

УДК 547.26'118

Посвящается 80-летию профессора М.А. Пудовика

О ВЛИЯНИИ СТРОЕНИЯ КАТИОННОГО ФРАГМЕНТА НА АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ ДИ-*трет*-БУТИЛФЕНОЛЬНЫХ ИЗАТИН-3-АЦИЛГИДРАЗОНОВ

© 2020 г. А. В. Богданов^{а, *}, М. Е. Кадомцева^б, С. В. Бухаров^с,
А. Д. Волошина^а, В. Ф. Миронов^а

^а Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,
420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова 8
*e-mail: abogdanov@inbox.ru

^б ФГБУН «Институт аграрных проблем РАН», 410012, Россия, г. Саратов, ул. Московская 94

^с ФГБОУ ВО «Казанский Национальный Исследовательский Технологический Университет»,
420015, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. К. Маркса 68

Поступила в редакцию 08 ноября 2019 г.

После доработки 13 января 2020 г.

Принята к публикации 20 января 2020 г.

Водорастворимые пространственно затрудненные изатин-3-ацилгидразоны, содержащие ациклический, бициклический или пиридиниевый катионный центр, проявляют активность против некоторых грамположительных бактерий. Наилучшую активность по величине минимальной бактерицидной концентрации (в 4 раза активнее хлорамфеникола) против *S. aureus* и *B. cereus* показывают производные с 2,3-диметилпиридиниевым или диазабициклооктановым фрагментом.

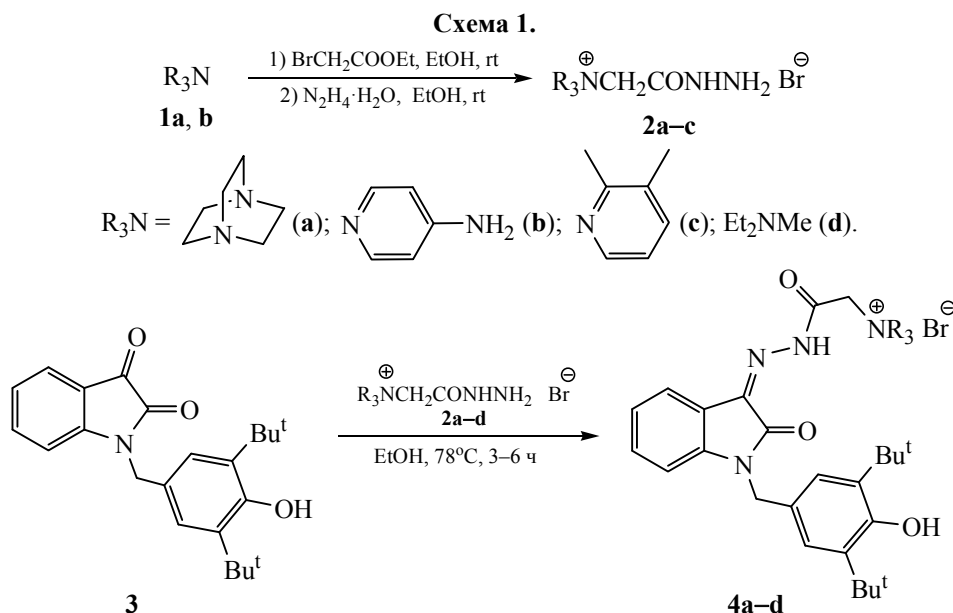
Ключевые слова: изатин, гидразоны, фенолы, гидразиды, антимикробная активность.

DOI: 10.31857/S0514749220030234

Согласно данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), одной из ключевых задач медицинской химии является поиск и разработка новых антибактериальных препаратов, в том числе против золотистого стафилококка [1]. Использование концепции «привилегированных структур» является эффективным инструментом при решении данной задачи. Платформа изатина является одной из таких структур [1–6]. В последнее время на основе этого гетероцикла стал разрабатываться новый класс гербицидов, что может обеспечить повышение продуктивности и устойчивости сельскохозяйственных культур и обеспечение глобальной продовольственной безопасности [7–9].

Продолжая поиск высокоактивных антимикробных соединений на основе изатина [10–12], в

данной работе нами впервые был получен ряд фенольных изатин-3-ацилгидразонов **4a–d**, содержащих аммониевый фрагмент различного строения. Целевые соединения были получены с высокими выходами по реакции конденсации 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)изатина **3** с некоторыми новыми и ранее описанным [10] гидразидами (схема 1). Анализ спектров ЯМР ¹H продуктов реакций **4a–d** показал наличие изомерии гидразонного фрагмента относительно связи C=N с преобладанием *транс-Z*-изомера в соотношении 9:1. Первоначальное исследование антимикробной активности соединений **4a–d** показало наличие сильной зависимости селективности действия против штаммов грамположительных бактерий от строения катионного фрагмента. Так, в отношении *S. aureus* наилучшую активность проявило соединение **4d**, содержащее фрагмент диазабициклооктана (МБК



15.6 мкг/мл), а против *B. cereus* – ацилгидразон **4c** на основе 2,3-диметилпиридиния (МБК 15.6 мкг/мл). Также было установлено, что все новые соединения **4a-d** не обладают гемолитическим действием. Таким образом, соединения **4c, d** показали уровень бактерицидной активности в 4 раза выше хлорамфеникола, являющегося бактериостатическим препаратом. Полученные данные указывают на перспективность дальнейшего дизайна структуры изатин-3-ацилгидразонов в поиске новых антимикробных агентов на их основе.

Общая методика синтеза гидразидов 2a-c. К раствору 50 ммоль третичного амина **1a-c** в 10 мл свежеперегнанного над ВаО этанола при перемешивании (20°C) добавили по каплям 2.2 мл (50 ммоль) этилбромацетата. Через 8 ч образовавшийся осадок белого цвета отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме 15 мм рт.ст. Далее к полученной аммониевой соли при перемешивании (20°C) добавили по каплям 2.5 мл (избыток) 80%-го водного раствора гидрата гидразина. Через 8 ч растворитель упарили на роторном испарителе, полученный вязкий остаток обработали 20 мл сухого диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровали и высушили в вакууме 15 мм рт.ст.

Бромид 1-(2-гидразинил-2-оксоэтил)-4-аза-1-азониабикло[2.2.2]октана (2a). Белый порошок, выход 12.85 г (97%), т.пл. 226°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3269, 3192, 3013, 1681, 1526, 1452, 1322, 1223, 1093, 1058. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (*J*,

Гц): 3.04 д.д (6H, CH₂, *J* 7.3, 7.7), 3.43 д.д (6H, CH₂, *J* 7.3, 7.7), 3.78 с (2H, CH₂). Масс-спектр, *m/z*: 185 [M – Br]⁺. Найдено, %: C 36.11; H 6.30; Br 30.01; N 21.00. C₈H₁₇BrN₄O. Вычислено, %: C 36.24; H 6.46; Br 30.14; N 21.13.

Бромид 4-амино-1-(2-гидразинил-2-оксоэтил)-пиридиния (2b). Белый порошок, выход 9.02 г (73%), т.пл. 281°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3261, 3224, 3170, 3052, 1684, 1656, 1612, 1552, 1371, 1303, 1209, 1005. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 4.69 с (2H, CH₂), 6.66 д (2H, CH_{аром}, *J* 7.5), 7.71 д (2H, CH_{аром}, *J* 7.5). Масс-спектр, *m/z*: 167 [M – Br + K]⁺. Найдено, %: C 33.89; H 4.31; Br 32.21; N 22.50. C₇H₁₁BrN₄O. Вычислено, %: C 34.03; H 4.49; Br 32.34; N 22.67.

Бромид N,N-диэтил-2-гидразинил-N-метил-2-оксоэтиламмония (2c). Белый порошок, выход 12.5 г (96%), т.пл. 136°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3416, 3266, 3146, 3020, 2886, 1678, 1646, 1536, 1464, 1398, 1269, 1174, 1024. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-D₂O), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.35 т (6H, CH₃, *J* 7.2), 3.09 с (3H, CH₃), 3.48 к (4H, CH₂, *J* 6.6), 4.03 с (2H, CH₂), 4.36 уш.с (2H, NH₂). Масс-спектр, *m/z*: 160 [M – Br]⁺. Найдено, %: C 34.90; H 7.40; Br 33.07; N 17.29. C₇H₁₈BrN₃O. Вычислено, %: C 35.01; H 7.56; Br 33.27; N 17.50.

Общая методика синтеза соединений 4a-d. К смеси 1.8 г (5 ммоль) 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)индолин-2,3-диона **3** и 5 ммоль гидразида **2a-d** в 7 мл абсолютного этанола добавили три капли трифторуксусной кислоты. Реакционную

массу нагревали при кипении растворителя в течение 3 ч. После самопроизвольного охлаждения раствора до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровали, промыли абсолютным диэтиловым эфиром, высушили в вакууме 12 мм рт.ст. В реакции с гидразидом **2b** использовали эквимольное количество трифторуксусной кислоты и нагревание проводили в течение 6 ч.

Бромид 1-(2-{2-[1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-2-оксоиндолин-3-илиден]гидразинил}-2-оксоэтил)-4-аза-1-азониабцикло[2.2.2]октана (4a). Выход 2.91 г (95%), т.пл. 225°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3630, 3400, 3210, 2957, 1715, 1686, 1616, 1469, 1435, 1378, 1358, 1254, 1156, 1057. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.40 с (18H, CH_3), 3.41–3.49 м (6H, CH_2), 4.25–4.29 м (6H, CH_2), 4.74 с (2H, CH_2), 5.22 с (1H, OH), 5.36 с (2H, CH_2), 6.83 д (1H, J 7.9), 7.10–7.13 м (3H), 7.30 т (1H, J 7.3), 7.92 д (1H, J 6.9), 12.77 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z : 532 [$M - \text{Br}$] $^+$. Найдено, %: C 60.51; H 6.79; Br 12.85; N 11.26. $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{BrN}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 60.78; H 6.91; Br 13.04; N 11.43.

Бромид 1-(2-{2-[1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-2-оксоиндолин-3-илиден]гидразинил}-2-оксоэтил)-2,3-диметилпиридиния (4b). Выход 2.76 г (91%), т.пл. 244°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3628, 3233, 2958, 1716, 1679, 1618, 1470, 1361, 1308, 1254, 1202, 1150, 1034. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 1.32 с (18H, CH_3), 2.64 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Py}$), 2.71 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Py}$), 4.81 с (2H, CH_2), 6.27 с (2H, CH_2), 6.90 с (1H, OH), 7.15 с (2H, CH_{Bn}), 7.23 т (1H, J 6.9), 7.29 д (1H, J 7.6), 7.23 т (1H, J 7.8), 7.68 д (1H, J 7.1), 7.98 т (1H, 3-Py, J 6.8, 7.2), 8.37 д (1H, 4-Py, J 7.8), 8.92 уш.д (1H, 2-Py, J 4.3), 12.71 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 167.00 (C=O), 160.46 (C=O), 155.85, 153.32, 146.60 (CH), 144.67 (CH), 143.39, 139.43, 138.32, 136.13, 132.13 (CH), 126.50, 124.48 (CH), 124.07 (CH), 123.32 (CH), 120.76, 118.55, 110.84 (CH), 59.12 (CH_2), 43.01 (CH_2), 34.38, 30.20 (CH_3), 19.20 (CH_3), 16.83 (CH_3). Масс-спектр, m/z : 527 [$M - \text{Br}$] $^+$. Найдено, %: C 62.94; H 6.39; Br 13.09; N 9.18. $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 63.26; H 6.47; Br 13.15; N 9.22.

Бромид 4-амино-1-(2-{2-[1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-2-оксоиндолин-3-илиден]гидразинил}-2-оксоэтил)пиридиния (4c). Выход 2.58 г (87%), т.пл. 244°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3637, 3652, 3444, 2952, 2874, 1732, 1610, 1471, 1432, 1359, 1237, 1180, 1159, 1096. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$),

δ , м.д. (J , Гц): 1.28 с (18H, CH_3), 4.73 с (2H, CH_2), 4.84 с (2H, CH_2), 6.73 д (1H, 2-Py, J 6.8), 6.98–7.00 м (1H), 7.08 с (1H, OH), 7.11 с (2H, CH_{Bn}), 7.44–7.46 м (1H), 7.54 д (1H, J 7.3), 7.59–7.62 м (1H), 7.90 д (1H, 3-Py, J 7.5). Масс-спектр, m/z : 514 [$M - \text{Br}$] $^+$. Найдено, %: C 60.39; H 5.89; Br 13.27; N 11.52. $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{BrN}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 60.60; H 6.10; Br 13.44; N 11.78.

Бромид 2-{2-[1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-2-оксоиндолин-3-илиден]гидразинил}-*N,N*-диэтил-*N*-метил-2-оксоэтиламмония (4d). Выход 2.49 г (85%), т.пл. 206°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 3196, 2960, 1682, 1616, 1469, 1435, 1361, 1264, 1155, 1122, 1039. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 1.31 с (18H, CH_3), 1.34 т (3H, CH_3 , J 7.6), 1.36 т (3H, CH_3 , J 7.0), 3.23 с (3H, N^+CH_3), 3.38 к (2H, N^+CH_2 , J 7.0), 3.60 к (2H, N^+CH_2 , J 7.2), 4.77 с (2H, NCH_2), 4.91 с [2H, C(O) CH_2], 5.98 с (1H, OH), 6.94 д (1H, J 7.5), 7.05–7.07 м (3H), 7.34 д.д (1H, J 7.6, 7.7), 7.68 уш.д (1H, J 6.8), 12.77 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z : 507 [$M - \text{Br}$] $^+$. Найдено, %: C 61.01; H 7.28; Br 13.53; N 9.49. $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 61.32; H 7.38; Br 13.60; N 9.53.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance-400 (400 МГц, 150.9 МГц соответственно) в CDCl_3 или $\text{DMCO-}d_6$. Химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. Соотнесение сигналов протонированных атомов углерода сделано на основании данных спектров ЯМР ^{13}C dept. ИК спектры получены на приборе «Bruker Vector-22» суспензий веществ в пластинках KBr. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector 2000 CHNS-O.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>, February 27, 2017.
2. Prakash C.R., Raja S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 98–119. doi 10.2174/138955712798995039

3. Xu Zh., Zhao Sh.-J., Lv Z.-Sh., Gao F., Wang Y., Zhang F., Bai L., Deng J.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 396–406. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.032
4. Guo H. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 678–688. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.017
5. Zahoor A.F., Yousaf M., Siddique R., Ahmad S., Naqvi S.A.R., Rizvi S.M.A. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 1021–1039. doi 10.1080/00397911.2017.1300921
6. Gupta A.K., Tulsyan S., Bharadwaj M., Mehrotra R. *Top. Curr. Chem.* **2019**, *377*, 15. doi 10.1007/s41061-019-0240-9
7. Pandey V.K., Dwivedi A., Pandey O.P., Sengupta S.K. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10779–10784. doi 10.1021/jf801975z
8. Wang J., Tan H., Li Y., Ma Y., Li Zh., Guddat L.W. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 9892–9900. doi 10.1021/jf2021607
9. <http://www.fao.org/biotechnology/ru/>
10. 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**, *227*, 109345. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.109345
11. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Vandyukov A.E., Mironov V.F. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 6162–6166. doi 10.1002/slct.201901708
12. Богданов А.В., Зарипова И.Ф., Мустафина Л.К., Волошина А.Д., Сапунова А.С., Кулик Н.В., Миронов В.Ф. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 1004–1012. [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**, *89*, 1368–1376.] doi 10.1134/S107036321907003X

Dedicated to the 80th anniversary of Professor M.A. Pudovik

On the Effect of the Structure of the Cationic Fragment on the Antimicrobial Activity of Di-*tert*-butylphenolic Isatin-3-acylhydrazones

A. V. Bogdanov^{a,*}, M. E. Kadomtseva^b, S. V. Bukharov^c,
A. D. Voloshina^a, and V. F. Mironov^a

^a *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Arbuzova 8*

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

^b *Institute of Agrarian Problems, Russian Academy of Sciences, 410012, Russia, Saratov, ul. Moskovskaya 94*

^c *Kazan National Research Technological University, 420015, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Karla Marksa 68*

Received November 8, 2019; revised January 13, 2020; accepted January 20, 2020

Water-soluble sterically hindered isatin-3-acylhydrazones containing an acyclic, bicyclic or pyridinium cationic center are active against certain gram-positive bacteria. Compounds with a 2,3-dimethylpyridinium or diazabicyclooctane fragment show the best activity in terms of the minimum bactericidal concentration (4 times more active than chloramphenicol) against *S. aureus* and *B. cereus*.

Keywords: isatin, hydrazones, phenols, hydrazides, antimicrobial activity