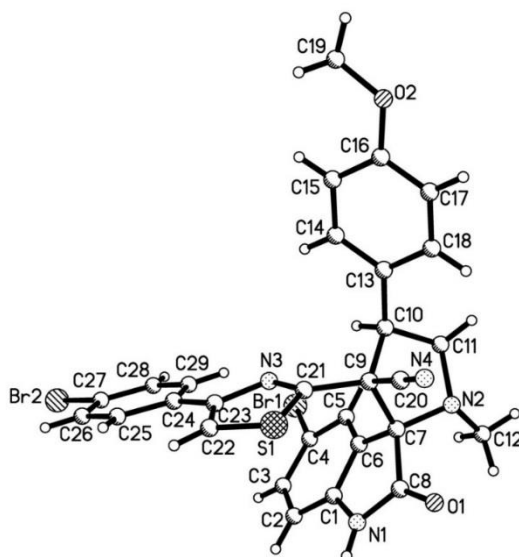
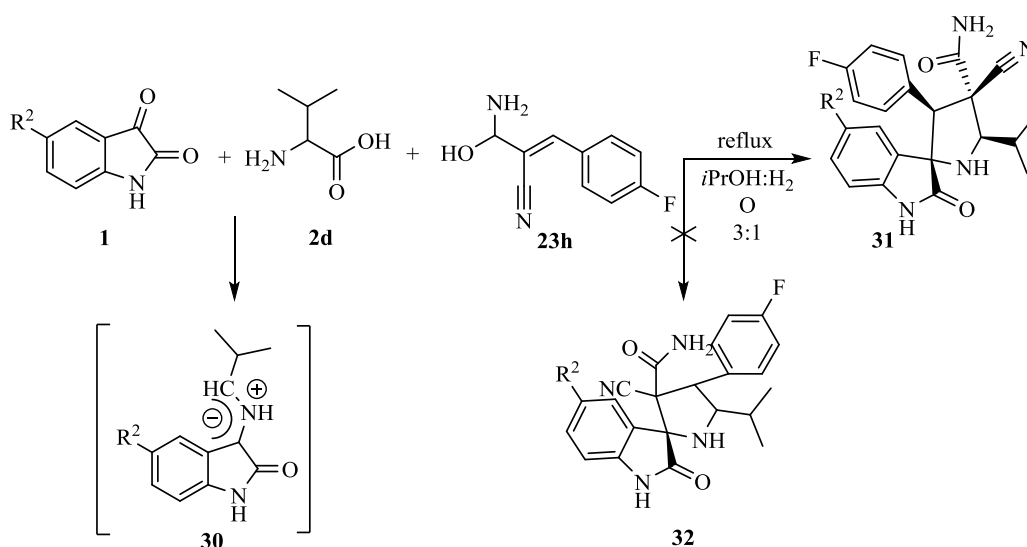


Рисунок 3.9 Молекулярна будова сполуки **29a** за результатами РСД

Піролідиновий цикл у молекулі **29a** має конформацію *конверта*. Атом C^7 відхиляється від площини інших атомів циклу на -0.70 \AA . Атом N^2 має пірамідальну конфігурацію, сума кутів складає 333 град . Спіросполучений індоліноновий фрагмент розташований ортогонально відносно основної площини піролідинового кільця (кут між двома площинами складає 97 град). Бромофенілтіазольний замісник займає екваторіальне положення ($C^{11}-C^{10}-C^9-C^{21}$ торсійний кут $-151.3(5) \text{ град}$) і розгорнутий у бік C^9-C^{10} зв'язку (торсійний кут $C^{10}-C^9-C^{21}-N^3$ $40.8(7) \text{ град}$). Тенденція до утворення стекінгової взаємодії між віцинальними фрагментами з розвинутими π -системами приводить до відхилення атома C^9 від тіазольного циклу на 0.28 \AA . Метоксифенільний замісник розташований екваторіально і розгорнутий у бік $C^{10}-C^{11}$ зв'язку (торсійні кути $N^2-C^{11}-C^{10}-C^{13}$ та $C^{11}-C^{10}-C^{13}-C^{18}$ складають $133.4(5)$ та $-40.5(8) \text{ град}$ відповідно).

З метою з'ясування регіонаправленості циклоприєднання (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів **23** до азометин-ілідів, утворених у результаті взаємодії ізатинів до ациклічних α -амінокислот, ми провели трикомпонентну реакцію за участю ізатинів **1**, валіну **2d** та (*E*)-3-(4-флуорофеніл)-2-ціаноакриламідів **23h** (схема 3.12) шляхом кип'ятіння вихідних речовин у середовищі *i*-PrOH-H₂O (3:1). У результаті циклоадукти **31a,b** були виділені з низькими виходами [124, 116-118].

Схема 3.12

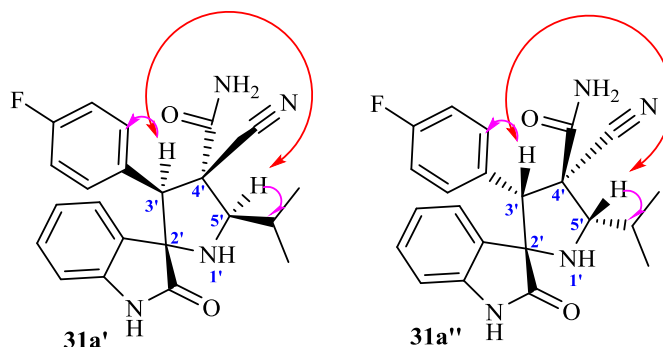


Спектри ЯМР ¹H сполук **31a,b** суттєво відрізнялися від спектрів 3-спіро-2-оксіндолів **25**. У них представлені синглети C³H з δ 4.31 (**31a**) та 4.32 (**31b**) і мультиплети C⁵H з δ 3.77-3.60 (**31a**) та 3.80-3.60 м.ч. (**31b**). Ці дані свідчать на користь утворення у розглянутій реакції сполук з протилежним розташуванням замісників у піролідиновому циклі, а ніж у випадку циклоадуктів **25**.

Якби відбулося утворення сполук будови **32**, резонанс протонів піролідинового циклу був би представлений дублетом та мультиплетом метинових протонів C³H і C⁵H відповідно. Стереобудова циклоадукту **31a** встановлена за допомогою ЯЕО за наявності крос-піків між протонами C³H і C⁵H (схема 3.13). Мультиплет протона C⁵H також має крос-пік з протонами ізопропільної групи. Так само ЯЕО кореляцію виявлено між сигналами C³H та мультиплетом прото-

нів 4-флуорофенільного замісника з δ 7.19-7.12 м.ч. Відсутність ЯЕО між метиновими протонами C^4H ізатинового ядра та C^3H піролідинового підтверджує наші припущення щодо просторової будови сполуки **31a**, яка може бути представлена двома можливими діастеромерами **31a'** та **31a''**.

Схема 3.13



У ЯМР 1H спектрах спіро-адуктів **31** сигнали протонів $N^I H$ індольного та $N^I H$ піролідинового фрагментів представлені синглетом з δ 10.26 і дублетом з δ 3.79 м.ч. ($J=6.4$ Гц) для сполуки **31a** та синглетом δ 10.32 і дублетом з δ 4.04 м.ч. ($J=5.8$ Гц) для дифлуоропохідної **31b**. Спектр ЯМР ^{13}C містить характеристичний сигнал з хімічним зсувом 71.39 м.ч., що відповідає резонансу ядра спіро-атома Карбону.

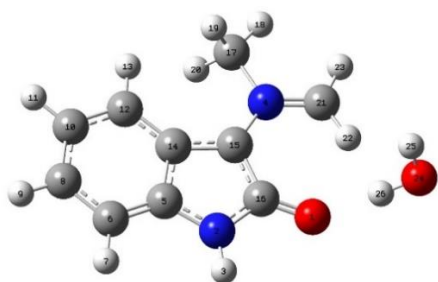
Незважаючи на те, що механізм 1,3-дипольного циклоприєднання дипольофілів до азометин-ілідів неодноразово обговорений у багатьох публікаціях [37, 126-128], а стереохімія сполук ряду **26** однозначно встановлена на підставі даних РСД, ми дослідили особливості електронної будови компонентів реакції за допомогою розрахункових методів, для більш глибокого розуміння процесів, які приводять до утворення продуктів реакції певної регіонаправленості.

Геометрію усіх можливих конформерів компонентів реакції оптимізовано методом M06-2X/сс-pVTZ [119, 120] з використанням програми GAUSSIAN09 [121].

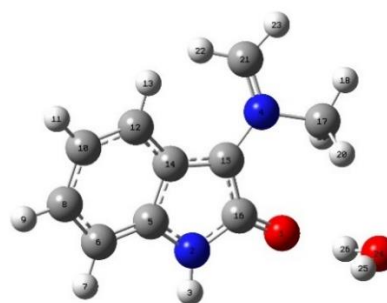
Характер стаціонарних точок на поверхні потенційної енергії визначався шляхом розрахунку частот коливань в гармонійному наближенні, використо-

вуючи аналітичні похідні другого порядку тим же методом і з тим же базисними набором. Для всіх стаціонарних точок негативні частоти коливань не знайдені.

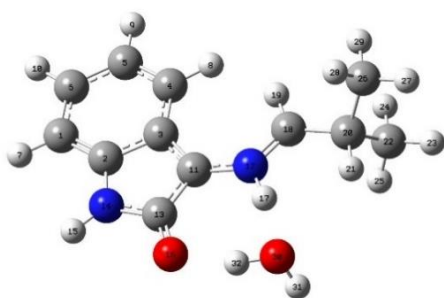
Як показано на схемі 3.10, під час конденсації ізатину з α -амінокислотою відбувається декарбоксілювання, у наслідок чого утворюється або *W*-, або *S*-ілід. Відповідно до літературних даних [52, 128], іліди *W*-форми стабільніші за *S*. У відповідності з цим *W*-конформер **24a** азометин-іліду **24**, що утворився з ізатину **1a** та саркозину **2a** є більш стабільним за ілід **24b** на 0.44 ккал/моль. Втім розрахунки, проведені для іліду **30**, який утворився у результаті конденсації ізатину **1a** з валіном **2d**, приводять до протилежного результату – *S*-конформер іліду **30a** стабільніший за **30b** на 2.11 ккал/моль (рис. 3.8).



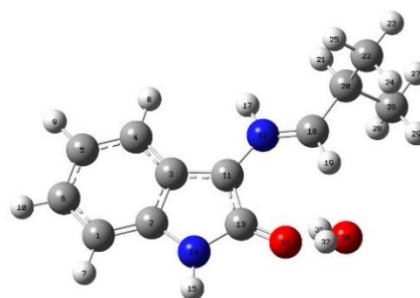
24a, *W*-конформер, 0 ккал/моль



24b, *S*-конформер, 0.44 ккал/моль



30a, *S*-конформер, 0 ккал/моль



30b, *W*-конформер, 2.11 ккал/моль

Рисунок 3.10 Оптимізована геометрія ілідів **21** та **27**.

Встановлено, що конформери (*E*)-2-ціано-3-фенілакриламід **23a** та (*E*)-3-феніл-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрилу **28a** більш стабільні, а ніж **23b** та **28b** на 6.08 та 1.89 ккал/моль відповідно (рис. 3.11).

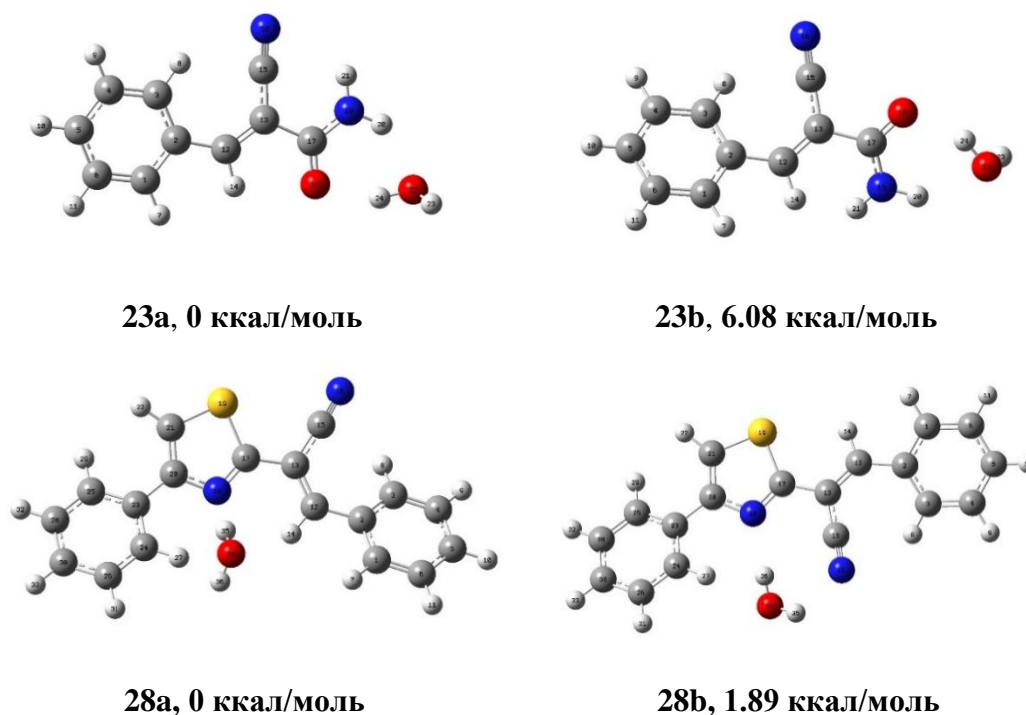


Рисунок 3.11 Оптимізована геометрія диполярфілів **23** and **28**

Для встановлення зміни зарядів у реакції, що розглядається, і визначення переважних місць атаки, застосовано DFT (NBO) аналіз з використанням NBO 5.0 програми [122, 123]. Ефект розчинника було враховано за допомогою поляризаційно-континуумної моделі (PCM) [129]. На рис. 3.12 подано розподіл зарядів у реагентах, одержаний за результатами NBO аналізу. Отже, найбільші негативні заряди зосереджені на атомах C^{21} та C^{18} в азометин-ілідах **24a** та **30a** відповідно. У випадку диполярфілів **23** менш негативно заряджений атом C^{12} є більш переважним місцем для електрофільної атаки з боку метиленової/метиновної групи 1,3-диполів **24a** та **30a**.

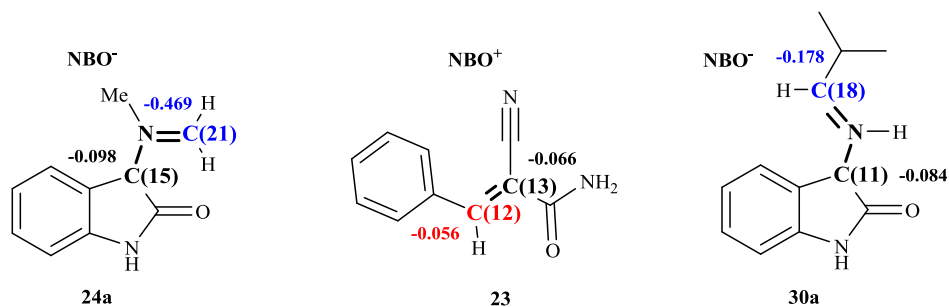


Рисунок 3.12 NBO заряди у диполярфілі **23** та азометин-ілідах **24a** та **30a** (нумерація атомів співпадає з такою, як на рис. 3.10 та 3.11)

Цей результат співпадає з експериментальним щодо утворення циклоадуктів **25** з азометин-ілідів **24a** (схема 3.8). Протилежна направленість формування продуктів приєднання **31** на основі ілідів **30a**, імовірно, може бути пов'язана зі стеричним відштовхуванням між об'ємним фенілом та ізопропільною групою при спробі утворення зв'язку C^{12} - C^{18} у теоретично більш переважному регіоізомері **32**. У той час, як C^{13} атом є менш стерично навантаженим, адже 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 (рис.3.11) і є, безумовно, переважною мішенню для атаки з боку атома C^{21} у іліді **24a**, що і співпадає з експериментальними даними (див. схему 3.13).

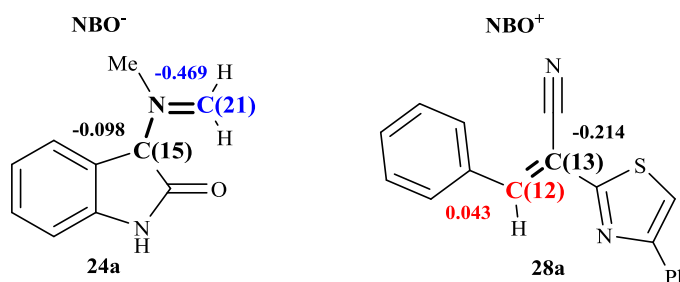


Рис. 3.13 NBO заряди у диполярфілі **28a** та азометин-іліді **24a** (нумерація атомів співпадає з такою, як на рис. 3.10 та 3.11)

Отже, 1,3-диполярне циклоприєднання азометин-ілідів, генерованих *in situ* з ізатину і саркозину, до (*E*)-2-ціано-3-фенілакриламідів та (*E*)-3-феніл-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрилів – доступний метод регіо- та стереоселективного формування багатофункціональних 3-спіропіролідін-2-оксіндолів. Втім, як витікає з наведеного вище обговорення, направленість циклоприєднання залежить не тільки від розподілу електронної густини, а й від стеричних чинників, особливо, коли нуклеофільні властивості атомів у диполярфілі слабо диференційовані.

3.5 Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H зареєстровані на спектрометрах *Varian Mercury VX-200* (200 МГц) та *Bruker Avance DRX 500* (500 МГц), спектри ЯМР ^{13}C зареєстровані на спектрометрі *Bruker AM-400* (100 МГц), *Bruker Avance DRX-500* (125 МГц) та *Bruker AM-300* (75 МГц) у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт ТМС. Спектр ^{13}C сполуки **19a** одержано на приладі *Bruker Avance DRX 500* (125 МГц). Експеримент NOE проведено на приладі *Bruker AM-400* (400 МГц) з періодом змішування 2.56 с. Спектри COSY, NOESY, HSQC и HMBC вимірювали з використанням стандартної методики з градієнтним виділенням сигналу. Мас-спектри записано на мас-спектрометрі *Varian 1200 L* з прямим вводом зразка (ЕУ, 70 eV). FAB мас-спектри записано на мас-спектрометрі *VG 70-70EQ*, з використанням в якості матриці *m*-нітробензилового спирту. Високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) проведено на рідинному хроматографі *Agilent 1200*. Температури плавлення визначені на приладі Кофлера. Перебіг реакцій, а також чистоту одержаних сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластівках *Silufol UV-254* в системах ацетон-гептан (4:1). Елементний аналіз виконано на аналізаторі *EA 3000 "Eurovektor"* (CHNS-аналіз). Комерційно доступні реагенти і розчинники були використані без додаткової очистки.

Синтез 1'-метил-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбосамідів та 2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідропіро[індолін-3,3'-піролізин]-2'-карбоксамідів 12a-k (загальна методика). Суміш ізатину **1** (1.0 ммоль), α -амінокислоти **2** (1.0 ммоль) та акриламід **11** (1.0 ммоль) кип'ятили у 4 мл суміші $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$ (3:1) протягом 1-6 год. Осад, що утворився відфільтровували, промивали на фільтрі метанолом, перекристалізовували з метанолу.

5-Бromo-1'-метил-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамід (12a). Вихід 31 %, безбарвні кристали, т.пл. 258-260°C (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (*J*, Гц): 1.91 (с, 1H, $\text{N}^{1'}\text{CH}_3$), 1.98-2.13 (м, 1H, C^5H_2), 2.26-2.38 (м, 1H, C^5H_2), 2.89-2.99 (м, 1H, C^3H), 2.99-3.11 (м, 2H, C^4H_2), 6.70 (д, 1H, $\text{H}^7_{\text{ізатин}}$,

$J_{орто}=8.1$), 6.74 (с, 1H, NH_{амідн.}), 7.11 (с, 1H, NH_{амідн.}), 7.21 (д, 1H, H⁴_{ізатин}, $J_{мета}=1.8$ Гц), 7.32 (д, д, 1H, H⁶_{ізатин}, $J_{мета}=1.8$, $J_{орто}=8.2$), 10.42 (с, 1H, N¹H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 25.44, 34.38, 48.56, 56.51, 72.26 (C_{спиро}), 111.06, 112.27, 127.23, 129.77, 131.75, 142.38, 170.35 (CONH₂), 178.03 (C²O). Мас-спектр, (m/z) ($I_{отн.}$, %): 325/323 (M⁺, 19/20), 295/292 (59/78), 280/278 (97/100), 252/250 (54/38), 131/129 (15/43), 57 (78). Знайдено, %: C 48.17; H 4.35; N 12.96. C₁₃H₁₄BrN₃O₂. Розраховано, %: C 48.19; H 4.40; N 12.99.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 12a

Безбарвні монокристали сполуки **12a** (C₁₃H₁₄N₃O₂Br) триклінні. При 293 K $a = 6.9659(3)$, $b = 7.5441(4)$, $c = 13.4092(5)$ Å, $\alpha = 90.994(4)^\circ$, $\beta = 90.947(4)^\circ$, $\gamma = 106.218(5)^\circ$, $V = 676.36(5)$ Å³, $M_r = 324.18$, $Z = 2$, просторова група P $\bar{1}$, $d_{разр.} = 1.592$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 3.040$ мм⁻¹, $F(000) = 328$. Інтенсивність 6411 віддзеркалень (3942 незалежних, $R_{int}=0.018$) виміряна на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$). Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [111]. Положення атомів Гідрогену виявлено із різницевого синтезу електронної густини і уточнено за моделлю «наїзника», з $U_{izo} = nU_{екв}$ негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів Гідрогену). Положення атомів Гідрогену, які беруть участь в утворенні Н-зв'язків встановлено у ізотропній апроксимації. Структуру уточнено за F² повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до $wR_2 = 0.111$ за віддзеркаленнями 3908 ($R_1 = 0.046$ за 2795 віддзеркаленнями з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.049$). Координати атомів, а також повні таблиці довжин зв'язків та валентних кутів для сполуки **12a** депоновано у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) під номером CCDC 964021).

5-Флуоро-2-оксо-1',6',7',7a'-тетрагідро-3'H-спиро[індолін-3,5'-піроло[1,2-с]тіазол]-6'-карбоксамід (12b). Вихід 33 %, бежеві кристали, т.пл. 250-252°C (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч. (J , Гц): 1.99-2.38 (м, 2H, C⁷H₂), 2.85-3.09 (м, 2H, C¹H₂), 3.14-3.27 (м, 2H, C³H₂, C⁶H₂), 3.65 (д, 1H, C³H₂, $J=10.1$), 3.90-

4.12 (м, 1H, C^{7a}H), 6.66-6.82 (м, 2H, H⁷_{ізатин}, NH_{амідн.}), 6.93-7.06 (м, 2H, NH_{амідн.}, H⁴_{ізатин}), 7.12 (д, 1H, H⁶_{ізатин}, J_{орто}=8.9), 10.32 (с, 1H, N¹H). Знайдено, %: С 53.7; Н 5.1; N 13.8, S 9.7. C₁₄H₁₄FN₃O₂S. Розраховано, %: С 54.7; Н 4.6; N 13.7, S 10.4.

5-Бromo-N-(4-бromoфеніл)-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2'-карбоксамід (12c). Вихід 80 %, безбарвні кристали, т.пл. 240-242°C (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.52-2.03 (м, 4H, C⁶H₂, C⁷H₂), 2.09-2.32 (м, 2H, C¹H₂), 2.32-2.40 (м, 1H, C⁵H₂), 2.53-2.69 (м, 1H, C⁵H₂), 3.43-3.57 (м, 1H, C²H), 3.80-3.99 (м, 1H, C^{7a}H), 6.69 (д, 1H, H⁷_{ізатин}, J_{орто}=8.9), 7.21 (д, 2H, Br^{2,6}C₆H₄, J_{орто}=8.9 Гц), 7.26-7.33 (м, 2H, H⁴_{ізатин}, H⁶_{ізатин}), 7.36 (д, 2H, Br^{3,5}C₆H₄, J_{орто}=8.9 Гц), 9.68 (с, 1H, NH_{амідн.}), 10.45 (с, 1H, N¹H). Знайдено, %: С 48.9; Н 4.2; N 8.4. C₂₁H₁₉Br₂N₃O₂. Розраховано, %: С 49.9; Н 3.8; N 8.3.

Вміст основної речовини у зразку сполуки **12c** визначено методом ВЕРХ (рис. 3.14).

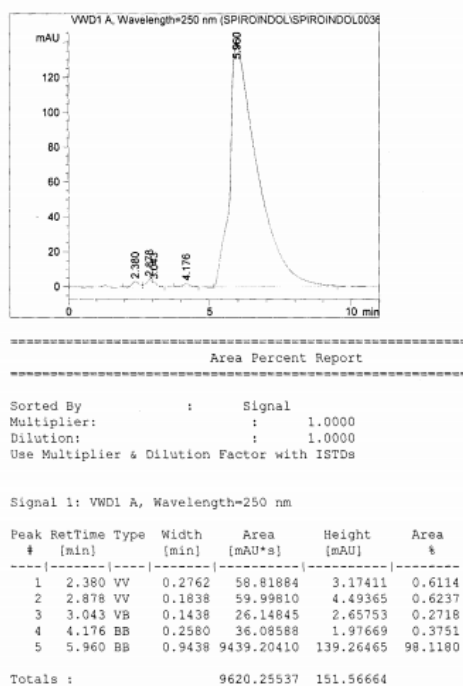


Рисунок 3.14. Дані ВЕРХ для сполуки **12c**

5-Бromo-2'-метил-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2'-карбоксамід (12d). Вихід 47 %, безбарвні кристали, т.пл. 280-282°C (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.25-1.34 (м, 1H, C⁶H₂), 1.43 с (3H, C²H₃), 1.66-1.76 (м, 2H, C⁷H), 1.87-2.02 (м, 2H, C¹H₂), 2.07-2.15 (м, 1H, C⁶H₂), 2.22-2.40 (м, 2H, C⁵H₂), 3.72-3.87 (м, 1H, C^{7a}H), 6.63 (д, 1H, H⁷_{ізатин}, J_{орто}=8.2),

6.72 (с, 1H, NH_{амідн.}), 6.90 (с, 1H, NH_{амідн.}), 7.17 (с, 1H, H⁴_{ізатин}), 7.28 (д, 1H, H⁶_{ізатин}, $J_{орто}=8.2$), 10.20 (с, 1H, N¹H). Знайдено, %: С 51.7; Н 6.3; N 11.6. C₁₆H₁₈Br₂N₃O₂. Розраховано, %: С 52.8; Н 5.0; N 11.5.

2'-Метил-5-нітро-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2'-карбоксамід (12e). Вихід 37 %, бежевий аморфний порошок, т.пл. 260-262 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.27-1.36 (м, 1H, C⁶H₂), 1.45 (с, 3H, C²H₃), 1.71-1.88 (м, 2H, C⁷H₂), 1.94-2.17 (м, 3H, C¹H₂, C⁶H₂), 2.23-2.44 (м, 2H, C⁵H₂), 3.76-3.96 (м, 1H, C^{7a}H), 6.74 (с, 1H, NH_{амідн.}), 6.87 (д, 1H, H⁷_{ізатин}, $J_{орто}=8.6$), 7.04 (с, 1H, NH_{амідн.}), 7.89 (с, 1H, H⁴_{ізатин}), 8.12 (д, 1H, H⁶_{ізатин}, $J_{орто}=8.6$), 10.86 (с, 1H, N¹H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 22.34, 26.83, 30.75, 37.35, 48.83, 58.44, 64.98, 73.86 (C_{спіро}), 109.57, 122.66, 125.67, 126.52, 141.01, 149.85, 170.36 (CONH₂), 179.08 (C²O). Знайдено, %: С 56.9; Н 7.8; N 16.2. C₁₆H₁₈N₄O₄. Розраховано, %: С 58.2; Н 5.5; N 16.9.

5-Нітро-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2'-карбоксамід (12f). Вихід: 85%, жовтий аморфний порошок, т.пл. 220-222 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.36-1.84 (м, 2H, C⁵H₂), 1.85-2.08 (м, 2H, C⁶H₂), 2.23-2.41 (м, 4H, C⁷H₂, C¹H₂), 3.35-3.49 (м, 1H, C²H), 3.69-3.72 (м, 1H, C^{7a}H), 6.82 (с, 1H, NH_{амід}), 6.95 (д, $J=8.6$ Hz, 1H, H⁷_{ізатин}), 7.13 (с, 1H, NH_{амід}), 7.91 (д, 1H, C⁴H, $J=2.1$), 8.16 (дд, 1H, C⁶H, $J=8.6$, $J=2.1$), 10.96 (с, 1H, N¹H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 26.83, 30.75, 37.35, 47.10, 56.41, 66.98, 73.06 (C_{спіро}), 109.57, 122.66, 125.67, 126.52, 141.01, 149.85, 170.36 (CONH₂), 179.08 (C²O). Знайдено, %: С 54.96; Н 6.40; N 16.99. C₁₅H₁₆N₄O₄. Розраховано, %: С 56.96; Н 5.10; N 17.71.

5-Бromo-2-оксо-1',6',7',7a'-тетрагідро-3'H-спіро[індолін-3,5'-піроло-[1,2-с]тіазол]-6'-карбоксамід (12g). Вихід 42%, білий аморфний порошок, т.пл. 340-342 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 1.90-2.40 (м, 2H, C⁷H₂), 2.69-2.94 (м, 2H, C¹H₂), 2.95-3.25 (м, 2H, C³H₂, C⁶H), 3.63 (д, 1H, C³H₂, $^2J=10.1$), 3.90-4.07 (м, 1H, C^{7a}H), 6.71 (д, 1H, H⁷_{ізатин}, $J=8.2$), 6.79 (с, 1H, NH_{амід}), 7.03 (с, 1H, NH_{амід}), 7.33 (д, 1H, H⁶_{ізатин}, $J=8.2$), 7.40 (с, 1H, H⁴_{ізатин}), 10.44 (с, 1H, N¹H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 33.02, 37.14, 53.35, 54.59, 67.95, 73.13 (C_{спіро}), 111.09, 112.29, 127.25, 129.80, 131.78, 142.40, 170.37 (CONH₂), 178.06 (C²O). Знайдено,

%, С 45.50; Н 4.30; N 11.53; S 8.65. $C_{14}H_{14}BrN_3O_2S$. Розраховано, %: С 45.66; Н 3.83; N 11.41; S 8.71.

Вміст основної речовини у зразку сполуки **12g** визнчено методом ВЕРХ (рис. 3.15).

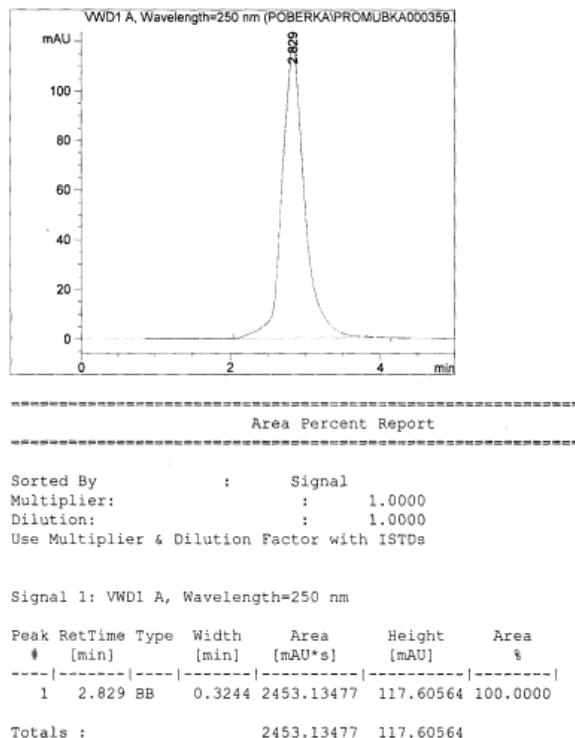


Рисунок 3.15. Дані ВЕРХ для сполуки **12g**

5-Нітро-2-оксо--1',6',7',7a'-тетрагідро-3'Н-спіро[індолін-3,5'-піроло[1,2-с]тіазол]-6'-карбоксамід (12h). Вихід: 60%, коричневий аморфний порошок, т.пл. 255-257 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.90-2.43 (м, 2H, C^7H_2), 2.87-3.30 (м, 4H, C^3H_2 , C^6H , C^1H_2), 3.66 (д, 1H, C^3H_2 , $^2J=10.7$), 3.95-4.20 (м, 1H, $C^{7a}H$), 6.78-7.04 (м, 2H, $H^7_{ізатин}$, $NH_{амід}$), 7.17 (с, 1H, $NH_{амід}$), 7.96-8.41 (м, 2H, $H^4_{ізатин}$, $H^6_{ізатин}$), 11.06 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 33.27, 37.35, 53.86, 54.88, 68.08, 73.06 ($C_{спіро}$), 109.56, 122.66, 125.67, 126.52, 141.01, 149.85, 170.34 ($CONH_2$), 179.08 (C^2O). Знайдено, %: С 50.31; Н 4.24; N 16.53; S 9.65. $C_{14}H_{14}N_4O_4S$. Розраховано, %: С 50.29; Н 4.22; N 16.76; S 9.59

2-Оксо-1-(4-хлоробензил)--1',6',7',7a'-тетрагідро-3'Н-спіро[індолін-3,5'-піроло[1,2-с]тіазол]-6'-карбоксамід (12i). Вихід 38%, білі кристали, т.пл. 242-244 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.10-2.43 (м, 2H, C^7H_2), 2.79-3.12 (м, 2H, C^1H_2), 3.17 (д, 1H, C^3H_2 , $^2J=10.7$), 3.38-3.50 (м, 1H, C^6H), 3.66 (д, 1H,

C^3H_2 , $^2J=10.7$), 4.00-4.15 (м, 1H, $C^{7a}H$), 4.75-5.10 (м, 2H, $\underline{CH_2C_6H_4Cl}$), 6.70 (д, 1H, $H^7_{ізатин}$, $J=6.9$), 6.81 (с, 1H, $NH_{амід}$), 6.91 (т, 1H, $H^6_{ізатин}$, $J=6.9$), 7.04 (с, 1H, $NH_{амід}$), 7.15 (т, 1H, $H^5_{ізатин}$, $J=7.2$), 7.25-7.41 (м, 5H, $\underline{CH_2C_6H_4Cl}$, $H^4_{ізатин}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 32.99, 36.11, 53.35, 54.59, 56.01, 67.95, 73.04 ($C_{спіро}$), 109.69, 121.24, 124.30, 127.05, 127.22, 129.32, 129.40, 131.48, 135.49, 141.81, 170.36 ($CONH_2$), 178.84 (C^2O). Мас-спектр, (m/z) ($I_{отн.}$, %): 413 (M^+ , 5), 367 (5), 313 (6), 296 (10), 241 (4), 197 (10), 146 (8), 125 (100), 89 (13), 44 (7). Розраховано, %: C 60.94; H 4.87; N 10.15; S 7.75. $C_{21}H_{20}ClN_3O_2S$. Знайдено, %: C 61.02; H 4.76; N 10.17; S 7.69.

5-Бromo-1,2'-диметил-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2'-карбоксамід (12j). Вихід 58%, безбарвні кристали, т.пл. 248-249 °C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.29-1.51 (м, 4H, C^2H_3 , C^6H_2), 1.71-2.12 (м, 5H, C^6H_2 , C^1H_2 , C^7H_2), 2.23-2.38 (м, 2H, C^5H_2), 3.03 (с, 3H, N^1CH_3), 3.71-3.92 (м, 1H, $C^{7a}H$), 6.64 (с, 1H, $NH_{амід}$), 6.80-6.90 (м, 2H, $NH_{амід}$, $H^7_{ізатин}$), 7.21 (д, 1H, $H^4_{ізатин}$, $J=1.8$), 7.39 (дд, 1H, $H^6_{ізатин}$, $J=8.2$, $J=1.8$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 22.36, 26.83, 30.75, 31.22, 37.14, 48.82, 58.46, 64.98, 73.15 ($C_{спіро}$), 111.08, 112.29, 127.25, 129.79, 131.78, 142.40, 170.38 ($CONH_2$), 178.06 (C^2O). Мас-спектр, (m/z) ($I_{отн.}$, %): 378 (M^+ , 5), 333 (4), 292 (90), 264 (10), 213 (14), 184 (9), 157 (10), 115 (18), 83 (32), 44 (100). Розраховано, %: C 53.98; H 5.33; N 11.11. $C_{17}H_{20}BrN_3O_2$. Знайдено, %: C 53.96; H 4.99; N 11.16.

N-(4-Бromoфеніл)-2-оксо-5-хлоро-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2'-карбоксамід (12k). Вихід 58%, безбарвні кристали, т.пл. 243-244 °C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.53-1.99 (м, 4H, C^6H_2 , C^7H_2), 2.08-2.36 (м, 2H, C^1H_2), 2.32-2.40 (м, 1H, C^5H_2), 2.52-2.69 (м, 1H, C^5H_2), 3.45-3.55 (м, 1H, C^2H), 3.81-3.96 (м, 1H, $C^{7a}H$), 6.72 (д, 1H, $H^7_{ізатин}$, $J_{орто}=8.9$), 7.12-7.18 (м, 2H, $H^4_{ізатин}$, $H^6_{ізатин}$), 7.20 (д, 2H, $Br^{2,6}C_6H_4$, $J_{орто}=8.9$ Гц), 7.34 (д, 2H, $Br^{3,5}C_6H_4$, $J_{орто}=8.9$ Гц), 9.62 (с, 1H, $NH_{амідн.}$), 10.38 (с, 1H, N^1H). Розраховано, %: C 54.72; H 4.13; N 9.11. $C_{21}H_{19}BrClN_3O_2$. Знайдено, %: C 54.74; H 4.16; N 9.12.

Синтез 3'-аройл-1'-метил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідін]-4'-карбонових кислот 15a,b та 2'-аройл-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[ін-

долін-3,3'-піролізин]-1'-карбонових кислот 16a-g (загальна методика). Суміш ізатину **1** (1.0 ммоль), α -амінокислоти **2** (1.0 ммоль) та ароїлакрилової кислоти **14** (1.0 ммоль) у 4.0 мл водного метанолу (1:3) кип'ятили на масляній бані 20 хв або перемішували за кімнатної температури від 25 хв до 12 год. Осад, що утворився, відфільтровували з охолодженої суміші, промивали холодним метанолом і одержували цільову сполуку **15** (у конденсації за участю саркозину) або **16** (у конденсації за участю проліну).

5-Бromo-3'-(3,4-дихлоробензоїл)-1'-метил-2-оксопіро[індол-3,2'-піролідин]-4'-карбонова кислота (15a) Вихід 50%, безбарвний аморфний порошок, т.пл. 240-242 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.96 (с, 3H, N^1CH_3), 3.12-3.32 (м, 2H, C^5H_2), 3.99 (кв, 1H, C^1H , $J=8.4$), 4.51 (д, 1H, C^3H , $J=9.2$), 6.44 (д, 1H, $\text{H}^7_{\text{ізатин}}$, $J=8.4$), 6.96 (с, 1H, $\text{H}^4_{\text{ізатин}}$), 7.21 (д, 1H, $\text{H}^6_{\text{ізатин}}$, $J=8.1$), 7.36 (д, 1H, $\text{H}^6_{\text{дихлоробензоїл}}$, $J=8.4$), 7.44 (с, 1H, $\text{H}^2_{\text{дихлоробензоїл}}$), 7.63 (д, 1H, $\text{H}^5_{\text{дихлоробензоїл}}$, $J=8.4$), 10.65 (с, 1H, N^1H), 12.81 (с, 1H, $\text{C}^4'\text{OON}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 34.40, 42.96, 54.66, 56.54, 72.27 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 111.33, 113.55, 127.13, 128.20, 128.55, 129.02, 130.32, 130.95, 131.70, 132.08, 136.44, 141.26, 173.16 ($\text{C}^4'\text{OON}$), 177.42 (C^2O), 195.09 ($\text{CO}_{\text{бензоїл}}$). Знайдено, %: С 48.17; Н 3.10; N 5.67. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Розраховано, %: С 48.22; Н 3.04; N 5.62.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 15a

Безбарвні кристали **15a** ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{BrCl}_2$) триклінні. При 293 К, $a = 8.8751(7)$, $b = 10.5764(9)$, $c = 12.352(1)$ Å, $\alpha = 75.858(5)^\circ$, $\beta = 84.297(5)^\circ$, $\gamma = 76.237(5)^\circ$, $V = 1091.0(2)$ Å³, $M_r = 530.19$, $Z = 2$, просторова група P , $d_{\text{calc}} = 1.614$ г/см³, $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 2.165$ мм⁻¹, $F(000) = 536$. Інтенсивність 15460 віддзеркалень (3842 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.043$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_{\alpha}$ випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$). Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [111]. Положення атомів Гідрогену виявлено із різницевого синтезу електронної густини і уточнено за моделлю «наїзника», з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим ($n = 1.5$ для метильної і гідроксильної групи та $n=1.2$ для інших атомів Гідрогену).

Положення атомів Гідрогену, які беруть участь в утворенні Н-зв'язків встановлено у ізотропній апроксимації. Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до: $wR2 = 0.110$ ($R1 = 0.043$ для 2435 віддзеркалень з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.055$). Координати атомів, а також повні таблиці довжин зв'язків та валентних кутів для сполуки **15a** депоновано у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) під номером CCDC 972494.

5-Бromo-3'-(4-бромобензоїл)-1,1'-диметил-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-4'-карбонова кислота (15b). Вихід 34%, безбарвний аморфний порошок, т.пл. 228-229 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.95 (с, 3H, N^1CH_3), 3.14 (с, 3H, N^1CH_3), 3.31 (д, 2H, C^5H_2 , $J=8.6$), 3.99 (кв, C^1H , $J=8.6$), 4.52 (д, 1H, C^3H , $J=8.9$), 6.44 (д, 1H, $\text{H}^7_{\text{ізатин}}$, $J=8.2$), 6.96 (д, 1H, $\text{H}^4_{\text{ізатин}}$, $J=1.5$), 7.18 (д,д, 1H, $\text{H}^6_{\text{ізатин}}$, $J=8.2$, $J=2.1$), 7.31 (д, 2H, $\text{H}^{2,6}_{(4\text{-бромобензоїл})}$), 7.56 (д, 2H, $\text{H}^{3,5}_{(4\text{-бромобензоїл})}$, $J=8.6$), 10.60 (с, 1H, N^1H), 12.55 (с, 1H, C^4OOH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 31.21, 34.37, 42.93, 54.63, 56.51, 72.24 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 111.09, 112.27, 127.22, 127.24, 129.32, 129.77, 131.48, 131.75, 135.47, 142.38, 173.12 (C^4OOH), 177.39 (C^2O), 195.09 ($\text{CO}_{\text{бензоїл}}$). Знайдено, %: С 48.29; Н 3.51; N 5.41. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Розраховано, %: С 48.30; Н 3.47; N 5.36.

2'-(3,4-Дихлоробензоїл)-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідропіро[індолін-3,3'-піролідин]-1'-карбонова кислота (16a). Вихід 27% (при нагріванні), 67% (за кімнатної температури), безбарвний аморфний порошок, т.пл. 229-230 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.61-2.09 (м, 4H, $\text{C}^{7',6'}\text{H}_2$), 2.17-2.42 (м, 2H, C^5H_2), 3.35-3.68 (м, 1H, C^1H), 3.66-4.02 (м, 1H, C^{7a}H), 4.67 (д, 1H, C^2H , $J=11.4$), 6.48 (д, 1H, $\text{H}^7_{\text{ізатин}}$, $J=7.6$), 6.68 (т, 1H, $\text{H}^6_{\text{ізатин}}$, $J=7.3$), 6.99 -7.14 (м, 2H, $\text{H}^{4,5}_{\text{ізатин}}$), 7.22 (д, 1H, $\text{H}^6_{(3,4\text{-дихлоробензоїл})}$, $J=8.4$), 7.30 (с, 1H, $\text{H}^2_{(3,4\text{-дихлоробензоїл})}$), 7.61 (д, 1H, $\text{H}^5_{(3,4\text{-дихлоробензоїл})}$, $J=8.1$), 10.25 (с, 1H, N^1H), 12.65 (с, 1H, C^4OOH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 26.86, 30.76, 47.11, 50.58, 59.94, 66.98, 71.56 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 109.71, 121.36, 124.17, 127.02, 127.24, 129.05, 129.55, 130.80, 131.48, 135.92, 136.55, 141.83, 172.80 (C^4OOH), 178.81 (C^2O), 195.29 ($\text{CO}_{\text{бензоїл}}$). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 444 (M^+ , 2), 371 (4), 355 (4), 296 (3), 243 (17), 200 (100),

173 (63), 145 (58), 109 (26), 41 (23). Знайдено, %: С 59.39; Н 4.11; N 6.27. $C_{22}H_{18}Cl_2N_2O_4$. Розраховано, %: С 59.34; Н 4.07; N 6.29.

2'-(3,4-Дихлоробензоїл)-1,5-диметил-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонова кислота (16b). Вихід 30%, безбарвні кристали, т.пл. 229-230 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.52-2.10 (м, 5H, $C^{5',7',6'}H_2$), 2.04-2.35 (м, 4H, $N^{1'}CH_3$, $C^5'H_2$), 2.69 (с, 3H, N^1CH_3), 3.27-3.59 (м, 1H, $C^1'H$), 3.64-3.97 (м, 1H, $C^{7a'}H$), 4.63 (д, 1H, $C^2'H$, $J=11.3$), 6.51 (д, 1H, $H^7_{ізатин}$, $J=7.9$), 6.74-7.29 (м, 4H, $H^{2,6}_{(3,4-дихлоробензоїл)}$, $H^{4,6}_{ізатин}$), 7.58 (д, 1H, $H^5_{(3,4-дихлоробензоїл)}$, $J=8.2$), 12.58 (с, 1H, $C^4'OОН$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 26.86, 27.66, 30.76, 31.22, 47.11, 50.58, 59.94, 66.98, 71.56 ($C_{спиро}$), 113.60, 114.15, 124.17, 124.62, 127.24, 129.05, 129.55, 130.80, 131.48, 135.92, 136.55, 140.23, 173.12 ($C^4'OОН$), 178.81 (C^2O), 195.29 ($CO_{бензоїл}$). Знайдено, %: С 60.93; Н 4.79; N 5.98. $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_4$. Розраховано, %: С 60.90; Н 4.68; N 5.92.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 16b

Кристали **16b** моноклінні, $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_4$, при 20° С: $a = 14.1159(6)$ Å, $b = 10.1750(5)$ Å, $c = 15.8914(8)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 102.589(4)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3$, $M_r = 473.34$, $Z = 4$, просторова група P2(1)/c, $d_{обч} = 1.411$ г/см 3 , $\mu(MoK_\alpha) = 0.326$ мм $^{-1}$, $F(000) = 984$. Параметри елементарної комірки і інтенсивності 26000 віддзеркалень (6443 незалежних, $R_{int} = 0.0434$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_\alpha$ випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{макс} = 60^\circ$). Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [111]. Положення атома Гідрогену розраховані геометрично і уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{ізо} = nU_{екв}$ ($n=1.5$ для метильної групи і $n=1.2$ для інших атомів Гідрогену). Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до $wR_2 = 0.136$ за 6443 віддзеркаленнями ($R_1 = 0.050$ за 3641 віддзеркаленнями з $F > 4\sigma(F)$), $S = 1.023$).

2'-(4-Бромобензоїл)-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонова кислота (16c). Вихід 15% (при нагріванні), 57% (за кімнатної температури), безбарвний аморфний порошок, т.пл. 231-232 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.59-2.10 (м, 4H, $\text{C}^{7',6'}\text{H}_2$), 2.18-2.42 (м, 2H, C^5H_2), 3.46-3.61 (м, 1H, C^1H), 3.77-3.93 (м, 1H, $\text{C}^{7a'}\text{H}$), 4.70 (д, 1H, C^2H , $J=11.0$), 6.48 (д, 1H, $\text{H}^7_{\text{ізатин}}$, $J=7.6$), 6.87 (т, 1H, $\text{H}^6_{\text{ізатин}}$, $J=7.5$), 6.98-7.12 (м, 2H, $\text{H}^{4,5}_{\text{ізатин}}$), 7.21 (д, 2H, $\text{H}^{2,6}_{(4\text{-бромобензоїл})}$, $J=8.5$), 7.53 (д, 2H, $\text{H}^{3,5}_{(4\text{-бромобензоїл})}$, $J=8.2$), 10.20 (с, 1H, N^1H), 12.57 (с, 1H, C^4OOH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 26.86, 30.77, 47.10, 50.77, 59.44, 66.91, 71.57 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 109.69, 121.24, 124.30, 127.05, 127.24, 129.32, 129.47, 131.48, 135.49, 141.81, 172.94 (C^4OOH), 178.86 (C^2O), 196.23 ($\text{CO}_{\text{бензоїл}}$). Знайдено, %: С 57.96; Н 4.27; N 6.16. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Розраховано, %: С 58.04; Н 4.21; N 6.15.

2'-(4-Нітробензоїл)-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонова кислота (16d). Вихід 74% (при нагріванні), 76% (за кімнатної температури), безбарвний аморфний порошок, т.пл. 248-249 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.58-2.12 (м, 4H, $\text{C}^{7',6'}\text{H}_2$), 2.17-2.42 (м, 2H, C^5H_2), 3.43-3.60 (м, 1H, C^1H), 3.76-3.97 (м, 1H, $\text{C}^{7a'}\text{H}$), 4.76 (д, 1H, C^2H , $J=11.3$), 6.41 (д, 1H, $\text{H}^7_{\text{ізатин}}$, $J=7.3$), 6.89 (т, 1H, $\text{H}^6_{\text{ізатин}}$, $J=7.2$), 6.99-7.17 (м, 2H, $\text{H}^{4,5}_{\text{ізатин}}$), 7.39 (д, 2H, $\text{H}^{2,6}_{(4\text{-нітробензоїл})}$, $J=8.6$), 8.12 (д, 2H, $\text{H}^{3,5}_{(4\text{-нітробензоїл})}$, $J=8.6$), 10.09 (с, 1H, N^1H), 12.75 (с, 1H, C^4OOH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 26.86, 30.78, 47.12, 50.77, 59.45, 66.91, 71.57 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 109.69, 121.24, 122.25, 124.30, 127.05, 129.44, 131.08, 141.81, 141.97, 147.32, 172.94 (C^4OOH), 178.86 (C^2O), 196.22 ($\text{CO}_{\text{бензоїл}}$). Знайдено, %: С 62.66; Н 4.59; N 10.01. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$. Розраховано, %: С 62.70; Н 4.54; N 9.97.

5-Метил-2'-(4-нітробензоїл)-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіроіндолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонова кислота (16e). Вихід 30% (при нагріванні), 74% (за кімнатної температури), безбарвний аморфний порошок, т.пл. 231-232 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.55-2.13 (м, 4H, $\text{C}^{7',6'}\text{H}_2$), 2.16-2.45 (м, 5H, C^5H_2 , C^5H_3), 3.44-3.63 (м, 1H, C^1H), 3.76-3.98 (м, 1H, $\text{C}^{7a'}\text{H}$), 4.75 (д, 1H, C^2H , $J=11.3$), 6.30 (д, 1H, $\text{H}^7_{\text{ізатин}}$, $J=7.9$), 6.99-6.82 (м, 2H, $\text{H}^{4,6}_{\text{ізатин}}$), 7.41 (д, 2H, $\text{H}^{2,6}_{(4\text{-нітробензоїл})}$, $J=8.6$), 8.13 (д, 2H, $\text{H}^{3,5}_{(4\text{-нітробензоїл})}$, $J=8.6$), 9.98 (с, 1H, N^1H), 12.80 (с, 1H, C^4OOH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 21.60, 26.88, 30.76, 47.12, 50.78, 59.44, 66.91, 71.56 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 112.01, 117.68, 122.25, 124.69,

131.10, 131.90, 138.68, 141.98, 146.50, 147.34, 172.94 ($C^{4'}OOH$), 178.80 (C^2O), 195.31 ($CO_{бензоїл}$). Знайдено, %: С 63.46; Н 4.89; N 9.69. $C_{23}H_{21}N_3O_6$. Розраховано, %: С 63.44; Н 4.86; N 9.65.

5-Бromo-2'-(4-нітробензоїл)-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонова кислота (16f). Вихід 50% (при нагріванні), 76% (за кімнатної температури), безбарвний аморфний порошок, т.пл. 239-240 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.59-2.09 (м, 4Н, $C^{7',6'}H_2$), 2.19-2.44 (м, 2Н, $C^5'H_2$), 3.50-3.67 (м, 1Н, $C^1'H$), 3.75-3.94 (м, 1Н, $C^{7a'}H$), 4.78 (д, 1Н, $C^2'H$, $J=11.3$), 6.40 (д, 1Н, $H^7_{ізатин}$, $J=8.9$), 7.22-7.35 (м, 2Н, $H^{4,6}_{ізатин}$), 7.47 (д, 2Н, $H^{2,6}_{(4-нітробензоїл)}$, $J=8.6$), 8.17 (д, 2Н, $H^{3,5}_{(4-нітробензоїл)}$, $J=8.6$), 10.26 (с, 1Н, N^1H), 12.74 (с, 1Н, $C^{4'}OOH$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 26.88, 30.76, 47.12, 50.78, 59.44, 66.91, 71.56 ($C_{спіро}$), 111.07, 112.28, 122.25, 127.23, 129.77, 131.10, 131.75, 141.98, 142.38, 147.34, 172.94 ($C^{4'}OOH$), 177.40 (C^2O), 196.21 ($CO_{бензоїл}$). Знайдено, %: С 52.92; Н 3.79; N 8.45 $C_{22}H_{18}BrN_3O_6$. Розраховано, %: С 52.82; Н 3.63; N 8.40.

2-Оксо-2'-(4-хлорбензоїл)-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонова кислота (16g). Вихід 54% (за кімнатної температури), безбарвний аморфний порошок, т.пл. 239-240 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.55-2.07 (м, 4Н, $C^{7',6'}H_2$), 2.16-2.40 (м, 2Н, $C^5'H_2$), 3.46-3.59 (м, 1Н, $C^1'H$), 3.73-3.92 (м, 1Н, $C^{7a'}H$), 4.69 (д, 1Н, $C^2'H$, $J=11.0$), 6.46 (д, 1Н, $H^7_{ізатин}$, $J=7.3$), 6.85 (т, 1Н, $H^6_{ізатин}$, $J=7.0$), 6.95-7.11 (м, 2Н, $H^{4,5}_{ізатин}$), 7.28 (д, 2Н, $H^{2,6}_{(4-нітробензоїл)}$, $J=7.9$), 7.37 (д, 2Н, $H^{3,5}_{(4-нітробензоїл)}$, $J=7.9$), 10.17 (с, 1Н, N^1H), 12.59 (уш. с, 1Н, $C^{4'}OOH$). Мас-спектр (m/z) ($I_{відн.}$ %): 411 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 64.31; Н 4.69; N 6.84. $C_{22}H_{19}ClN_2O_4$. Розраховано, %: С 64.32; Н 4.66; N 6.82.

Синтез 3-(5-арил-2,3-дигідро-1H-піролізин-6-іл)індолін-2-онів 19a-c (загальна методика). Суміш ізатину **1** (1.0 ммоль), проліну **2b** (1.0 ммоль) та ароїлакрилової кислоти **14** (1.0 ммоль) у 4.0 мл водного етанолу (1:3) кип'ятили на масляній бані 15 хв. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали холодним етанолом і одержували цільову сполуку **19**.

5-Бromo-3-[5-(3,4-дихлорофеніл)-2,3-дигідро-1H-піролізин-6-іл]індолін-2-он (19a). Вихід 22%, помаранчевий аморфний порошок, т.пл. 215-216 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц) та ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) подані у табл. 3.1. Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 462 (M^+ , 52), 435 (45), 405 (8), 353 (12), 317 (18), 289 (52), 208 (30), 173 (33), 127 (46), 75 (30), 41 (100). Знайдено, %: С 54.48; Н 3.19; N 6.10. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}$. Розраховано, %: С 54.57; Н 3.27; N 6.06. Дані комплексного аналізу ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) наведено на рисунках 3.16-3.19.

NMR/23217470
COSY

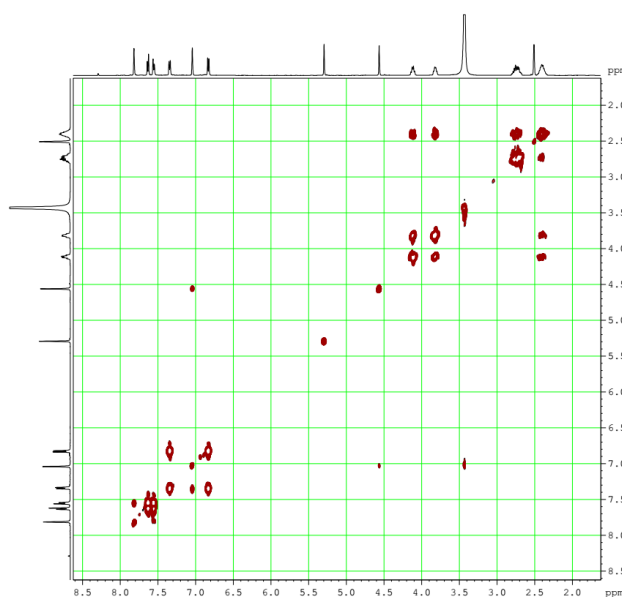


Рисунок 3.16. COSY кореляції для сполуки **19a**

NMR/23217470
NOESY

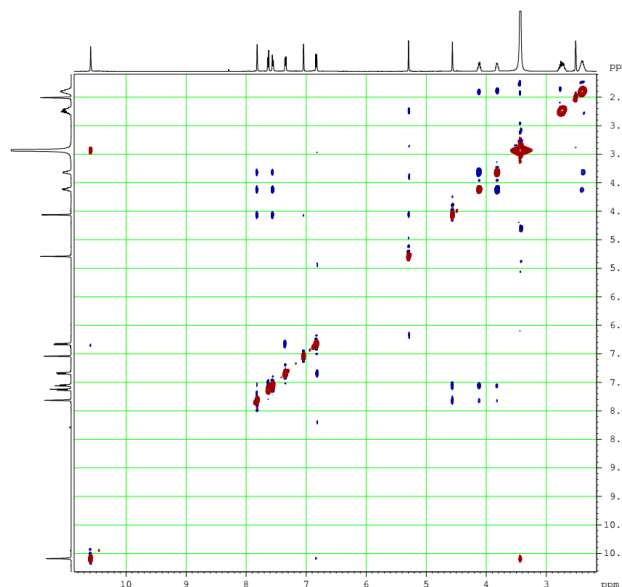
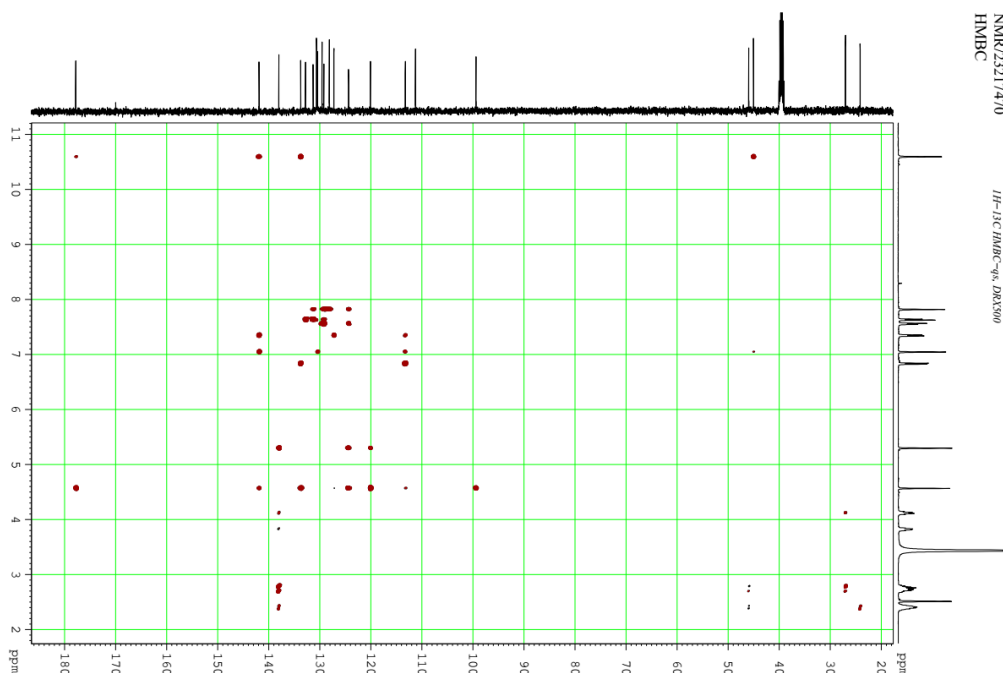
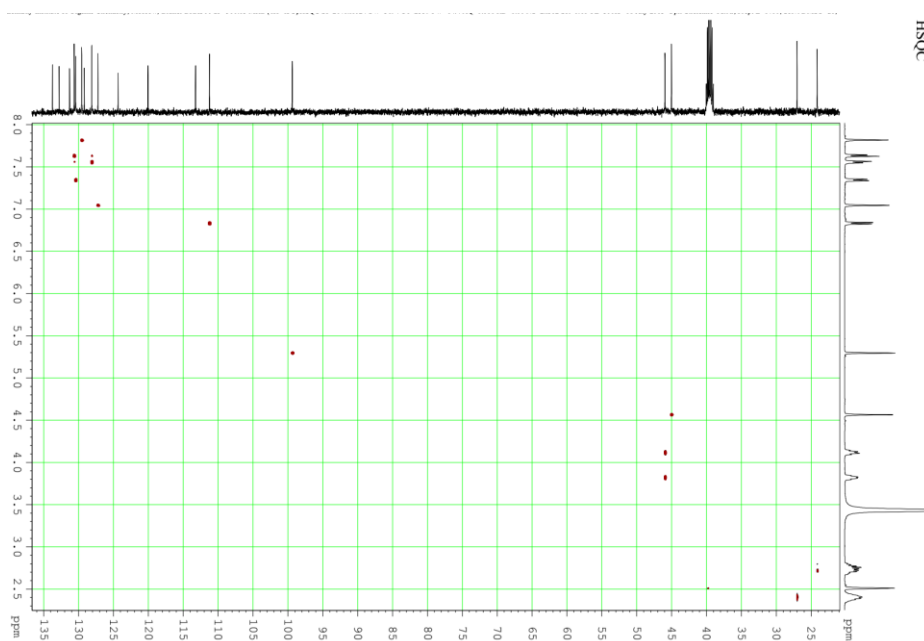


Рисунок 3.17. NOESY кореляції для сполуки **19a**

Рисунок 3.18. HMBC кореляції для сполуки **19a**Рисунок 3.19. HSQC кореляції для сполуки **19a**

5-Бromo-3-[5-(4-нітрофеніл)-2,3-дигідро-1H-піролізин-6-іл]індолін-2-он (19b). Вихід 23 %, коричневий аморфний порошок, т.пл. 209-210 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 2.46-2.30 (м, 2H, C^2H_2), 2.86-2.64 (м, 2H, C^1H_2), 4.31-3.79 (м, 2H, C^3H_2), 4.65 (с, 1H, C^3H), 5.31 (с, 1H, C^7H), 6.82 (д, 1H, $\text{H}^7_{\text{оксіндол}}$, $J=8.2$), 7.05 (с, 1H, $\text{H}^4_{\text{оксіндол}}$), 7.35 (д.д, 1H, $\text{H}^6_{\text{оксіндол}}$, $J=8.2$, 2.1), 7.86 (д, 2H, $\text{H}^{2,6}_{4\text{-нітробензоїл}}$, $J=8.9$), 8.23 (д, 2H, $\text{H}^{3,5}_{4\text{-нітробензоїл}}$, $J=8.9$), 10.61 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 24.43, 27.31, 45.33, 46.26, 99.23, 111.07,

120.18, 120.33, 122.25, 127.23, 129.77, 131.10, 131.75, 138.34, 141.98, 142.38, 147.34, 177.40 (C²O). Знайдено, %: С 57.60; Н 3.71; N 9.61. C₂₁H₁₆BrN₃O₃. Розраховано, %: С 57.55; Н 3.68; N 9.59.

3-[5-(4-Бромовеніл)-2,3-дигідро-1Н-піролізин-6-іл]індолін-2-он (19с).

Вихід 17 %, коричневий порошок, т.пл. 201-202 °С; Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.64-2.80 (м, 2Н, С¹Н₂), 2.28-2.44 (м, 2Н, С²Н₂) 3.70-4.16 (м, 2Н, С³Н₂), 4.44 (с, 1Н, С³Н), 5.18 (с, 1Н, С⁷Н), 6.70-6.97 (м, Н⁵_{оксіндол}), 7.21 (д, 2Н, СН^{2,6}_{4-бромобензоїл}, *J*=8.6), 7.53 (д, 2Н, Н^{3,5}_{4-бромобензоїл}, *J*=8.6), 10.42 (с, 1Н, N¹Н). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 24.43, 27.31, 45.33, 46.26, 99.23, 109.69, 116.81, 120.21, 121.24, 124.30, 127.05, 127.24, 129.32, 129.47, 131.38, 135.49, 138.34, 141.81, 178.86 (C²O). Розраховано, %: С 64.13; Н 4.36; N 7.12. C₂₁H₁₇BrN₂O Знайдено, %: С 63.90; Н 4.39; N 7.18.

Синтез 2-оксо-2-(2'-(4-хлорофеніл)-1',2',5',6',7',7а'-гексагідропіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-іл)-2-ацетатних кислот 21а-д (загальна методика).

Суміш ізатину **1** (1.0 ммоль), проліну **2b** (1.0 ммоль) та (Е)-4-(4-хлорофеніл)-2-оксобут-3-єнової **20** кислоти (1.0 ммоль) у 4.0 мл водного метанолу (1:3) кип'ятили на масляній бані 20 хв або перемішували за кімнатної температури від 25 хв до 12 год. Осад, що утворився, відфільтровували з охолодженої суміші, промивали холодним метанолом і одержували цільову сполуку **21**. У випадку синтезу за кімнатної температури осад, що утворився, відфільтровували та перекристалізовували з 2-пропанолу і одержували цільову сполуку **21**.

2-Оксо-2-(2'-(4-хлорофеніл)-1',2',5',6',7',7а'-гексагідропіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-іл)-2-ацетатна кислота (21а).

Вихід 48%, білий аморфний порошок, т.пл. 269-270°С. Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.17-1.36 (м, 1Н, СН₂), 1.52-1.72 (м, 1Н, СН₂), 1.82-2.00 (м, 2Н, СН₂), 2.55-2.70 (м, 1Н, СН₂), 3.15-3.32 (м, 1Н, СН₂), 4.04 (д, 1Н, С²Н, *J*=12.1), 4.50-4.64 (м, 1Н, С^{7а}Н), 5.13 (т, 1Н, С¹Н, *J*=12.1), 6.63 (д, 1Н, Н⁴_{ізатин}, *J*=8.4), 6.98-7.07 (м, 3Н, Н^{2,6}_{Ar}, Н⁵_{ізатин}), 7.12-7.23 (м, 3Н, Н^{3,5}_{Ar}, Н⁶_{ізатин}), 7.79 (д, 1Н, Н⁷_{ізатин}, *J*=7.6), 10.26 (с, 1Н, N¹Н). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 26.28, 29.20, 49.35,

50.96, 53.39, 64.11, 74.88 ($C_{\text{ниро}}$), 110.06, 121.93, 127.57, 128.42, 130.60, 132.17, 134.84, 143.21, 164.37 (COOH), 194.37 (C^2O), 202.63 (CO). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 411 $[M+H]^+$ (73), 72 (100). Знайдено, %: С 64.30; Н 4.67; N 6.81. $C_{22}H_{19}ClN_2O_4$. Розраховано, %: С 64.32; Н 4.66; N 6.82.

Вміст основної речовини в зразку сполуки 21a визначено методом ВЕРХ (рис. 3.20).

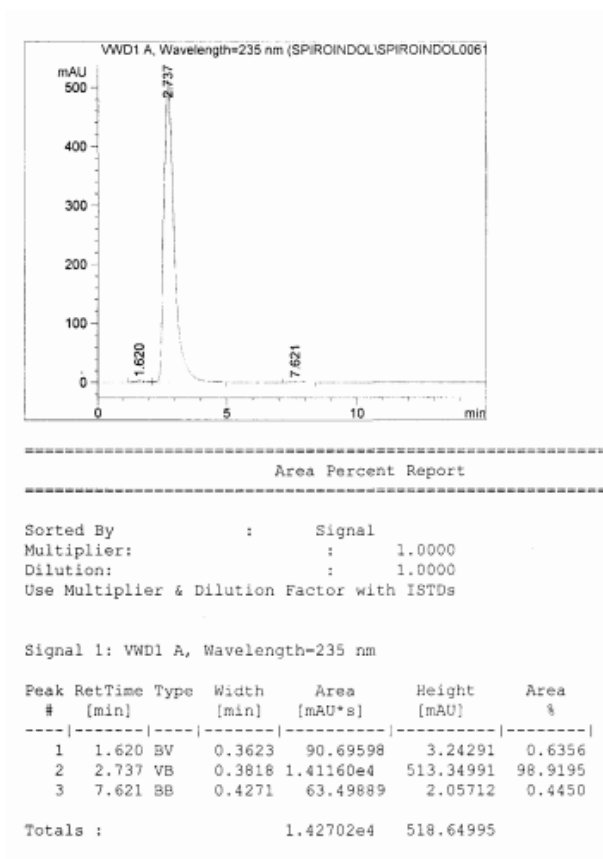


Рисунок 3.20 Дані ВЕРХ для сполуки 21a

2-(5-Бromo-2'-(4-хлорофеніл)-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[ін-долін-3,3'-піролізин]-1'-іл)-2-ацетатна кислота (21b). Вихід 57%, білий аморфний порошок, т.пл. 269-270°C. Спектр ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 1.12-1.33 (м, 1H, CH_2), 1.49-1.68 (м, 1H, CH_2), 1.76-1.92 (м, 2H, CH_2), 2.50-2.61 (м, 1H, CH_2), 3.09-3.23 (м, 1H, CH_2), 4.03 (д, 1H, C^2H , $J=12.5$), 4.39-4.54 (м, 1H, $C^{7a}H$), 5.06 (т, 1H, C^1H , $J=12.2$), 6.55 (д, 1H, $H^7_{\text{ізатин}}$, $J=8.2$), 7.03 (д, 2H, $H^{2,6}_{Ar}$, $J=8.2$), 7.16 (д, 2H, $H^{3,5}_{Ar}$, $J=8.2$), 7.33 (д, 1H, $H^6_{\text{ізатин}}$, $J=8.2$), 8.04 (с, 1H, $H^4_{\text{ізатин}}$), 10.29 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 26.37, 29.04, 50.32, 50.62, 53.05, 64.42, 75.38 ($C_{\text{ниро}}$), 111.65, 113.41, 128.27,

129.49, 129.96, 130.47, 131.75, 132.46, 136.28, 142.78, 168.06 (COOH), 178.12 (C²O), 205.28 (CO). Мас-спектр (m/z) ($I_{відн.}$ %): 489 [M+H]⁺ (8), 147 (100). Знайдено, %: C 64.30; H 4.67; N 6.81. C₂₂H₁₈BrClN₂O₄. Розраховано, %: C 53.95; H 3.70; N 5.72. Дані комплексного аналізу ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) наведено на рисунках 3.21-3.24.

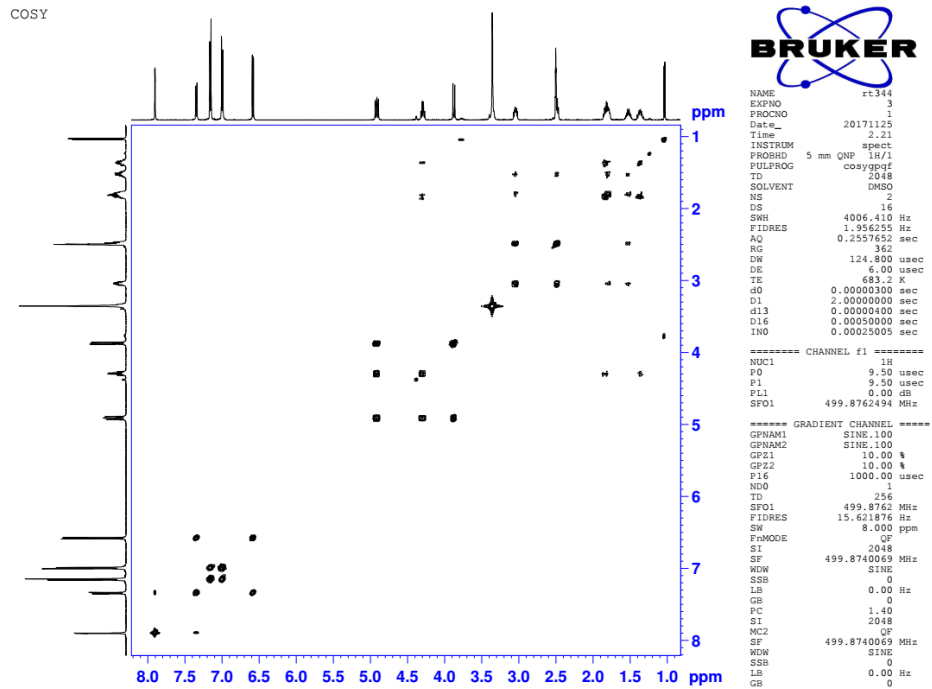


Рисунок 3.21 COSY кореляції для сполуки 21b

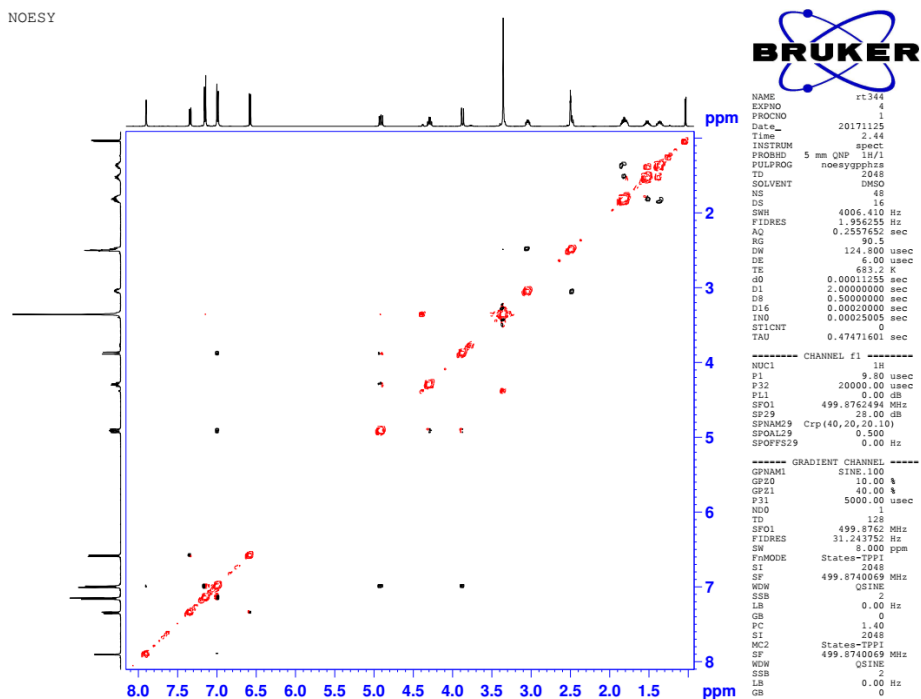
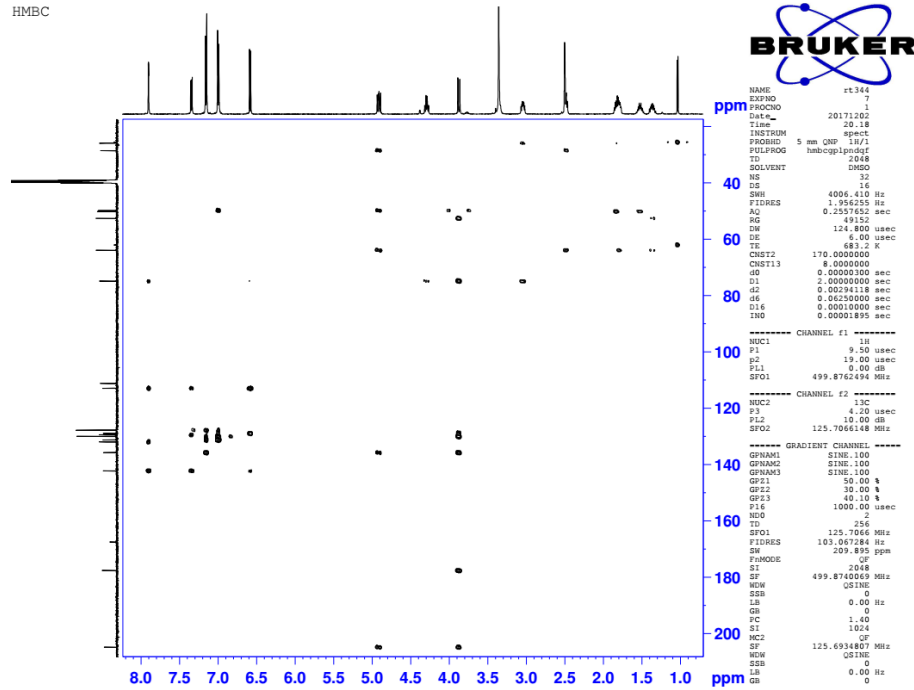
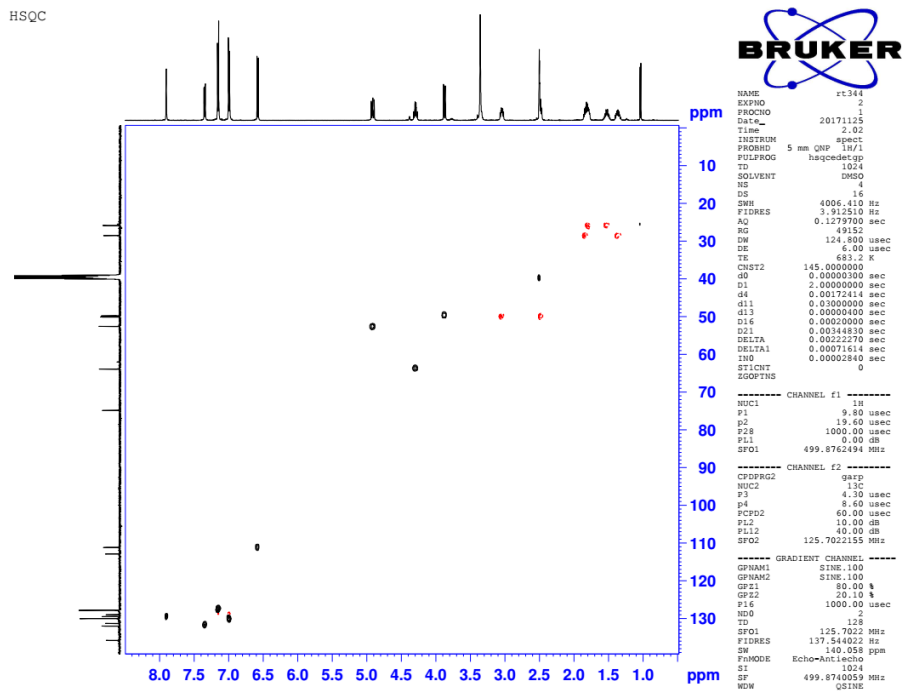


Рисунок 3.22 NOESY кореляції для сполуки 21b

Рисунок 3.23 HMBC кореляції для сполуки **21b**Рисунок 3.24 HSQC кореляції для сполуки **21b**

2-(1-Алліл-2'-(4-хлорофеніл)-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагідропіро[ін-долін-3,3'-піролізин]-1'-іл)-2-ацетатна кислота (21c). Вихід 60%, білий аморфний порошок, т.пл. 259-260°C. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 1.13-1.32 (м, 1H, CH_2), 1.48-1.68 (м, 1H, CH_2), 1.75-1.95 (м, 2H, CH_2), 3.11-3.23 (м, 2H, CH_2), 3.90 (д, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=16.8$), 4.00 (д, 1H, C^2H ,

$J=12.2$), 4.14 (д, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$, $J=17.4$), 4.28 (д, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$, $J=17.7$), 4.42-4.58 (м, 1H, C^{7a}H), 4.78 (д, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$, $J=10.9$), 5.11 (дд, 1H, C^1H , $J=1.2$, $J=10.6$), 5.39-5.51 (м, 1H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 6.66 (д, 1H, $\text{H}^4_{\text{ізатин}}$, $J=7.6$), 6.95 (д, 2H, $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $J=8.6$), 7.02-7.11 (м, 3H, $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $\text{H}^6_{\text{ізатин}}$), 7.23 (т, 1H, $\text{H}^5_{\text{ізатин}}$, $J=7.6$), 7.8 (д, 1H, $\text{H}^4_{\text{ізатин}}$, $J=7.3$). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (8), 72 (100). Знайдено, %: С 66.58; Н 5.13; N 6.20. $\text{C}_{25}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Розраховано, %: С 66.59; Н 5.14; N 6.21.

2-Оксо-5-флуоро-2-(2'-(4-хлорофеніл)-1',2',5',6',7',7a'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-іл)-2-ацетатна кислота (21d). Вихід 48%, білий аморфний порошок, т.пл. 259-260°C. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 1.11-1.27 (м, 1H, CH_2), 1.48-1.63 (м, 1H, CH_2), 1.77-1.93 (м, 2H, CH_2), 3.04-3.14 (м, 2H, CH_2), 4.01 (д, 1H, C^2H , $J=12.1$), 4.40-4.58 (м, 1H, C^{7a}H), 5.09 (дд, 1H, C^1H , $J=1.6$, $J=11.7$), 6.66 (д, 1H, $\text{H}^7_{\text{ізатин}}$, $J=8.6$), 6.95-7.03 (м, 1H, $\text{H}^6_{\text{ізатин}}$), 7.05 (д, 2H, $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $J=8.2$), 7.15 (м, 2H, $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $J=8.6$), 7.75 (д, 1H, $\text{H}^4_{\text{ізатин}}$, $J=7.3$), 10.14 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 26.32, 29.20, 49.25, 50.75, 53.55, 64.02, 75.26 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 110.68, 115.46, 127.40, 128.50, 130.60, 132.22, 134.79, 139.58, 163.06 (COOH), 177.78 (C^2O), 196.09 (CO). Знайдено, %: С 61.61; Н 4.22; N 6.51. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_4$. Розраховано, %: С 61.62; Н 4.23; N 6.53.

Загальна методика синтезу спіро[індол-3,2'-піролідин]-2-онів (25a-h), (29a-e), (31a,b). Суміш відповідного ізатину **1** (1.0 ммоль), α -амінокислоти **2** або **2d** (1.0 ммоль) та диполярофілу **23**, **28** (1.0 ммоль) у середовищі MeOH (2-PrOH)- H_2O 3:1 (4 мл) кип'ятили від 30 хв до 3.5 год. Перебіг реакції контролювали ТШХ та за зміною кольору реакційної суміші від червоного до жовтого. Розчин охолоджували, осад, що утворився, відфільтровували, промивали холодним метанолом і одержували цільову сполуку.

3'-Ціано-1'-метил-4'-(3-нітрофеніл)-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамід (25a). Вихід 95%, білий аморфний порошок, т.пл. 234-235°C. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 2.01 (с, 3H, N^1CH_3), 3.44 (т, 1H, C^5H_2 , $J=8.7$), 3.77 (т, 1H, C^5H_2 , $J=9.2$), 4.91 (т, 1H, C^4H $J=8.6$), 6.84

(д, 1H, $H^4_{ізатин}$, $J=7.9$), 6.98 (т, 1H, $H^5_{ізатин}$, $J=7.5$), 7.22-7.35 (м, 2H, $H^{6,7}_{ізатин}$), 7.40 (с, 1H, CONH₂), 7.61 (с, 1H, CONH₂), 7.69 (т, 1H, H^6_{Ar} , $J=7.9$), 7.89 (д, 1H, H^4_{Ar} , $J=7.9$), 8.18 (д.д, 1H, H^5_{Ar} , $J=8.2$, $J=2.1$), 8.35 (с, 1H, H^2_{Ar}), 10.73 (с, 1H, N¹H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 35.08, 47.80, 56.64, 62.15, 76.95 (C_{спіро}), 110.36, 117.44 (C³N), 122.22, 123.16, 124.18, 124.56, 126.99, 130.34, 130.63, 136.74, 140.24, 143.24, 148.07, 165.26 (C³ONH₂), 174.83 (C²O). Мас-спектр (*m/z*) (*I*_{відн.} %): 392 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 61.41; Н 4.36; N 17.90. C₂₀H₁₇N₅O₄. Розраховано, %: С 61.38; Н 4.38; N 17.89.

3'-Ціано-1'-метил-2-оксо-4'-фенілспіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамід (25b). Вихід 46%, білий аморфний порошок, т.пл. 254-255 °С. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.00 (с, 3H, N¹CH₃), 3.73 (т, 1H, C⁵H₂, $J=9.3$), 4.69 (т, 1H, C⁴H, $J=8.7$), 6.81 (д, 1H, $H^4_{ізатин}$, $J=7.3$), 6.96 (т, 1H, $H^5_{ізатин}$, $J=7.6$), 7.16-7.60 (м, 9H, $H^{2,3,4,5,6}_{Ar}$, CONH₂, $H^{6,7}_{ізатин}$), 10.66 (с, 1H, N¹H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 35.11, 48.35, 56.73, 62.32, 77.11 (C_{спіро}), 110.20, 117.69 (C³N), 122.13, 124.66, 127.03, 128.01, 128.67, 129.73, 130.47, 137.75, 143.28, 165.78 (C³N), 175.15 (C²O). Мас-спектр (*m/z*) (*I*_{відн.} %): 347 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 69.37; Н 5.23; N 16.18. C₂₀H₁₈N₄O₂. Розраховано, %: С 69.35; Н 5.24; N 16.17.

3'-Ціано-1'-метил-2-оксо-4'-(*p*-толіл)спіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамід (25c). Вихід 47 %, білий кристалічний порошок, т.пл. 247-248 °С. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.99 (с, 3H, N¹CH₃), 2.27 (с, 3H, C⁴H_{3Ar}), 3.30 (т, 1H, C⁵H₂, $J=8.6$), 3.77 (т, 1H, C⁵H₂, $J=9.5$), 4.74 (т, 1H, C⁴H, $J=8.9$), 6.82 (д, 1H, $H^4_{ізатин}$, $J=7.6$), 6.95 (т, 1H, $H^5_{ізатин}$, $J=8.2$), 7.10-7.36 (м, 7H, $H^{2,3,4,5,6}_{Ar}$, CONH₂, $H^{6,7}_{ізатин}$), 7.51 (с, 1H, CONH₂), 10.66 (с, 1H, N¹H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 21.13, 35.11, 48.03, 56.79, 62.36, 77.07 (C_{спіро}), 110.16, 117.71 (C³N), 122.10, 124.70, 127.02, 129.25 (2,6-C_{Ar}), 129.59 (C^{3,5}_{Ar}), 130.42, 134.65, 137.10, 143.26, 165.81 (C³ONH₂), 175.14 (C²O). Мас-спектр (*m/z*) (*I*_{відн.} %): 377 [M+H]⁺ (5), 361 [M+H-CH₃]⁺ (76). Знайдено, %: С 66.96; Н 5.34; N 14.10. C₂₁H₂₀N₄O₃. Розраховано, %: С 67.01; Н 5.36; N 14.88.

3'-Ціано-4'-(3,4-диметоксифеніл)-1'-метил-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамід (25d). Вихід 42 %, білий кристалічний порошок, т.пл. 219-220 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 1.99 (с, 3H, N^1CH_3), 3.63-3.84 (м, 7H, C^5H_2 , $\text{O}^{3,4}\text{CH}_3\text{Ar}$), 4.64 (т, 1H, C^4H , $J=8.9$), 6.76-7.01 (м, 4H, H_{Ar} , CONH_2 , $\text{H}_{\text{ізатин}}$), 7.11-7.33 (м, 4H, H_{Ar} , CONH_2 , $\text{H}_{\text{ізатин}}$), 7.52 (с, 1H, CONH_2), 10.67 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 35.09, 48.35, 55.86, 57.24, 62.50, 77.16 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 109.99, 111.84, 113.70, 117.79 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 122.12, 122.24, 124.57, 127.02, 129.95, 130.44, 143.24, 148.70, 165.95 (C^3ONH_2), 175.27 (C^2O). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 65.02; Н 5.45; N 13.81. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$. Розраховано, %: С 65.01; Н 5.46; N 13.78.

Вміст основної речовини у зразку сполуки **25d** визначено методом ВЕРХ (рис. 3.25).

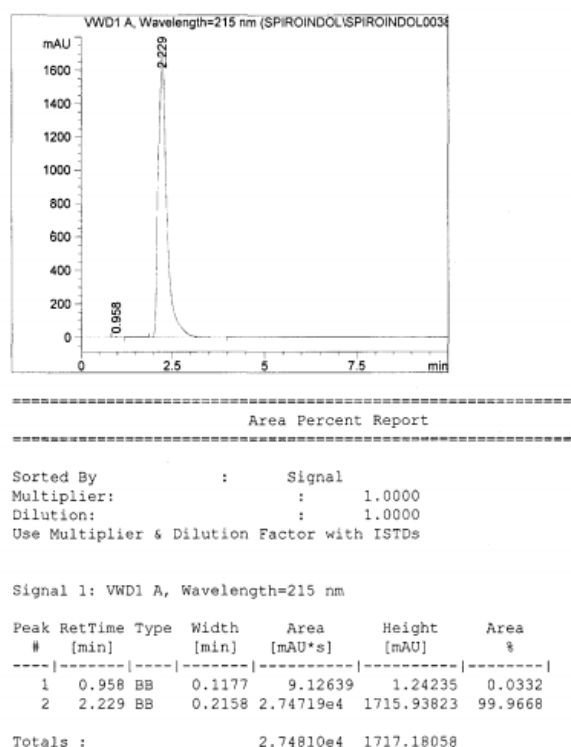


Рисунок 3.25. Дані ВЕРХ для сполуки **25d**

5-Бromo-3'-ціано-1'-метил-4'-(3-нітрофеніл)-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамід (25e). Вихід 60 %, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 219-220 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 2.04 (с, 3H, N^1CH_3), 3.44-3.74 (м, 1H, C^5H_2), 4.90-5.12 (м, 1H, C^4H), 6.81 (д, 1H,

$H^7_{ізатин}$, $J=8.2$), 7.38 (с, 1H, $H^4_{ізатин}$), 7.47 (д, 1H, $H^6_{ізатин}$, $J=6.4$), 7.54 (с, 1H, CONH₂), 7.61-7.81 (м, 2H, H^6_{Ar} , CONH₂), 7.88 (д, 1H, H^4_{Ar} , $J=7.6$), 8.19 (д, 1H, H^5_{Ar} , $J=8.2$), 8.32 (с, 1H, H^2_{Ar}), 10.68 (с, 1H, N¹H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 35.08, 47.83, 56.62, 62.19, 76.85 (*C*_{ніро}), 112.34, 114.07, 117.24 (³N), 123.21, 124.48, 126.66, 129.45, 130.36, 133.48, 136.66, 139.93, 142.67, 148.08, 165.19 (³ONH₂), 174.48 (C²O). Мас-спектр (m/z) ($I_{відн.}$ %): 470 [M+H]⁺ (63). Знайдено, %: С 51.08; Н 3.45; Вr 17.01; N 14.87. C₂₀H₁₆BrN₅O₄. Розраховано, %: С 51.08; Н 3.43; Вr 16.99; N 14.89.

3'-Ціано-1,1'-диметил-4'-(3-нітрофеніл)-2-оксопіроліндолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамід (25f). Вихід 37 %, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 254-255 °С. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч. (J , Гц): 1.96 (с, 3H, N¹CH₃), 3.46 (т, 1H, C⁵H₂, $J=8.7$), 3.77 (т, 1H, C⁵H₂, $J=9.2$), 4.95 (т, 1H, C⁴H, $J=8.6$), 6.98-7.14 (м, 2H, $H^{4,5}_{ізатин}$), 7.31-7.46 (м, 3H, CONH₂, $H^{6,7}_{ізатин}$), 7.55 (с, 1H, CONH₂), 7.69 (т, 1H, H^6_{Ar} , $J=7.9$), 7.91 (д, 1H, H^4_{Ar} , $J=7.6$), 8.19 (д, 1H, H^5_{Ar} , $J=8.2$), 8.33 (с, 1H, H^2_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 26.67, 35.08, 47.68, 56.64, 62.29, 76.69 (*C*_{ніро}), 110.36, 117.33 (3'-CN), 122.83, 123.67, 124.51, 126.59, 130.34, 130.75, 136.69, 140.16, 144.61, 148.05, 165.00 (³ONH₂), 172.96 (C²O). Мас-спектр (m/z) ($I_{відн.}$ %): 406 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 62.19; Н 4.69; N 17.26. C₂₁H₁₉N₅O₄. Розраховано, %: С 62.22; Н 4.72; N 17.27.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 25f.

Безбарвні кристали **25f** (C₂₁H₁₉N₅O₄), моноклінні. При 293 К $a = 7.886(1)$, $b = 10.9506(9)$, $c = 32.123(3)$ Å, $\beta = 96.55(1)^\circ$, $V = 2755.9(6)$ Å³, $M_r = 650.39$, $Z = 4$, просторова група P2₁/n, $d_{calc} = 1.568$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 3.051$ мм⁻¹, $F(000) = 1304$. Інтенсивність 27149 віддзеркалень (8007 незалежних, $R_{int} = 0.235$) виміряна на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK _{α} випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{max} = 60^\circ$). Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [111]. Положення атомів Гідрогену виявлено із різницевого синтезу електронної густини і уточнено за моделлю «наїзника», з $U_{ізо} = nU_{екв}$ негідрогенового атома, зв'язаного з даним

гідрогеновим ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів Гідрогену). Координати атомів, а також повні таблиці довжин зв'язків та валентних кутів депоновано у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) під номером CCDC 1519304).

4'-(4-Бромофеніл)-3'-ціано-1'-метил-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамід (25g). Вихід 54 %, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 226-228 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 1.99 (с, 3H, N^1CH_3), 3.30-3.71 (м, 2H, C^5H_2), 4.72-5.10 (м, 1H, C^4H), 6.81 (д, 1H, $\text{H}^4_{\text{ізатин}}$, $J=7.9$), 6.96 (т, 1H, $\text{H}^5_{\text{ізатин}}$, $J=8.2$), 7.17-7.62 (м, 8H, CONH_2 , H_{Ar} , $\text{H}^{6,7}_{\text{ізатин}}$), 10.69 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 35.08, 47.77, 56.55, 57.24, 62.18, 77.02 ($\text{C}_{\text{піро}}$), 110.25, 117.59 (C^3N), 121.35, 122.17, 124.78, 126.98, 130.53, 131.64, 131.95, 137.28, 143.27, 165.59 (C^3ONH_2), 175.04 (C^2O). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (40). Знайдено, %: 56.34; H 4.02; Br 18.79; N 13.16. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: C 56.48; H 4.03; Br 18.79; N 13.17.

3'-Ціано-4'-(4-флуорофеніл)-1'-метил-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамід (25h). Вихід 44 %, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 234-235 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 1.99 (с, 3H, N^1CH_3), 3.30-3.72 (м, 2H, C^5H_2), 4.74-5.13 (м, 1H, C^4H), 6.81 (д, 1H, $\text{H}^4_{\text{ізатин}}$, $J=7.9$), 6.96 (т, 1H, $\text{H}^5_{\text{ізатин}}$, $J=8.2$), 7.09-7.59 (м, 8H, CONH_2 , H_{Ar} , $\text{H}^{6,7}_{\text{ізатин}}$), 10.68 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 35.07, 47.66, 56.69, 62.28, 77.04 ($\text{C}_{\text{піро}}$), 110.23, 115.37, 115.59, 117.65 (C^3N), 122.16, 124.54, 126.98, 130.50, 131.72, 133.99, 143.27, 160.83, 165.69 (C^3ONH_2), 175.12 (C^2O). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: 65.97; H 4.71; Br 5.19; N 15.36. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: C 65.93; H 4.70; F 5.21; N 15.38.

5-Бromo-3'-ціано-(4-(4-бромофеніл)тіазол-2-іл)-4'-(4-метоксифеніл)-1'-метил-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбонітрил (29a). Вихід 46%, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 229-230 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 2.11 (с, 3H, N^1CH_3), 3.57 (т, 1H, C^5H_2 , $J=8.7$), 3.70 (с, 3H, OCH_3), 3.84 (т, 1H, C^5H_2 , $J=9.2$), 5.17 (т, 1H, $J=8.6$, C^4H), 6.63 (д, 1H, H^7 , $J=8.2$),), 6.89 (д, 2H, $\text{H}^{3,6}_{\text{Ar}}$, $J=8.9$), 7.00-7.30 (м, 3H, $\text{H}_{\text{ізатин}}$), 7.39 (д, 2H,

$H^{2,5}_{Ar}$, $J=8.9$), 7.63 (д, 2H, $H^{3,6}_{Ar(miazo)}$, $J=8.6$), 7.82 (д, 2H, $H^{2,5}_{Ar(miazo)}$, $J=8.9$), 8.08 (с, 1H, H^5_{miazo}), 10.85 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 35.69, 50.65, 55.45, 56.96, 61.02, 79.81 ($C_{ниро}$), 112.14, 113.94, 114.14, 117.41, 117.96 (C^3N), 122.09, 126.40, 128.12, 128.62, 129.75, 131.00, 132.17, 133.06, 141.75, 153.31, 159.41, 164.01, 174.26 (C^2O). Мас-спектр (m/z) ($I_{відн.}$ %): 648 $[M+H]^+$ (20). Знайдено, %: С 53.57; Н 3.41; Br 24.55; N 8.60; S 4.91. $C_{29}H_{22}Br_2N_4O_2S$. Розраховано, %: С 53.56; Н 3.41; Br 24.57; N 8.61; S 4.93.

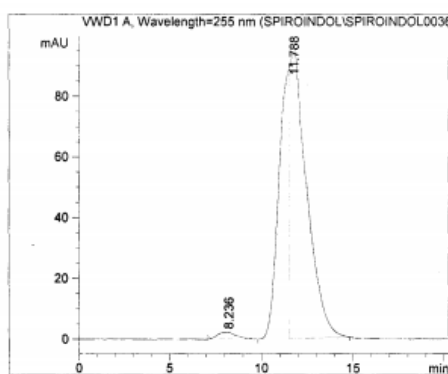
Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 29a.

Безбарвні кристали **29a** ($C_{29}H_{22}N_4O_2SBr_2$), моноклінні. При 293 К $a = 7.886(1)$, $b = 10.9506(9)$, $c = 32.123(3)$ Å, $\beta = 96.55(1)^\circ$, $V = 2755.9(6)$ Å³, $M_r = 650.39$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/n$, $d_{calc} = 1.568$ г/см³, $\mu(MoK_\alpha) = 3.051$ мм⁻¹, $F(000) = 1304$. Інтенсивність 27149 віддзеркалень (8007 незалежних, $R_{int} = 0.235$) виміряна на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_\alpha$ випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{max} = 60^\circ$). Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [111]. Положення атомів Гідрогену виявлено із різницевого синтезу електронної густини і уточнено за моделлю «наїзника», з $U_{изо} = nU_{екв}$ негідрогенового атома, зв'язаного з даним гідрогеновим ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів Гідрогену). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до $wR_2 = 0.181$ за 7958 віддзеркаленнями ($R_1 = 0.078$ за 2462 віддзеркаленням з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.804$). Координати атомів, а також повні таблиці довжин зв'язків та валентних кутів депоновано у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) під номером CCDC 1516779).

Вміст основної речовини у зразку сполуки 29a визначено методом ВЕРХ (рис. 3.26).

3'-(4-(4-Бромфеніл)тіазол-2-іл)-4'-(4-метоксифеніл)-1'-метил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбонітрил (29b). Вихід 39 %, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 210-212 °С. Спектр ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 2.08 (с, 3H, N^1CH_3), 3.54 (т, 1H, C^5H , $J=8.7$), 3.70 (с, 3H, OCH_3),

3.84 (т, 1H, C⁵H, $J=9.2$), 5.14 (т, 1H, C⁴H, $J=8.6$), 5.89-6.64 (м, 2H, CH *ізатин*), 6.89 (д, 2H, 3,6-CH_{Ar}, $J=8.9$ Гц), 7.10-6.95 (м, 2H, CH *ізатин*), 7.44 (д, 2H, CH^{2,5}_{Ar}, $J=8.9$), 7.61 (д, 2H, CH^{3,6}_{Ar}(*міазол*), $J=8.6$), 7.77 (д, 2H, CH^{2,5}_{Ar}(*міазол*), $J=8.9$), 8.04 (с, 1H, CH_{міазол}), 10.70 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 35.64, 50.65, 55.45, 56.96, 61.02, 79.46 (C_{спіро}), 110.29, 112.14, 113.94, 114.14, 117.41, 117.96 (C³N), 126.40, 128.12, 128.62, 129.06, 129.75, 130.71, 132.44, 133.85, 142.64, 154.08, 159.83, 163.65, 174.57 (C²O). Мас-спектр (*m/z*) (*I*_{відн.} %): 571 [M+H]⁺ (5). Знайдено, %: C 60.97; H 4.07; Br 14.01; N 9.76; S 5.58. C₂₉H₂₂Br₂N₄O₂S. Розраховано, %: C 60.95; H 4.06; Br 13.98; N 9.80; S 5.61.



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier: : 1.0000
Dilution: : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=255 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.236	BV	0.9013	153.62202	2.13046	2.4466
2	11.788	BB	0.8714	6125.39502	94.85236	97.5534

Totals : 6279.01704 96.98282

Рисунок 3.26 Дані ВЕРХ для сполуки **29a**

3'-(4-(4-Хлорофеніл)тіазол-2-іл)-1'-метил-4'-(2-нітрофеніл)-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбонітрил (29c). Вихід 49 %, жовтий кристалічний порошок, т.пл. 210-212 °С. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч. (J , Гц): 2.12 (с, 3H, N'¹CH₃), 3.70 (т, 1H, C⁵H, $J=8.7$), 4.01 (т, 1H, C⁵H, $J=9.2$), 5.47 (т, 1H, C⁴H, $J=8.6$), 6.28 (д, 1H, CH_{Ar}, $J=7.3$), 6.59-6.73 (м, 1H, CH_{Ar}), 6.79 (д, 1H, CH_{Ar}, $J=7.9$), 7.06-7.20 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.02-7.44 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.72-8.06 (м, 5H, CH_{Ar}), 8.10 (с, 1H, CH_{міазол}), 8.26-8.44 (м, 2H, CH_{Ar}), 10.87 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 35.64, 50.51, 55.47, 55.65, 57.21, 60.83, 79.46 ($C_{\text{спиро}}$), 110.29, 114.09, 114.51, 114.61, 114.66, 118.21, 119.02, 119.72($C^3\text{'N}$), 121.80, 123.95, 126.81, 127.01, 127.92, 128.49, 130.35, 131.16, 138.49, 154.08, 159.38, 159.83, 163.65, 174.57 ($C^2\text{O}$). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (14). Знайдено, %: С 62.07; Н 3.73; Cl 6.53; N 12.96; S 5.88 $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 62.05; Н 3.72; Cl 6.54; N 12.92; S 5.92.

4'-(4-Метоксифеніл)-3'-(4-(4-метоксифеніл)тіазол-2-іл)-1'-метил-2-оксопіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбонітрил (29d). Вихід 23 %, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 229-230 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 2.08 (с, 3H, N^1CH_3), 3.54 (т, 1H, C^5H_2 , $J=8.7$), 3.70 (с, 3H, OCH_3), 3.77 (с, 3H, OCH_3), 3.83 (т, 1H, C^5H_2 , $J=9.2$), 5.10 (т, 1H, $J=8.6$, $\text{C}^4\text{'H}$), 6.00-6.63 (м, 8H, $\text{H}^{2,5}_{\text{Ar}}$, $\text{H}_{\text{ізатин}}$, $\text{H}^{3,6}_{\text{Ar}}$), 7.44 (д, 2H, $\text{H}^{3,6}_{\text{Ar(тіазол)}}$, $J=8.6$), 7.75 (д, 2H, $\text{H}^{2,5}_{\text{Ar(тіазол)}}$, $J=8.9$), 7.79 (с, 1H, $\text{H}^5_{\text{тіазол}}$), 10.70 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 35.64, 50.51, 55.47, 55.65, 57.21, 60.83, 79.46 ($C_{\text{спиро}}$), 110.29, 114.09, 114.61, 118.21 ($C^3\text{'N}$), 121.80, 123.95, 126.81, 127.03, 127.92, 128.49, 130.35, 131.16, 142.64, 154.08, 159.38, 159.83, 163.65, 174.57 ($C^2\text{O}$). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (4). Знайдено, %: С 68.97; Н 5.03; N 10.70; S 5.99 $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 68.95; Н 5.01; N 10.72; S 6.13.

4'-(3,4-Диметоксифеніл)-1'-метил-2-оксо-3'-(4-феніл)тіазол-2-іл)спіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбонітрил (29e). Вихід 47 %, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 219-220 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 2.09 (с, 3H, N^1CH_3), 3.56 (т, 1H, C^5H_2 , $J=8.7$), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 3.70 (с, 3H, OCH_3), 3.86 (т, 1H, C^5H_2 , $J=9.2$), 5.16 (т, 1H, $\text{C}^4\text{'H}$, $J=8.6$), 6.65-7.52 (м, 10H, H_{Ar}), 7.76-7.89 (м, 2H, H_{Ar}), 7.96 (с, 1H, $\text{H}^5_{\text{тіазол}}$), 10.73 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 35.68, 50.97, 55.70, 55.82, 60.88, 79.46 ($C_{\text{спиро}}$), 110.34, 111.76, 114.61, 114.66, 113.83, 116.51, 118.19 ($C^3\text{'N}$), 121.82, 122.51, 123.83, 126.49, 127.05, 128.75, 128.78, 129.21, 130.38, 133.91, 142.61, 148.58, 149.00, 154.07, 163.74, 174.48 ($C^2\text{O}$). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (27). Знайдено, %: С 68.94; Н 5.01; N 10.71; S 6.10 $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 68.95; Н 5.01; N 10.72; S 6.13.

4'-Ціано-3'-(4-флуорофеніл)-5'-ізопропіл-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-4'-карбоксамід (31a). Вихід 15 %, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 246-247 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 0.86-1.02 (м, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.78-2.12 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.60-3.77 (м, 1H, C^5H), 3.79 (д, 1H, N^1H , $J=6.4$), 4.31 (с, 1H, C^3H), 6.58 (д, 1H, $\text{H}^4_{\text{ізатин}}$, $J=7.3$), 6.84-7.22 (м, 3H, CONH_2 , H_{Ar} , $\text{H}_{\text{ізатин}}$), 7.56-7.76 (м, 3H, CONH_2 , H_{Ar} , $\text{H}_{\text{ізатин}}$), 10.26 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 19.41, 21.45, 32.00, 58.26, 62.91, 70.42, 71.39 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 109.84, 115.19, 115.40 (C^3N), 119.95, 121.68, 127.50, 129.33, 130.73, 131.07, 131.15, 142.02, 167.48 (C^3ONH_2), 181.70 (C^2O). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (20). Знайдено, %: С 67.34; Н 5.38; F 4.80; N 14.29. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С 67.33; Н 5.39; F 4.84; N 14.28.

4'-Ціано-5-флуоро-3'-(4-флуорофеніл)-5'-ізопропіл-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-4'-карбоксамід (31b). Вихід 15 %, безбарвний кристалічний порошок, т.пл. 252-253 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 0.89-1.07 (м, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.76-2.05 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.60-3.80 (м, 1H, C^5H), 4.03 (д, 1H, N^1H , $J=5.8$), 4.32 (с, 1H, C^3H), 6.52-7.25 (м, 6H, CONH_2 , H_{Ar} , $\text{H}_{\text{ізатин}}$), 7.38-7.79 (м, 3H, CONH_2 , H_{Ar} , $\text{H}_{\text{ізатин}}$), 10.32 (с, 1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 19.35, 21.40, 31.98, 57.91, 62.88, 70.75, 71.39 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 110.61, 114.83, 115.08, 115.41 ($3'\text{-CN}$), 115.62, 120.10, 129.52, 130.85, 138.20, 156.82, 167.25 (C^3ONH_2), 181.64 (C^2O). Мас-спектр (m/z) ($I_{\text{відн.}}$ %): 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (23). Знайдено, %: С 64.34; Н 4.90; F 9.20; N 13.62. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С 64.38; Н 4.91; F 9.26; N 13.65.

Висновки до розділу 3

1. Реакції 1,3-диполярного циклоприєднання амідів акрилової та метакрилової кислот до 2-оксидолазометин-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.

2. Трикомпонентні конденсації ізатинів, саркозину або проліну та ароїлак-рилових кислот є регіоселективними і приводять у м'яких умовах до 3'- (ароїл)-1'-метил-2-оксо-1,2-дигідроспіро[індол-3,2'-піролідин]-4'-карбо-нових кислот або 2'-(ароїл)-2-оксо-1,1',2,2',5',6',7',7a'-октагідроспіро-[індол-3,3'-піролізин]-1'-карбонових кислот відповідно.
3. При кип'ятінні у суміші етанол-вода 2'-(ароїл)-2-оксо-1,1',2,2',5',6',7',7a'-октагідроспіро[індол-3,3'-піролізин]-1'-карбонові кислоти 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. Доміно-реакції ізатинів, саркозину та (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів та (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів приводять до 3'-ціано-1'-метил-4'-арил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбоксамідів та 3'-ціано-4-арилтіазол-2-іл-4'-арил-1'-метил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбонітрилів відповідно. В реакціях за участю валіну спостерігається утворення продуктів протилежної направленості у формуванні піролідинового фрагмента під впливом стеричних чинників.

Результати розділу 3 опубліковано в роботах [113-120; 124].

РОЗДІЛ 4
КОНДЕНСОВАНІ ТА СПРОСПОЛУЧЕНІ ПРОЛО[1,2-С]ІМІДАЗОЛЬНІ
СИСТЕМИ НА ОСНОВІ ДОМІНО-РЕАКЦІЙ 2-АМІНО-4-
АРИЛІМІДАЗОЛІВ З КАРБОНІЛЬНИМИ СПОЛУКАМИ ТА
АЦИКЛІЧНИМИ СН-КИСЛОТАМИ

З огляду на структуру 2-аміно-4-арилімідазолів, що містять чотири нееквівалентні нуклеофільні центри, можна передбачити декілька шляхів їх реакції з карбонільними 1,3-біелектрофілами або їх синтетичними попередниками. Втім продуктами такої взаємодії можуть бути як індивідуальні сполуки, так і суміші ізомерів, що в значній мірі залежить від умов проведення процесів і диференціації електронних властивостей електрофільних центрів атаки у карбонільних компонентах реакції. Багатокомпонентні регіоселективні циклоконденсації є пріоритетними при розробці способів синтезу потенційних біологічно активних речовин, а завдяки широкому набору електрофілів, здатних брати в них участь, забезпечують необхідну розмаїтість замісників в базовій структурі.

Відомостей щодо участі 2-аміно-4-арилімідазолів у багатокомпонентних циклоконденсаціях з карбонільними 1,3-біелектрофілами небагато, бо дані аміноазоли є важкодоступними. Відомо, що взаємодія аміноімідазолів з халконами та гідрохлоридами основ Маніха завершується утворенням 5,6-дигідроімідазо[1,2-*a*]піримідинів [85, 130]. В усіх випадках в утворенні гетероциклічних систем беруть участь екзо- та ендоциклічний атоми Нітрогену аміноазолу. Є декілька прикладів взаємодії зазначених амінів з циклічними СН-кислотами. Так, в трикомпонентній конденсації з ароматичними альдегідами та кислотою Мельдрума вперше одержано 3-аміно-1,7-діарил-6,7-дігідро-5*H*-піроло[1,2-*c*]імідазол-5-они – продукти циклізації адуктів Кньовенагеля-Міхаеля за C⁵-атомом Карбону імідазольного циклу [131]. Однак авторами роботи [132] у конденсації 2-аміно-4-арилімідазолів із заміщеними бензальдегідами та 5,5-

диметилциклогексан-1,3-діоном (димедоном) одержано стійкі адукти Кньюена-геля-Міхаеля, які не піддаються подальшій циклізації. В останньому випадку електрофільній атаці піддається також С⁵-атом в молекулі аміноімідазолу, що приводить до утворення β-адуктів.

В той же час, інтерес до синтезу сполук, які містять конденсований 2-аміноімідазольний фрагмент, аналогічний природним морським алкалоїдам з вираженою біологічною активністю, не вщухає [133]. В зв'язку з цим, нашу увагу привернули не вивчені раніше трикомпонентні конденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з ароматичними альдегідами та ациклічними СН-кислотами.

4.1. Трикомпонентні конденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з ароматичними альдегідами та ациклічними СН-кислотами

Відомо, що реакції 2-аміноімідазолу, який не містить замісника у С⁴-положенні, з арилметиліденмалонітрилами в спиртових розчинах у присутності основних каталізаторів приводять до утворення імідазо[1,5-*a*]піримідинових систем [85].

В нашому випадку, короткотривале кип'ятіння (3-5 хв) еквімолярних кількостей 2-аміно-4-фенілімідазолу **33a** та 2-бензиліденмалонітрилу **34** у 2-пропанолі привело до утворення яскраво забарвленого аморфного осаду, який згідно до даних ЯМР ¹H спектра був сумішшю двох продуктів **35a** та **36a** (схема 4.1) [134].

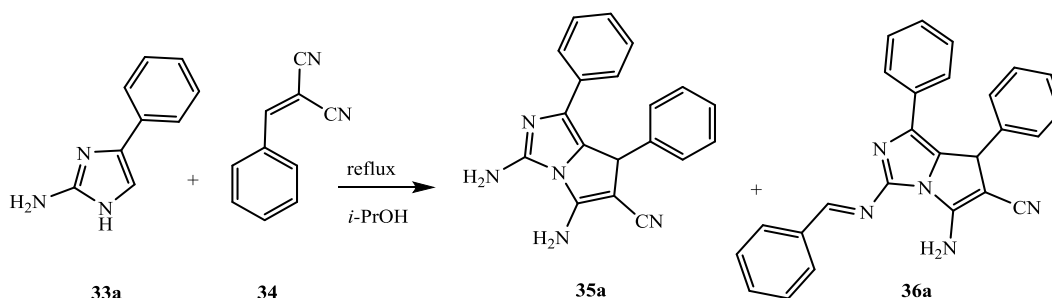
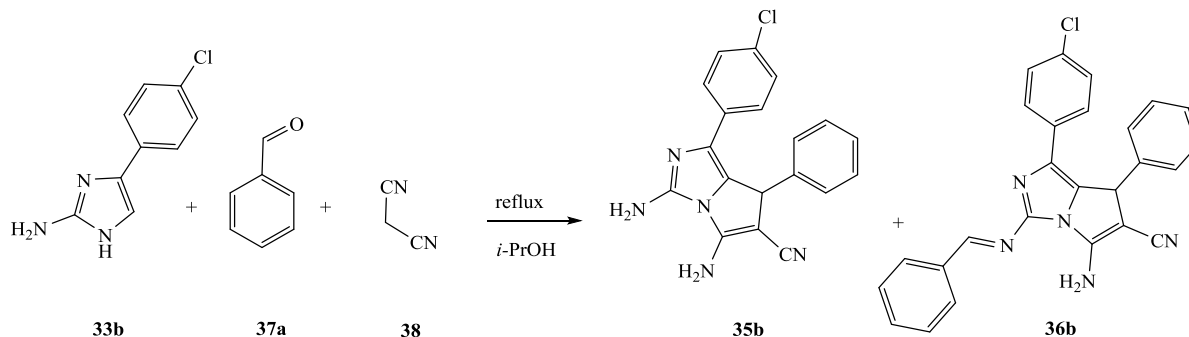


Схема 4.1

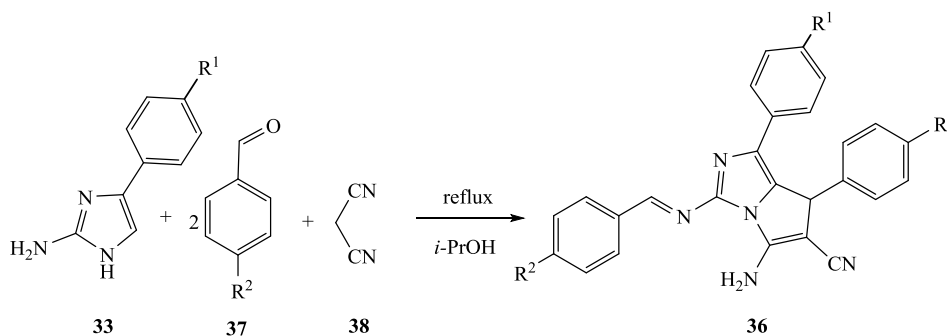
Виявилося, що трикомпонентна реакція за участю 2-аміно-4-(4-хлорофеніл)імідазолу **33b**, малонітрилу **38** і бензальдегіду **37a** у 2-пропанолі також завершується утворенням суміші двох продуктів **35b** та **36b** (схема 4.2).

Схема 4.2



Використання двократного надлишку ароматичних альдегідів **37** дозволило запобігти утворенню суміші речовин, і як наслідок, привело до утворення індивідуальних 5-аміно-3-(ариліденаміно)-1-арил-7-арил-7Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів **36a-o** (схема 4.3) [134].

Схема 4.3



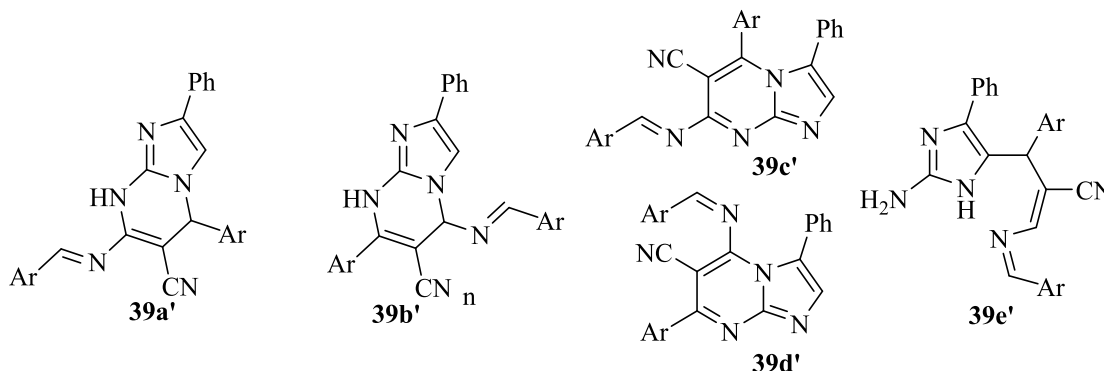
33, 37, 36 a: $R^1=R^2=H$; **b:** $R^1=Cl, R^2=H$; **c:** $R^1=Me, R^2=H$; **d:** $R^1=OMe, R^2=H$; **e:** $R^1=H, R^2=Cl$; **f:** $R^1=H, R^2=Me$; **g:** $R^1=H, R^2=OMe$; **h:** $R^1=H, R^2=Br$; **i:** $R^1=H, R^2=F$; **j:** $R^1=OMe, R^2=Cl$; **k:** $R^1=OMe, R^2=Br$; **l:** $R^1=OMe, R^2=Me$; **m:** $R^1=Me, R^2=Br$; **n:** $R^1=Ph, R^2=H$; **o:** $R^1=F, R^2=H$

Речовини альтернативної будови **39'a-e** не виявлені (схема 4.4). Склад і будову сполук **36** підтверджено даними елементного аналізу і спектральними методами (ЯМР 1H , ІЧ, УФ, мас-спектрометрією).

Структуру β -адукту **39'e** спростовано на основі даних мас-спектру та елементного аналізу. У мас-спектрах сполук **36** спостерігається однотипний

характер фрагментації. В них присутні піки молекулярних іонів, а також сигнали, які відповідають втраті фрагментів $[M^{+\bullet} - NH_2, - CN]$, $[M^{+\bullet} - ArCHN]$, $[M^{+\bullet} - NH_2, - CN, -CAr]$. Із зіставлення цих даних з результатами елементного аналізу витікає, що при утворенні конденсованих систем **36** за участю двох молекул ароматичних альдегідів відбувається відщеплення двох молекул води.

Схема 4.4



В ІЧ спектрах найбільш характеристичними є смуги поглинання груп NH_2 при 3420 та 3332, $C\equiv N$ при 2250 cm^{-1} . Крім того, характерними є смуги при 1664-1668 cm^{-1} , які можуть належати як $C=C$ зв'язку, так і екзоциклічному зв'язку $C=N$. Коливання ендациклічних $C=N$ фрагментів спостерігаються при 1584 cm^{-1} . Таким чином, в складі сполук наявна, принаймні, одна нітрильна та одна NH_2 група.

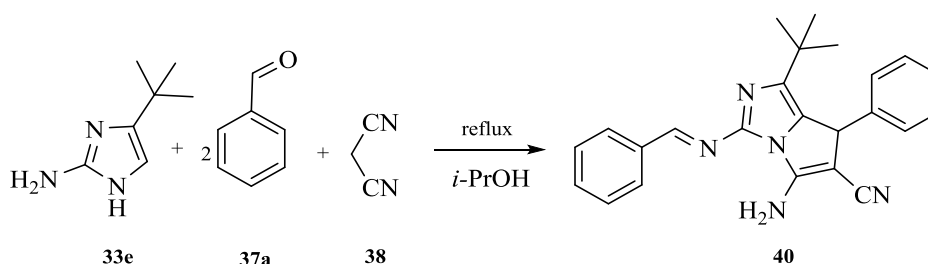
У ЯМР 1H спектрах поряд із сигналами протонів арильних замісників присутні синглет протона азометинового фрагмента в області 9.24-9.34 і синглет метинового C^7H протона з δ 5.26-5.36 м.ч. Утворення азометинового фрагмента при взаємодії другої молекули ароматичного альдегіду з C^2-NH_2 групою імідазолу підтверджується зникненням синглету при 5.17-5.26 м.ч., притаманного NH_2 групі у положенні C^2 імідазольного циклу. Натомість, в спектрах з'являється розширений синглет C^5-NH_2 групи імідазо[1,2-с]пірольного циклу з δ 7.55-7.63 м.ч. Розташування сигналу NH_2 у вигляді розширеного синглету з інтегральною інтенсивністю 2H з δ 7.61 м.ч. встановлено за допомогою дейтерообміну з D_2O на прикладі сполуки **36f**. Тим самим доведено, що ніяких інших протонів, здатних до обміну, у складі сполук **36** не існує.

Відсутність у спектрах сигналу СН протона імідазольного циклу при 6.97-7.10 м.ч. свідчить, що реакція відбувається за C^5 нуклеофільним центром аміноазолу. У сукупності ці дані дозволяють спростувати структури **39'a** - **39'd**.

В ЯМР ^{13}C спектрах поряд с сигналами атомів Карбону арильних замісників спостерігаються характерні сигнали аліфатичних атомів Карбону в положенні C^7 та C^6 імідазо[1,2-с]пірольного циклу з δ 44-45 та 71.6-71.8 м.ч., відповідно.

При проведенні трикомпонентної конденсації за участю 4-(*трет*-бутил)-1H-імідазол-2-аміну **33e**, у складі якого замість арильного замісника присутній *трет*-бутильний, бензальдегіду **37a** 3 та малононітрилу **38** у співвідношенні (1:2:1) одержано сполуку **40** (схема 4.5) [134]. Будову сполуки **40** підтверджено спектральними методами (ЯМР 1H , мас-спектрометрією), а склад – даними елементного аналізу.

Схема 4.5



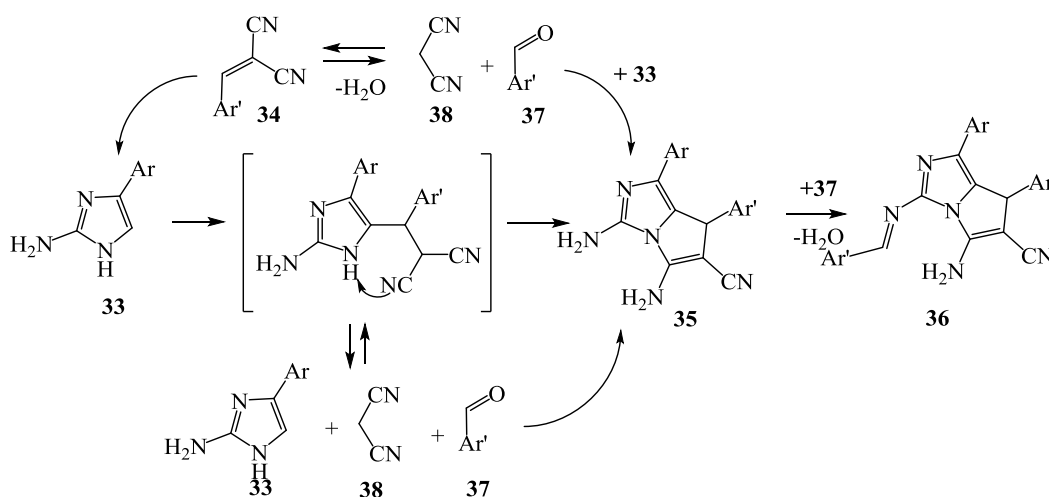
У мас-спектрі продукту **40** є низькоінтенсивний пік молекулярного іону та високоінтенсивний сигнал, що відповідає втраті *трет*-бутильного замісника $[M^{+\bullet}-t-Bu]$, а також сигнали фрагментів, які утворюються при відриві бензильного $[M^{+\bullet}-CH-Ph]$ та азометинового $[M^{+\bullet}-N=CH-Ph]$ залишків.

В спектрі ЯМР 1H речовини **40** резонанс *трет*-бутильної групи проявляється як синглет з інтегральною інтенсивністю 9H з δ 1.01 м.ч., синглет протона азометинового фрагмента спостерігається у слабкому полі з δ 9.1, а метинового протона у sp^3 гібридного C^7 атома Карбону з δ 4.96 м.ч. Розташування сигналу аміногрупи C^5-NH_2 імідазо[1,2-с]пірольного циклу з інтегральною інтенсивністю 2H при 7.56 м.ч. встановлено за допомогою дейтерообміну. Сигнали арома-

тичних протонів спостерігаються у вигляді дублету з інтегральною інтенсивністю 2Н з δ 7.12 ($J=6.6$ Гц), мультиплетів в області δ 7.23-7.35 і δ 7.46-7.51 з інтегральною інтенсивністю 6Н та дублету з інтегральною інтенсивністю 2Н з δ 8.11 ($J=7.3$ Гц). Цей спектр аналогічний зі спектрами похідних **36**, в ньому також відсутній резонанс метиного протона аміноімідазольного циклу.

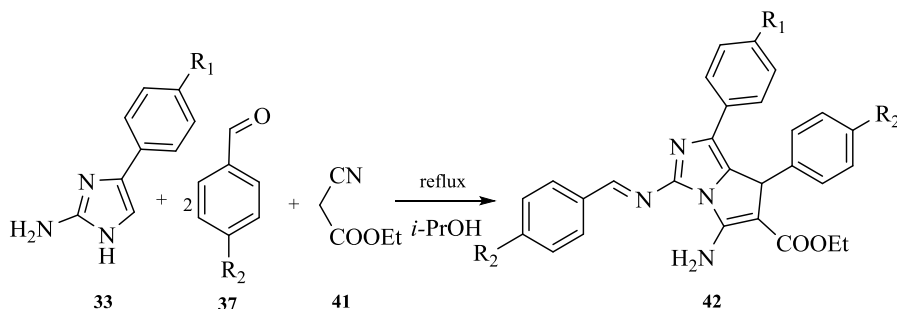
Таким чином, одержані експериментальні дані свідчать на користь участі C^5 -атома імідазольного циклу у нуклеофільній атаці β -атома Карбону арилметиліденмалононітрилу **34**. β -Адукт, який при цьому утворюється, здатний або циклізуватися за N^1 центром імідазольного кільця з утворенням імідазо[1,2-*c*]пірольної системи **36**, або розпастися на вихідні речовини. В останньому випадку у реакційному середовищі з'являється додаткове джерело альдегиду. Цим пояснюється утворення сумішей речовин при проведенні трикомпонентної конденсації з еквімольною кількістю вихідних реагентів. У лінійній реакції у якості «депо» альдегідів виступають продукти Кньюенагеля **34** (схема 4.6).

Схема 4.6



При використанні в аналогічній реакції етил 2-ціаноацетату **41** як ациклическої СН-кислоти вдалось одержати піроло[1,2-*c*]імідазольні системи **42а-с** у присутності двократного надлишку ароматичних альдегідів (схема 4.7). При застосуванні еквімольної суміші реагентів утворюється суміш продуктів, яку важко розділити [134-137].

Схема 4.7



42a R¹=R²=H, **42b** R¹=H, R²=Br, **42c** R¹=Me, R²=Cl

У мас-спектрах продуктів **42** присутні інтенсивні піки молекулярних іонів, а також сигнали, які відповідають поступовій втраті арильного, гуанідинового, аміноацетатного фрагментів.

У спектрах ЯМР ¹H речовин **42** резонанс етильної групи етил 2-ціаноацетатного замісника проявляється у вигляді триплету CH₃ групи при 1.02 м.ч. (*J*=7.02 Гц) та мультиплету CH₂ групи в області 3.85-4.03 м.ч. Синглет протона азометинового фрагмента спостерігається в слабкому полі з δ 9.29-9.32 і метинового протона у *sp*³ гібридного C⁷ атома Карбону з δ 5.15-5.19 м.ч. Розташування сигналу аміногрупи C⁵-NH₂ імідазо[1,2-*c*]пірольного циклу з інтегральною інтенсивністю 2H при 7.10-7.20 м.ч. встановлено за допомогою дейтерообміну. Досліджені спектри аналогічні спектрам похідних **36** та **40** за відсутністю резонансу метинового протона аміноімідазольного циклу, що дозволяє віднести їх до сполук одного типу, які містять конденсований імідазо[1,2-*c*]пірольний фрагмент.

Остаточне підтвердження утворення в розглянутій реакції піроло[1,2-*c*]імідазольної системи одержано в результаті РСД монокристалу сполуки **42a** (рис. 4.1).

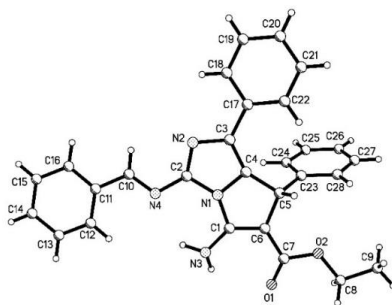


Рисунок 4.1. Будова сполуки **42a** згідно даних РСД

Біциклічний фрагмент плоский з точністю 0.02 Å. Фенілметаніміновий фрагмент планарний з точністю 0.01 Å (при цьому виникає атрактивна взаємодія $H^{12} \dots N^4$ 2.57 Å при сумі ван-дер-ваальсових радіусів 2.67 Å) і дещо розгорнутий по відношенню до біциклу (відповідний двогранний кут складає 14 град). Таке положення планарних фрагментів стабілізовано внутрішньомолекулярним водневим зв'язком $N^3-H \dots N^4$ (2.43 Å, 116 град) і атрактивною взаємодією $H^{10} \dots N^2$ (2.47 Å). Спряження між імідазольним циклом і фенільним замісником при атомі C^3 декілька порушено (торсійний кут $C^{22}-C^{17}-C^3-C^4$ -12.4(9) град), що є результатом впливу двох протиборчих факторів: атрактивної взаємодії $H^{18} \dots N^2$ 2.56 Å, яка сприяє копланарності π -систем, і стеричного відштовхування (укорочений внутрішньомолекулярний контакт $H^{22} \dots C^4$ 2.79 Å при сумі ван-дер-ваальсових радіусів 2.87 Å), яке може бути компенсоване розворотом циклів один відносно іншого. Фенільний замісник при асиметричному атомі C^4 займає екваторіальне положення і помітно розгорнутий відносно площини пірольного циклу (торсійні кути $C^1-C^6-C^5-C^{23}$ -120.2(5) град і $C^6-C^5-C^{23}-C^{24}$ 73.0(7) град), що приводить до появи укороченого внутрішньомолекулярного контакту $H^{24} \dots C^4$ 2.71 Å (2.87 Å). Карбоксильний фрагмент естерного замісника копланарний ендоциклічному подвійному зв'язку C^1-C^6 (торсійний кут $C^1-C^6-C^7-O^1$ 5(1) град), а його етильна група знаходиться в *ар*-конформації відносно зв'язку C^6-C^7 і розгорнута антиперипланарна зв'язку C^7-O^2 (торсійні кути $C^6-C^7-O^2-C^8$ -175.0(5) град і $C^7-O^2-C^8-C^9$ 178.4(5) град). Імовірно, таке положення естерного замісника

додатково стабілізовано утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку $N^3-H...O^I$ ($H...O$ 2.43 Å, $N-H...O$ 109 *град*). Слід зазначити, що окрім цього водневого зв'язку аміногрупа утворює ще один внутрішньомолекулярний водневий зв'язок ($N^3-H...N^4$, $H...N$ 2.43 Å, $N-H...N$ 116 *град*) і міжмолекулярний водневий зв'язок $N^3-H...O^{I'}$ (2-х, 2-у, 1-з) $H...O$ 2.18 Å, $N-H...O$ 129 *град*. У всіх виявлених в кристалі водневих зв'язках аміногрупа є донором протона, що має сприяти її сплюсненню. Однак аміногрупа має пірамідальну конфігурацію (сума валентних кутів, центрованих на атомі Нітрогену дорівнює 334 *град*).

В кристалі молекули **42a** утворюють центросиметричні димери за рахунок міжмолекулярного водневого зв'язку $N^3-H...O^{I'}$.

4.2. Трикомпонентні конденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з ізатинами та ациклічними СН-кислотами

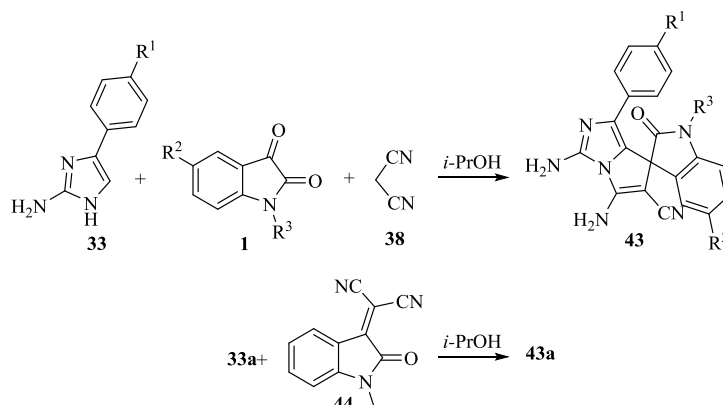
У розглянутих реакціях можна також використовувати сполуки, що містять кето-групу, серед яких найбільш важливими для нас є ізатин та його похідні, тому що в разі утворення описаної раніше піроло[1,2-с]імідазольної системи, спіросполученої з оксіндольним циклом, її можна розглядати як аналог остову 3,3'-спіропіролідіноксіндольних алкалоїдів, описаних в розділі 1.

Дійсно, трикомпонентна реакція за участю 2-аміно-4-арилімідазолів **33**, ізатинів **1** та малонітрилу **38** в еквімолярному співвідношенні завершується утворенням спірооксіндолів **43** з високими виходами. Продукти **43** можна також одержати шляхом лінійної взаємодії 2-аміно-4-арилімідазолів **33** з адуктами Кньовенагеля **44** на основі ізатинів та малонітрилу (схема 4.8) [135, 137].

Знижена реакційна здатність карбонільної групи ізатинів, у порівнянні з бензальдегідами, та більша стабільність адуктів Кньовенагеля на їх основі приводить до утворення індивідуальних спіросполук, а не суміші речовин. Втім конденсації з використанням N-незаміщених ізатинів супроводжуються осмоленням реакційної суміші, що може бути пов'язано з конкуруючими

реакціями гетероциклізації адуку Кньюенагеля на основі ізатину та малононітрилу. В схожих реакціях авторами робіт [138-140] визнана важливість захисту амідного фрагмента ізатину, так як це впливає на реакційну здатність та, в окремих випадках, на енантіоселективність процесів. Для запобігання небажаних побічних реакцій в подальшому трикомпонентні конденсації проводили з використанням N-заміщених ізатинів.

Схема 4.8



1, 33, 43 a: $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$; **b:** $R^1=H$, $R^2=Br$, $R^3=Me$; **c:** $R^1=H$, $R^2=R^3=Me$; **d:** $R^1=H$, $R^2=F$, $R^3=4-C_6H_4CH_2$; **e:** $R^1=R^3=Me$, $R^2=H$; **f:** $R^1=R^3=Me$, $R^2=Br$; **g:** $R^1=F$, $R^2=Br$, $R^3=Me$; **h:** $R^1=R^3=Me$, $R^2=Cl$; **i:** $R^1=R^2=H$, $R^3=CH_2CH=CH_2$

Будову сполук **43a-i** підтверджено спектральними методами (ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C , мас-спектрометрією), а склад – даними елементного аналізу.

У мас-спектрах сполук **43a-i** присутні інтенсивні піки молекулярних іонів, а також сигнали, які відповідають поступовій втраті амініонітрильного, гуанідинового, CAr фрагментів та залишку оксіндолу. Таким чином, трикомпонентна реакція за участю 2-аміно-4-арилімідазолів **33**, ізатинів **1** та малононітрилу **37** приводить до сполук, формування яких супроводжується відщепленням однієї молекули води.

У ЯМР 1H спектрах спірооксіндолів **43a-i** поряд із сигналами протонів арильних замісників імідазолу та ізатину присутній розширений синглет з інтегральною інтенсивністю $2H$ C^5-NH_2 групи імідазо[1,2-*c*]пірольного циклу з δ 7.74-7.84 м.ч. Характерною особливістю є поява ще одного розширеного синглету в області 6.37-6.46 м.ч., притаманного аміногрупі біля атома C^2

імідазольного циклу, на хімічний зсув якого впливає характер замісників в 2-аміно-4-арилімідазолах. Розташування обох аміногруп встановлено за допомогою дейтерообміну. В ЯМР ^1H спектрах сполук **43d** та **43i** також присутні сигнали, що відповідають резонансу аліфатичних протонів бензильного та алілового фрагментів в молекулах ізатинів, відповідно. Так, сигнал гемінальних протонів CH_2 групи бензильного фрагмента в сполучі **43d** присутній у вигляді дублету дублетів з інтегральною інтенсивністю 2H з δ 4.99 м.ч. У спектрі сполуки **43i** спостерігаються сигнали аліфатичних протонів CH_2 групи з δ 4.31-4.47, алілових протонів CH_2 групи у вигляді дублету дублетів з δ 5.25 та мультиплету CH -групи з δ 5.75-5.87 м.ч.

В ЯМР ^{13}C спектрах спірооксіндолів **43a-i** присутні групи синглетів в області 66.86-69.83 та 152.29-154.72 м.ч., які відповідають атомам Карбону подвійного зв'язку єнамінного фрагмента в новоутвореному пірольному циклі, та сигнал нітрильної групи при δ 116.93-119.03 м.ч. Характерною ознакою є наявність синглетів спіроатомів Карбону з δ 53.53-56.03 м.ч. Резонас амідного фрагмента ізатину проявляється при 173.75-176.25 м.ч. Сигнали атомів Карбону імідазольного циклу розташовані в області резонансу атомів Карбону арильних замісників. В сукупності, ці дані свідчать про утворення імідазо[1,2-*c*]пірольної циклічної системи.

Остаточне підтвердження формування в даній реакції спірооксіндольної піроло[1,2-*c*]імідазольної структури одержано в результаті РСД монокристала сполуки **43a** (рис. 4.2).

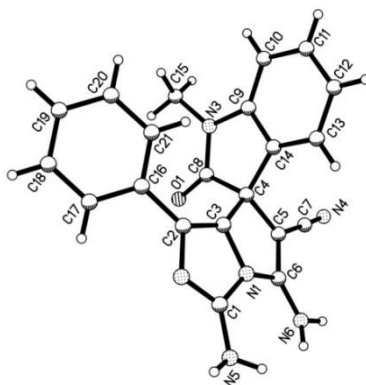
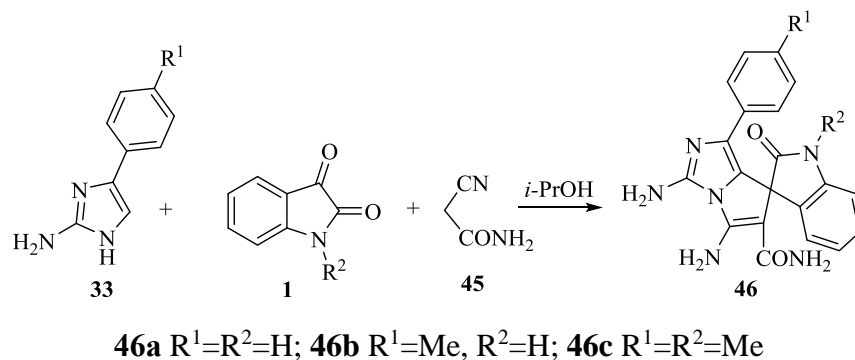


Рисунок 4.2. Будова сполуки **43a** згідно даних РСД

Сполука **43a** в кристалі існує у вигляді сольвату з диметилформаїдом і водою в еквімолярному співвідношенні. Кут між середніми площинами анельованих дігідропірольного і імідазольного циклів складає 11.2 *град*. Імідазольний цикл планарний з точністю 0.01 Å. Дігідропірольний цикл має конформацію *сплющеного конверту* з відхиленням атома C³ від середньоквадратичної площини інших атомів циклу на 0.10 Å. Атом N¹ має пірамідальну конфігурацію з дуже малим ступенем пірамідальності (сума валентних кутів центрованих на атомі Нітрогену складає 358 *град*). Обидві аміногрупи мають пірамідальну конфігурацію, незважаючи на можливість спряження між неподіленою парою атома Нітрогену і π-системою циклу (суми валентних кутів центрованих на атомах N⁵ і N⁶ складають 348 *град* і 357 *град* відповідно). Спіропоєднані біциклічні фрагменти розгорнуті майже ортогонально один відносно одного, кут між середньоквадратичними площинами біциклів складає 85 *град*. Спряження між фенільним замісником і імідазольним циклом порушено (торсійний кут C³-C²-C¹⁶-C²¹ дорівнює -30.4(3) *град*). Цьому сприяє утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків C-H...π: C²¹-H...C¹⁴ (d(H...π) = 2.75 Å, ∠(C-H...π) = 147 *град*) і C²¹-H...C⁹ d(H...π) = 2.61 Å, ∠(C-H...π) = 148 *град*). Міжмолекулярний водневий зв'язок N⁵-H...N² об'єднує молекули сполуки **43a** в димери. Димери поєднані між собою ланцюжками через місткові молекули води за рахунок водневих зв'язків O¹W-H...N⁴ і N⁶-H...O¹W. Ланцюжки в свою чергу пов'язані між собою водневим зв'язком O¹W-H...O¹. Кожна молекула сполуки **43a** поєднана двома водневими зв'язками N⁵-H...O¹S і N⁶-H...O¹S з молекулою ДМФА.

Для розширення ряду аналогів 3,3'-спіропіролідіноксіндольних алкалоїдів у трикомпонентні реакції з 2-аміно-4-арилімідазолами **33** та ізатинами **1** було введено похідні ціанооцтової кислоти [137]. При кип'ятінні суміші 2-аміно-4-арилімідазолів **33**, ізатинів **1** та 2-ціаноацетаміду **45** утворюються 2,5-діаміноспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбоксаміди **46** з низькими виходами (схема 4.9). Використання N-незаміщених ізатинів також не сприяє підвищенню виходів цільових сполук [137].

Схема 4.9



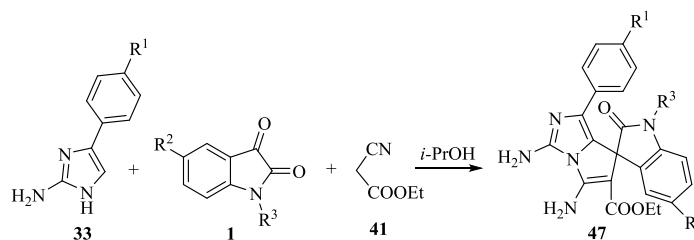
У мас-спектрах речовин **46** спостерігається однотипний характер фрагментації. У них присутні піки молекулярних іонів, а також сигнали, які відповідають втраті фрагментів $[M+H]^+ - NH_2$, $- CO$, $[M+H]^+ - C=CNH_2$, імідазольного та арильних залишків.

Характерним для ЯМР 1H спектрів спірооксіндолів **46a-c** поряд із сигналами арильних протонів є наявність групи розширених синглетів з інтегральною інтенсивністю 2H в області 5.19-5.21, 6.22-6.34, 7.70-7.80 м.ч., що відповідають сигналам протонів C⁶-карбоксамідної групи та аміногруп в положенні C² і C⁵ імідазо[1,2-с]пірольного циклу, відповідно. В ЯМР 1H спектрах сполук **46a,b** також присутній розширений синглет з інтегральною інтенсивністю 1H в області δ 0.89-10.92 м.ч., притаманний сигналу N¹H протона оксіндола.

В ЯМР ^{13}C спектрах спірооксіндолів **46a-c** спостерігаються групи синглетів в області 90.66-90.83 та 143.34-143.72 м.ч., які відповідають атомам Карбону подвійного зв'язку фрагмента амінопропенаміду в новоутвореному пірольному циклі та сигнал C⁶-карбоксамідної групи при δ 150.43-150.53 м.ч. Характерною ознакою є наявність синглетів спіроатомів Карбону з δ 46.43-46.46 м.ч. Резонас амідного фрагмента ізатину присутній в області 168.19-168.25 м.ч.

При кип'ятінні суміші 2-аміно-4-арилімідазолів **33**, ізатинів **1** та етил 2-ціаноацетату **41** утворюються 2,5-діаміноспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбоксацетати **47** з помірними та високими виходами (схема 4.10) [137].

Схема 4.10



47a $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$; **47b** $R^1=R^3=Me$, $R^2=H$; **47c** $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=CH_2-CH=CH_2$; **47d** $R^1=OMe$, $R^2=Br$, $R^3=Me$

У мас-спектрах сполук **47a-d** спостерігається однотипний характер фрагментації. В них присутні піки молекулярних іонів, а також сигнали, які відповідають втраті фрагментів $[M+H]^+-OEt$, $-CO$, $[M+H]^+-C=CNH_2$, імідазольного та арильних залишків.

В ЯМР 1H спектрах спірооксіндолів **47a-d** поряд із сигналами арильних замісників присутні розширені синглети з інтегральною інтенсивністю 2H в області 6.37-6.48, 7.59-7.68 м.ч., які відповідають сигналам протонів аміногруп в положенні C^2 і C^5 імідазо[1,2-*c*]пірольної системи, відповідно. Характеристичними є мультиплети C^6 -етоксигрупи в області 0.62-0.88 (OCH_2CH_3) та 3.57-3.85 м.ч. (OCH_2CH_3).

В ЯМР ^{13}C спектрах спірооксіндолів **47a-d** присутні групи синглетів в області 108.63-110.63 та 143.58-143.76 м.ч., які відповідають атомам Карбону подвійного зв'язку амінопропенацетатного фрагмента у новоутвореному пірольному циклі та сигнал C^6 -етоксигрупи при δ 158.35-158.65 м.ч. Характерною ознакою є наявність синглетів спіроатомів Карбону з δ 52.50-52.70 м.ч. Резонанс амідної групи ізатину присутній в області з δ 174.81-175.02 м.ч.

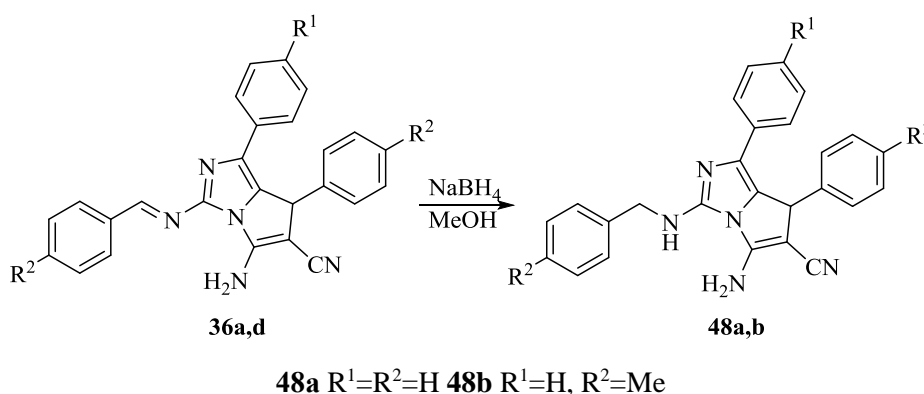
4.3. Хімічні перетворення 5-аміно-3-(арилметиліденаміно)-1,7-діарил-7H-піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилів та 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбонітрилів

Наявність у складі піроло[1,2-*c*]імідазолів вільних аміно- та нітрильних груп відкриває можливість для їх подальшої хімічної модифікації [134-137].

Так, азометиновий фрагмент в сполуках **36a,d** легко піддається відновленню натрій боргідридом в спиртовому середовищі з утворенням вторинних амінів **48a,b** (схема 4.11).

Згідно даним мас-спектрів молекулярна маса амінів **48a,b** збільшилася на дві одиниці в порівнянні з вихідними речовинами. У мас-спектрах сполук **48a,b** спостерігається однотипний характер фрагментації. У них присутні піки молекулярних іонів, а також сигнали, які відповідають втраті фрагментів $[M^{+\bullet} - NH_2, -CN]$, $[M^{+\bullet} - ArCH_2N]$, $[M^{+\bullet} - NH_2, -CN, -CAr]$.

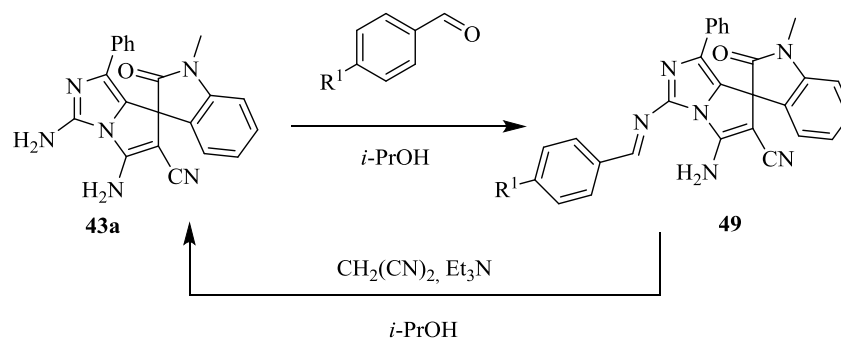
Схема 4.11



В ЯМР 1H спектрах продуктів відновлення **48a,b** відзначена поява резонансу CH_2 групи з δ 4.42 м.д., сигнал NH групи потрапляє під екран ароматичних протонів.

Спірооксіндол **43a** з легкістю утворює азометинові похідні **49a,b** при взаємодії з еквівалентною кількістю відповідних ароматичних альдегідів **37a,e** при кип'ятінні у 2-пропанолі. Спроба зациклізувати азометини **49a,b** в реакції з еквівалентною кількістю малонітрилу **38** у присутності триетиламіну у 2-пропанолі привела до вихідної сполуки **43a** (схема 4.12).

Схема 4.12

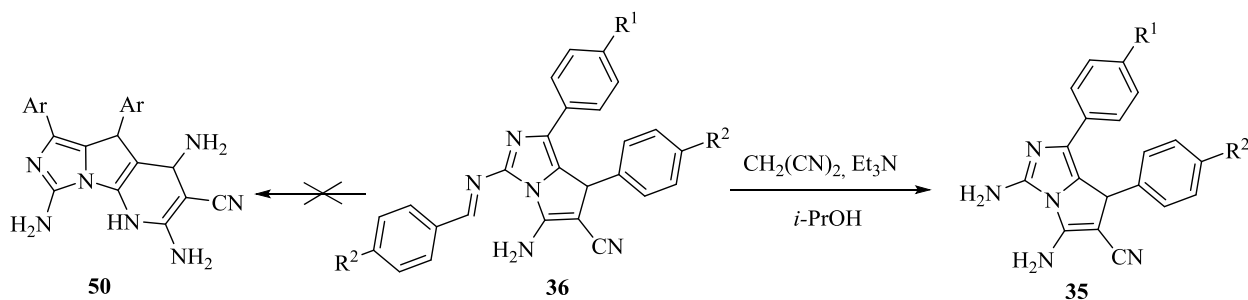


49a R¹=H; **49b** R¹=Cl

В ЯМР ¹H спектрах азометинів **49a,b** зникає сигнал NH₂ групи в положенні C² імідазольного циклу в області 6.37-6.46 м.ч., та з'являється синглет з інтегральною інтенсивністю 1H азометинового протона з δ 9.37 м.ч.

У випадку сполук **36f,i** також не вдалося одержати продукти циклізації **50**, натомість, взаємодія азометинів **36f,i** з еквівалентною кількістю малонітрилу **38** з використанням триетиламіну як каталізатора у середовищі 2-пропанолу приводить до утворення діамінів **35c,d**, які раніше було помічено лише в суміші з азометинами **36** (схема 4.13). Важливо, що саме комбінування малонітрилу **38** з триетиламіном дозволяє одержати кінцеві сполуки **35**. Використання лише одного з реагентів не є успішним, оскільки, триетиламін каталізує розщеплення подвійного зв'язку в молекулі азометину **36**, в той час як малонітрил – нуклеофіл, який зв'язує ароматичниц альдегід з утворенням адукту Кньюенагеля. Таким чином, дані умови можна використовувати для одержання незаміщених 3,5-діаміно-1,7-діарил-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів **35**.

Схема 4.13



35c R¹=H, R²=Me **35d** R¹=H, R²=F

У мас-спектрах сполук **35c,d** спостерігається однотипний характер фрагментації. В них присутні інтенсивні піки молекулярних іонів, а також сигнали, які відповідають втраті фрагментів $[M+H]^+ - NH_2, - CN$, $[M+H]^+ - ArCHN$, $[M+H]^+ - NH_2, - CN, - CAr$.

В ЯМР 1H спектрах сполук **35c,d** при порівнянні зі спектрами вихідних азометинів **36** відсутній синглет азометинового протона з δ 9.37 м.ч. та з'являється сигнал NH_2 групи у положенні C^2 імідазольного циклу з δ 6.20 м.ч., що свідчить про зняття азометинового захисту з C^2-NH_2 групи імідазольного циклу.

4.4 Експериментальна частина

Спектри ЯМР 1H зареєстровані на спектрометрах *Varian Mercury VX-200* (200 МГц) та *Bruker Avance DRX 500* (500 МГц) та *Bruker AM-400* (400 МГц) у розчинах ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Спектр ЯМР ^{13}C одержано на приладах *Bruker Avance DRX 500* (125 МГц) та *Bruker AM-400* (100 МГц) у ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) проведено на рідинному хроматографі *Agilent 1200*. Мас-спектри зареєстровано на мас-спектрометрі *Varian 1200 L* з прямим вводом зразка (ЕУ, 70 eV). FAB мас-спектри записано на мас-спектрометрі *VG 70-70EQ*, з використанням в якості матриці *m*-нітробензилового спирту. ІЧ спектри зареєстровано на спектрометрі *Specord M-82* в таблетках KBr. Температури плавлення визначені на приладі Кофлера. Перебіг реакцій, а також чистоту одержаних сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластівках *Silufol UV-254* в системах ацетон-гептан (2:3), проявляли йодом або при УФ опроміненні. Елементний аналіз проведено на аналізаторі *EA 3000 "Eurovektor"* (CHNS-аналіз). Комерційно доступні реагенти і розчинники були використані без додаткової очистки.

Синтез 5-аміно-3-(ариліденаміно)-1,7-діарил-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів 36a-т (загальна методика). Суміш відповідного 2-аміно-4-

арилімідазолу **33** (1.0 ммоль), ароматичного альдегіду **37** (2.0 ммоль) та малононітрилу **38** (1.0 ммоль) в 2 мл 2-пропанолу кип'ятили 20-30 хв. Після охолодження жовтий аморфний осад фільтрували та кристалізували з 2-пропанолу.

5-Аміно-3-(бензиліденаміно)-1,7-діфеніл-7Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36a). Вихід 65 %, т.пл. 221-222 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 5.34 (с, 1H, C^7H), 7.10-7.31 (м, 8H, Ar), 7.48-7.68 (м, 7H, Ar, C^5NH_2), 8.18 (д, 2H, Ar, $J=7.3$), 9.34 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 45.08 (C^7), 71.72 (C^6), 117.95 (CN), 125.80, 127.38, 128.11, 128.20, 128.76, 129.37, 129.52, 130.38, 132.09, 132.49, 133.01, 133.33, 135.27, 138.28, 143.76 (C^5), 149.54 ($\text{C}_{\text{азометин}}$), 162.43 (C^3). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 401 ($[\text{M}^+]$, 100), 271 (62), 194 (19), 155 (14), 83 (37), 71 (19), 41 (17). Знайдено, %: С 77.77; Н 4.79; N 17.44. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5$. Розраховано, %: С 77.79; Н 4.77; N 17.44.

5-Аміно-3-(бензиліденаміно)-1-(4-хлорофеніл)-7-феніл-7Н-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36b). Вихід 83 %, т.пл. 244-246 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 5.35 (с, 1H, C^7H), 7.26-7.37 (м, 7H, Ar), 7.52-7.68 (м, 7H, Ar, C^5NH_2), 8.17 (д, 2H, Ar, $J=7.2$), 9.33 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 44.95 (C^7), 71.67 (C^6), 117.88 (CN), 127.42, 128.20, 128.83, 129.42, 129.53, 130.46, 130.90, 131.84, 132.99, 133.43, 135.06, 135.22, 136.63, 137.93, 142.93 (C^5), 149.56 ($\text{C}_{\text{азометин}}$), 162.83 (C^3). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 435 ($[\text{M}^+]$, 100), 306 (51), 270 (55), 228 (10), 155 (16), 105 (33), 91 (13). Знайдено, %: С 71.65; Н 4.18; N 16.09. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{Cl}$. Розраховано, %: С 71.64; Н 4.16; N 16.07.

5-Аміно-3-(бензиліденаміно)-1-(4-метилфеніл)-7-феніл-7Н-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36c). Вихід 55 %, т.пл. 236-238 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.16 (с, 3H, Ar CH_3), 5.32 (с, 1H, C^7H), 7.00-7.52 (м, 14H, Ar, C^5NH_2), 8.17 (д, 2H, Ar, $J=7.2$), 9.33 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 415 ($[\text{M}^+]$, 100), 350 (18), 285 (29), 270 (42), 155 (16), 103 (17). Знайдено, %: С 78.08; Н 5.09; N 16.84. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5$. Розраховано, %: С 78.05; Н 5.09; N 16.86.

5-Аміно-3-(бензиліденаміно)-1-(4-метоксіфеніл)-7-феніл-7Н-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36d). Вихід 45%, т.пл. 215-217 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 3.67 (с, 3H, Ar OCH_3), 5.29 (с, 1H, C^7H), 6.77 (д, 2H, J 8.6, Ar),

7.16-7.34 (м, 5H, Ar), 7.43 (д, 2H, Ar, $J=8.6$), 7.49-7.67 (м, 5H, Ar, C^5NH_2), 8.16 (д., 2H, Ar, $J=7.0$), 9.31 (с, 1H, $CH_{азометин}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 44.94 (C^7), 55.55 (OCH_3), 71.66 (C^6), 114.24, 118.02 (CN), 125.67, 126.53, 127.15, 128.16, 129.38, 129.50, 130.31, 131.04, 132.18, 133.24, 135.32, 138.46, 143.53 (C^5), 149.55 ($C_{азометин}$), 158.82, 162.02 (C^3). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 431 ($[M^{+}]$, 69), 301 (100), 270 (54), 178 (40), 116 (22), 91 (24), 83 (56), 57 (63). Знайдено, %: C 75.16; H 4.89; N 16.25. $C_{27}H_{21}N_5O$. Розраховано, %: C 75.16; H 4.91; N 16.23.

5-Аміно-3-((4-хлоробензиліден)аміно)-(4-хлорофеніл)-1-феніл-7Н-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36e). Вихід 44 %, т.пл. 235-237 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3420-3332 (NH_2), 2250 ($C\equiv N$), 1664-1668 ($C=C$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 5.39 (с, 1H, C^7H), 7.08-7.41 (м, 7H, Ar), 7.48-7.71 (м, 6H, Ar, C^5NH_2), 8.22 (д, 2H, Ar, $J=8.4$), 9.33 (с, 1H, $CH_{азометин}$). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 470 ($[M^{+}]$, 38), 469 (100), 305 (95), 194 (25), 140 (20), 125 (25), 45 (13). Знайдено, %: C 66.38; H 3.64; N 14.90. $C_{26}H_{17}Cl_2N_5$. Розраховано, %: C 66.39; H 3.64; N 14.89.

5-Аміно-3-((4-метилбензиліден)аміно)-7-(4-метилфеніл)-1-феніл-7Н-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36f). Вихід 47 %, т.пл. 228-230 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.22 (с, 3H, Ar CH_3), 2.39 (с, 3H, Ar CH_3), 5.27 (с, 1H, C^7H), 7.03-7.28 (м, 8H, Ar), 7.36 (д, 2H, Ar^{2,6}, $J=7.9$), 7.52 (д, 2H, Ar^{3,5}, $J=7.3$), 7.61 (розш. с., 2H, C^5-NH_2), 8.05 (д, 2H, $J=7.9$, Ar), 9.27 (с, 1H, $CH_{азометин}$). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 429 ($[M^{+}]$, 24), 285 (100), 196 (13), 140 (17), 104 (29), 77 (17), 43 (26). Знайдено, %: C 78.30; H 5.38; N 16.33. $C_{28}H_{23}N_5$ Розраховано, %: C 78.30; H 5.40; N 16.31.

5-Аміно-3-((4-метоксibenзиліден)аміно)-7-(4-метоксіфеніл)-1-феніл-7Н-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36g). Вихід 75 %, т.пл. 208-210 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 3.69 (с, 3H, Ar OCH_3), 3.85 (с, 3H, Ar CH_3), 5.26 (с, 1H, C^7H), 6.84 (д, 2H, Ar, $J=8.4$), 7.05-7.27 (м, 7H, Ar), 7.52 (д, 2H, Ar, $J=9.1$), 7.58 (розш. с., 2H, C^5NH_2), 8.12 (д, 2H, Ar, $J=8.8$), 9.24 (с, 1H, $CH_{азометин}$). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 461 ($[M^{+}]$, 20), 301 (100), 161 (18), 146 (23), 134 (16), 104

(18), 97 (33), 77 (32), 69 (53). Знайдено, %: С 72.89; Н 5.00; N 15.16. $C_{28}H_{23}N_5O_2$. Розраховано, %: С 72.87; Н 5.02; N 15.17.

5-Аміно-3-((4-бромобензиліденаміно)-7-(4-бромофеніл)-1-феніл-7Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36h). Вихід 40%, т.пл. 259-260 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 5.37 (с, 1Н, C^7H), 7.19-7.28 (м, 4Н, Ar), 7.44-7.55 (м, 5Н, Ar), 7.64 (розш. с., 2Н, C^5-NH_2), 7.74 (д, 2Н, Ar, $J=8.2$), 8.12 (д, 2Н, Ar, $J=8.2$), 9.30 (с, 1Н, $CH_{азометин}$). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 559 [$M(^{81}Br)+H$] $^+$ (5), 560 [$M(^{79}Br)+H$] $^+$ (10), 137 (100). Знайдено, %: С 55.82; Н 3.03; N 12.50. $C_{26}H_{17}Br_2N_5$. Розраховано, %: С 55.84; Н 3.06; N 12.52.

5-Аміно-3-((4-флуоробензиліденаміно)-7-(4-флуорофеніл)-1-феніл-7Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36i). Вихід 33%, т.пл. 240-242 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 5.36 (с, 1Н, C^7H), 7.07-7.17 (м, 3Н, Ar), 7.19-7.25 (м, 2Н, Ar), 7.27-7.33 (м, 2Н, Ar), 7.34-7.41 (м, 2Н, Ar), 7.50 (д, 2Н, Ar, $J=7.3$), 7.63 (розш. с., 2Н, C^5NH_2), 8.23-8.32 (м, 2Н, Ar), 9.31 (с, 1Н, $CH_{азометин}$). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 438 [$M+H$] $^+$ (35), 91 (100). Знайдено, %: С 71.38; Н 3.93; N 16.00. $C_{26}H_{17}F_2N_5$. Розраховано, %: С 71.39; Н 3.92; N 16.01

5-Аміно-3-((4-хлоробензиліденаміно)-7-(4-хлорофеніл)-1-метоксіфеніл-7Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36j). Вихід 48%, т.пл. 259-260 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 3.67 (с, 3Н, $Ar_{імідазол} OCH_3$), 5.33 (с, 1Н, C^7H), 6.79 (д, 2Н, $J=8.2$, Ar), (м, 4Н, Ar), 7.26 (д, 2Н, Ar, $J=7.9$), 7.34 (д, 2Н, Ar, $J=7.9$), 7.43 (д, 2Н, Ar, $J=8.2$), 7.56-7.64 (м, 3Н, Ar, C^5NH_2), 8.19 (д, 2Н, Ar, $J=8.2$), 9.28 (с, 1Н, $CH_{азометин}$). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 500 [$M+H$] $^+$ (16), 72 (100). Знайдено, %: С 64.82; Н 3.80; N 13.99; O 3.21. $C_{27}H_{19}Cl_2N_5O$. Розраховано, %: С 64.81; Н 3.83; N 14.00; O 3.20

5-Аміно-3-((4-бромобензиліденаміно)-7-(4-бромофеніл)-1-метоксіфеніл-7Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36k). Вихід 55%, т.пл. 259-260 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 3.67 (с, 3Н, $Ar_{імідазол} OCH_3$), 5.31 (с, 1Н, C^7H), 6.80 (д, 2Н, Ar, $J=8.6$), 7.20 (д, 2Н, Ar, $J=7.9$), 7.43 (д, 2Н, Ar, $J=8.6$), 7.48 (д, 2Н, Ar, $J=7.9$), 7.62 (розш. с., 2Н, C^5NH_2), 7.73 (д, 2Н, Ar, $J=7.9$), 8.12 (д, 2Н, Ar,

$J=7.9$), 9.28 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Знайдено, %: C 55.02; H 3.26; N 11.90; O 2.71. $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: C 55.03; H 3.25; N 11.88; O 2.72

5-Аміно-3-((4-метилбензиліденаміно)-7-(4-метилфеніл)-1-метоксіфеніл-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36l). Вихід 31%, т.пл. 259-260 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.22 (с, 3H, Ar CH_3), 2.38 (с, 3H, Ar CH_3), 3.66 (с, 3H, Ar_{імідазол} OCH_3), 5.21 (с, 1H, C^7H), 6.77 (д, 2H, Ar, $J=8.2$), 7.02-7.16 (м, 4H, Ar), 7.34 (д, 2H, Ar, $J=7.6$), 7.43 (д, 2H, Ar, $J=8.6$), 7.55 (розш. с., 2H, C^5NH_2), 8.02 (д, 2H, Ar, $J=7.9$), 9.24 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (16), 72 (100). Знайдено, %: C 75.82; H 5.46; N 15.23; O 3.49. $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: C 75.80; H 5.48; N 15.24; O 3.48

5-Аміно-3-((4-бромобензиліденаміно)-7-(4-бромофеніл)-1-метилфеніл-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36т). Вихід 59%, т.пл. 279-280 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.20 (с, 3H, Ar CH_3), 5.33 (с, 1H, C^7H), 7.03 (д, 2H, Ar, $J=7.4$), 7.20 (д, 2H, Ar, $J=7.8$), 7.40 (д, 2H, Ar, $J=7.8$), 7.47 (д, 2H, Ar, $J=8.2$), 7.62 (розш. с., 2H, C^5NH_2), 7.73 (д, 2H, Ar, $J=7.8$), 8.12 (д, 2H, Ar, $J=8.2$), 9.27 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 576 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$ (5), 572 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$ (4), 137 (100). Знайдено, %: C 56.58; H 3.35; N 12.23. $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_5$. Розраховано, %: C 56.57; H 3.34; N 12.22.

5-Аміно-1-біфеніл-4-феніл-3-(бензиліденаміно)-7H-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36п). Вихід 52 %, т.пл. 246-248 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 5.37 (с, 1H, C^7H), 7.30-7.67 (м, 19H, Ar, C^5NH_2), 8.17-8.20 (д, 2H, Ar, $J=8.2$), 9.36 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Знайдено, %: C 80.48; H 4.82; N 14.69. $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{N}_5$. Розраховано, %: C 80.48; H 4.85; N 14.66.

5-Аміно-3-(бензиліденаміно)-1-(4-флуорофеніл)-7-феніл-7H-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (36о). Вихід 58 %, т.пл. 238-240 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 5.33 (с, 1H, C^7H), 6.99-7.13 (м, 3H, Ar), 7.20-7.32 (м, 5H, Ar), 7.47-7.61 (м, 4H, Ar), 7.63 (розш. с., 2H, C^5NH_2), 8.17 (д, 2H, Ar, $J=8.6$), 9.32 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 419 ($[\text{M}^{+\bullet}]$, 100), 342 (21), 289 (75), 158 (33), 89 (54). Знайдено, %: C 74.42; H 4.33; N 16.73. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{FN}_5$. Розраховано, %: C 74.45; H 4.33; N 16.70.

Синтез 5-аміно-3-(бензиліденаміно)-1-трет-бутил-7-феніл-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилу 40. Суміш 4-(трет-бутил)-1H-імідазол-2-аміну **33e** (1.0 ммоль), бензальдегіду **37a** (2.0 ммоль) та малононітрилу **38** (1.0 ммоль) в 2 мл 2-пропанолу кип'ятили 20-30 хв. Після охолодження жовтий аморфний осад фільтрували та кристалізували з 2-пропанолу. Вихід 30 %, т.пл. 244-246 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.01 (с, 9H, CH_3), 4.97 (с, 1H, C^7H), 7.13 (д, 2H, Ar, $J=6.6$), 7.23-7.40 (м, 3H, Ar), 7.47-.60 (м, 5H, C^5NH_2 , Ar), 8.12 (д, 2H, Ar, $J=7.3$), 9.17 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 381 ($[\text{M}^{+\bullet}]$, 22), 324 (100), 233 (10), 161 (5), 106 (9), 104 (28), 77 (17), 69 (40), 43 (61). Знайдено, %: C 75.55; H 6.09; N 18.36. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5$. Розраховано, %: C 75.56; H 6.08; N 18.36.

Синтез 5-аміно-1,7-диарил-3-(ариліденаміно)-7H-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбоксилатів 42a-с (загальна методика). Суміш відповідного 2-аміно-4-арилімідазолу **33** (1.0 ммоль), ароматичного альдегіду **37** (2.0 ммоль) та етил 2-ціаноацетату **41** (1.0 ммоль) в 2 мл 2-пропанолу кип'ятили 20-30 хв. Після охолодження жовтий осад фільтрували та кристалізували з 2-пропанолу.

5-Аміно-3-(бензиліденаміно)-1,7-діфеніл-7H-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбоксилат (42a). Вихід 30%, т.пл. 239-240 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.01 (с, 3H, J 7.0, OCH_2CH_3), 3.84-4.05 (м, 2H, OCH_2CH_3), 5.15 (с, 1H, C^7H , $J=6.7$), 7.04-7.27 (м, 10H, C^5NH_2 , Ar), 7.45-7.67 (м, 5H, Ar), 8.12 (д, 2H, Ar, $J=6.7$), 9.32 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 447($[\text{M}^{+\bullet}]$, 100). Знайдено, %: C 74.96; H 5.37; N 12.48; O 7.14. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: C 74.98; H 5.39; N 12.49; O 7.13.

Рентгеноструктурне дослідження монокристала сполуки 42a

Кристали **42a** триклинні, істинна формула – $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, при 20° С: $\mathbf{a} = 8.322(3) \text{ \AA}$, $\mathbf{b} = 9.563(6) \text{ \AA}$, $\mathbf{c} = 16.053(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 94.1(1)^\circ$, $\beta = 101.5(1)^\circ$, $\gamma = 110.0(1)^\circ$, $V = 1163.4 \text{ \AA}^3$, $M_r = 448.51$, $Z = 2$, просторова група, $d_{\text{обч}} = 1.280 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.083 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 472$. Параметри елементарної комірки і інтенсивності 7838 віддзеркалень (4085 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.141$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$). Структура розшифрована прямим

методом за комплексом програм SHELXTL [111]. Положення атомів Гідрогену розраховані геометрично і уточнено за моделлю «наїзника» з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ ($n=1.5$ для метильної групи і $n=1.2$ для інших атомів Гідрогену). Структура уточнена за F^2 повноматричному МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до $wR_2 = 0.130$ за 3972 віддзеркаленнями ($R_1 = 0.077$ за 942 віддзеркаленнями з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.702$).

5-Аміно-3-((4-бромобензиліден)аміно)-7-(4-бромофеніл)-1-феніл-7Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбоксилат (42b). Вихід 40%, т.пл. 249-250 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.04 (с, 3H, J 6.4, OCH_2CH_3), 3.86-4.05 (м, 2H, OCH_2CH_3), 5.19 (с, 1H, C^7H), 7.09-7.25 (м, 5H, C^5NH_2 , Ar), 7.37 (д, 2H, Ar, $J=7.6$), 7.54 (д, 2H, Ar, $J=7.3$), 7.75 (д, 2H, Ar, $J=7.6$), 8.08 (д, 2H, Ar, $J=7.6$), 9.29 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 605 ($[\text{M}^{+\bullet}]$, 50), 489, 473, 347.4, 153. Знайдено, %: С 55.46; Н 3.67; N 9.22; О 5.28. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С 55.47; Н 3.66; N 9.24; О 5.28.

5-Аміно-3-((4-хлоробензиліден)аміно)-7-(4-хлорофеніл)-1-метилфеніл-7Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбоксилат (42с). Вихід 38%, т.пл. 269-270 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.20 (с, 3H, Ar CH_3), 1.03 (т, 3H, OCH_2CH_3 , $J=6.4$), 3.87-4.03 (м, 2H, OCH_2CH_3), 5.21 (с, 1H, $\text{H}^7_{\text{ізатин}}$), 7.10-7.27 (м, 8H, C^5NH_2 , Ar), 7.41 (д, 2H, Ar, $J=7.6$), 7.56 (д, 2H, Ar, $J=7.3$), 8.12 (д, 2H, Ar, $J=7.6$), 9.27 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азометин}}$). Знайдено, %: С 65.53; Н 4.56; N 10.52; О 6.04. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С 65.54; Н 4.55; N 10.54; О 6.02.

Синтез 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрилів 43а-і. (загальна методика). Суміш відповідного 2-аміно-4-арилімідазолу **33** (1.0 ммоль), ізатину **1** (1.0 ммоль) та малононітрилу **38** (1.0 ммоль) в 2 мл 2-пропанолу кип'ятили 50-60 хв. Після охолодження кристалічний осад фільтрували та кристалізували з 2-пропанолу.

3',5'-Діаміно-1-метил-2-оксо-1'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрил (43а). Вихід 60 %, т.пл. 250-252 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 3.21 (с, 3H, N^1CH_3); 6.47 (розш.с, 2H, C^3NH_2 імідазол), 6.82-6.94 (м, 2H, Ar), 6.95-7.10 (м, 4H, Ar), 7.11-7.24 (м, 2H, Ar), 7.37 (т, 1H, Ar $_{\text{ізатин}}$, $J=7.9$),

7.77 (розш. с, 2H, C⁵NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 29.19 (N¹CH₃), 55.79 (C_{спиро}), 69.83 (C⁶), 111.72, 126.00, 126.08, 126.63, 127.22, 129.02, 130.27, 130.70, 132.20, 133.02, 135.40, 145.74, 146.37 (C³'), 154.22 (C⁵), 176.25 (C²). Мас-спектр: *m/z* (*I*_{відн.}, %): 369 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 68.49; Н 4.36; N 22.82; О 4.34. C₂₁H₁₆N₆O. Розраховано, %: С 68.47; Н 4.38; N 22.81; О 4.34.

Рентгеноструктурне дослідження монокристала сполуки 43а

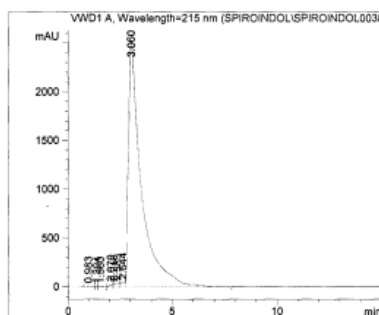
Кристали **43а** триклинні, істинна формула сольвату – C₂₄H₂₅N₇O₃ (C₂₁H₁₆N₆O – сполука **43а**), при 20°C: *a* = 7.9380(5) Å, *b* = 8.4953(5) Å, *c* = 17.6908(9) Å, α = 98.891(4)°, β = 101.017(5)°, γ = 91.630(5)°, *V* = 1154.9(1) Å³, *M_r* = 459.51, *Z* = 2, просторова група *P*-1, *d*_{обч} = 1.321 г/см³, μ(*MoK*_α) = 0.091 мм⁻¹, *F*(000) = 484. Параметри елементарної комірки і інтенсивності 11328 віддзеркалень (6716 незалежних, *R*_{int} = 0.026) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (*MoK*_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, 2θ_{макс} = 60°). Структура розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL [111]. Положення атомів Гідрогену виявлено із різницевого синтезу електронної густини і уточнено за моделлю «наїзника» з *U*_{ізо} = *nU*_{евв} (*n*=1.5 для метильної групи і *n*=1.2 для інших атомів Гідрогену). Атоми у складі аміногруп і молекули води, що беруть участь в утворенні водневих зв'язків, уточнені ізотропно. Структура уточнена за *F*² повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до *wR*₂ = 0.177 за 6633 віддзеркаленнями (*R*₁ = 0.065 за 3693 віддзеркаленням з *F*>4σ(*F*), *S* = 0.939).

3',5'-Діаміно-5-бромо-1-метил-2-оксо-1'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрил (43b). Вихід 68 %, т.пл. 256-258 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 3.22 (с, 3H, N¹CH₃), 6.46 (розш.с, 2H, C³'-NH₂), 6.85-6.94 (м, 2H, Ar_{імідазол}), 7.01-7.12 (м, 3H, Ar_{імідазол}); 7.17 (д, 1H, H⁷_{ізатин}, *J*=8.4), 7.44 (д, 1H, H⁴_{ізатин}, *J*=1.8), 7.57 (дд, 1H, H⁶_{ізатин}, *J*=1.8, *J*=8.1.), 7.81 (розш. с., 2H, C⁵NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 27.27 (N¹CH₃), 53.50 (C_{спиро}), 66.86 (C⁶), 111.74, 115.73, 117.08, 123.14, 124.99, 127.11, 127.47, 128.80, 130.65, 130.97, 132.86, 133.18, 143.48, 143.85 (C³'), 152.34 (C⁵'), 173.83 (C²). Мас-спектр: *m/z* (*I*_{відн.}, %): 449 [M(⁸¹Br)+H]⁺ (80), 447 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ (72), 72 (100). Знайдено, %: С

56.40; H 3.36; N 18.80; O 3.59. C₂₁H₁₅BrN₆O. Розраховано, %: C 56.39; H 3.38; N 18.79; O 3.58.

Вміст основної речовини у зразку сполуки **43b** визначено методом ВЕРХ (рис. 4.3).

3',5'-Діаміно-5-метил-1-метил-2-оксо-1'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрил (43c). Вихід 60 %, т.пл. 276-278 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 2.19 (с, 3H, C⁵CH₃), 3.19 (с, 3H, N¹CH₃), 6.42 (розш.с., 2H, C³NH₂), 6.85-6.96 (м, 2H, Ar), 6.98-7.12 (м, 4H, Ar), 7.13-7.28 (м, 2H, Ar), 7.74 (розш.с, 2H, C⁵NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.90 (C⁵CH₃), 27.02 (N¹CH₃), 53.68 (C_{спіро}), 67.82 (C^{6'}), 109.30, 116.93, 124.09, 124.95, 125.05, 126.81, 128.19, 130.26, 130.67, 132.93, 133.28, 141.84, 143.48 (C^{3'}), 151.97 (C^{5'}), 173.91 (C²). Мас-спектр: m/z (I_{відн}, %): 383 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: C 69.11; H 4.76; N 21.97; O 4.19. C₂₂H₁₈N₆O. Розраховано, %: C 69.10; H 4.74; N 21.98; O 4.18



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier: : 1.0000
Dilution: : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=215 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	0.983	BV	0.2124	67.80396	4.33623	0.0621
2	1.394	VV	0.1170	17.14290	2.04058	0.0157
3	1.560	VV	0.2671	44.86069	2.29456	0.0411
4	2.070	VV	0.1208	188.40216	23.17672	0.1726
5	2.216	VV	0.0976	175.82220	25.76348	0.1611
6	2.383	VV	0.1970	440.64468	32.54390	0.4037
7	2.644	VV	0.2128	600.86212	42.80732	0.5505
8	3.060	VB	0.5753	1.07605e5	2504.47363	98.5931

Totals : 1.09140e5 2637.43643

Рисунок 4.3 Дані ВЕРХ для сполуки **43b**

3',5'-Діаміно-1-(4-хлоробензил)-5-флуоро-2-оксо-1'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрил (43d). Вихід 40 %, т.пл. 248-250 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 4.88-5.08 (м, 2H, CH₂C₆H₄Cl), 6.49 (розш.с., 2H,

C^3NH_2), 6.81-6.93 (м, 4H, Ar), 6.93-7.03 (м, 1H, Ar), 7.11-7.23 (м, 3H, Ar), 7.28-7.43 (м, 4H, $CH_2C_6H_4Cl$), 7.84 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 45.55 ($C_{спиро}$), 56.02 ($CH_2C_6H_4Cl$), 69.78 (C^6), 113.31, 114.80, 118.42, 119.03, 124.98, 127.28, 129.14, 130.68, 131.18, 132.11, 133.42, 134.94, 135.12, 137.38, 141.45, 145.99 (C^3), 154.32 (C^5), 160.47 (C^4F), 162.85 (C^4F), 176.61 (C^2). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 497 $[M+H]^+$ (88), 125 (100). Знайдено, %: C 65.27; H 3.67; N 16.93; O 3.20. $C_{27}H_{18}ClFN_6O$. Розраховано, %: C 65.26; H 3.65; N 16.91; O 3.22.

3',5'-Діаміно-1-метил-2-оксо-1'-(*n*-толіл)спіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбонітрил (43e). Вихід 68 %, т.пл. 270-272 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.12 (с, 3H, $C^1H_{3імідазол}$), 3.20 (с, 3H, N^1CH_3), 6.31 (розш.с, 2H, C^3NH_2), 6.78 (д, 2H, $Ar^{3,5}_{імідазол}$, $J=8.3$) 6.85 (д, 2H, $2,6Ar_{імідазол}$, $J=8.1$), 7.01 (т, 1H, $Ar_{ізатин}$, $J=7.3$), 7.09-7.17 (м, 2H, $Ar_{ізатин}$), 7.35 (т, 1H, $Ar_{ізатин}$, $J=7.6$), 7.65 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 23.14 ($CH_3 Ar_{імідазол}$), 29.19 (N^1CH_3), 55.77 ($C_{спиро}$), 69.82 (C^6), 111.69, 119.10, 125.45, 125.96, 126.63, 127.19, 130.38, 131.29, 132.15, 132.66, 133.04, 138.29, 145.61(C^3), 146.37, 154.21 (C^5), 176.33 (C^2). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 383 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 69.11; H 4.76; N 21.97; O 4.19. $C_{22}H_{18}N_6O$. Розраховано, %: C 69.10; H 4.74; N 21.98; O 4.18.

3',5'-Діаміно-5-бромо-1-метил-2-оксо-1'-(*n*-толіл)спіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбонітрил (43f). Вихід 65 %, т.пл. 278-280 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.14 (с, 3H, $C^1H_{3імідазол}$), 3.21 (с, 3H, N^1CH_3); 6.37 (розш.с, 2H, C^3NH_2), 6.79 (д, 2H, $Ar^{3,5}_{імідазол}$, $J=8.0$), 6.89 (д, 2H, $Ar^{2,6}_{імідазол}$, $J=8.0$), 7.14 (д, 1H, $Ar_{ізатин}$, $J=8.3$), 7.38 (с, 1H, $Ar^4_{ізатин}$), 7.54 (д, 1H, $Ar^6_{ізатин}$, $J=8.3$), 7.72 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 26.47 ($CH_3 Ar_{імідазол}$), 27.86 (N^1CH_3), 53.46 ($C_{спиро}$), 66.88 (C^6), 110.77, 112.42, 115.53, 116.94, 119.10, 122.47, 124.09, 125.72, 128.14, 128.49, 130.08, 130.35, 130.67, 131.00, 131.93, 133.60, 136.35, 143.63 (C^3), 152.23 (C^5), 173.84 (C^2). Мас-спектр: m/z ($I_{відн}$, %): 463 $[M(^{81}Br)+H]^+$ (48), 461 $[M(^{79}Br)+H]^+$ (35), 72 (100). Знайдено, %: C 57.26; H 3.73; N 18.21; O 3.49. $C_{22}H_{17}BrN_6O$. Розраховано, %: C 57.28; H 3.71; N 18.22; O 3.47.

3',5'-Діаміно-5-бромо-1'-(4-флуорофеніл)-1-метил-2-оксоспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрил (43g). Вихід 40 %, т.пл. 278-280 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 3.22 (с, 3H, N^1CH_3), 6.41 (розш.с., 2H, C^3NH_2), 6.86-6.99 (м, 4H, Ar); 7.14 (д, 1H, $\text{Ar}^7_{\text{ізатин}}$, $J=8.3$), 7.40 (с, 1H, $\text{Ar}^4_{\text{ізатин}}$), 7.55 (д, 1H, $\text{Ar}^6_{\text{ізатин}}$, $J=8.3$), 7.74 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 27.26 (N^1CH_3), 53.44 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 66.82 (C^6), 111.84, 115.72, 115.91, 117.05, 122.88, 126.80, 127.47, 129.77, 130.09, 130.47, 132.91, 143.40, 143.92 (C^3), 152.39 (C^5), 160.09 (C^4F), 162.51 (C^4F), 173.75 (C^2). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 467 [$\text{M}(\text{Br})+\text{H}$] $^+$ (8), 465 [$\text{M}(\text{Br})+\text{H}$] $^+$ (5), 456 (100). Знайдено, %: С 54.22; Н 3.03; N 18.08; О 3.45. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrFN}_6\text{O}$. Розраховано, %: С 54.21; Н 3.03; N 18.06; О 3.44.

3',5'-Діаміно-1'-(4-метилфеніл)-1-метил-2-оксо-5-хлороспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрил (43h). Вихід 48%, т.пл. 310-312 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.14 (с, 3H, $\text{Ar}_{\text{імідазол}} \text{CH}_3$), 3.21 (с, 3H, N^1CH_3), 6.35 (розш.с., 2H, C^3NH_2), 6.79 (д, 2H, $\text{Ar}^{3,5}_{\text{імідазол}}$, $J=7.9$), 6.89 (д, 2H, $\text{Ar}^{2,6}_{\text{імідазол}}$, $J=7.9$), 7.18 (д, 1H, $\text{Ar}^7_{\text{ізатин}}$, $J=8.6$), 7.27 (с, 1H, $\text{Ar}^4_{\text{ізатин}}$), 7.41 (д, 1H, $\text{Ar}^6_{\text{ізатин}}$, $J=8.2$), 7.71 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.06 ($\text{Ar}_{\text{імідазол}} \text{CH}_3$), 27.27 ($\text{N}^1\text{-CH}_3$), 53.53 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 66.86 (C^6), 111.17, 117.07, 122.48, 124.78, 124.94, 127.96, 129.36, 129.96, 130.40, 131.01, 136.37, 143.06, 143.69 (C^3), 152.29 (C^5), 174.01 (C^2). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 417 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Знайдено, %: С 63.37; Н 4.13; N 20.18; О 3.85. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}$. Розраховано, %: С 63.39; Н 4.11; N 20.16; О 3.84.

3',5'-Діаміно-1-(проп-2-ен-1-іл)-2-оксо-1'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрил (43i). Вихід 52%, т.пл. 250-252 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 4.31-4.46 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17-5.35 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.75-5.89 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.45 (розш.с., 2H, C^3NH_2), 6.89-6.98 (м, 2H, Ar), 6.99-7.08 (м, 3H, Ar), 7.13 (д, 1H, Ar, $J=7.5$), 7.18 (д, 1H, Ar), 7.35 (т, 1H, Ar, $J=7.5$), 7.78 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 395 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Знайдено, %: С 70.06; Н 4.57; N 21.33; О 4.05. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$. Розраховано, %: С 70.04; Н 4.60; N 21.31; О 4.06.

Синтез 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіроіндолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол-6'-карбоксамідів 46a-c. (загальна методика). Суміш відповідного 2-аміно-4-арилімідазолу **33** (1.0 ммоль), ізатину **1** (1.0 ммоль) та 2-ціаноацетаміду **45** (1.0 ммоль) у 2 мл 2-пропанолу кип'ятили 50-60 хв. Після охолодження кристалічний осад фільтрували та кристалізували з 2-пропанолу.

3',5'-Діаміно-2-оксо-1'-фенілспіроіндолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол-6'-карбоксамід (46a). Вихід 48%, т.пл. 268-270 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 5.21 (розш.с., 2H, CONH₂), 6.25 (розш.с., 2H, C^{3'}NH₂), 6.91-7.11 (м, 8H, Ar), 7.18-7.32 (м, 1H, Ar), 7.72 (розш.с., 2H, C^{5'}NH₂), 10.92 (с, 1H, N¹H). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 373 [M+H]⁺ (32), 72 (100). Знайдено, %: С 64.52; Н 4.35; N 22.56; О 8.59. C₂₀H₁₆N₆O₂. Розраховано, %: С 64.51; Н 4.33; N 22.57; О 8.59.

3',5'-Діаміно-2-оксо-1'-(*n*-толіл)спіроіндолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол-6'-карбоксамід (46b). Вихід 40%, т.пл. 268-270 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.13 (с, 3H, Ar_{імідазол} CH₃), 5.19 (розш.с., 2H, CONH₂), 6.22 (розш.с., 2H, C^{3'}NH₂), 6.80-6.89 (м, 3H, Ar), 6.90-6.99 (м, 1H, Ar), 6.99-7.08 (м, 2H, Ar), 7.25 (т, 1H, Ar, $J=7.5$), 7.70 (розш.с., 2H, C^{5'}NH₂), 10.89 (с, 1H, N¹H). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 387 [M+H]⁺ (80), 72 (100). Знайдено, %: С 65.26; Н 4.71; N 21.76; О 8.29. C₂₁H₁₈N₆O₂. Розраховано, %: С 65.27; Н 4.70; N 21.75; О 8.28.

3',5'-Діаміно-1-метил-2-оксо-1'-(*n*-толіл)спіроіндолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол-6'-карбоксамід (46c). Вихід 47%, т.пл. 268-270 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.16 (с, 3H, Ar_{імідазол} CH₃), 3.24 (с, 3H, N¹CH₃), 5.21 (розш.с., 2H, CONH₂), 6.34 (розш.с., 2H, C^{3'}NH₂), 6.79 (д, 2H, Ar^{3,5}_{імідазол}, $J=8.4$), 6.88 (д, 2H, Ar^{2,6}_{імідазол}, $J=8.4$), 7.04 (т, 1H, Ar⁶_{ізатин}, $J=7.5$), 7.11 (д, 1H, Ar⁷_{ізатин}, $J=7.5$), 7.22 (д, 1H, Ar⁴_{ізатин}, $J=7.5$), 7.40 (т, 1H, Ar⁵_{ізатин}, $J=7.5$), 7.80 (розш.с., 2H, C^{5'}NH₂). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 401 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 65.99; Н 5.01; N 21.00; О 7.98. C₂₂H₂₀N₆O₂. Розраховано, %: С 65.99; Н 5.03; N 20.99; О 7.99.

Синтез 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіроіндолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол-6'-карбоксилатів 47a-d. (загальна методика). Суміш відповідного 2-аміно-4-арилімідазолу **33** (1.0 ммоль), ізатину **1** (1.0 ммоль) та етил 2-ціаноацетату **41** (1.0 ммоль) в 2 мл 2-пропанолу кип'ятили 50-60 хв.

Після охолодження кристалічний осад фільтрували та кристалізували з 2-пропанолу.

3',5'-Діаміно-1-метил-2-оксо-1'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбоксилат (47a). Вихід 72%, т.пл. 280-282 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 0.69-0.88 (м, 3H, COCH_2CH_3), 3.21 (с, 3H, N^1CH_3), 3.63-3.83 (м, 2H, COCH_2CH_3), 6.46 (розш.с., 2H, C^3NH_2), 6.88-7.11 (м, 8H, Ar), 7.29 (т, 1H, Ar, $J=7.5$), 7.63 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 14.32 (COCH_2CH_3), 26.87 (N^1CH_3), 33.42 (COCH_2CH_3), 52.71 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 58.50 (C^6), 108.63, 123.11, 123.45, 124.96, 125.28, 126.69, 128.50, 128.98, 130.16, 130.38, 133.56, 143.72 (C^3), 145.00 (C^5), 175.02 (C^2). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: C 66.48; H 5.09; N 16.87; O 11.54. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: C 66.49; H 5.09; N 16.86; O 11.55.

3',5'-Діаміно-5-бромо-1-метил-1'-(4-метилфеніл)-2-оксоспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбоксилат (47b). Вихід 60%, т.пл. 268-270 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 0.70-0.91 (м, 3H, COCH_2CH_3), 2.18 (с, 3H, $\text{Ar}_{\text{імідазол}} \text{CH}_3$), 3.22 (с, 3H, N^1CH_3), 3.68-3.85 (м, 2H, COCH_2CH_3), 6.48 (розш.с., 2H, C^3NH_2), 6.87 (д, 2H, $\text{Ar}^{3,5}_{\text{імідазол}}$, $J=8.4$); 6.93 (д, 2H, $\text{Ar}^{2,6}_{\text{імідазол}}$, $J=8.4$), 7.09 (д, 1H, $\text{Ar}^7_{\text{ізатин}}$, $J=8.4$), 7.22 (с, 1H, $\text{Ar}^4_{\text{ізатин}}$), 7.48 (д, 1H, $\text{Ar}^6_{\text{ізатин}}$, $J=8.4$), 7.68 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 14.38 (COCH_2CH_3), 21.08 ($\text{Ar}_{\text{імідазол}} \text{CH}_3$), 26.95 (N^1CH_3), 33.42 (COCH_2CH_3), 52.57 ($\text{C}_{\text{спіро}}$), 58.57 (C^6), 110.63, 114.82, 123.48, 125.17, 126.31, 128.44, 129.25, 130.40, 130.70, 131.64, 133.05, 136.10, 143.79 (C^3), 144.31, 165.22 (C^5), 174.81 (C^2). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 510 $[\text{M}(^81\text{Br})+\text{H}]^+$ (8), 508 $[\text{M}(^79\text{Br})+\text{H}]^+$ (7), 415 (100). Знайдено, %: C 56.69; H 4.35; N 13.79; O 9.44. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: C 56.70; H 4.36; N 13.78; O 9.44.

3',5'-Діаміно-1'-(4-метилфеніл)1-2-оксо-1-(проп-2-ен-1-іл)спіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбоксилат (47c). Вихід 38%, т.пл. 251-252 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 0.67-0.83 (м, 3H, COCH_2CH_3), 2.13 (с, 3H, $\text{Ar}_{\text{імідазол}} \text{CH}_3$), 3.65-3.81 (м, 2H, COCH_2CH_3), 4.17-4.46 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.18-5.46 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.68-5.89 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.37 (розш.с., 2H,

C^3NH_2), 6.80-6.91 (м, 6H, Ar), 6.95 (д, 1H, Ar, , $J=6.7$), 7.03 (д, 1H, Ar, $J=7.6$), 7.22 (т, 1H, Ar, $J=7.6$), 7.59 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 14.48 ($COCH_2CH_3$), 21.11 ($Ar_{\text{імідазол}} CH_3$), 26.00 (N^1CH_3), 42.99 ($COCH_2CH_3$), 52.67 ($C_{\text{спіро}}$), 58.46 (C^6), 62.52, 109.28, 118.70, 123.09, 123.61, 124.20, 125.44, 128.77, 129.09, 130.30, 130.47, 130.79, 132.47, 135.97, 143.58 (C^3), 144.17 (C^5), 174.86 (C^2). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 456 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 68.58; H 5.529; N 15.37; O 10.53. $C_{26}H_{25}N_5O_3$. Розраховано, %: C 68.56; H 5.53; N 15.37; O 10.54.

3',5'-Діаміно-5-бromo-1-метил-1'-(4-метоксіфеніл)-2-оксопіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбоксилат (47d). Вихід 43%, т.пл. 262-264 °C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 0.70-0.90 (м, 3H, $COCH_2CH_3$), 3.22 (с, 3H, N^1CH_3), 3.66 (с, 3H, $Ar_{\text{імідазол}} OCH_3$), 3.67-3.87 (м, 2H, $COCH_2CH_3$), 6.46 (розш.с., 2H, C^3NH_2), 6.69 (д, 2H, $Ar^{3,5}_{\text{імідазол}}$, $J=8.0$); 6.91 (д, 2H, $Ar^{2,6}_{\text{імідазол}}$, $J=8.0$), 7.08 (д, 1H, $Ar^7_{\text{ізатин}}$, $J=8.5$), 7.20 (с, 1H, $Ar^4_{\text{ізатин}}$), 7.48 (д, 1H, $Ar^6_{\text{ізатин}}$, $J=8.4$), 7.67 (розш.с., 2H, C^5NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 14.39 ($COCH_2CH_3$), 26.97 (N^1CH_3), 47.14 ($COCH_2CH_3$), 52.50 ($C_{\text{спіро}}$), 55.48 ($Ar_{\text{імідазол}} OCH_3$), 58.55 (C^6), 110.69, 114.12, 114.82, 122.62, 126.12, 126.28, 126.51, 130.26, 131.62, 133.15, 143.77 (C^3), 144.24, 158.35 (C^5), 174.88 (C^2). Мас-спектр: m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 526 $[M(^{81}Br)+H]^+$ (64), 524 $[M(^{79}Br)+H]^+$ (56), 91 (100). Знайдено, %: C 54.98; H 4.22; N 13.37; O 12.23. $C_{24}H_{22}BrN_5O_4$. Розраховано, %: C 54.97; H 4.23; N 13.36; O 12.20.

Синтез 5-аміно-1,7-діарил-3-(1-ариламіно)-7H-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів 48a,b (загальна методика). До розчиненого в 10 мл метанолу відповідного 5-аміно-1,7-діарил-5-[(1-арилметил)аміно]-7H-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилу **36** (0.25 ммоль), додавали при перемішуванні натрій тетрагідроборат (3.16 ммоль) за кімнатної температури. По закінченні реакційну суміш виливали на лід. Одержаний рожевий аморфний осад фільтрували та кристалізували з етанолу.

5-Аміно-1,7-діфеніл-3-(1-бензиламіно)-7H-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (48a). Вихід 60 % , т.пл.200-202 °C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 5.06 (с, 1H, C^7H), 4.51 (с, 2H, CH_2), 6.93 (уш.с, 1H, NH), 7.5-7.0 (м, 17H, $N_{\text{аром}}$,

C^5NH_2), Масс-спектр: m/z (I , %): 403 ($[M^{+}]$, 30), 338 (35), 209 (19), 149 (25), 91 (100), 83 (20), 57 (24). Знайдено, %: С 77.42; Н 5.23; N 17.36. $C_{26}H_{21}N_5$. Розраховано, %: С 77.40; Н 5.25; N 17.36.

5-Аміно-3-(4-метилбензиламіно)-1-феніл-7-(4-метилфеніл)-7Н-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (48b). Вихід 81 %, т. пл. 175-177 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 2.26 (с, 6H, Ar CH_3), 4.46 (с, 2H, CH_2), 5.0 (с, 1H, C^7H), 7.01 (уш.с, 1H, NH), 7.42-7.10 (м, 15H, Ar, C^5NH_2). Масс-спектр: m/z (I , %): 431 ($[M^{+}]$, 27), 365 (100), 130 (40), 105 (85), 91 (11), 77 (24), 66 (27). Знайдено, %: С 78.92; Н 5.85; N 16.23. $C_{28}H_{25}N_5$ Розраховано, %: С 77.93; Н 5.84; N 16.23.

Синтез 5'-аміно-3'-(ариліденаміно)-1-метил-2-оксо-7'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрилів 49a,b (загальна методика). До розчиненого при кип'ятінні в 10 мл 2-пропанолу 3',5'-діаміно-1-метил-2-оксо-1'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрилу **43a** (1.0 ммоль) додавали відповідний бензальдегід **37** (1.0 ммоль). Реакційну суміш витримували протягом 2 годин. Після охолодження осад фільтрували та кристалізували з 2-пропанолу.

5'-Аміно-3'-(бензиліденаміно)-1-метил-2-оксо-7'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрил (49a). Вихід 81 %, т. пл. 300-302 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 3.28 (с, 3H, N^1CH_3); 7.00-7.20 (м, 6H, Ar), 7.26 (д, 2H, Ar, $J=7.3$), 7.44 (т, 1H, Ar_{ізатин}, $J=7.6$), 7.53-7.65 (м, 3H, Ar), 8.01 (розш. с, 2H, C^5NH_2), 8.23 (д, 2H, Ar, $J=6.6$), 9.37 (с, 1H, $CH_{азометин}$). Знайдено, %: С 73.65; Н 4.43; N 18.43. О 3.48. $C_{28}H_{20}N_6O$. Розраховано, %: С 73.67; Н 4.42; N 18.41; О 3.50.

5'-Аміно-3'-(4-хлорбензиліденаміно)-1-метил-2-оксо-7'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрил (49b). Вихід 60 %, т. пл. 350-352 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (J , Гц): 3.30 (с, 3H, N^1CH_3); 7.03-7.22 (м, 6H, Ar), 7.28 (д, 2H, Ar, $J=6.5$), 7.40-7.49 (м, 1H, Ar), 7.65 (д, 2H, Ar, $J=6.5$), 8.03 (розш. с, 2H, C^5NH_2), 8.30 (д, 2H, Ar, $J=7.5$), 9.38 (с, 1H, $CH_{азометин}$). Знайдено, %: С 68.51; Н 3.89; N 17.13. О 3.28. $C_{28}H_{19}ClN_6O$. Розраховано, %: С 68.50; Н 3.90; N 17.12; О 3.26.

Синтез 3,5-діаміно-1,7-діарил-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів 35c,d (загальна методика). Суміш відповідного 5-аміно-1,7-диарил-3-(1-ариліденаміно)-7H-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилілу **36** (0.25 ммоль) та малононітрилу **38** (0.25 ммоль) з каталітичною кількістю триетиламіну кип'ятили у 2-пропанолі до повного розчинення протягом 2 годин. Утворений червоний осад фільтрували та кристалізували з 2-пропанолу.

3,5-Діаміно-7-(4-метилфеніл)-1-феніл-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (35c). Вихід 61 %, т. пл. 249-250 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 2.23 (с, 3H, Ar CH₃), 5.00 (с, 1H, C⁷H), 6.20 (розш. с., 2H, C³NH₂), 6.99-7.20 (м, 7H, Ar), 7.28-7.41 (м, 4H, Ar, C⁵NH₂). Мас-спектр: *m/z* (*I*_{відн.}, %): 328 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: C 73.38; H 5.22; N 21.37. C₂₀H₁₇N₅. Розраховано, %: C 73.37; H 5.23; N 21.39.

3,5-Діаміно-7-(4-флуорофеніл)-1-феніл-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрил (35d). Вихід 53 %, т. пл. 259-260 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 5.07 (с, 1H, C⁷H), 6.20 (розш. с., 2H, C³NH₂), 7.01 (т, 1H, Ar, J=7.3), 7.05-7.15 (м, 4H, Ar), 7.23 (дд, 2H, Ar, J=8.5, J=5.6), 7.31 (д, 2H, Ar^{2,6}, J=7.6), 7.35 (розш.с., 2H, C⁵NH₂). Мас-спектр: *m/z* (*I*_{відн.}, %): 332 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: C 68.86; H 4.27; N 21.13. C₁₉H₁₄FN₅. Розраховано, %: C 68.87; H 4.26; N 21.14.

Висновки до розділу 4

1. Трикомпонентні конденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з ациклічними СН-кислотами (малононітрилом, 2-ціаноацетамідом, етил 2-ціаноацетатом) і карбонільними сполуками (ароматичними альдегідами або ізатинами) у спиртовому середовищі проходять виключно за С⁵ нуклеофільним центром у молекулі 2-аміно-4-арилімідазолу і завершуються утворенням піроло[1,2-с]імідазольних систем.
2. Піроло[1,2-с]імідазоли, синтезовані за участю ізатинів містять 3,3'-спірооксіндольний фрагмент і є аналогами алкалоїдів зі 3,3'-спіропіролідін-оксіндольним остовом.

3. Відновленню натрій боргідридом в спиртовому середовищі піддається виключно азометиновий фрагмент в складі 5-аміно-3-(ариліденаміно)-1-арил-7-арил-7*H*-піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилів.
4. Реакція 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбонітрилів з відповідною кількістю ароматичних альдегідів проходить виключно за C³ аміногрупою і веде до 5'-аміно-3'-[арилметилен)аміно]-1-метил-2-оксо-7'-фенілспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбонітрилів.
5. Використання малонітрилу в сукупності з каталітичною кількістю триетиламіну дозволяє еліминувати азометиновий фрагмент в молекулах 5-аміно-3-(ариліденаміно)-1-арил-7-арил-7*H*-піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилів та одержати індивідуальні 3,5-діаміно-1-арил-7-арил-7*H*-піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрили.

Результати розділу 4 опубліковано в роботах [134-137].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СПІРО(ПІРОЛІДИНІЛ-3,2'-ОКСІНДОЛІВ)

5.1 Скринінг *in silico* методом молекулярного докінгу похідних спіропіролідин-3,2'-оксіндолів

У першому розділі роботи наведено відомості щодо окремих фармакологічно значущих видів біологічної дії спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксіндолів. Втім серед них немає посилення на наявність антидіабетичних властивостей у зазначених сполук. В той же час, серед спіро-2-оксіндолів виявлено високоактивні інгібітори 11 β -гідроксистероїд-дегідрогенузи 1 типу (11 β -HSD1) [141]. В останнє десятиріччя цей фермент є однією з найбільш задіяних мішеней у конструюванні лікарських засобів для фармакологічного втручання з метою корекції метаболічних порушень, пов'язаних із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), що супроводжується надлишковою масою тіла або ожирінням. 11 β -HSD1 є НАДФН-залежною оксидоредуктазою, містить 292 амінокислотні залишки. До активного центра ферменту входять Ser170, Tyr183, Lys187. 11 β -HSD1 відіграє ключову роль у дорецепторному позанадирковому обміні глюкокортикоїдів. У людини цей ензим каталізує відновлення неактивного кортизону в активний кортизол. При ЦД2 або метаболічному синдромі підвищена активність 11 β -HSD1 у вісцеральній жировій тканині та печінці стає причиною локального надлишку зазначеного гормону, що сприяє розвитку інсулінорезистентності і пов'язаних з нею серцево-судинних діабетичних ускладнень [142, 143].

Наявність у Protein Data Bank (PDB) даних щодо кристалічної структури більш ніж двох десятків комплексів 11 β -HSD1 з малими органічними молекулами або стероїдами, більшість з яких містять фермент людини, а декілька відповідають аналогічним структурам експериментальних тварин (мишей та мурчаків) [144], дозволяє проводити позаекспериментальний скринінг потенційних

низькомолекулярних інгібіторів цього ферменту шляхом молекулярного докінгу. З метою визначення здатності синтезованих нами спіропіролідин-3,2'-оксіндолів зв'язуватися з 11 β -HSD1 за модель рецептора нами було обрано кристалічну структуру комплексу 11 β -HSD1 людини з кофактором НАДФН та інгібітором тіазолонового ряду (PDB ID 3BZU) і прийнятним для докінгових досліджень розрізненням 2.25 Å.

Скринінг *in silico* з використанням 3D моделі зазначеного ензиму складався з підготовки бібліотеки сполук, докінгу, оцінки результатів та процедури фільтрації. Бібліотеку потенційних інгібіторів 11 β -HSD1 формували шляхом введення широкого розмаїття замісників у положення 3'-піролідинової, 6'-піролізидинової, 5'-піроло[3,4-*c*]пірольної та 1- і 5- 2-оксіндольної системи [107, 109, 110, 113, 114, 116, 118]. Для генерації 3D-структур та проведення конформаційного аналізу лігандів використано програму Omega2 [145, 146]. Для первинного скринінгу 12 потенційних інгібіторів 11 β -HSD1 застосовано програму AutoDock 4.2 [147, 148]. У такий спосіб визначено геометрію комплексу ліганд-рецептор і оцінено вільну енергію зв'язування ліганду з активним центром мішені. Метод враховує енергії електростатичних та ван-дер-ваальсових взаємодій, водневих зв'язків, десольватації, а також втрату ентропії при утворенні комплексу. Для процедури докінгу було розраховано заряди молекул рецептора і лігандів за методом Гастейгера-Марсилі [149] за допомогою програми AutoDock Tools [150].

Активний центр ензиму обмежено кубом зі стороною 22.5 Å, розташування якого визначається координатами ліганду у вибраній кристалічній структурі. У середині цієї області визначено сітку для побудови мап енергетичних потенціалів атомів із інтервалом 0.375 Å. Пошук оптимальної геометрії комплексів проведено шляхом напівгнучкого докінгу (нерухливий активний центр і гнучкі ліганди) [151]. Рухливість лігандів визначалася обертанням навколо одинарних зв'язків, що не входять до складу циклу. З декількох алгоритмів вивчення конформаційного простору комплексу, реалізованих у програмі AutoDock 4.2, найбільш ефективним є ламарківський генетичний алгоритм. Він імітує процес

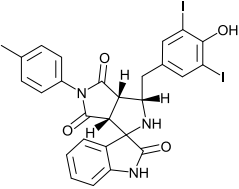
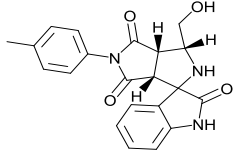
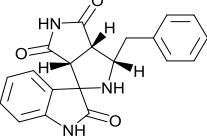
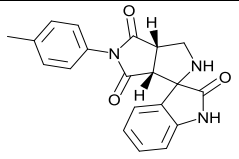
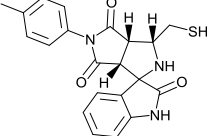
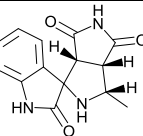
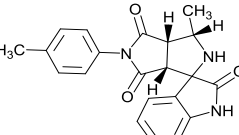
еволюції шляхом маніпуляції з набором структурних даних (“генів”), які разом складають “генотип”, або “хромосому”. Остання кодує можливе рішення досліджуваної задачі. Нові покоління утворюються за допомогою попарного схрещування випадкових членів популяції та мутацій. Особливість ламарківського генетичного алгоритму (на відміну від класичного генетичного алгоритму) полягає у тому, що для кожного покоління виконується мінімізація енергії для певної частини популяції, і визначені координати ліганду зберігаються у хромосомі замість батьківських [152]. При розрахунках застосовано значення параметрів генетичного алгоритму за умовчанням за виключенням кількості ітерацій генетичного алгоритму (50) та максимальної кількості розрахунків енергії (1 700 000). Вільні енергій ліганд-білкових комплексів, побудованих за допомогою віртуального скринінгу, порівнювали за допомогою оціночних функцій. Вони стали мірою якості підгонки при оптимізації розташування ліганду, а по завершенню докінгу, їх використали для ранжирування лігандів у базі даних. Програма AutoDock 4.2 використовує оціночну функцію, яка базується на силових полях. Їх параметри підібрано за допомогою лінійної регресії даних щодо структури та констант зв’язування великого набору комплексів білок-ліганд [153]. Для контролю результатів віртуального скринінгу використано сполуки з експериментально визначеним рівнем гальмуючої концентрації (IC_{50}), яка знаходилася у наномольному діапазоні [154].

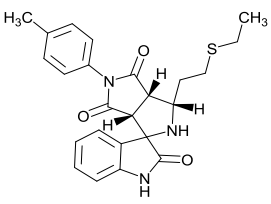
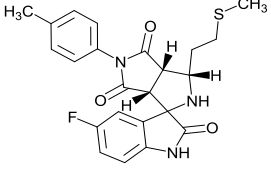
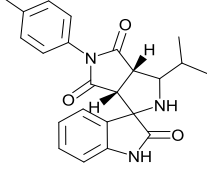
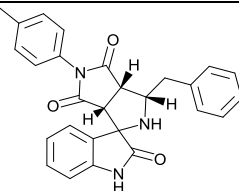
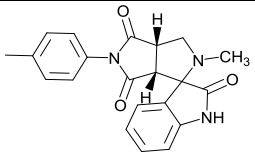
Приймаючи до уваги той факт, що фармакологічні випробування потенційних інгібіторів 11 β -HSD1 проводяться на експериментальних моделях ЦД2 у тварин, а гомологічна відповідність між амінокислотою послідовністю ензиму людини та мишей складає 79 %, до того ж, існують певні відмінності у місцях зв’язування цих протеїнів з лігандами [155], було визнано доцільним провести докінгові дослідження і на 3D моделі ферменту мишей (PDB ID 1Y5M). Співставлення результатів, одержаних при проведенні розрахунків з використанням структур 3BZU та 1Y5M, дозволило виявити сполуки, які мають найбільшу спорідненість до обох мішеней (табл. 5.1). У цьому і полягала процедура фільтрації. З даних табл. 5.1 витікає, що розраховані величини виграшу в енергії при

зв'язуванні чотирьох з дванадцяти відібраних структур перевищують 10 ккал/моль. Це дозволяє сподіватися на досягнення IC_{50} при їх застосуванні у наномолярному діапазоні доз [107, 109, 110].

Таблиця 5.1

Деякі розрахункові параметри найбільш активних похідних спіро[піролідин-3,2'-оксіндолу] за результатами докінгу

№ п/п	Сполука	Структура	Мол. маса	LogP	E _{Doc} , ккал/моль**	
					сайт А	сайт В
1	2	4	5	6	7	8
1.	LigH_0013 (5g)		705,29	5,52	-10,45	-8,72
2.	LigH_0025 (5e)		377,40	1,77	-10,83	-9,93
3.	LigH_0035		347,37	2,74	-9,45	-9,23
4.	LigH_0076 (5a)		347,37	2,12	-9,38	-8,93
5.	LigH_0077 (5u)		393,46	2,98	-10,24	-8,03
6.	LigH_0082		271,28	0,98	-8,68	-8,11
7.	LigH_0085 (5b)		361,40	2,61	-9,68	-8,60

Продовження таблиці 5.1						
8.	LigH_0090 (5s)		435,55	3.68	-10.73	-6.61
9.	LigH_0098 (5x)		439,59	3.15	-8,87	-8,54
10.	LigH_0242 (5d)		389,46	3.49	-10.72	-7.98
11.	LigH_0292 (5c)		437,50	4,37	-10.83	-8.35
12.	LigH_0318		361,40	2.55	-9.35	-9.37

Примітки:

LogP розраховано з використанням програми ACDLabs 10.0

E_{Doc} — вільна енергія зв'язування з відповідним сайтом 11 β -HSD1 при T=298,15 K

5.2 Дослідження цукрознижуючої дії спіропіролідин-3,2'-оксіндолів

Скринінг похідних 3'-алкіл-2',3',3a',6a'-тетрагідро-4'H-спіро[індолін-3,1'-піроло[3,4-c]пірол]-2,4',6'(5'H)-трионів **5**, **12** на предмет визначення цукрознижуючої активності проводили на інтактних статевозрілих (6-місячних) самцях-щурах популяції Вістар (табл. 5.2-5.3 у Додатку 2). Здатність речовин впливати на глікемію оцінювали за відсотками зміни рівня глюкози в крові тварин через 2, 4, 6 та 8 год після перорального введення сполук (50 мг/кг) у порівнянні з

базальною глікемією. Препарат порівняння – глібенкламід застосовували в дозі 1 мг/кг маси тіла.

Серед зазначених сполук виявлено речовини **5c** та **5e**, які проявили слабкий гіпоглікемічний ефект, що сягав, відповідно, 8 та 14 % на четверту годину експерименту, та 9 і 10 % на восьму (див. табл. 5.2, 5.3). Втім за ступенем виразності цукрознижуючого ефекту ці сполуки значно поступалися дії препарату порівняння – глібенкламиду.

5.3 Визначення антиоксидантної активності спіропіролідин-3,2'-оксіндолів

Фармакологічний скринінг оригінальних гетероциклічних сполук з метою визначення антиоксидантної активності проводили на моделі окиснення ліпопротеїнів яєчного жовтка *in vitro*. Досліджувані сполуки додавали до розчину ліпідів в концентраціях 40 та/або 100 мкМ, загальну антиоксидантну активність (ЗАА) розраховували у відсотках зниження вмісту малонового діальдегіду (МДА) в порівнянні з контрольною пробою. В якості препарату порівняння застосовували антиоксидант вітамін Є. Під час проведення експериментів *in vitro* найбільш виразну ЗАА в досліджених концентраціях виявила сполука **5d** (табл. 5.4).

ЗАА сполуки **5d** та препарату порівняння – вітаміну Є, була найвищою в дозі 100 мкМ. При цьому гальмування процесів ліпопероксидації на 50 % (C₅₀) спостерігалось і при застосуванні досліджуваної речовини в концентрації 40 мкМ (див. табл. 5.5). Спіропіролідин-3,2'-оксіндол **5e**, хоча і виявив помірну антиоксидантну активність, втім суттєво поступався за цим показником сполуці **5d** та вітаміну Є.

Таким чином, в результаті проведеного скринінгу встановлено, що серед перевірених похідних спіропіролідинооксіндолів наявні речовини, яким притаманна здатність до пригнічення ліпідної пероксидації *in vitro*. Одержані дані свідчать про перспективність дослідження комплексної антидіабетичної дії

сполуки **5e** на моделях ЦД2 у експериментальних тварин, що супроводжується ожирінням [107, 113, 116].

Таблиця 5.4

Антиоксидантна активність похідних спіро[індолін-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(5'H)-трионів n=5, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Сполука	Загальна антиоксидантна активність, %	
	концентрація сполуки, мкМ	
	40	100
1	2	3
12c	24,78±2,35 ¹	26,76±4,30 ¹
12g	12,08±3,59 ¹	19,62±2,13 ¹
5b	24,88±3,61 ¹	39,70±3,36 ¹
5c	19,38±2,55 ¹	36,50±2,13 ¹
5d	57,46±3,26	64,80±4,41
5e	36,44±3,28 ¹	36,30±3,05 ¹
5s	22,36±3,42 ¹	34,00±3,49 ¹
5r	32,32±2,59 ¹	35,42±3,01 ¹
Вітамін Є	62,64±3,20	73,26±2,86

¹ Відхилення значуще відносно показників групи «Вітамін Е» (P<0,001)

5.4 Визначення гострої токсичності сполук **5c** та **5e** *in vivo*

Експерименти з визначення гострої токсичності сполук **5c** та **5e** на білих безпородних мишах-самицях масою 19-23 г при пероральному (через зонд) одноразовому введенні в дозі 4000 мг/кг маси тіла та мишах-самцях масою 23-27 г в дозі 5000 мг/кг маси тіла при такому самому способі введення [155] показали відсутність загибелі піддослідних тварин протягом 14 діб. Макроскопічний огляд внутрішніх органів після знеживлення тварин по закінченню експериментів показав відсутність будь-яких змін, пов'язаних з введенням досліджуваних сполук. Маса тіла тварин протягом всього періоду спостереження поступово збільшувалась. Отже, враховуючи, що середньосмертельна доза за умов внутрішньо-шлункового надходження тест-речовин перевищує 4000 мг/кг маси тіла,

сполуки **5c** та **5e** можуть бути віднесені до 4 класу токсичності (малотоксичні) [156].

5.5 Дослідження дії сполуки 5e на показники глюкозного обміну на моделі цукрового діабету 2 типу у щурів

За результатами попереднього фармакологічного скринінгу на предмет визначення гіпоглікемічної та антиоксидантної активності серед похідних спіропіролідин-3,2'-оксіндолу для подальшого дослідження було відібрано сполуку **5e**.

Гіпоглікемічні властивості вищезазначеної речовини за 15-денного перорального вживання досліджували на експериментальній моделі ЦД2, яка відтворює ожиріння та інсулінорезистентність у статевозрілих самців-щурів лінії Вістар. Моделювання ЦД2 проводили шляхом введення дексаметазону після 90-добового утримання тварин на високовуглеводному та високожировому раціоні харчування [157, 158]. Контрольна група відповідної статі та віку споживала стандартне харчування [159]. Досліджувану сполуку застосовували перорально в дозі 50 мг/кг протягом 15 діб. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо – 3-5 % тонкодисперсну водну емульсію Твіну-80. В якості препарату порівняння використовували метформін в дозі 50 мг/кг маси тіла за аналогічною схемою. Базальну глікемію та масу тіла визначали на 0, 95 та 110 добу експерименту.

В результаті проведеного дослідження встановлено істотне підвищення базальної глікемії у всіх групах щурів, які були піддані моделюванню ЦД2, порівняно з інтактними тваринами на 95 добу експерименту (табл. 5.5).

Показано, що 15-денне вживання сполуки **5e** або препарату порівняння метформіну призводило до статистично значущого зниження базальної глікемії у щурів з ЦД 2 типу, але остаточно не нормалізувало її (див. табл. 5.5).

Стан глюкозного гомеостазу та чутливості до інсуліну наприкінці експерименту також оцінювали за показниками глікемії під час проведення внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг маси тіла, 0;

30; 60 та 120 хв) та інсулінового тесту (0,2 Од/кг, 15, 30 та 60 хв) із визначенням відсотка зниження глікемії відносно її базального рівня та розрахуванням ПГК [160].

Таблиця 5.5

Динаміка базальної глікемії щурів з ЦД2 за умов перорального введення сполуки **5e та метформіну протягом 15 діб, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)**

Група	n	Базальна глікемія на початку дослідження, ммоль/л	Базальна глікемія на ... добу дослідження, ммоль/л		Відсоток зниження
			95	110	
Інтактний контроль	7	4,30±0,09	4,06±0,13	4,21±0,12	-3,9±2,7
Діабет+ плацебо	6	4,25±0,11	8,67±0,32 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	8,85±0,23 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	-2,4±2,2
Діабет+метформін	6	4,33±0,13	8,55±0,24 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	6,51±0,30 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₂ <0,001	23,8±3,3
Діабет+ 5e	6	4,36±0,13	8,34±0,26 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	7,48±0,48 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05 P ₃ <0,001	9,9±6,2

Примітки:

1. P₁ - значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P₂ - значущість змін порівняно з групою "Діабет+плацебо";
- P₃ – значущість змін відносно вихідного рівня

Проведення ВЧТТГ у піддослідних тварин після 15-добового вживання досліджуваних сполук виявило, що оригінальна речовина **5e** проводила до аналогічного за виразністю зниження глюкозної інтолерантності, як і препарат по-

рівняння метформін (табл. 5.6), про що свідчать дані глікемії в усі часові проміжки тесту, а також генеральний показник ПГК.

Таблиця 5.6

Глікемія протягом тесту толерантності у щурів з ЦД2 за умов перорального введення сполуки 5e та метформіну протягом 15 діб, n=6-7, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	Глікемія через ... хв, ммоль/л			Площа під глікемічною кривою, ммоль/л/хв
		30	60	120	
Інтактний контроль	4,21±0,12	6,87±0,36	4,90±0,30	4,32±0,16	619,1±19,1
Діабет + плацебо	8,85±0,23 P ₁ <0,001	16,08±0,59 P ₁ <0,001	14,70±0,87 P ₁ <0,001	11,58±0,34 P ₁ <0,001	1624,3±38,8 P ₁ <0,001
Діабет + метформін	6,51±0,30 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	11,29±0,58 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	9,57±0,35 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	7,93±0,44 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	1104,9±21,7 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Діабет+ 5e	6,29±1,24	10,50±2,21 P ₂ <0,05	9,61±1,89 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	7,52±1,58 P ₂ <0,05	1066,9±216,6 0,05<P ₁ <0,1 P ₂ <0,05

Примітки:

1. P₁ – значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P₂ – значущість змін порівняно з групою "Діабет+плацебо"

Таким чином, проведене дослідження довело наявність вірогідних гіпоглікемічних властивостей у сполуки 5e за умов 15-денного вживання у щурів з ЦД2 та ожирінням.

Визначено, що діабетичні тварини, які отримували плацебо, характеризуються наявністю виразної інсулінової резистентності, оскільки була практично відсутньою реакція на екзогенно введений інсулін, а показник ПГК протягом інсулінового тесту у три рази перевищував верифікований для інтактних тварин (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Дані інсулінового тесту у щурів з ЦД2 за умов перорального введення речовини 5e та метформіну протягом 15 діб, n=6-7, ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	Відсоток зниження глікемії після введення інсуліну через ... хв			Площа під глікемічною кривою, ммоль/л/хв
		15	30	60	
Інтактний контроль	4,16±0,13	36,65±5,11	43,53±3,31	38,33±2,20	162,9±9,9
Діабет+плацебо	8,97±0,22 P ₁ <0,001	10,96±4,14 P ₁ <0,001	11,33±3,21 P ₁ <0,001	9,64±3,20 P ₁ <0,001	487,6±10,9 P ₁ <0,001
Діабет+Метформін	6,87±0,28 P ₁ <0,001	28,09±6,34 P ₂ <0,05	30,90±6,70 P ₂ <0,05	36,23±3,39 P ₂ <0,001	296,6±6,9 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Діабет +5e	6,68±1,32	11,03±3,71 P ₁ <0,01	16,39±3,65 P ₁ <0,001 0,05<P ₃ <0,1	13,29±6,44 P ₁ <0,01 P ₃ <0,02	345,6±68,6 P ₁ <0,05 0,05<P ₂ <0,1

Примітки:

1. P₁ – значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P₂ – значущість змін порівняно з групою "Діабет+плацебо";
3. P₃ – значущість змін порівняно з групою "Діабет+метформін"

Вживання сполуки 5e сприяє підвищенню чутливості до інсуліну та, відповідно, до зниження показника ПГК протягом інсулінового тесту відносно оцінених характеристик групи "Діабет+плацебо". Втім вищезазначені показники поступалися спостереженням у групі, яка отримувала препарат порівняння.

5.6 Дослідження впливу сполуки **5e** на масу тіла та вагу абдомінальної жирової тканини щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу

Оскільки відтворена модель ЦД2 базується на використанні високовуглеводної та високожирової дієти, це поряд з розвитком інсулінорезистентності призводить до значного підвищення маси тіла тварин (див. табл. 5.8) та ожиріння.

Таблиця 5.8

Динаміка маси тіла щурів з ЦД2 за умов перорального введення сполуки **5e** та метформіну протягом 15 діб, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Група	n	Маса на початку дослідження, г	Маса на ... добу дослідження, г		Відсоток зниження
			95	110	
Інтактний контроль	7	166,9±2,1	246,1±4,4	251,1±3,7	-2,1±1,5
Діабет+ плацебо	6	167,8±1,5	363,7±4,8 P ₁ <0,05 P ₃ <0,001	393,3±5,9 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	-8,2±1,7
Діабет+метформін	6	167,8±1,5	363,3±2,8 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	343,3±4,7 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	5,5±1,7
Діабет+ 5e	6	137,5±27,2	313,6±61,8 P ₃ <0,05	310,9±61,6 P ₃ <0,05	0,9±1,6

Примітки:

1. P₁ - значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P₂ - значущість змін порівняно з групою "Діабет+плацебо";
- P₃ – значущість змін відносно вихідного рівня

З метою визначення впливу спіропіролідин-3,2'-оксіндолу **5e** на комплексні параметри, які характеризують ожиріння, було оцінено його ефект

відносно регуляції маси тіла та ваги проатерогенних складових жирової тканини, а саме, абдомінального жиру взагалі та по окремих фракціям. Було визначено, що за умов використаної моделі діабету з ожирінням 15-денне вживання оригінальної сполуки **5e** та препарату порівняння метформіну призводило до статистично значущого зниження маси тіла експериментальних щурів (див. табл. 5.8).

Визначено, що у групи щурів, яка отримувала плацебо, збільшення маси тіла супроводжувалося суттєвим (від двох до трьох разів) підвищенням усіх досліджених фракцій жирової тканини, а саме, епідидимального, мезенхімального, ретроперитонеального та загального абдомінального жиру (див. табл. 5.8, табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Вага фракцій жирової тканини у щурів ЦД2 за умов перорального введення речовини **5e та метформіну протягом 15 діб, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)**

Група	n	Вага, г			
		епідидимальний жир	мезенхімаль-ний жир	ретроперитоне-альний жир	загальний абдоміналь-ний жир
Інтактний контроль	7	4,16±0,32	2,51±0,30	4,50±0,39	11,16±0,75
Діабет+ плацебо	6	12,85±1,31 P ₁ <0,001	8,89±0,74 P ₁ <0,001	13,31±1,27 P ₁ <0,001	35,05±2,12 P ₁ <0,001
Діабет+ Метформін	6	6,51±0,39 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	6,35±0,79 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	7,78±0,77 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	20,64±1,42 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Діабет + 5e	6	8,35±1,72 P ₁ <0,05 0,05<P ₂ <0,1	5,70±1,19 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	9,01±1,70 P ₁ <0,05 0,05<P ₂ <0,1	22,88±4,56 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05

Примітки:

1. P₁ - значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P₂ - значущість змін порівняно з групою "Діабет+плацебо"

Вживання досліджуваної сполуки та препарату порівняння протягом 15 діб приводило до вірогідного зниження як маси тіла, так і ваги загального абдомінального жиру та його окремих фракцій у щурів з експериментальним ЦД2 (див. табл. 5.8, 5.9).

5.7 Дослідження дії сполук 5e на показники ліпідного обміну у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу

У результаті досліджень було встановлено, що 5-добове введення декса-метазону щурам після утримання на високовуглеводному та високожировому раціоні харчування призводило до порушення ліпідного гомеостазу. Так, у групі "Діабет+плацебо" спостерігалось вірогідне підвищення рівнів ТГ, загального холестерину, ХС ЛПНЩ та ВЖК, а також виразне зниження рівня ХС ЛПВЩ в сироватці крові відносно групи "Інтактний контроль" (табл. 5.9, 5.10). Наявність вищезазначених порушень ліпідного гомеостазу у тварин даної експериментальної групи є однією з ознак діабетичної дисліпідемії, а у поєднанні з виявленими порушеннями глюкозного гомеостазу та чутливості до інсуліну свідчить про розвиток ЦД2.

Таблиця 5.10

Рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот у щурів з цукровим діабетом 2 типу за умов перорального введення речовин 5e та метформіну протягом 15 діб, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Група	n	Тригліцериди, ммоль/л	Вільні жирні кислоти, ммоль/л
1	2	3	4
Інтактний контроль	9	0,33±0,04	0,42±0,02
Діабет+плацебо	6	1,16±0,26 P ₁ <0,001	1,92±0,21 P ₁ <0,001
Діабет+метформін	6	0,47±0,13 P ₂ <0,05	0,80±0,12 P ₁ <0,01, P ₂ <0,001
Діабет + 5e	5	0,74±0,18 P ₁ <0,05	0,84±0,09 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001

Примітки:

1. P_1 - значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P_2 - значущість змін порівняно з групою "Діабет+плацебо"

Визначено, що у діабетичних тварин, які вживали протягом 15 діб речовину **5e**, на відміну від препарату порівняння, показники загального холестерину й ТГ наприкінці експерименту статистично не відрізнялися від величин, спостережених у групі "Діабет+плацебо", в той час як рівень ВЖК у всіх групах з терапією був достеменно нижчим, але не сягав показників у контролі (див. табл. 5.10, 5.11).

Таблиця 5.11

Рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності та холестерину ліпопротеїнів низької щільності у щурів з ЦД2 за умов перорального введення речовин 5e та метформіну протягом 15 діб, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Група	n	Загальний холестерин, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л
1	2	3	4	5
Інтактний контроль	9	1,41±0,13	0,58±0,05	0,76±0,09
Діабет+плацебо	6	2,86±0,60 $P_1 < 0,001$	0,40±0,04 $P_1 < 0,02$	2,23±0,62 $P_1 < 0,05$
Діабет+метформін	6	1,81±0,07 $P_1 < 0,05$	0,52±0,04 $0,05 < P_2 < 0,1$	1,20±0,08 $P_1 < 0,01$
Діабет + 5e	5	2,24±0,68	0,67±0,27	1,42±0,63

Примітки:

1. P_1 - значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";
2. P_2 - значущість змін порівняно з групою "Діабет+плацебо"

5.8. Дослідження дії сполук 5e на артеріальний кров'яний тиск щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу

Оскільки ЦД 2 типу є хворобою, яка супроводжується передчасним атерогенезом та, з плином часу, гіпертонічною хворобою [159], нами було оцінено

вплив 15-денного надання речовини **5e** щурам з експериментальним ЦД 2 типу на показники артеріального тиску. Визначено, що відтворена модель ЦД 2 типу призводила до вірогідного підвищення як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску у піддослідних тварин (табл. 5.12).

Показники артеріального тиску зазнали зменшення тільки під впливом 15-денного вживання препарату порівняння – метформіну (на межі статистичної значущості), в той час, як показник систолічного тиску у тварин, що отримували сполуку **5e**, залишався підвищеним після надання терапії.

Таблиця 5.12

Характеристика артеріального тиску у щурів з ЦД2 до та після перорального введення речовин **5e та метформіну протягом 15 діб, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)**

Група	n	Систолічний тиск, <i>кПа</i>		Діастолічний тиск, <i>кПа</i>	
		До введення	Після введення	До введення	Після введення
Інтактний контроль	7	18,42±0,41	18,36±0,78	14,17±0,45	14,82±0,80
Діабет + плацебо	5	26,88±1,13 P ₁ <0,001	28,82±2,40 P ₁ <0,001	21,25±0,40 P ₁ <0,001	22,50±1,21 P ₁ <0,001
Діабет + метформін	6	26,86±1,18 P ₁ <0,001	24,84±1,04 P ₁ <0,001	20,82±0,95 P ₁ <0,001	17,84±1,03 P ₁ <0,05 0,05<P ₂ <0,1
Діабет + 5e	5	24,48±0,69 P ₁ <0,001	26,24±2,00 P ₁ <0,01	19,01±0,60 P ₁ <0,001	17,84±1,06 P ₁ <0,05

Примітки:

P₁ - значущість змін порівняно з групою "Інтактний контроль";

P₂ - значущість змін порівняно з групою до введення

Таким чином, проведене дослідження доводить наявність у спіропіролідін-3,2'-оксіндолу **5e** певних комплексних антидіабетичних властивостей. За окремими показниками ця сполука поступається препарату порівняння метформіну, а за деякими, зокрема, за виразністю зниження глюкозної інтолерантності під час проведення ВЧТТГ і за здатністю до зниження як маси тіла, так і

ваги загального абдомінального жиру та його окремих фракцій у щурів з експериментальним ЦД2, діє на рівні цього засобу. Все це обґрунтовує доцільність пошуку нових сполук з антидіабетичними властивостями серед похідних спірооксіндолів ряду **5**.

Висновки до розділу 5

1. Скринінг *in silico* синтезованих спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксіндолів, проведений методом молекулярного докінгу за допомогою програми AutoDock 4.2 на 3D моделях 11 β -HSD1 людини (PDB ID 3BZU) та мишей (PDB ID 1Y5M), довів найбільшу спорідненість до вказаної мішені у сполук з ряду **5,6**, що дозволяє передбачувати у них наявність антидіабетичних властивостей.
2. За результатами вивчення *in vivo* гіпоглікемізуючої та *in vitro* антиоксидантної активності 12 найбільш перспективних сполук, відібраних за результатами докінга, визначено речовину **5e** для подальшого дослідження її специфічної антидіабетичної активності на експериментальних моделях ЦД2 у тварин, що супроводжується ожирінням.
3. Експериментальне вивчення спіропіролідин-3,2'-оксіндолу **5e** на моделях ЦД2 у тварин довело наявність у цієї речовини певних антидіабетичних властивостей. За окремими показниками досліджувана сполука поступається препарату порівняння метформіну, а за деякими, зокрема, за виразністю зниження глюкозної інтолерантності під час проведення ВЧТТГ і за здатністю до зниження як маси тіла, так і ваги загального абдомінального жиру та його окремих фракцій у щурів з експериментальним ЦД2, діє на рівні цього засобу.

Результати розділу 5 опубліковано в роботах [107, 109, 110, 113, 114, 116, 118].

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 регіо-направлених процесах [2+3]-циклоприєднання 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 N² 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-*c*]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 спірооксіндолпіролідин- 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 кетокарбоксихільного та арильного замісників піролізидинової системи у положеннях C1' та C2' відповідно.
5. Циклоконденсації ізатинів, саркозину та (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів та (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів приводять до спіропірролідин-3'-ціанокарбоксамідів та спіропірролідин 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 (малононітрилом, 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-*c*]імідазол-6-карбонітрилів або -6-карбоксилатів відповідно. У випадку використання еквімольної кількості аміноазолу, ароматичного альдегіду та малононітрилу спостерігається утворення суміші (1:1) 5-аміно-3-(ариліденаміно)-піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилу та 3,5-діамінопіроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбонітрилу.
7. Реакції 2-аміно-4-арилімідазолів з ізатинами та ациклічними СН-кислотами (малононітрилом, ціанацетамідом, ціаноацетатом) також проходять виключно за C⁵ нуклеофільним центром в молекулі аміноазолів з формуванням 3',5'-діаміноспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-*c*]імідазол]-6'-карбонітрилів, -6'-карбоксамідів та -6'-карбоксилатів відповідно – прямих аналогів алкалоїдів зі 3,3'-спіропірролідинооксіндольним остовом.
8. Вивчення хімічних перетворень піроло[1,2-*c*]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'-діамінопіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]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-(ариліден-аміно)-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів під дією малононітрилу у присутності каталітичної кількості триетиламіну приводить до індивідуальних 3,5-діамінопіроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yurovskaya, M. A.; Alekseyev, R. S. New perspectives on classical heterocyclic reactions involving pyrrole derivatives (review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49* (10), 1400-1425. (Russian Original **2013**, *49* (10), 1507-1536).
2. Este'vez, V; Villacampa, M.; Menendez, J. C. Recent advances in the synthesis of pyrroles by multicomponent reactions. *Chem.Soc.Rev.* **2014**, **43**, 4633-4657.
3. Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233-15266.
4. Palmisano, G.; Annuziata, R.; Papeo, G.; Sisti, M. Oxindole alkaloids. A novel non-biomimetic entry to (-)-Horsfiline. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1-4.
5. James, M. N. G; Williams, G. J. B. The molecular and crystal structure of an oxindole alkaloid (6-hydroxy-2'-(2-methylpropyl)-3,3'-spirotetrahydropyrrolidino-oxindole). *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2407-2412.
6. Meyers, C. E. M., Carreira, E. M. Total synthesis of (-)-spirotryprostatin B. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 718-720.
7. Forte, B.; Malgesini, C.; Piutti, F.; Quartieri, Scolaro, A.; Papeo, G. A submarine journey: The pyrrole-imidazole alkaloids. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 705-753.
8. Wu, G.; Ouyang, L.; Liu, J.; Zeng, S.; Huang, W.; Han, B.; Wu, F.; He, G.; Xiang, M. Synthesis of novel spirooxindolo-pyrrolidines, pyrrolizidines, and pyrrolothiazoles via a regioselective three-component [3+2] cycloaddition and their preliminary antimicrobial evaluation. *Mol. Div.* **2013**, *17*, 271-283.
9. Kanagaraju, G.; Thangamani, A. Design and synthesis of spiro derivatives containing a thiophene ring and evaluation of their anti-microbial activity. *Orient. J. Chem.* **2014**, *30*, 1619-1630.
10. Ye, N.; Chen, H.; Wold, E.; Shi, P.; Jia Zhou, J. Therapeutic potential of spirooxindoles as antiviral agents. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2* (6), 382-392.

11. Gollner, A.; Rudolph, D.; Arnhof, H.; Bauer, M.; Blake, S.M.; Boehmelt, G.; Cockroft, X.; Dahmann, G.; Ettmayer, P.; Gerstberger, T.; Karolyi-Oezguer, J.; Kessler, D.; Kofink, C.; Ramharter, J.; Rinnenthal, J.; Avchenko, A.; Schnitzer, R.; Weinstabl, H.; Weyer-Czernilofsky, U.; Wunberg, T.; McConnell, D. B. Discovery of novel spiro[3*H*-indole-3,2'-pyrrolidin]-2(1*H*)-one compounds as chemically stable and orally active inhibitors of the MDM2–p53 interaction. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10147-10162.
12. Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. Two novel pyrrole-imidazole alkaloids from the Mediterranean sponge *Agelas oroides*. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9917–9922.
13. Fresneda, P. M.; Molina, P.; Sanz, M. A. A convergent approach to midpacamide and dispacamide pyrrole-imidazole marine alkaloids. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 851–854.
14. Marti, C.; Carreira, E. M. Construction of spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – recent applications to the synthesis of oxindole alkaloids. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *12*, 2209-2219.
15. Li, Sh-M. Prenylated indole derivatives from fungi: structure diversity, biological activities, biosynthesis and chemoenzymatic synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 57–78.
16. Hart, D. J. The spiroquinazoline family of alkaloids: a review. *ARKIVOC* **2010**, *IV*, 32-65.
17. Singh, G. S.; Desta, Z. Y. Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104–6155.
18. Cheng, D.; Ishihara, Y.; Tan, B.; Barbas, C. F. III. Organocatalytic asymmetric assembly reactions: synthesis of spirooxindoles via organocascade strategies. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 743–762.
19. Ziarani, G. M.; Moradi, R.; Lashgari, N. Synthesis of spiro-fused heterocyclic scaffolds through multicomponent reactions involving isatin. *ARKIVOC* **2016**, *i*, 1-8.

20. Amal Raj, A.; Raghunathan, R. A novel entry into a new class of spiroheterocyclic framework: regioselective synthesis of dispiro[oxindole-cyclohexanone]pyrrolidines and dispiro[oxindole-hexahydroindazole]pyrrolidines. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10293-10298.
21. Taghizadeh, M. J. ; Arvinnezhad, H.; Samadi, S. ; Jadidi, K.; Javidan, A.; Notash, B. Synthesis of new enantiomerically pure spirooxindolopyrrolizidines via a three-component asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides derived from isatin. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5148-5150.
22. Bhaskar, G.; Arun, Y.; Balachandran, Ch.; Saikumar, Ch.; Perumal, P. T. Synthesis of novel spirooxindole derivatives by one pot multicomponent reaction and their antimicrobial activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 79-91.
23. Broggin, G.; Zecchi, G. Pyrrolizidine and indolizidine syntheses involving 1,3-dipolar cycloadditions. *Synthesis* **1999**, 905-917.
24. Grigg, R.; Savic, V.; Thornton-Pett, M. 4-Substituted protoanemonin in intramolecular cycloaddition reactions of non-stabilised azomethine ylides. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10633.
25. Coldham, I.; Hufton, R. Intramolecular dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2809
26. Singh M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603-1644.
27. Rizzi, G. P. Evidence for an azomethine ylide intermediate in the carbonyl-assisted decarboxylation DL-phenylephrine hydrochloride of sarcosine. A novel synthesis of DL-phenylephrine hydrochloride. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2069-2072.
28. Da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273-324.
29. Coulter, T.; Grigg, R.; Maloneb, J. F.; Sridharan, V. Chiral induction in cycloaddition reactions of azomethine ylides derived from secondary α -amino acids by the decarboxylative route. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5417-5420.

30. Grigg, R. (1987) Prototropic routes to 1,3- and 1,5-dipoles, and 1,2- ylides: applications to the synthesis of heterocyclic compounds. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 89–121.
31. Fokas, D.; Ryan, W. J.; Casebier, D. S.; Coffen, D. L. Solution phase synthesis of a spiro[pyrrolidine-2,3-oxindole] library via a three component 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2235–2238.
32. Powers, D. G.; Casebier, D. S.; Fokas, D.; Ryan, W. J.; Troth, J. R.; Coffen, D. L. Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4085–4096.
33. Yong-Mei, X.; Yu-Qin, Y.; Hong-Bao, S.; Ting-Ting, Y.; Jie, L.; Tai-Ran, K. Facile synthesis of functionalized spiropyrrolizidine oxindoles via a three-component tandem cycloaddition reaction. *Molecules* **2011**, *16*, 8745–8757.
34. Tan, W.; Zhu, X.-T.; Zhang, S.; Xing, G.-J.; Zhu, R.-Y.; Shi, F. Diversity-oriented synthesis of spiro-oxindole-based 2,5-dihydropyrroles *via* three-component cycloadditions and evaluation on their cytotoxicity. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10875-10886.
35. Yang, F.; Sun, J.; Gao, H.; Yan, C. G. Unprecedented formation of spiro[indoline-3,7'-pyrrolo[1,2-*a*]azepine] from multicomponent reaction of L-proline, isatin and but-2-ynedioate. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 32786-2794.
36. Azizian, J.; Asadi, A.; Jadidi, Kh. One-pot highly diastereoselective synthesis of new 2-substituted 8-(spiro-3-indolino-2-one)-pyrrolo[3,4-*a*]-pyrrolizine-1,3-diones mediated by azomethine ylide induced by microwave irradiation. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2727–2733.
37. Girgis, A.S.; Stawinski, J.; Ismail, N. S. M.; Fara, H. (2012) Synthesis and QSAR study of novel cytotoxic spiro[3H-indole-3,2'(1H)-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole]-2,3,5(1H,2H,4H)-triones. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 312–322.
38. Chen, H.; Wang, S.; Xu, X.; Ji, S. J. Facile three-component synthesis of spirooxindolepyrrololine ring systems via 1,3-dipolar cycloaddition with 1,4-naphthoquinone. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3280–3288.

39. Rani, G. U.; Kumar, S. V.; Bharkavi, C.; Menéndez, J. C.; Perumal, S. One-pot access to a library of dispiro oxindole-pyrrolidine/pyrrolothiazole-thiochromane hybrids via three-component 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *ACS Comb. Sci.*, **2016**, *18* (6), 337–342.
40. Rehn, S.; Bergman, J.; Stainsland, B. The three-component reaction between isatin, α -amino acids, and dipolarophiles. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2*, 413-418.
41. Chen, G.; He, H.; Ding, J.; Hao, X. Synthesis and antitumor activity evaluation of regioselective spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindole] compounds. *Heterocycl. Commun.* **2009**, *15*, 355–360.
42. Hemamalini, A.; Nagarajan, S.; Ravinder, P.; Subramanian, V.; Thangamuthu, B.; Das, M. An easy access to novel sugar-based spirooxindole-pyrrolidines or -pyrrolizidines through [3+2] cycloaddition of azomethine ylides. *Synthesis* **2011**, *15*, 2495-2504.
43. Hemamalini, A.; Nagarajan, S.; Das, M. A novel class of sugar-based ether-linked-dispirooxindolo-pyrrolidines/pyrrolizidines through [3+2]-cycloaddition of azomethine ylides. *Carbohydr. Res.* **2012**, *352*, 12–17.
44. Wu, G.; Ouyang L, Liu J, Zeng S, Huang W, Han B, Wu F, He G, Xiang M. Synthesis of novel spirooxindolo-pyrrolidines, pyrrolizidines, and pyrrolothiazoles via a regioselective three-component [3+2] cycloaddition and their preliminary antimicrobial evaluation. *Mol. Diversity* **2013**, *17*, 271-283.
45. Thangamani, A. Regiospecific synthesis and biological evaluation of spirooxindolopyrrolizidines via [3+ 2] cycloaddition of azomethine ylide. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 6120-6126.
46. Sirisha, N.; Raghunathan, R. Regioselective synthesis of dispiro pyrrolizidines as potent antimicrobial agents for human pathogens. *Med. Chem.* **2013**, 1-8.
47. Murugan, R.; Raghunathan, R.; Narayanan, S. S. Synthesis of novel spiroheterocycles through 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with triarylideneacetylacetone through decarboxylation. *Synth. Commun.: Int. J. Rapid Commun. Synth. Org. Chem.* **2010**, *40*, 3135-3151

48. Liu, H.; Guolan, D.; Shi, D. Regioselective synthesis of novel spiropyrrolidines and spirothiapyrrolizidines through multicomponent 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 633–637.
49. Salahi, F.; Taghizadeh, M. J.; Arvinnezhad, H.; Moemeni, M.; Jadidi, K.; Notash, B. An efficient, one-pot, three-component procedure for the synthesis of chiral spirooxindolopyrrolizidines via catalytic highly enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1515–1518.
50. Babu, S. R.; Raghunathan, R. An easy access to novel steroidal dispiropyrrrolidines through 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4618–4620.
51. Yu, B.; Sun, X. N.; Shi, X. J.; Qi, P. P.; Zheng, Y. C.; Yu, D. Q.; Liu, H. M. Efficient synthesis of novel antiproliferative steroidal spirooxindoles via the [3+2] cycloaddition reactions of azomethine ylides. *Steroids* **2015**, *102*, 92–100.
52. Sarrafi, Y.; Hamzehloueian, M.; Alimohammadi, K.; Yeganegi, S. An experimental and theoretical investigation of the regio- and stereoselectivity of the polar [3+2] cycloaddition of azomethine ylides to nitrostyrene. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1589–1597.
53. Chen, G.; Miao, Y.; Zhou, R.; Zhang, L.; Zhang, Y.; Hao, X. Investigation of regioselectivity in the synthesis of spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindoles] by use of the Huisgen reaction. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 2445–2450.
54. Chen, G.; Yang, L.; Gao, S.; He, H.; Li, Sh.; Di, Y.; Chang, Y.; Lu, Y.; Hao, X. Spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindole] derivatives synthesized by novel regioselective 1,3-dipolar cycloadditions. *Mol. Diversity* **2012**, *16* (1), 151–156.
55. Karthikeyan, K.; Sivakumar, P. M.; Doble, M.; Perumal, P. T. Synthesis, antibacterial activity evaluation and QSAR studies of novel dispiropyrrrolidines. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3446–3452.
56. Subramanian, G.; Raghunathan, R.; Nethaji M. A facile entry into a new class of spiroheterocycles: synthesis of dispiro[oxindolechromanone/flavanone/tet-

- ralone]pyrroloisoquinoline ring systems. *Tetrahedron* **2002**, *58* (44), 9075-9079.
57. Shanmugam, P.; Viswambharan, B.; Madhavan, S. Synthesis of novel functionalized 3-spiropyrrrolizidine and 3-spiropyrrrolidine oxindoles from Baylis-Hillman adducts of isatin and heteroaldehydes with azomethine ylides via [3+2]-cycloaddition. *Org. Lett.* **2007**, *9* (21), 4095–4098.
58. Lakshmi, N. V.; Thirumurugan, P.; Perumal, P. T. An expedient approach for the synthesis of dispiropyrrrolidine bisoxindoles, spiropyrrrolidine oxindoles and spiroindane-1,3-diones through 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1064–1068.
59. Jain, A. K.; Bhati, D. S. Direct construction of novel dispiro heterocycles through 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5333–5337.
60. Jayashankaran, J.; Manian, D. R. S.; Raghunathan, R. A facile synthesis of novel dispiroheterocycles through solvent-free microwave-assisted [3+2] cycloaddition of azomethine ylides. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7303–7305.
61. Babu, S.; Raghunathan, R. Ultrasonic assisted-silica mediated [3+2] cycloaddition of azomethine ylides – a facile multicomponent one-pot synthesis of novel dispiroheterocycles. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6809–6813.
62. Jain, R.; Sharma, K.; Kumar, D. Ionic liquid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides: a facile and green synthesis of novel dispiro heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1993–1997.
63. Maheswari, S. U.; Balamurugan, K.; Perumal, S.; Yogeewari P.; Sriram, D. A facile 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to 2-arylidene-1,3-indanediones: Synthesis of dispiro-oxindolylpyrrolothiazoles and their antimycobacterial evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7278–7282.
64. Abdel-Aziz, S. El-Ahl. Three-component 1,3-dipolar cycloaddition reactions in synthesis of spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindoline] derivatives. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 324-329.

65. Girgis, A. S. Regioselective synthesis and stereochemical structure of anti-tumor active dispiro[3*H*-indole-3,2'-pyrrolidine-3',3''-piperidine]-2(1*H*),4''-diones. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1257–1264.
66. Hazra, A.; Paira, P.; Sahu, K. B.; Naskar, S.; Saha, P.; Paira, R.; Mondal, S.; Maity, A.; Luger, P.; Weber, M.; Mondal, N. B.; Banerjee, S. Chemistry of andrographolide: formation of novel di-spiropyrrolidino and di-spiropyrrolidino-oxindole adducts via one-pot three-component [3+2] azomethine ylide cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1585–1588.
67. Poornachandran, M.; Raghunathan, R. Synthesis of dispirooxindole-cycloalka[*d*]pyrimidino[2,3-*b*]-thiazole pyrrolidine/thiapyrrrolizidine ring systems. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11274–11281.
68. Murugan, R.; Anbazhagan, S.; Narayanan, S. S. Synthesis and in vivo anti-diabetic activity of novel dispiropyrrolidines through [3+2] cycloaddition reactions with thiazolidinedione and rhodanine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3272–3279.
69. Liu, H.; Zou, Y.; Hu, Y.; Shi, D. Q. An efficient one-pot synthesis of dispiropyrrolidine derivatives through 1,3-dipolar cycloaddition reactions under ultrasound irradiation. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 877–881.
70. Hu, Y.; Zou, Y.; Wu, H.; Shi, D. A facile and efficient ultrasound-assisted synthesis of novel dispiroheterocycles through 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 264–269.
71. Ghandi, M.; Taheri, A.; Abbasi, A. A facile synthesis of chromeno[3,4-*c*]spiro-pyrrolidine-oxindoles via 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6744–6748.
72. Rao, J. N. S.; Raghunathan, R. An expedient diastereoselective synthesis of pyrrolidinyl spirooxindoles fused to sugar lactone via [3+2] cycloaddition of azomethine ylides. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 854–858.
73. Lakshmi, N. V.; Thirumurugan, P.; Jayakumar, C.; Paramasivan, T. An easy access to novel spiro-fused pyrrolo benzo[*b*]thiophene 1,1-dioxide derivatives

- via 1,3-dipolar cycloaddition using benzo[*b*]thiophene 1,1-dioxide. *Synlett*. **2010**, *6*, 955-961.
74. Bharitkar, Y. P.; Kanhar, S.; Suneel, N.; Mondal, S. K.; Hazra, A.; Mondal, N. B. Chemistry of withaferin-A: chemo, regio, and stereoselective synthesis of novel spiro-pyrrolizidino-oxindole adducts of withaferin-A via one-pot three-component [3+2] azomethine ylide cycloaddition and their cytotoxicity evaluation. *Mol. Diversity* **2015**, *19*, 251-261.
75. Assmann, M.; Zea, Sven.; Kočck, M. Sventrin, a new bromopyrrole alkaloid from the caribbean sponge *Agelas sventres*. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1593-1595.
76. Su, S.; Rodriguez, R.; Baran, P. S. Scalable, stereocontrolled total syntheses of (±)-Axinellamines A and B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13922-13925.
77. Muñoz, J.; Moriou, C.; Gallard, J-F.; Marie, P. D.; Al-Mourabit, A. Donnazoles A and B from *Axinella donnani* sponge: very close derivatives from the postulated intermediate 'pre-axinellamine'. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5828-5832.
78. Hoffmann, H.; Lindel, T. Synthesis of the pyrrole-imidazole alkaloids. *Synthesis* **2003**, *12*, 1753-1783.
79. Lindel, T.; Hoffmann, H.; Hochgürtel, M.; Pawlik, J. R. Structure–activity relationship of inhibition of fish feeding by sponge-derived and synthetic pyrrole–imidazole alkaloids. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 1477-1496.
80. Turnbull, K. Five-membered ring systems with more than one N atom. *Prog. Heterocycl. Chem.* **1998**, *10*, 153-171.
81. Steenackers, H. P. L.; Ermolat'ev, D. S.; Weerdt, A. D.; Coster, D. D. Structure-activity relationship of 4(5)-aryl-2-amino-1*H*-imidazoles, N¹-substituted 2-aminoimidazoles and imidazo[1,2-*a*]pyrimidinium salts as inhibitors of biofilm formation by *Salmonella typhimurium* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 472-484.
82. Chiriano, G.; Sartini, A.; Mancini, F. A small chemical library of 2-aminoimidazole derivatives as BACE-1 inhibitors: structure-based design,

- synthesis, and biological evaluation. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2011**, *77*, 268-271.
83. Chiriano, G.; Simone, A. D.; Mancini, F. A small chemical library of 2-aminoimidazole derivatives as BACE-1 inhibitors: Structure-based design, Synthesis, and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 206-213.
84. Žula, A.; Kikelj, D.; Ilaš, J. Chemistry of 2-aminoimidazoles. *J. Heter. Chem.* **2016**, *53*, 345–355.
85. Wendt, M.; Kunzer, A.; Henry, R. Regiochemistry of addition of aminoheterocycles to α -cyanocinnamitriles: formation of aza-bridged bi- and tricycles. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6360-6363.
86. Antonini, I.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 5H-pyrrolo[1,2-c]imidazole and 5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole. *J. Heter. Chem.* **1976**, *13* (1), 111-112.
87. Timothy, F. G.; Jerry, L. A. C-7 functionalization of 6,7-dihydro[5H]pyrrolo[1,2-a]imidazoles: Activation via quaternization with MEMC. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6599-6602.
88. Galal, H. E.; Elghandour, A. H.; Hosny, A. A.; Hussein, A. M. Novel 2-thioxohydantoin ketene dithioacetals: versatile intermediates for synthesis of methylsulfanylimidazo-[4,5-c]pyrazoles and methylsulfanylpyrrolo-[1,2-c]imidazoles. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2245-2253.
89. Roberts, L. R.; Fish, P. V.; Storer, R. I.; Whitlock, G. A. 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazoles as potent and selective α 1A adrenoceptor partial agonists. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3113–3117.
90. Mirzaei, A. Three component syntheses of pyrroloimidazole derivatives in the presence of N-methyl imidazole, activated acetylenes and phenylsulfonylacetophenone. *J. Appl. Chem. Res.* **2015**, *9*, 27-31.
91. Marco, I. New serotonin 5-HT_{1A} receptor agonists with neuroprotective effect against ischemic cell damage. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7986-7999.
92. Valhondo, M. New serotonin 5-HT_{1A} receptor agonists endowed with anti-nociceptive activity *in vivo*. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7851-7855.

93. Mappes, C. J.; Pommer, E. H.; Rentzea, C.; Zeeh, B. *US Patent 4* **1980**, 198, 423.
94. Cseke, B. C.; Gerwick, G. D., Crouse, M. G.; Murdoch, S. B.; Green, D.; Heim, R. 2 α -Phosphohydantocidin: the *in vivo* adenylosuccinate synthetase inhibitor responsible for hydantocidin phytotoxicity. *Pest. Biochem. Physiol.* **1996**, *55*, 210-217.
95. Daboun, H. A. F. Activated nitriles in heterocyclic synthesis: novel syntheses of pyrrolo[1,2-*c*]imidazole and pyrano[2,3-*d*]imidazole derivatives. *Synthesis* **1982**, *6*, 502-504.
96. Cai, Q.; Jia, F-Ch.; Li, D-K.; Xu, C.; Ding, K-R.; Wu, A-X. Chemoselective synthesis of biheterocyclic skeletons tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole and tetrahydropyrrolo[1,2-*c*]thiazole derivatives via multicomponent self-sorting domino strategy. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6104-6111.
97. Abdelaziz, M. A.; Moharram, H. H.; Essawy, S. A.; Mohamed, A. A. Activated nitriles in heterocyclic synthesis: novel synthesis of pyrrolo[1,2-*c*]imidazole and pyrano[2,3-*d*]imidazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1990**, *48*, 269-273.
98. Kieć-Kononowicz, K.; Müller, C. E., P,ekala, E.; Karolak-Wojciechowska, J.; Handzlik, J.; Lazewska, D. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles, imidazo[2,1-*b*]imidazoles and pyrrolo[1,2-*c*]imidazoles. Synthesis, structure and evaluation of benzodiazepine receptor binding. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 243-253.
99. Rajarathinam, B.; Vasuki, G. Diastereoselective multicomponent reaction in water: synthesis of 2-azapyrrolizidine alkaloid analogues. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5204-5206.
100. Karamthulla, Sh.; Pal, S.; Khan, N. M.; Choudhury, L. H. Synthesis of novel spiro[indoline-3,7'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole]-6'-carbonitrile derivatives in water using aregioselective sequential three component reaction. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 15576-15581.

101. Shen, T.; Zhou, Y.; Che, F.; Yu, J.; Lin, Y.; Song, Q. A green, facile approach for the multicomponent synthesis of bioactive spiro[indoline-3,7'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole] derivatives. *J. Chem. Res.* **2015**, *39*, 115–119.
102. Rajarathinam, B.; Kumaravel, K.; Vasuki, G. “In Water”: organocatalyzed diastereoselective multicomponent reactions toward 2-azapyrrolizidine alkaloid scaffolds. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19* (7), 455–463.
103. Premachandra, I. D. U. A.; Scott, K. A.; Shen, Ch.; Wang, F.; Lane, S.; Liu, H.; Van Vranken, D. L. Potent synergy between spirocyclic pyrrolidinoindolinones and fluconazole against *Candida albicans*. *Chem. Med. Chem.* **2015**, *10*, 1672–1686.
104. Suymka, Ye. I.; Red'kin, R. G.; Shemchuk, L. A.; Hlebova, K. V., Filimonova, N. I. Synthesis and the antimicrobial activity of hexamethylene-N-maleinimidospiroindole-3,3'-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole derivatives. *Žurnal organičnoi ta farmacevtičnoi himii* **2017**, *15*, 56-62.
105. Yu, B.; Yu, De-Q.; Liu, H-M.. Spirooxindoles: Promising scaffolds for anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673-698.
106. Moradi, R.; Ziarani, G. M.; Lashgari, N. Recent applications of isatin in the synthesis of organic compounds. *Arkivoc* **2017**, *i*, 148-201.
107. Павловская, Т. Л.; Редькин, Р. Г.; Яременко, Ф. Г.; Шишкин, О. В.; Шишкина, С. В.; Мусатов, В.И.; Липсон, В.В. 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. *Химия гетероциклических соединений* **2013**, *6*, 945-960.
108. Павловська, Т. Л.; Редькін, Р. Г.; Липсон, В. В. Новые представители 3-спиропирролидиноксиндолов и их химические свойства. II Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященная 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова., Москва, 23-27 апреля, 2012 , с 258.
109. Lipson, V. V.; Pavlovska, T. L.; Redkin, R. G. Synthesis of novel spiropyrrolidines through multicomponent 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azo-

- methine ylides and their chemical properties. *Book of Abstracts, VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, Kharkiv, 12-16 November, 2012, Kharkiv : Ekskluziv Publ., 88.*
110. Павловська, Т. Л.; Редькін, Р. Г. Синтез и химические свойства 3-пирропирролидиноксиндоллов. X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 17-19 квітня, 2012, Харків, с. 90.
111. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112-122.
112. Faraji, L.; Arvinnezhad, H.; Alikami, N.; Jadidi, K. Synthesis of pyrrolizidine derivatives in ionic liquid [bmim] Br. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 472-474.
113. Павловская, Т. Л., Липсон, В. В.; Яременко, Ф. Г.; Мусатов, В. И. Амиды акриловой и метакриловой кислот – новые диполярофилы в реакциях [2+3] диполярного циклоприсоединения к 2-оксиндолазаметин-илидам. *Журнал органической химии* **2013**, *49* (11), 1728–1730.
114. Pavlovskaya, T. L.; Yaremenko, F. G.; Lipson, V. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Karpenko, A. S. The regioselective synthesis of spirooxindolopyrrolidines and pyrrolizidines via three-component reactions of acrylamides and aroylacrylic acids with isatins and α -amino acids. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 117–126.
115. Pavlovskaya, T. L.; Redkin, R. Gr.; Atamanuk, D. V.; Lipson, V. V. Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity. *Mol. Diversity* **2016**, *20*, 299-344.
116. Павловська, Т. Л.; Липсон, В. В. Домино-реакции изатинов, α -аминокислот и олефиновых диполярофилов в синтезе спирооксиндоллов. *Хімічні Каразінські читання – 2013: тези доп.* V Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 22-25 квітня, 2013, Харків, 2013, с. 199.
117. Pavlovska, T. L.; Lipson, V. V. Various acrylamides, acrylonitriles and aroylacrylic acids in reactions of [2+3]-dipolar cycloaddition to 2-oxindolazome-

- thine ylides. VIII International Conference in Chemistry Toulouse-Kyiv (ICKT-8), 1-3 June 2015, Toulouse, France, P. 284.
118. Павловська, Т. Л.; Ліпсон, В. В. Синтез спіроциклических піролідин- і піролізидиноксіндолів за методом 1,3-диполярного циклоприєднання азометин-ілідів і несиметричних диполярофілів. XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 11-13 травня, 2016, Харків, с 20.
119. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
120. Kendall, R. A.; Dunning, T. H., Jr.; Harrison, R. J. *J. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. Chem. Phys.* **1992**, 6796–6806.
121. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; et al. *Gaussian 09, Revision B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2010.
122. Weinhold, F. *In Encyclopedia of Computational Chemistry*; Schleyer, P. V. R.; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, P. A.; Kollman, J.; Schaefer, H. F., III; Schreiner, P. R., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 1998; pp 1792–1811.
123. Glendening, E. D., Badenhop, J. K., Reed, A. E., Carpenter, J. E., Bohmann, J. A., Morales, C. M., Weinhold, F. NBO 5.0. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, WI, 2001.
124. Pavlovska, T. L.; Lipson, V. V.; Shishkina, S. V., Musatov, V. I., Nichaenko, J. A., Dotsenko V. V. 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. *Chem. Het. Compounds.* **2017**, *53*, 460-467.

125. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. Reaction of 3-aryl-2-cyanoprop-2-ene-thioamides with bromonitromethane: a new method for the synthesis of functionalized 1,2,4-thiadiazoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 557-563.
126. Kia, Y.; Osman, H.; Kumar, R. S.; Murugaiyah, V.; Basiri, A.; Perumal, S.; Razak, I. A. A facile chemo-, regio- and stereoselective synthesis and cholinesterase inhibitory activity of spirooxindole-pyrrolizine-piperidine hybrids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2979–2983.
127. Pardasani, R. T.; Pardasani, P.; Chaturvedi, V.; Yadav, S. K.; Saxena, A.; Sharma, I. Theoretical and synthetic approach to novel spiroheterocycles derived from isatin derivatives and L-proline via 1,3-dipolar cycloaddition. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 36-41.
128. Haddad, S.; Boudriga, S.; Porzio, F.; Soldera, A.; Askri, M.; Knorr, M.; Rousselin, Y.; Kubicki, M. M.; Golz, C.; Strohmman, C. Regio- and stereoselective synthesis of spiropyrrolizidines and piperazines through azomethine ylide cycloaddition reaction. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9064-9075.
129. Barone, V.; Cossi, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *J. Phys. Chem. A.* **1998**, *102*, 1995.
130. Кагановский, А. С. Синтез, таутомерия и реакции дигидропроизводных имидазо[1,2-*a*]- и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина: Дис. . канд. хим. наук: 02.00.03, Харьков, 2000.
131. Світлична, Н. В. Синтез і хімічні перетворення оксопохідних імідазо-, піразоло-, 1,2,4-триазоло- та тетразолоазинів : Автореф. дис. . канд. хім. наук : 02.00.03, Харк. нац. ун-т ім. В.Н. Каразіна, Харків, 2013.
132. Andriushchenko, A. Yu.; Saraev, V. E.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Desenko, S. M., Chebanov, V.A. Unusual direction of three-component reactions involving 2-amino-4-arylimidazoles and carbonyl compounds leading to Knoevenagel-Michael adducts. *ARKIVOC* **2013**, *iii*, 61-80.

133. Vessally, E.; Soleimani-Amiri, S.; Hosseinian, A.; Edjlalid L.; Bekhradnia, A. New protocols to access imidazoles and their ring fused analogues: synthesis from N-propargylamines. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 7079-7091.
134. Павловська, Т. Л.; Ліпсон, В. В.; Поривай, Г. А.; Горобець, М. Ю.; Шишкін, О. В.; Шишкіна, С. В. Циклоконденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з ароматичними альдегідами, ізатинами та малонодінітрилом. XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю НАН України, 16-20 вересня, 2013, Чернівці, с 137.
135. Pavlovska, T. L.; Karnozhitska, T. M.; Shishkina, S. V.; Lipson, V. V. Synthesis of novel spirooxindoles through the three-component condensation of isatins, aminoazoles and CH-acids. *Book of Abstracts*, VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, Kharkiv, 9-13 November, 2015; 25.
136. Павловська, Т. Л.; Карножицька, Т. М.; Ліпсон, В. В. Трьохкомпонентні конденсації ізатинів, аміноазолів та СН-кислот в синтезі спірооксіндолів. XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня, 2016, Полтава, с 92.
137. Pavlovska, T. L.; Porivay, A. A.; Lipson, V. V. 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. IX International Conference in Chemistry Toulouse-Kyiv (ICKT-9), 4-9 June, 2017, Kyiv, p 102.
138. Da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. The chemistry of isatins: A review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273–324.
139. Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. Catalytic asymmetric synthesis of oxindoles bearing a tetrasubstituted stereocenter at the C-3 position. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381–1407.
140. Mohammadi, S.; Heiran, R.; Herrera, R.P.; Marqués-López, E. Isatin as a strategic motif for asymmetric catalysis. *Chem. Cat. Chem.* **2013**, *5*, 2131–2148.

141. Yao, W.; He, Ch.; Zhuo, J.; Xu, M.; Zhang, C.; Qian, D-Q.; Burns, D.; Metcalf, B. W. Lactam compounds and their use as pharmaceuticals. WO 2006053024 A2.
142. Wamil, M.; Seckl, J. R. Inhibition of 11 α -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a promising therapeutic target. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 504-520.
143. Ge, R.; Huang, Y.; Liang, G.; Li, X. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as promising therapeutic drugs for diabetes: status and development. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 412-422.
144. Thomas, M. P.; Potter, B. V. L. Crystal structure of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and their use in drug discovery. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 367-390.
145. Boström, J.; Greenwood, J. R.; Gottfries, J. Assessing the performance of OMEGA with respect to retrieving bioactive conformations. *J. Molec. Graph. Mod.* **2003**, *21*, 449-462.
146. Perola, E.; Charifson, P. S. Conformational analysis of drug-like molecules bound to proteins: an extensive study of ligand reorganization upon binding. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (10), 2499-2510.
147. Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1639-1662.
148. Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility [Электронный ресурс] *J. Comput. Chem.* 2009. <http://www.interscience.wiley.com>
149. Gasteiger, J.; Marsili, M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity. A rapid access to atomic charges. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3219-3228.
150. Michel, F. S. Python: A programming language for software integration and development. *J. Molec. Graphics Mod.* **1999**, *17*, 57-61.
151. Хельтье, Х.-Д.; Зиппль, В.; Роньян, Д.; Фолькерс, Г. *Молекулярное моделирование: теория и практика*; М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010; 318 с.

152. Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I. The 2nd generation force-field for the simulation of proteins, nucleic-acids and organic molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5179-5197.
153. Boyle, C. D.; Kowalski, T. J. 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents. *Expert Opin. Ther. Patents.* **2009**, *19* (6), 801-825.
154. Zhang, J.; Osslund, T. D.; Plant, M.H. Crystal structure of murine 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1: an important therapeutic target for diabetes. *Biochemistry* **2005**, *44*, 6948-6957.
155. Общая токсикология / под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. М.: Медицина, 2002; с. 479-482.
156. ГОСТ 12.1.007–76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: изменение № 1 ГОСТ 12.1.007–76 // Информ. указатель стандартов. – 1981. – № 12.
157. Inder, W. J.; Obeyesekere, V. R., Jang, C.; Saffery, R. Evidence for transcript-specific epigenetic regulation of glucocorticoid-stimulated skeletal muscle 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 activity in type 2 diabetes. *Clin. Epigenetics.* **2012**, *4*, 24.
158. Jurgoński, A.; Juśkiewicz, J.; Zduńczyk, Z. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients* **2014**, *6* (2), 616-626.
159. Западнюк, И. П.; Западнюк, В. И.; Захария, Е. А. Лабораторные животные; К.: Вища школа, 1983; 383 с.
160. Reaven, G. Insulin resistance, hypertension, and coronary heart disease. *J. Clin. Hypertens.* **2003**, *5*, 269-274.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ
НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Павловская, Т. Л.; Редькин, Р. Г.; Яременко, Ф. Г.; Шишкин, О. В.; Шишкина, С. В.; Мусатов, В.И.; Липсон, В.В. Синтез и химические свойства новых производных 3a',6a'-дигидро-2'H-спиро[индол-3,1'-пирроло[3,4-c]пиррол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-триона. *Химия гетероциклических соединений* **2013**, 6, 945-960. Здобувачкою здійснено синтез цільових сполук та вивчено їх хімічні перетворення у реакціях з електрофільними реагентами, підготовлено статтю до друку.
2. Павловская, Т. Л., Липсон, В. В.; Яременко, Ф. Г.; Мусатов, В. И. Амиды акриловой и метакриловой кислот – новые диполярофилы в реакциях [2+3] диполярного циклоприсоединения к 2-оксіндолазометин-илидам. *Журнал органической химии* **2013**, 49 (11), 1728–1730. Здобувачкою здійснено синтез сполук, спектральними методами доведено їх будову і підготовлено статтю до друку.
3. Pavlovskaya, T. L.; Yaremenko, F. G.; Lipson, V. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Karpenko, A. S. The regioselective synthesis of spirooxindolopyrrolidines and pyrrolizidines via three-component reactions of acrylamides and aroylacrylic acids with isatins and α -amino acids. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 117–126. Здобувачкою здійснено синтез сполук і підготовлено статтю до друку.
4. Pavlovskaya, T. L.; Redkin, R. Gr.; Atamanuk, D. V.; Lipson, V. V. Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity. *Mol. Diversity* **2016**, 20, 299-344. Здобувачкою проведено збір і систематизацію літературних відомостей щодо реакцій 1,3-циклоприсоединення диполярофілів до 2-оксіндолазометин-ілідів і підготовлено огляд до друку.
5. Pavlovska, T. L.; Lipson, V.V.; Shishkina, S. V., Musatov, V. I., Nichaenko, J. A., Dotsenko V. V. 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. *Chem. Het. Compounds*. **2017**, *53*, 460-467. *Здобувачкою здійснено синтез сполук, спектральними методами доведено їх будову і підготовлено статтю до друку*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

6. Павловська, Т. Л.; Редькін, Р. Г.; Ліпсон, В. В. Новые представители 3-спиропирролидиноксиндолов и их химические свойства. II Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященная 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова., Москва, 23-27 апреля, 2012; с 258. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
7. Lipson, V. V.; Pavlovska, T. L.; Redkin, R. G. Synthesis of novel spiropyrrolidines through multicomponent 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides and their chemical properties. *Book of Abstracts*, VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, Kharkiv, 12-16 November, 2012; 88. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
8. Павловська, Т. Л.; Редькін, Р. Г. Синтез и химические свойства 3-пиропирролидиноксиндолов. X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, Харків, 17-19 квітня, 2012; с 90. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
9. Павловська, Т. Л.; Ліпсон, В. В.; Поривай, Г. А.; Горобець, М. Ю.; Шишкін, О. В.; Шишкіна, С. В. Циклоконденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з ароматичними альдегідами, ізатинами та малонодінітрилом. XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю НАН України, Чернівці, 16-20 вересня, 2013; с 137. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
10. Павловська, Т. Л.; Ліпсон, В. В. Домино-реакции изатинов, α -аминокислот и олефиновых диполярофилов в синтезе спирооксиндолов. Хімічні Каразінські читання – 2013: тези доп. V Всеукраїнська наукова конференція студентів та

аспірантів, Харків, 22-25 квітня, 2013; с 199. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

11. Pavlovska, T. L.; Lipson, V. V. Various acrylamides, acrylonitriles and aroyl-acrylic acids in reactions of [2+3]-dipolar cycloaddition to 2-oxindolazomethine ylides. VIII International Conference in Chemistry Toulouse-Kyiv (ICKT-8), Toulouse, France, 1-3 June 2015; 284. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

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

13. Павловська, Т. Л.; Ліпсон, В. В. Синтез спіроциклічних піролідин- і піролізидиноксіндолів за методом 1,3-диполярного циклоприєднання азометин-ілідів і несиметричних диполярофілів. XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, Харків, 11-13 травня, 2016; 20. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

14. Павловська, Т. Л.; Карножицька, Т. М.; Ліпсон, В. В. Трьохкомпонентні конденсації ізатинів, аміноазолів та СН-кислот в синтезі спірооксіндолів. XXIV Українська конференція з органічної хімії, Полтава, 19-23 вересня, 2016; 92. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

15. Pavlovska, T. L.; Porivay, A. A.; Lipson, V. V. 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. IX International Conference in Chemistry Toulouse-Kyiv (ICKT-9), Kyiv, 4-9 June, 2017; 102. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

Додаток 2

Таблиця 5.2

Цукрознижуюча активність похідних спірооксіндолів 5, 12, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), n=5

Шифр сполуки	Базальна глікемія, ммоль/л	Рівень глікемії після введення сполуки через . . . , год							
		2		4		6		8	
		Глікемія, ммоль/л	% зниження	Глікемія, ммоль/л	% зниження	Глікемія, ммоль/л	% зниження	Глікемія, ммоль/л	% зниження
12c	4,55±0,10	4,40±0,08 ¹	2,99±2,24 ²	4,65±0,18	-2,54±4,32 ^{1,2}	4,60±0,11	-1,37±3,91 ²	4,82±0,20 ²	-6,18±4,59 ²
12g	4,50±0,16	4,73±0,18 ²	-5,25±3,10 ²	4,35±0,14 ²	3,06±2,90 ²	4,39±0,12 ²	2,26±2,67 ²	4,86±0,09 ²	2,33±2,77 ²
5b	4,22±0,24	4,36±0,12 ²	-3,99±3,92 ²	4,41±0,19 ²	-5,26±4,66 ²	4,28±0,10 ²	-2,29±3,77 ²	4,48±0,21 ²	-7,44±8,09 ²
5c	4,57±0,19	4,55±0,22 ¹	-0,19±5,89 ²	4,21±0,19	7,93±1,90 ^{1,2}	4,28±0,18	6,32±1,26 ²	4,15±0,11 ²	9,07±1,74 ²
Глібенкламід	4,65±0,17	2,80±0,07 ¹	39,45±2,71 ¹	2,92±0,10 ¹	36,93±2,39 ¹	2,77±0,13 ¹	40,26±2,60 ¹	2,71±0,07	41,62±1,30 ¹
Інтактний контроль	4,50±0,23	4,48±0,20 ²	0,29±1,02 ²	4,47±0,26 ²	0,65±1,75 ²	4,37±0,23 ²	2,94±1,04 ²	4,33±0,20 ²	3,75±0,82 ²

Таблиця 5.3

Цукрознижуюча активність спірооксіндолів 5, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), n=5

Шифр сполуки	Базальна глікемія, ммоль/л	Рівень глікемії після введення сполуки через . . . , год							
		2		4		6		8	
		Глікемія, ммоль/л	% зниження	Глікемія, ммоль/л	% зниження	Глікемія, ммоль/л	% зниження	Глікемія, ммоль/л	% зниження
5d	4,53±0,19	3,93±0,22 ²	13,33±2,83 ²	3,91±0,17 ^{1,2}	13,67±2,21 ^{1,2}	3,91±0,15 ²	13,61±2,83 ²	4,06±0,29 ²	10,36±5,43 ²
5e	4,42±0,21	4,53±0,23 ²	-2,47±3,05 ²	4,46±0,24 ²	-0,95±2,92 ²	4,49±0,22 ²	-1,74±2,73 ²	4,60±0,26 ²	-4,06±2,68 ²
5s	4,30±0,06	4,10±0,12 ¹	4,62±2,78 ²	4,32±0,15	-0,48±3,63 ²	4,35±0,09	-1,43±2,86 ²	4,42±0,08 ²	-3,01±2,34 ²
Глібенкламід	4,29±0,11	2,77±0,25 ¹	35,63±5,16 ¹	2,46±0,16 ¹	42,91±2,75 ¹	2,58±0,16 ¹	40,08±2,41 ¹	2,52±0,10	41,45±1,59 ¹
Інтактний контроль	4,50±0,24	4,49±0,10 ²	-0,70±4,26 ²	4,37±0,12 ²	2,18±3,43 ²	4,37±0,13 ²	2,27±2,99 ²	4,29±0,22 ²	4,31±3,31 ²

¹ Відхилення значуще відносно показників групи «інтактний контроль» (P<0,05);² Відхилення значуще відносно показників групи, яка отримувала глібенкламід (P<0,05)

