

# ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ ИЗАТИНОВ НА НАПРАВЛЕНИЕ ИХ РЕАКЦИИ С НЕКОТОРЫМИ АММОНИЕВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ АЦЕТОГИДРАЗИДА

© 2020 г. А. В. Богданов\*, А. Д. Волошина, А. С. Сапунова, Н. В. Кулик, В. Ф. Миронов

Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр  
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия  
\*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступило в Редакцию 8 апреля 2020 г.

После доработки 8 апреля 2020 г.

Принято к печати 18 апреля 2020 г.

Реакция 1-ацилизатинов с реагентом Жирара Т протекает с отщеплением ацильного заместителя и образованием изатин-3-гидразона с четвертичным атомом азота в боковой цепи. 1-(Аминометил)изатины в зависимости от строения заместителя в положении 1 взаимодействуют с реагентом Жирара Т с образованием гидразонов либо с отщеплением аминокетильного заместителя, либо с его сохранением. Производные изатина, не содержащие заместителей в ароматическом фрагменте, проявляют умеренную активность в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* 209p и *B. cereus* 8035. Установлена низкая гемотоксичность полученных соединений.

**Ключевые слова:** изатин, гидразоны, гетероциклы, антимикробная активность, аммониевые соли

**DOI:** 10.31857/S0044460X20090024

Изатин (1*H*-индол-2,3-дион) и его производные имеют плоскую циклическую структуру и высокую степень сопряжения. Они находят широкое применение в конструировании органических функциональных материалов различного назначения [1–6]. Изатин легко подвергается глубокой модификации, его производные относятся к классу привилегированных гетероциклических структур [7, 8], на основе которых конструируют биологически активные вещества достаточно широкого спектра действия, в связи с чем наибольшее число публикаций по синтезу и исследованию свойств изатина и его производных относится к области фармацевтической химии [9–12]. Производные изатина обладают высокой противовирусной, противогрибковой, антибактериальной, антипролиферативной, противоопухолевой, противовоспалительной, антидиабетической, антигипертензивной и противосудорожной активностью (схема 1) [13–21].

С учетом многочисленных данных по синтезу и исследованию биологической активности оснований Манниха, полученных из изатина [10, 22–24], нами предпринята попытка функционализации ряда 1-(аминометил)изатинов ацетилгидразидами с четвертичным азотом в положении 2.

На первом этапе во взаимодействие с изатинами 1–4 был введен реагент Жирара Т 5. Реакцию проводили при нагревании в этаноле в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты (схема 2). Анализ ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и масс-спектров продукта реакции 9 указал на отсутствие аминокетильного заместителя в положении 1 гетероцикла. В масс-спектре соединения 9 присутствовал пик катиона с массой 261. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения 9 полностью совпадали с описанными ранее [25–27]. Из продуктов реакций изатинов 3, 4 с реагентом 5 в чистом виде были выделены 2-(пиперазин-1-ил)пиримидин и ципрофлоксацин соответственно. Аналогичным образом

Схема 1.

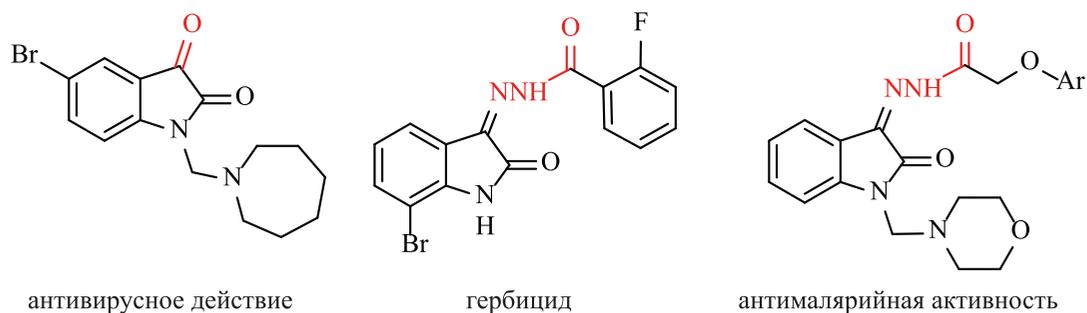
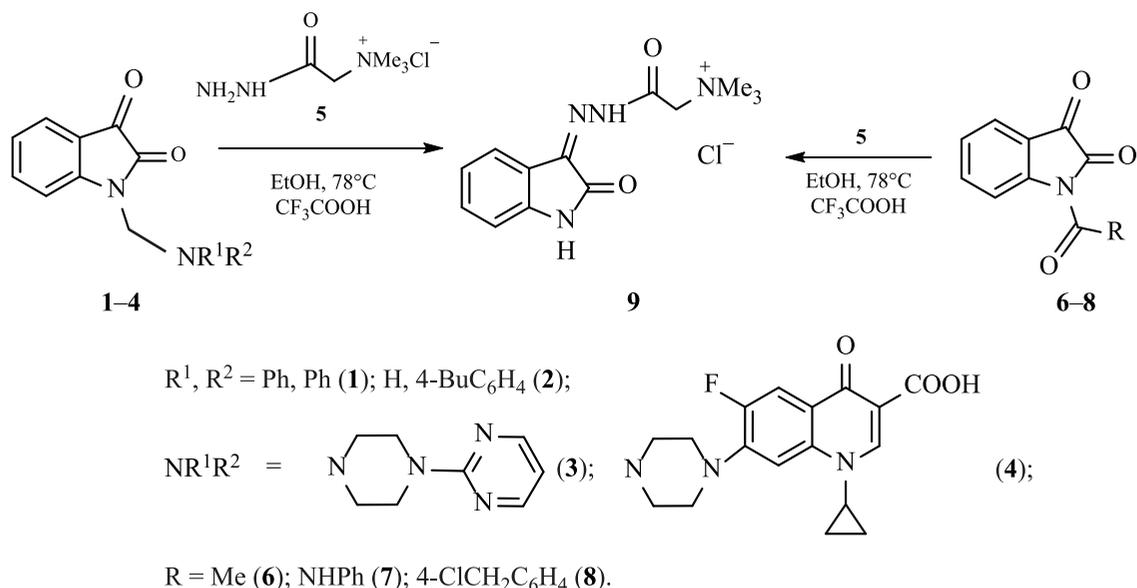


Схема 2.



с реагентом **5** взаимодействуют 1-ацилизатины **6–8**. При этом циклическая структура изатина сохраняется в отличие от ранее описанных реакций аминов и гидразидов с 1-ацилизатинами, протекающих с раскрытием диоксиндольного цикла [28].

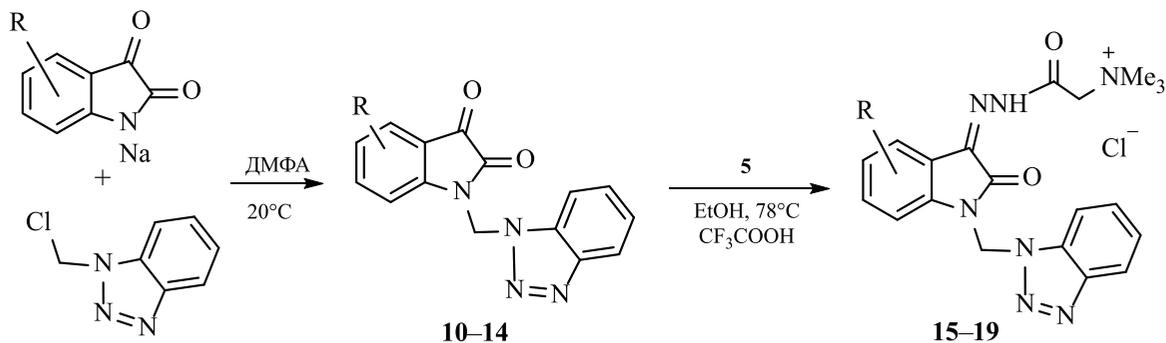
В отличие от соединений **1–4** и **6–8** производное изатина **10** с бензотриазольным фрагментом взаимодействует с реагентом Жирара Т в аналогичных условиях [27] с сохранением заместителя в положении 1 и образованием с высоким выходом гидразона **15**. Сохранение в структуре продукта реакции 1-ариламинометильного заместителя подтверждается наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  восьми сигналов в слабом поле, соответствующими ароматическим протонам индольного и триазольного фрагментов, а также синглетом протонов метиленового спейсера при 6.61 м. д. Метиленовые и метильные протоны гидразонного фрагмента в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  проявляются в виде синглетов при 4.82 и 3.29 м. д. соответственно. В масс-спектре соединения **15**

присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  392, соответствующий массе катиона соли **15**.

С целью получения водорастворимых ацилгидразонов изатина, обладающих выраженной антимикробной активностью [29–35], нами был получен ряд бензотриазольных производных изатина **11–14** с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в бензофрагменте изатина алкилированием натриевых солей замещенных изатинов 1-(хлорметил)бензотриазолом. На основе соединений **11–14** с высокими выходами были получены водорастворимые гидразоны **15–19** с триметиламиниевой группой в ацильном остатке гидразона (схема 3).

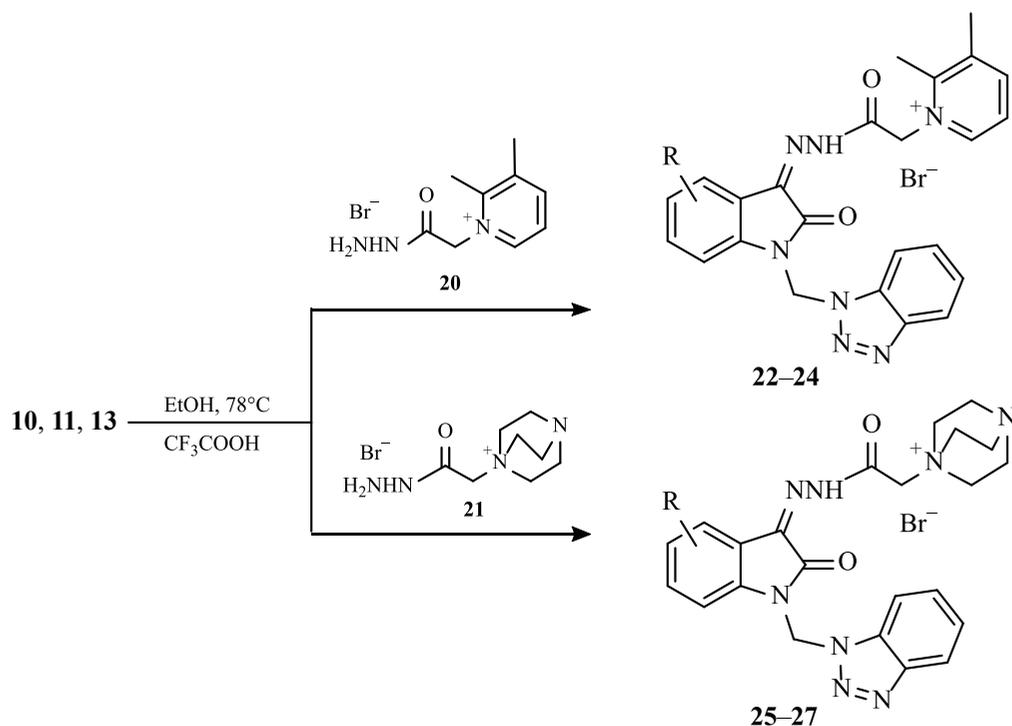
Полученные нами ранее результаты указывают на влияние строения катионного центра и заместителей в ароматическом фрагменте на селективность и уровень антимикробной активности  $N'$ -(изатин-3-илиден)ацилгидразидов с четвер-

Схема 3.



R = H (10, 15); 5-Me (11, 16); 5-Et (12, 17); 5-F (13, 18); 6-Br (14, 19).

Схема 4.

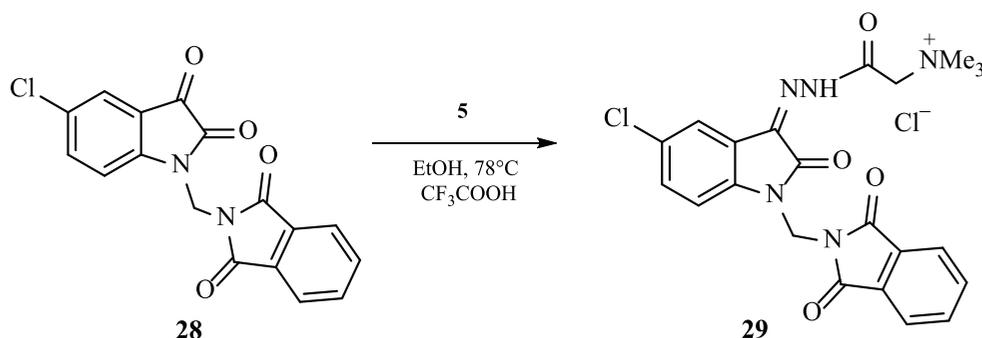


тичным атомом азота в ацильной группе [33–35]. Принимая это во внимание, мы синтезировали ацилгидразоны **22–27** с фрагментами 2,3-диметилпиридиния **20** или монокватернизированного ди-азабидциклооктана **21** (схема 4).

В продолжение исследования влияния строения аминотильного заместителя в положении 1 изатина на направление реакции во взаимодействии с реагентом Жирара Т **5** был введен изатин **28**, замещенный 1,3-диоксоизоиндолилметильным фрагментом в положении 1 (схема 5).

Сохранение изоиндольного заместителя в структуре полученного гидразона **29** доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , состав – данными масс-спектрометрии и элементного анализа. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **29** в области слабого поля, кроме трех сигналов ароматических протонов 2-оксоиндол-3-илиденовой группы, присутствует сложный мультиплет в области 7.87–7.91 м. д. с интегральной интенсивностью 4H, соответствующий резонансу протонов 1,3-диоксоизоиндольного фрагмента. Протоны метиленовой связки между гетероциклами проявляются в виде синглета при

Схема 5.



5.60 м. д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в области слабого поля присутствуют три сигнала при 159.79, 161.98 и 166.97 м. д., относящиеся к атомам углерода карбонильных групп. Последний сигнал имеет высокую интенсивность, что позволяет приписать его карбонильным группам изоиндола. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ -{dept} проявляются 5 сигналов протонированных ароматических атомов углерода, два сигнала двух метиленовых атомов углерода и один интенсивный сигнал метильных атомов углерода при 53.51 м. д.

Производные изатина **10–14** и ацилгидразоны на их основе были исследованы на антимикробную (бактериостатическую, фунгистатическую, бактерицидную и фунгицидную) активность *in vitro* в диапазоне концентраций 500–0.97 мкг/мл (табл. 1). Из всего ряда новых соединений умеренную активность в отношении *S. aureus* 209p и *B. cereus* 8035 проявили производное изатина **10** и гидразон на его основе **15**, не содержащие заместителя в ароматическом фрагменте изатина. По бактериостатическому действию соединение **10** превосходит контроль в отношении *S. aureus* 209p в 2 раза, а в отношении *B. cereus* 8035 находится на его уровне. Оценка гемолитического действия

соединений **22–27** в отношении эритроцитов крови человека в диапазоне концентраций 125–3.9 мкг/мл показала, что исследуемые соединения не обладают высокой гемолитической активностью в концентрациях  $\leq 62.5$  мкг/мл, при которых вызываемый ими гемолиз не превышает 2% (табл. 2). Токсическое действие соединений **22–27** в отношении эритроцитов крови человека на 2–3 порядка ниже, чем у Грамицидина С. Поэтому имеются хорошие перспективы исследования новых соединений на предмет проявления ими противоопухолевых, противотуберкулезных и других видов активности, поскольку многие производные бензотриазола обладают широким спектром биологической активности [36, 37].

Таким образом, реакция 1-ацелизатинов с реагентом Жирара Т протекает с сохранением пятичленного цикла и с отщеплением ацильного заместителя. Взаимодействие 1-(аминометил)изатинов с 2-(триметиламиний)замещенными ацетогидразидами может протекать по двум направлениям. Если аминотильный заместитель представляет собой насыщенный цикл или является ациклическим, реакция протекает аналогично 1-ацелизатином; если же атом азота аминотиль-

Таблица 1. Антимикробная активность соединений **10** и **15**<sup>a</sup>

Соединение	МИС, мкг/мл						
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. niger</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>C. albicans</i>
<b>10</b>	31.3	62.5	>500	>500	>500	>500	<b>125</b>
<b>15</b>	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500
Хлорамфеникол	62.5	62.5	125	–	–	–	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	3.9	3.9
Бактерицидная и фунгицидная активность							
<b>10</b>	31.3	250	>500	>500	>500	>500	>500
<b>15</b>	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500

<sup>a</sup> Соединения **11–14**, **16–19**, **22–27**, **29** не проявили активности.

**Таблица 2.** Гемолитическое действие соединений **22–27** ( $c = 125\text{--}3.9$  мкг/л)

Соединение	Гемолиз, %					
	125 ± 10	62.5 ± 5.3	31.3 ± 2.7	15.6 ± 1.2	7.8 ± 0.6	3.9 ± 0.3
<b>22</b>	0.3 ± 0.03	0	0	0	0	0
<b>23</b>	0.5 ± 0.04	0	0	0	0	0
<b>24</b>	0	0	0	0	0	0
<b>25</b>	0	0	0	0	0	0
<b>26</b>	1.9 ± 0.2	0.9 ± 0.05	0.1 ± 0.01	0.3 ± 0.02	0	0
<b>27</b>	0.9 ± 0.06	0.7 ± 0.07	0	0	0	0
Грамицидин С	100.0 ± 9.2	99.2 ± 7.8	98.2 ± 8.4	24.2 ± 2.2	1.5 ± 0.1	0.50 ± 0.03

ного заместителя входит в сопряженный цикл, то отщепления не происходит. Полученные соединения имеют низкую гемолитическую активность и перспективны для исследования на различные виды биологической активности.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vector-22 для суспензий веществ между пластинами KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400 и 100.6 МГц соответственно) и Bruker Avance-600 (600 и 150.9 МГц соответственно). Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя. Температуры плавления измеряли на приборе SMP10 Stuart, элементный анализ проводили с использованием анализатора CHNS-3.

Гидразиды **20**, **21** [38] и производные изатина **1–4**, **7** [39–41] получены по описанным ранее методикам.

**1-[4-(Хлорметил)бензоил]-1H-индол-2,3-дион (8).** К раствору 1.47 г (10 ммоль) изатина в 20 мл ДМФА при перемешивании при комнатной температуре добавляли 0.42 г гидрида натрия (10 ммоль, 60%-ная суспензия в минеральном масле). Через 30 мин в реакционную массу при охлаждении водяной баней со льдом медленно прибавляли 1.89 г (10 ммоль) 4-(хлорметил)бензоилхлорида. Полученный раствор перемешивали 1 ч при 25°C, затем выливали в смесь 50 г льда и 50 мл воды. После самопроизвольного нагревания раствора до 25°C желтый осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (18 мм рт. ст.). Выход 2.48 г (83%), т. пл. 159°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2910 (C–H), 1716 (C=O), 1618 (C=C), 1529, 1455, 1347, 1291, 1155, 1023, 888, 839. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.

( $J$ , Гц): 7.86–7.84 м (1H, H<sup>4</sup>), 7.83–7.67 м (4H, H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>, H<sup>11</sup>), 7.54 д (2H, H<sup>12</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.39 д. д. д (1H, H<sup>12</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ ), 4.66 с ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 300 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.90; Н 3.15; Cl 11.60; N 4.48.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: С 64.12; Н 3.36; Cl 11.83; N 4.67.

**N,N,N-Триметил-2-оксо-2-[2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)гидразинил]этан-1-аминия хлорид (9).** К смеси производного 1-(аминометил)изатина **1–4** или 1-ацилизатина **6–8** (5 ммоль) и реагента Жирара **Т 5** (5 ммоль) в 7 мл абсолютного этанола добавляли 3 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную массу нагревали при кипении растворителя 2 ч. После самопроизвольного охлаждения раствора до комнатной температуры осадок соединения **9** отфильтровывали, промывали абсолютным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (12 мм рт. ст.). Выход 93%, желтый порошок, т. пл. 183°C (т. пл. 185°C [25–27]). Все физико-химические характеристики (спектры MALDI, ИК и ЯМР) полностью совпадали с описанными ранее.

**Общая методика синтеза производных изатина 10–14.** К раствору изатина или его 5-замещенного производного (10 ммоль) в 20 мл ДМФА при перемешивании при 10°C добавляли 0.42 г (10 ммоль, 60%-ная суспензия в минеральном масле) гидрида натрия. Через 30 мин к реакционной массе при 25°C добавляли 1.68 г (10 ммоль) 1-(хлорметил)-1H-бензо[*d*][1,2,3]триазола. Полученный раствор перемешивали при 25°C 1 ч, затем выливали в смесь 50 г льда и 50 мл воды. После самопроизвольного нагревания раствора до 25°C осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (18 мм рт. ст.).

**1-[(1H-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)метил]-1H-индол-2,3-дион (10).** Выход 2.34 г (84%),

оранжевый порошок, т. пл. 188°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2998 (C–H), 2824 (C–H), 1747 (C=O), 1614 (C=C), 1470, 1358, 1343, 1305, 1278, 1210, 1158, 1095, 768, 749. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.03 уш. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.86 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.66–7.62 м (2H,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^6$ ), 7.60 уш. д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 7.53 д. д. д (1H,  $\text{H}^{12}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ ), 7.39 д. д. д (1H,  $\text{H}^{11}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ ), 7.16 д. д. д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 6.54 с (2H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д. ( $J$ , Гц) (в скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ): 181.45 д (с) ( $\text{C}^3$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 3.3$ ), 157.96 т (с) ( $\text{C}^2$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 2.9$ ), 148.65 м (с) ( $\text{C}^{7\text{a}}$ ), 146.10 д. д (с) ( $\text{C}^{14}$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 10.0$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 9.6$ ), 138.91 д. д. д (с) ( $\text{C}^6$ ,  $^1J_{\text{HC}} = 162.7$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 7.8$ ,  $^2J_{\text{HC}} = 1.9$ ), 132.04 м (с) ( $\text{C}^9$ ), 128.68 д. д. д (с) ( $\text{C}^{11}$ ,  $^1J_{\text{HC}} = 161.8$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 8.0$ ,  $^2J_{\text{HC}} = 1.4$ ), 125.65 д. д (с) ( $\text{C}^4$ ,  $^1J_{\text{HC}} = 166.1$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 7.5$ ), 124.90 д. м (с) ( $\text{C}^{12}$ ,  $^1J_{\text{HC}} = 164.0$ ), 124.80 д. д (с) ( $\text{C}^5$ ,  $^1J_{\text{HC}} = 162.4$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 7.8$ ), 120.01 д. д (с) ( $\text{C}^7$ ,  $^1J_{\text{HC}} = 166.1$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 8.1$ ), 117.51 д. д (с) ( $\text{C}^{3\text{a}}$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 8.3$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 7.4$ ), 111.79 уш. д. д (с) ( $\text{C}^{13}$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 7.9$ , наложение с компонентой сигнала  $\text{C}^{10}$ ), 110.09 д. д. д (с) ( $\text{C}^{10}$ ,  $^1J_{\text{HC}} = 168.3$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 8.3$ ,  $^2J_{\text{HC}} = 1.4$ ), 50.87 т (с) ( $\text{C}^8$ ,  $^1J_{\text{HC}} = 155.6$ ). Найдено, %: C 64.74; H 3.62; N 20.13.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 64.60; H 3.51; N 20.02.

**1-[(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)метил]-5-метил-1H-индол-2,3-дион (11).** Выход 2.71 г (93%), оранжевый порошок, т. пл. 185°C. ИК спектр (KBr),  $\text{см}^{-1}$ : 3012 (C–H), 2924 (C–H), 1742 (C=O), 1726 (C=O), 1622 (C=C), 1492, 1334, 1206 (N=N), 1131, 1060, 749. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.04 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.86 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.54 т (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ), 7.49 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ ), 7.44–7.39 м (3H), 6.53 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$ : 332 [ $M + K$ ] $^+$ . Найдено, %: C 65.60; H 4.02; N 19.01.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 65.75; H 4.14; N 19.17.

**1-[(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)метил]-5-этил-1H-индол-2,3-дион (12).** Выход 2.72 г (89%), оранжевый порошок, т. пл. 154°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2964 (C–H), 2931 (C–H), 1743 (C=O), 1620 (C=C), 1489, 1358, 1346, 1206, 745. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.05 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.87 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.56–7.51 м (2H), 7.47–7.38 м (3H), 6.53 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.60 к (2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.18 т (3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 307 [ $M + H$ ] $^+$ . Найдено, %:

C 66.51; H 4.49; N 18.03.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 66.66; H 4.61; N 18.29.

**1-[(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)метил]-5-фтор-1H-индол-2,3-дион (13).** Выход 2.81 г (95%), т. пл. 132°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3061 (C–H), 2931 (C–H), 1755 (C=O), 1625 (C=C), 1487, 1335, 1269, 1199, 821, 737. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.05 уш. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.85 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.64 д. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $^4J_{\text{FH}} = 3.6$ ), 7.85 уш. д. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ), 7.39–7.43 м (1H), 7.38 д. д. д (1H,  $^3J_{\text{FH}} = 8.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ ), 7.32 д. д (1H,  $^3J_{\text{FH}} = 6.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ ), 6.54 с (2H,  $\text{CH}_2$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 297 [ $M + H$ ] $^+$ . Найдено, %: C 60.61; H 2.90; N 18.83.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 60.81; H 3.06; N 18.91.

**1-[(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)метил]-6-бром-1H-индол-2,3-дион (14).** Выход 3.21 г (90%), оранжевый порошок, т. пл. 204°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3078 (C–H), 2925 (C–H), 1763 (C=O), 1740 (C=O), 1606 (C=C), 1431, 1353, 1193, 1060, 753. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.98 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 7.91 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.84 д (1H,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ ), 7.54 уш. д. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.44 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ), 7.32 д. д. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ ), 7.17 д. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ ), 6.62 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ). Найдено, %: C 50.29; H 2.41; Br 22.20; N 15.58.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 50.44; H 2.54; Br 22.37; N 15.69.

**1-[(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]-5-хлор-1H-индол-2,3-дион (28).** К раствору 1.5 г (8.3 ммоль) 5-хлоризатина в 20 мл ДМФА при перемешивании при комнатной температуре добавляли 0.33 г гидроксида натрия (13.8 ммоль, 60%-ная суспензия в минеральном масле). Через 30 мин к реакционной массе добавляли 1.89 г (8.3 ммоль) 2-(бромметил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (2-бромметилфталимида). Полученный раствор перемешивали 8 ч при 25°C, затем выливали в смесь 50 г льда и 50 мл воды. После самопроизвольного нагревания раствора до 25°C оранжевый осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (18 мм рт. ст.). Выход 2.73 г (97%), т. пл. 210°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2997 (C–H), 1765 (C=O), 1719 (C=O), 1697 (C=O), 1608 (C=C), 1481, 1437, 1315, 1300, 1151, 1101, 735. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.92–7.85 м (4H), 7.79 д. д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ ), 7.54 д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ ), 6.92 д

( $H^7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 5.52 с (2H, NCH<sub>2</sub>). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 341 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.78; Н 2.47; Cl 10.29; N 8.03. C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 59.93; Н 2.66; Cl 10.41; N 8.22.

**Общая методика синтеза гидразонов 15–19, 22–27, 29.** К смеси производного изатина 10–14, 28 (5 ммоль) и соответствующего гидразида (5 ммоль) в 7 мл абсолютного этанола добавляли 3 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную массу нагревали при кипении растворителя 2 ч. После самопроизвольного охлаждения раствора до комнатной температуры осадок отфильтровывали, промывали абсолютным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (12 мм рт. ст.).

**2-{2-[1-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-илметил)-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден]гидразинил}-*N,N,N*-триметил-2-оксоэтан-1-аминия хлорид (15).** Выход 92%, желтый порошок, т. пл. 228°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3430, 3017, 1693, 1612, 1452, 1404, 1354, 1281, 1227, 1209, 1167, 1136, 756. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O–DMCO-*d*<sub>6</sub>, 1:1),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.94 д (1H, H<sup>13</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.90 д (1H, H<sup>4</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.57 д. д (1H, H<sup>5</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ), 7.53 д (1H, H<sup>7</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ), 7.46–7.43 м (2H, H<sup>10</sup>, H<sup>12</sup>), 7.39 д. д (1H, H<sup>6</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 7.13–7.09 м (1H, H<sup>11</sup>), 6.61 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4.82 уш. с (2H, C(O)CH<sub>2</sub>), 3.29 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O–DMCO-*d*<sub>6</sub>, 1:1),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 167.05 м (с) (C=O), 161.21 м (с) (C=O), 145.79 д. д (с) (C<sup>14</sup>,  $^3J_{\text{HC}} = 9.9$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 9.9$ ), 142.30 м (с) (C<sup>7a</sup>), 135.20 м (с) (C<sup>9</sup>), 133.26 уш. д (с) (C<sup>4</sup>,  $^1J_{\text{HC}} = 164.9$ ), 133.09 м (с) (C<sup>3</sup>), 129.59 д. д (с) (C<sup>11</sup>,  $^1J_{\text{HC}} = 163.5$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 8.0$ ), 126.10 д. д (с) (C<sup>12</sup>,  $^1J_{\text{HC}} = 164.8$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 7.1$ ), 125.27 д. д (с) (C<sup>6</sup>,  $^1J_{\text{HC}} = 161.7$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 4.5$ ), 122.44 уш. д (с) (C<sup>5</sup>,  $^1J_{\text{HC}} = 164.2$ ), 120.01 м (с) (C<sup>3a</sup>), 119.61 д. д (с) (C<sup>7</sup>,  $^1J_{\text{HC}} = 166.7$ ,  $^3J_{\text{HC}} = 7.9$ ), 111.57 д. м (с) (C<sup>13</sup>, наложение на компоненты сигнала C<sup>10</sup>), 110.09 д. м (с) (C<sup>10</sup>, наложение на компоненты сигнала C<sup>13</sup>), 63.02 уш. т (с) (N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{HC}} = 147.8$ ), 54.91 к (с) (NCH<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{HC}} = 145.1$ ), 51.18 т (с) (NCH<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{HC}} = 157.6$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 392 [ $M - \text{Cl}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 56.14; Н 5.18; Cl 8.29; N 22.91. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55.98; Н 5.07; Cl 8.18; N 22.81.

**2-{2-[1-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-илметил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден]гидразинил}-*N,N,N*-триметил-2-оксоэтан-1-аминия хлорид (16).** Выход 92%, желтый

порошок, т. пл. 245–247°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3421 (N–H), 3015 (C–H), 2945 (C–H), 1720 (C=O), 1693 (C=O), 1621 (C=C), 1455, 1344, 1208 (N=N), 1161, 753. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O–DMCO-*d*<sub>6</sub>, 1:3),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.05 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.96 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.63 д. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 7.46–7.41 м (3H), 7.35 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ ), 6.70 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4.88 уш. с [2H, C(O)CH<sub>2</sub>], 3.30 с (9H, CH<sub>3</sub>), 2.29 с (3H, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 406 [ $M - \text{Cl}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 56.89; Н 5.35; Cl 7.92; N 22.03. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.08; Н 5.47; Cl 8.02; N 22.19.

**2-{2-[1-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-илметил)-2-оксо-5-этил-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден]гидразинил}-*N,N,N*-триметил-2-оксоэтан-1-аминия хлорид (17).** Выход 88%, желтый порошок, т. пл. 240–242°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3399 (N–H), 3011 (C–H), 2942 (C–H), 1720 (C=O), 1694 (C=O), 1620 (C=C), 1489, 1347, 1278, 1232, 1208 (N=N), 1160, 751. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O–DMCO-*d*<sub>6</sub>, 2:3),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.05 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.97 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.63 д. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 7.47 уш. с (1H), 7.46–7.43 м (2H), 7.38 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ ), 6.71 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4.90 уш. с [2H, C(O)CH<sub>2</sub>], 3.30 с (9H, CH<sub>3</sub>), 2.59 к (2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ , CH<sub>2</sub>), 1.13 т (3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ , CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 420 [ $M - \text{Cl}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 57.86; Н 5.61; Cl 7.65; N 21.39. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.95; Н 5.75; Cl 7.78; N 21.50.

**2-{2-[1-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-илметил)-2-оксо-5-фтор-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден]гидразинил}-*N,N,N*-триметил-2-оксоэтан-1-аминия хлорид (18).** Выход 94%, желтый порошок, т. пл. 237°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3447 (N–H), 3377 (N–H), 3015 (C–H), 2940 (C–H), 1702 (C=O), 1622 (C=C), 1487, 1276, 1176, 979, 759. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.45 уш. с (1H, NH), 8.08 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 8.01 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 7.65 д. д (1H,  $^3J_{\text{FH}} = 7.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 7.61 д. д (1H,  $^4J_{\text{FH}} = 3.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ ), 7.54 уш. с (1H), 7.45 м (2H), 6.79 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4.93 уш. с (2H, C(O)CH<sub>2</sub>), 3.33 с (9H, NCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д. ( $J$ , Гц): 160.91 д (C<sup>5</sup>,  $^1J_{\text{FC}} = 126.2$ ), 160.32 с (C=O), 157.93 с (C=O), 145.15 с (C<sup>14</sup>), 138.12 д (C<sup>7a</sup>,  $^4J_{\text{FC}} = 1.5$ ), 132.35 с (C<sup>9</sup>), 128.20 с (C<sup>13</sup>), 124.65 с (C<sup>10</sup>), 120.46 д (C<sup>3a</sup>,  $^3J_{\text{FC}} = 9.4$ ), 119.31 с (C<sup>11</sup>), 118.58 д (C<sup>6</sup>,  $^2J_{\text{FC}} = 24.4$ ), 112.46 д (C<sup>7</sup>,  $^3J_{\text{FC}} = 8.0$ ), 110.90 с (C<sup>12</sup>), 108.38 д (C<sup>4</sup>,

$^2J_{FC}$  16.0), 56.06 с ( $N^+CH_2$ ), 53.64 с ( $NCH_3$ ), 50.43 с ( $NCH_2$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 410 [ $M - Cl$ ] $^+$ . Найдено, %: С 53.71; Н 4.59; Cl 7.83; N 21.87.  $C_{20}H_{21}ClFN_7O_2$ . Вычислено, %: С 53.87; Н 4.75; Cl 7.95; N 21.99.

**2-{2-[1-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-илметил)-6-бром-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден]гидразинил}-*N,N,N*-триметил-2-оксоэтил-1-аминия хлорид (19)**. Выход 97%, желтый порошок, т. пл. 236°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3424 ( $N-H$ ), 2998 ( $C-H$ ), 2959 ( $C-H$ ), 1733 ( $C=O$ ), 1704 ( $C=O$ ), 1610 ( $C=C$ ), 1482, 1456, 1366, 1277, 1225 ( $N=N$ ), 1173, 1065, 757. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ - $DMCO-d_6$ , 2:3),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.06 д (1*H*,  $^3J_{HH} = 8.3$ ), 7.98 д (1*H*,  $^3J_{HH} = 8.4$ ), 7.82 д (1*H*,  $^4J_{HH} = 1.3$ ), 7.64 д. д (1*H*,  $^3J_{HH} = 7.6$ ,  $^3J_{HH} = 7.6$ ), 7.58 д (1*H*,  $^3J_{HH} = 8.2$ ), 7.46 д. д (1*H*,  $^3J_{HH} = 7.9$ ,  $^3J_{HH} = 7.8$ ), 7.43 д. д (1*H*,  $^3J_{HH} = 8.2$ ,  $^4J_{HH} = 1.3$ ), 6.75 с (2*H*,  $NCH_2$ ), 4.87 уш. с [2*H*,  $C(O)CH_2$ ], 3.28 с (9*H*,  $CH_3$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 470 [ $M - Cl$ ] $^+$ . Найдено, %: С 47.29; Н 4.01; Br 15.60; Cl 6.89; N 19.19.  $C_{20}H_{21}BrClN_7O_2$ . Вычислено, %: С 47.40; Н 4.18; Br 15.77; Cl 7.00; N 19.35.

**1-[2-(2-{1-[1(*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-метил]-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден}-гидразинил)-2-оксоэтил]-2,3-диметилпиридиния бромид (22)**. Выход 96%, желтый порошок, т. пл. 192°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3419 ( $N-H$ ), 3011 ( $C-H$ ), 1701 ( $C=O$ ), 1614 ( $C=C$ ), 1493, 1469, 1356, 1247 ( $N=N$ ), 1170, 1101, 796. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ - $DMCO-d_6$ , 1:10)  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.59 с (1*H*, NH), 8.90 уш. с (1*H*,  $H^{13}$ ), 8.49 д (1*H*,  $H^{15}$ ,  $^3J_{HH} = 7.6$ ), 8.05 д (1*H*,  $H^{17}$ ,  $^3J_{HH} = 8.1$ ), 8.02 д (1*H*,  $H^{10}$ ,  $^3J_{HH} = 8.1$ ), 7.95 д. д (1*H*,  $H^{16}$ ,  $^3J_{HH} = 7.1$ ,  $^3J_{HH} = 6.8$ ), 7.67-7.59 м (3*H*,  $H^{11}$ ,  $H^{12}$ ,  $H^7$ ), 7.56 д. д (1*H*,  $H^6$ ,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $^3J_{HH} = 7.2$ ), 7.44 д. д (1*H*,  $H^5$ ,  $^3J_{HH} = 7.6$ ,  $^3J_{HH} = 7.3$ ), 7.24 уш. с (1*H*,  $H^4$ ), 6.79 с (2*H*,  $NCH_2$ ), 6.23 с [2*H*,  $C(O)CH_2$ ], 2.66 с (3*H*,  $CH_3$ ), 2.54 с (3*H*,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ - $\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ - $DMCO-d_6$ , 1 : 10),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 166.95 с ( $C=O$ ), 160.37 с ( $C=O$ ), 155.69, 146.64 (CH), 145.12 (CH), 144.71, 144.69, 141.64, 138.31 (CH), 134.33, 132.22, 132.08 (CH), 128.04 (CH), 124.51 (CH), 124.42 (CH), 123.98 (CH), 120.95 (CH), 119.22 (CH), 118.76, 110.66 (CH), 59.11 ( $N^+CH_2$ ), 50.32 ( $NCH_2$ ), 19.26 ( $CH_3$ ), 16.79 ( $CH_3$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 440 [ $M - Br$ ] $^+$ . Найдено, %: С 55.21; Н 4.09; Br 15.17; N 18.73.  $C_{24}H_{22}BrN_7O_2$ . Вычислено, %: С 55.39; Н 4.26; Br 15.35; N 18.84.

**1-[2-(2-{1-[1(*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-метил]-5-метил-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден}гидразинил)-2-оксоэтил]-2,3-диметилпиридиния бромид (23)**. Выход 75%, желтый порошок, т. пл. 220°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3430 ( $N-H$ ), 3015 ( $C-H$ ), 1694 ( $C=O$ ), 1618 ( $C=C$ ), 1491, 1450, 1340, 1250 ( $N=N$ ), 1206, 1159, 1037, 749. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ - $DMCO-d_6$ , 2:1),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.60 с (1*H*, NH), 8.95 д (1*H*,  $H^{13}$ ,  $^3J_{HH} = 5.9$ ), 7.99-7.94 м (2*H*), 7.89 д. д. д (1*H*,  $H^{17}$ ,  $^3J_{HH} = 8.6$ ,  $^3J_{HH} = 6.5$ ,  $^4J_{HH} = 1.0$ ), 7.58-7.54 м (1*H*), 7.47-7.44 м (2*H*,  $H^{10}$ ), 7.40-7.36 м (1*H*), 7.29 д (1*H*,  $H^7$ ,  $^3J_{HH} = 7.8$ ), 6.69 с (2*H*,  $NCH_2$ ), 6.22 с [2*H*,  $C(O)CH_2$ ], 2.66 с (3*H*,  $CH_3$ ), 2.56 с (3*H*,  $CH_3$ ), 2.31 с (3*H*,  $CH_3$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 454 [ $M - Br$ ] $^+$ . Найдено, %: С 55.89; Н 4.32; Br 14.70; N 18.19.  $C_{25}H_{24}BrN_7O_2$ . Вычислено, %: С 56.19; Н 4.53; Br 14.95; N 18.35.

**1-[2-(2-{1-[1(*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-метил]-2-оксо-5-фтор-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден}гидразинил)-2-оксоэтил]-2,3-диметилпиридиния бромид (24)**. Выход 75%, желтый порошок, т. пл. 197°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3443 ( $N-H$ ), 3015 ( $C-H$ ), 1701 ( $C=O$ ), 1618 ( $C=C$ ), 1484, 1449, 1372, 1259 ( $N=N$ ), 1176, 1033, 749. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ - $DMCO-d_6$ , 2:1),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.59 с (1*H*, NH), 9.00 д (1*H*,  $^3J_{HH} = 5.8$ ), 8.37 д (1*H*,  $^3J_{HH} = 6.5$ ), 7.96 д (1*H*,  $^3J_{HH} = 8.4$ ), 7.92 д (1*H*,  $^3J_{HH} = 8.3$ ), 7.86-7.82 м (2*H*), 7.50-7.56 м (1*H*), 7.55-7.51 м (1*H*), 7.42-7.35 м (2*H*), 7.23-7.18 м (1*H*), 6.67 с (2*H*,  $NCH_2$ ), 6.27 с [2*H*,  $C(O)CH_2$ ], 2.66 с (3*H*,  $CH_3$ ), 2.55 с (3*H*,  $CH_3$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 458 [ $M - Br$ ] $^+$ . Найдено, %: С 53.40; Н 3.75; Br 14.69; F 3.38; N 18.01.  $C_{24}H_{21}BrFN_7O_2$ . Вычислено, %: С 53.54; Н 3.93; Br 14.84; F 3.53; N 18.21.

**1-[2-(2-{1-[1(*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-метил]-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден}-гидразинил)-2-оксоэтил]-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октанбромид (25)**. Выход 87%, желтый порошок, т. пл. 205°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3403 ( $N-H$ ), 2932 ( $C-H$ ), 1724 ( $C=O$ ), 1707 ( $C=O$ ), 1614 ( $C=C$ ), 1469, 1353, 1247 ( $N=N$ ), 1175, 1102, 1056, 795, 749. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.46 с (1*H*, NH), 8.08 д (1*H*,  $^3J_{HH} = 6.9$ ), 8.01 д (1*H*,  $^3J_{HH} = 8.3$ ), 7.69-7.63 м (2*H*), 7.61-7.55 м (2*H*), 7.47-7.45 м (1*H*), 7.24 д. д (1*H*,  $^3J_{HH} = 6.6$ ,  $^3J_{HH} = 6.2$ ), 6.79 с (2*H*,  $NCH_2$ ), 4.87 с [2*H*,  $C(O)CH_2$ ], 3.69-3.63 м (6*H*,  $CH_2$ ), 3.19-3.14 м (6*H*,  $CH_2$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 445 [ $M - Br$ ] $^+$ . Найдено, %: С 52.39; Н 4.65; Br 15.02; N 21.21.  $C_{23}H_{25}BrN_8O_2$ . Вычислено, %: С 52.58; Н 4.80; Br 15.21; N 21.33.

**1-[2-(2-{1-[(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-метил]-5-метил-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден}гидразинил)-2-оксоэтил]-4-аза-1-азонибицикло[2.2.2]октанбромид (26).** Выход 93%, желтый порошок, т. пл. 231°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3403 (N–H), 2947 (C–H), 1696 (C=O), 1621 (C=C), 1491, 1341, 1249 (N=N), 1207, 1173, 1057, 837, 746. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 12.48 с (1H, NH), 8.08 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ ), 8.00 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.65 д. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ), 7.50–7.44 м (3H), 7.39 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ ), 6.76 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4.89 с [2H, C(O)CH<sub>2</sub>], 3.77–3.65 м (6H, CH<sub>2</sub>), 3.27–3.22 м (6H, CH<sub>2</sub>), 2.32 с (3H, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 459 [*M* – Br]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 53.26; H 4.86; Br 14.65; N 20.59. C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 53.44; H 5.05; Br 14.81; N 20.77.

**1-[2-(2-{1-[(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-метил]-2-оксо-5-фтор-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден}гидразинил)-2-оксоэтил]-4-аза-1-азонибицикло[2.2.2]октанбромид (27).** Выход 91%, желтый порошок, т. пл. 205°C (разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3377 (N–H), 2931 (C–H), 1701 (C=O), 1622 (C=C), 1480, 1338, 1277, 1248 (N=N), 1177, 1029, 838, 759. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 12.42 с (1H, NH), 8.08 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ ), 8.01 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ), 7.66–7.56 м (3H), 7.47–7.44 м (2H), 6.79 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4.83 с [2H, C(O)CH<sub>2</sub>], 3.68–3.61 м (6H, CH<sub>2</sub>), 3.18–3.12 м (6H, CH<sub>2</sub>). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 463 [*M* – Br]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 50.62; H 4.29; Br 14.50; F 3.29; N 20.45. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 50.84; H 4.45; Br 14.70; F 3.50; N 20.62.

**2-(2-{1-[(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)метил]-2-оксо-5-хлор-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден}гидразинил)-*N,N,N*-триметил-2-оксоэтан-1-аминия хлорид (29).** Выход 97%, желтый порошок, т. пл. 237°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3412 (N–H), 3019 (C–H), 1776 (C=O), 1721 (C=O), 1704 (C=O), 1613 (C=C), 1482, 1447, 1417, 1357, 1328, 1302, 1220 (N=N), 1174, 1122, 979, 740. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 12.55 с (1H, NH), 7.91–7.87 м (4H), 7.73 уш. с (1H), 7.61 д. д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ ), 7.43 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 5.60 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4.98 с [2H, C(O)CH<sub>2</sub>], 3.23 с (9H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д. (*J*, Гц): 166.97 (C=O), 161.98 (C=O), 159.79 (C=O), 141.13, 134.86 (CH), 131.44 (CH), 131.22, 127.76, 123.42 (CH), 120.45, 120.35 (CH), 117.17,

112.61 (CH), 62.97 (N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>), 53.51 (NCH<sub>3</sub>), 42.25 (NCH<sub>2</sub>). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 454 [*M* – Cl]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 53.65; H 4.23; Cl 14.29; N 14.08. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 53.89; H 4.32; Cl 14.46; N 14.28.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят Коллективный спектро-аналитический центр физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bogdanov A.V., Musin L.I., Mironov V.F. // *Arkivoc* 2015. Vol. 6. P. 362. doi 10.3998/ark.5550190.p009.090
2. Randell N.M., Kelly T.L. // *Chem. Rec.* 2018. Vol. 18. P. 1. doi 10.1002/tcr.201800135
3. Lin Y.-Ch., Chen F.-H., Chiang Y.-Ch., Chueh Ch.-Ch., Chen W.-Ch. // *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2019. Vol. 11. P. 34158. doi 10.1021/acsami.9b10943
4. Lee Ju., Shin E.-S., Kim Y.-J., Noh Yo.-Yo., Yang Ch. // *J. Mater. Chem. C.* 2020. Vol. 8. P. 296. doi 10.1039/c9tc05641f
5. Zhang G., Chen R., Sun Y., Kang B., Sun M., Lu H., Qiu L., Cho K., Ding Yu. // *J. Mater. Chem. C.* 2020. Vol. 8. P. 1398. doi 10.1039/c9tc05374c
6. Rout Y., Chauhan V., Misra R. // *J. Org. Chem.* 2020. Vol. 85. P. 4611. doi 10.1021/acs.joc.9b03267
7. Leite A.C.L., Espindola J.W.P., de Oliveira Cardoso M.V., de Oliveira Filho G.B. // *Curr. Med. Chem.* 2019. Vol. 26. P. 4323. doi 10.2174/0929867324666171023163752
8. Ding Z., Zhou M., Zeng C. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2020. Vol. 353. e1900367. doi 10.1002/ardp.201900367
9. Moradi R., Ziarani G.M., Lashgari N. // *Arkivoc* 2017. Vol. 1. P. 148. doi 10.3998/ark.5550190.p009.980
10. Xua Zh., Zhang Sh., Gao Ch., Fan J., Zhao F., Lu Z.-Sh., Feng L.-Sh. // *Chinese Chem. Lett.* 2017. Vol. 28. P. 159. doi 10.1016/j.ccl.2016.07.032
11. Pavlovska T.L., Redkin R.G., Lipson V.V., Atamanuk D.V. // *Mol. Divers.* 2016. Vol. 20. P. 299. doi 10.1007/s11030-015-9629-8
12. Singh G.S., Desta Z.Y. // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. P. 6104. doi 10.1021/cr300135y
13. Gupta A.K., Tulsyan S., Bharadwaj M., Mehrotra R. //

- Top. Curr. Chem. 2019. Vol. 377. P. 15. doi 10.1007/s41061-019-0240-9
14. *Melis C., Meleddu R., Angeli A., Distinto S., Bianco G., Capasso C., Cottiglia F., Angius R., Supuran C.T., Maccioni E.* // J. Enzym. Inhibition Med. Chem. 2017. Vol. 32. P. 68. doi 10.1080/14756366.2016.1235042
  15. *Xu Zh., Zhao Sh.-J., Lu Z.-Sh., Gao F., Wang Y., Zhang F., Bai L., Deng J.-L.* // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 162. P. 396. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.032
  16. *Aneja B., Khan N.Sh., Khan P., Queen A., Hussain A., Rehman T., Alajmi M.F., El-Seedi H.R., Ali Sh., Hassan I., Abid M.* // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 163. P. 840. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.026
  17. *Guo H.* // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 164. P. 678. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.017
  18. *Al-Wabli R.I., Almomen A.A., Almutairi M.S., Keeton A.B., Piazza G.A., Attia M.I.* // Drug Des. Developm. Ther. 2020. Vol. 14. P. 483. doi 10.2147/dddt.s227862
  19. *Zhou L.-M., Qu R.-Y., Yang G.-F.* // Expert Opin. Drug Discov. 2020. P. 1. doi 10.1080/17460441.2020.1733526
  20. *Qin H.-L., Liu J., Fang W.-Y., Ravindar L., Rakesh K.P.* // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 194. P. 112245. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112245
  21. *Maddela S., Mathew G.E., Parambi D.G.T., Aljoufi F., Mathew B.* // Lett. Drug Design Discov. 2019. Vol. 16. P. 220. doi 10.2174/1570180815666180516102100.
  22. *Varma R.S., Nobles W.L.* // J. Med. Chem. 1967. Vol. 10. P. 972. doi 10.1021/jm00317a061
  23. *Богданов А.В., Вазыхова А.М., Хасиятуллина Н.Р., Криволапов Д.Б., Добрынин А.Б., Волошина А.Д., Миронов В.Ф.* // ХГС. 2016. Т. 52. С. 25; *Bogdanov A.V., Vazykhova A.M., Khasiyatullina N.R., Krivolapov D.B., Dobrynin A.B., Voloshina A.D., Mironov V.F.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. P. 25. doi 10.1007/s10593-016-1826-6
  24. *Ozgun D.O., Yamali C., Gul H.I., Taslimi P., Gulcin I., Yanik T., Supuran C.T.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2016. Vol. 31. P. 1498. doi 10.3109/14756366.2016.1149479
  25. *Богданов А.В., Кутузова Т.А., Криволапов Д.Б., Добрынин А.Б., Миронов В.Ф.* // ЖОХ 2016. Т. 86. С. 396; *Bogdanov A.V., Kutuzova T.A., Krivolapov D.B., Dobrynin A.B., Mironov V.F.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. P. 539. doi 10.1134/S1070363216030087
  26. *Богданов А.В., Кутузова Т.А., Миронов В.Ф.* // ЖОХ 2016. Т. 86. С. 563; *Bogdanov A.V., Kutuzova T.A., Mironov V.F.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. P. 756. doi 10.1134/S1070363216030440
  27. *Богданов А.В., Гильфанова А.Р., Зарипова И.Ф., Миронов В.Ф.* // ЖОХ 2018. Т. 88. С. 131; *Bogdanov A.V., Gil'fanova A.R., Zaripova I.F., Mironov V.F.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. P. 124. doi 10.1134/S1070363218010206
  28. *Богданов А.В., Зарипова И.Ф.* // ХГС 2018. Т. 54. С. 686; *Bogdanov A.V., Zaripova I.F.* // Chem. Heterocyclic Compd. 2018. Vol. 54. P. 686. doi 10.1007/s10593-018-2331-x
  29. *Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Волошина А.Д., Стробыкина А.С., Кулик Н.В., Бухаров С.В., Миронов В.Ф.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. С. 61; *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobbykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Mironov V.F.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. P. 57. doi 10.1134/S1070363218010097
  30. *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobbykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Khamatgalimov A.R., Mironov V.F.* // Monatsh. Chem. 2018. Vol. 149. P. 111. doi 10.1007/s00706-017-2049-y
  31. *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Voronina Ju.K., Mironov V.F.* // Chem. Biodiversity 2018. Vol. 15. P. 1800088. doi 10.1002/cbdv.201800088
  32. *Syakaev V.V., Morozova Ju.E., Bogdanov A.V., Shalaeva Ya.V., Ermakova A.M., Voloshina A.D., Zobov V.V., Nizamatyev I.R., Kadirov M.K., Mironov V.F., Konovarov A.I.* // Colloids Surf. A. 2018. Vol. 553. P. 368. doi 10.1016/j.colsurfa.2018.05.078
  33. *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Tsivunina I.V., Dobrynin A.B., Mironov V.F.* // J. Fluor. Chem. 2019. Vol. 227. P. 109345. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109345
  34. *Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Мустафина Л.К., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Кулик Н.В., Миронов В.Ф.* // ЖОХ. 2019. Т. 89. С. 1004; *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Mustafina L.K., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Mironov V.F.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 1368. doi 10.1134/S107036321907003X
  35. *Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Vanduykov A.E., Mironov V.F.* // ChemistrySelect 2019. Vol. 4. P. 6162. doi 10.1002/slct.201901708
  36. *Kale R.R., Prasad V., Mohapatra P.P., Tiwari V.K.* // Monatsh. Chem. 2010. Bd 141. S. 1159. doi 10.1007/s00706-010-0378-1
  37. *Briguglio I., Piras S., Corona P., Gavini E., Nieddu M., Boatto G., Carta A.* // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 612. doi 10.1016/j.ejmech.2014.09.089
  38. *Богданов А.В., Кадомцева М.Е., Бухаров С.В., Волошина А.Д., Миронов В.Ф.* // ЖОХ. 2020. Т. 56. С. 488; *Bogdanov A.V., Kadomtseva M.E., Bukharov S.V., Voloshina A.D., Mironov V.F.* // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 555. doi 10.1134/S107042802003032X
  39. *Bogdanov A.V., Musin L.I., Il'in A.V., Mironov V.F.* // J. Heterocycl. Chem. 2014. Vol. 51. P. 1027. doi 10.1002/jhet.2011
  40. *Sriram D., Yogeewari P., Basha J.S., Radha D.R., Nagaraja V.* // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13. P. 5774. doi 10.1016/j.bmc.2005.05.063
  41. *Taher A.T., Khalil N.A., Ahmed E.M.* // Arch. Pharm. Res. 2011. Vol. 34. P. 1615. doi 10.1007/s12272-011-1005-3

# Effect of Structure of 1-Substituted Isatins on Direction of Their Reactions with Some Acetohydrazide Ammonium Derivatives

A. V. Bogdanov\*, A. D. Voloshina, A. S. Sapunova, N. V. Kulik, and V. F. Mironov

*A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

*\*e-mail: abogdanov@inbox.ru*

Received April 8, 2020; revised April 8, 2020; accepted April 18, 2020

The reaction of 1-acylisatins with Girard's reagent T proceeds with elimination of the acyl substituent and the formation of isatin-3-hydrazone with a quaternary nitrogen atom in the side chain. Depending on the structure of the substituent in position 1, 1-(aminomethyl)isatins reacted with the Girard's reagent T to form hydrazones either with the elimination of the aminomethyl substituent or with its retention. Isatin derivatives containing no substituents in the aromatic fragment exhibit moderate activity against gram-positive bacteria *S. aureus* 209p and *B. cereus* 8035. Low hemotoxicity of the obtained compounds was revealed.

**Keywords:** isatin, hydrazones, heterocycles, antimicrobial activity, ammonium salts