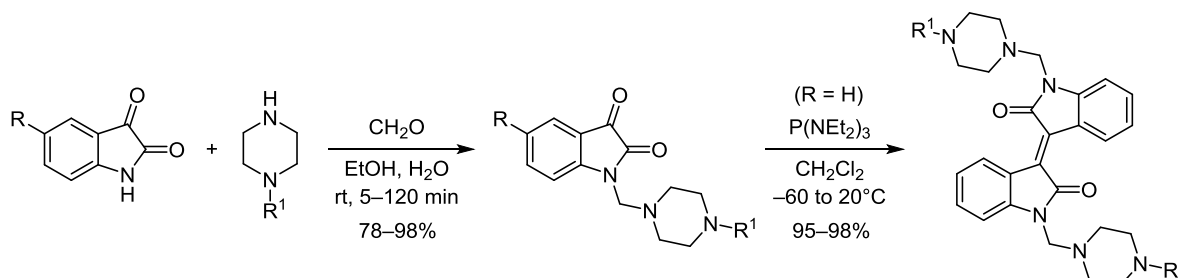


Новые *N*-основания Манниха на основе изатина и производных пиперазина: синтез и оценка антимикробной активности

Андрей В. Богданов^{1*}, Альбина М. Вазыхова¹, Надежда Р. Хасиятуллина¹,
Дмитрий Б. Криволапов¹, Алексей Б. Добрынин¹,
Александра Д. Волошина¹, Владимир Ф. Миронов¹

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН,
ул. Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступило 30.11.2015
Принято 13.01.2016



Взаимодействием изатина с монозамещенными пиперазинами в присутствии водного формальдегида по реакции Манниха синтезированы новые, а также два ранее описанные производные 1-пиперазинометилизатинов, на основе которых получены производные изоиндиго. Оценена антимикробная активность полученных гетероциклов.

Ключевые слова: изатин, пиперазины, аминотетилирование, антимикробная активность, реакция Манниха.

Изатин является одним из наиболее привлекательных для исследователей азотистых гетероциклов, поскольку обладает множеством практически важных свойств. Кроме этого, высокая реакционная способность эндоциклического атома азота, карбонильной группы в положении 3 и бензо-фрагмента обуславливают широкое применение изатина в органическом синтезе.^{1–5} Известно, что производные изатина проявляют широкий спектр биологической активности: противоопухолевую,^{6,7} противотуберкулезную,⁸ антиэпилептическую.⁹ На основе 1-ацетилизатинов также был разработан метод синтеза антибактериальных пептидомиметиков.^{10,11} Полимерные материалы, содержащие фрагмент изатина, являются эффективными экстрагентами токсичных металлов из воды.¹²

1-Аминотетилизатины, так называемые изатиновые *N*-основания Манниха, могут выступать в качестве эффективных агентов в лечении туберкулеза,^{13–15} раковых заболеваний,^{16,17} малярии,¹⁸ обладают высокой активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых грибов.^{19–21}

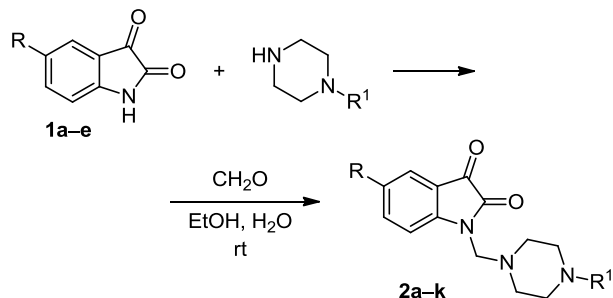
Целью настоящей работы было получение новых производных изатина **2a–k**, содержащих замещенный

пиперазиновый фрагмент, по реакции Манниха – взаимодействием изатина (**1a**) или его 5-замещенных производных **1b–e** с 1-замещенными пиперазинами в присутствии формальдегида (схема 1), а также проведение первичной оценки биологической активности синтезированных соединений.

Синтез аминотетилизатинов **2a–k** проводили при эквимольном соотношении реагентов в этаноле в присутствии 35% водного раствора формальдегида. При этом было найдено, что время проведения реакции варьируется от 15 мин до 2 ч и зависит от растворимости исходных соединений в этаноле (табл. 1). В представленном ряду использованных реагентов наименее растворимыми в этаноле являются 5-метоксиизатин (**1b**) и 1-(пиримидин-2-ил)пиперазин.

В соответствии с предложенными ранее вариантами протекания реакции Манниха,²³ образование соединений **2a–k** возможно тремя путями (схема 2). Направление I включает первоначальное образование 1,3-диполя – азометинида **A**, который затем протонируется изатином **1** как NH-кислотой с образованием конечного продукта реакции **2**. В то же время наличие трехкомпонентной системы может привести к процессу

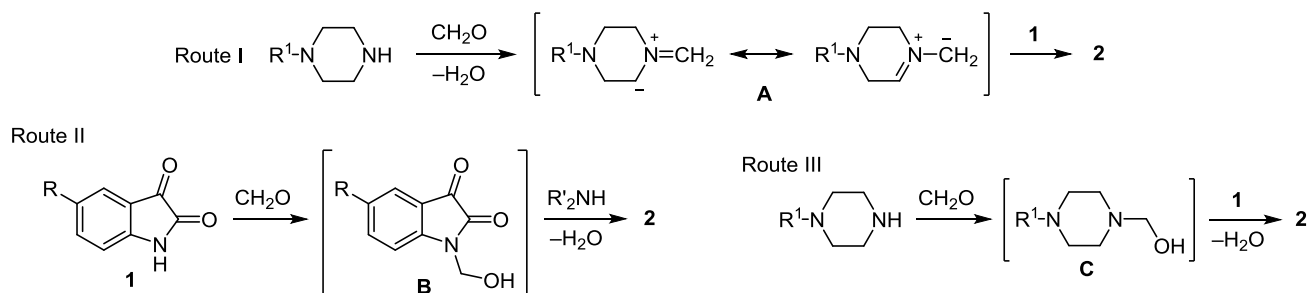
Схема 1

Таблица 1. Условия реакций получения аминметилизатинов **2a-k** и их выходы

Соединение	R	R ¹	Время, мин	Выход, %
2a	H	Ac	15	95
2b	H	CH ₂ CH ₂ OH	20	86
2c	H	2-Py	40	97
2d	OMe	2-Py	90	89
2e	H	CH ₂ CH=CHPh	60	90
2f	F	CH ₂ CH=CHPh	40	95
2g	Cl	CH ₂ CH=CHPh	30	97
2h	Br	CH ₂ CH=CHPh	30	98
2i	OMe	CH ₂ CH=CHPh	60	87
2j	H	7-Хлорхинолин-4-ил	15	97
2k	H	Пиримидин-2-ил	120	78

присоединения изатина **1** как NH-кислоты по связи C=O формальдегида с образованием 1-гидроксиметилизатина **B** (направление II), который далее может конденсироваться со вторичным амином, приводя к соединению **2**. Первая стадия реакции также может включать образование реакционноспособного метилольного производного пиперазина **C**, который атакуется нуклеофильным атомом азота изатина **1** с образованием конечных продуктов (направление III). На наш взгляд, наиболее вероятно протекание рассматриваемой реакции по путям I и III. В пользу этого говорит тот факт, что синтез целевых соединений **2** протекает при комнатной температуре, в то время как образование 1-гидроксиметилизатина **B** требует длительного нагревания.²⁴

Схема 2



Структура полученных соединений **2a-k** была установлена на основании комплекса физико-химических методов. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **2a-k** в области сильных полей протоны метиленовых групп NCH₂N аминального фрагмента проявляются в виде синглетов при 4.5 м. д. Протоны метиленовых групп пиперазинового цикла проявляются в виде двух сигналов в более сильных полях. Анализ спектров ЯМР ¹H соединений **2a-k** позволяет надежно отнести данные сигналы к тому или иному типу метиленовых групп. Так, характерным для всех соединений **2a-k** является проявление протонов метиленовых групп 2',6'-CH₂ при 2.5–2.7 м. д. в виде уширенных мультиплетов, триплетов или дублетов дублетов с константами ²J_{NH} 5.0–5.1 Гц. Детальный анализ спектров данных соединений позволяет заключить, что химический сдвиг протонов 3',5'-CH₂ зависит от природы заместителя в положении 4 пиперазинового цикла. Так, наличие электроноакцепторной группы (ацетильная и пиридинная) приводит к слабопольному сдвигу сигнала протонов 3',5'-CH₂ в область 3.4–3.6 м. д., в то время как электронодонорные группы (оксиэтильная и циннамилная) обуславливают резонанс этих протонов при 2.7 м. д.

В ИК спектрах соединений **2a-k** присутствует интенсивная уширенная полоса поглощения при ~1740 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям карбонильных групп. Область 3300–3400 см⁻¹ не содержит каких-либо полос, что указывает на отсутствие групп NH и, соответственно, высокую чистоту соединений, выделенных непосредственно из реакционной смеси.

Структура аминметилизатинов **2c,h** была также подтверждена методом РСА (рис. 1). В асимметрической части кристаллической ячейки соединения **2c** находится одна независимая молекула. Пятичленный азотсодержащий гетероцикл плоский, также плоскими являются конденсированный с ним ароматический фрагмент и пиридиновый цикл. Конформация пиперазинового гетероцикла – "кресло". Замещенный пиперазиновый фрагмент находится в *gash*-конформации к диоксиндолному гетероциклу, торсионный угол C(7A)–N(1)–C(8)–N(8) равен 67.6(3)°.

В кристалле соединения **2h** также находится только одна независимая молекула. Диоксиндолный гетероцикл и в этом случае плоский, а пиперазиновый гетероцикл имеет конформацию "кресло". Замещенный пиперазиновый цикл располагается почти орто-

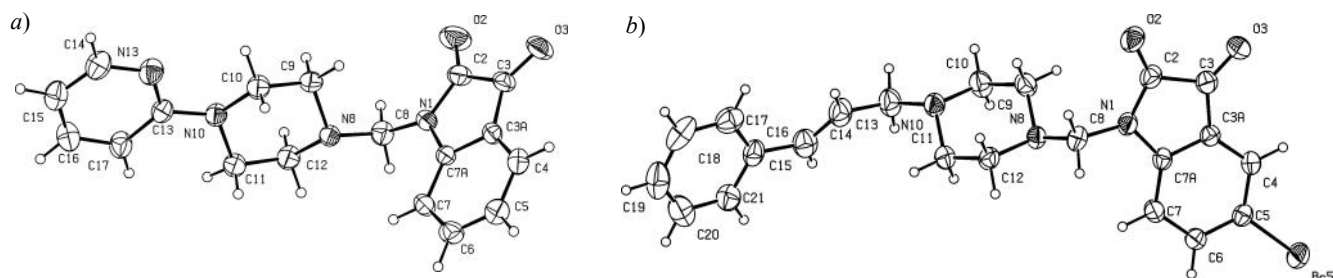


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений а) **2c** и б) **2h** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

гонально изитиновому гетероциклу (торсионный угол C(7A)–N(1)–C(8)–N(8)–88.2(4)°).

В кристаллах соединений **2c, h** отсутствуют классические водородные связи. За счет множественных неклассических внутри- и межмолекулярных взаимодействий C–H···O с участием атомов кислорода обеих карбонильных групп в кристалле соединения **2c** образуются зигзагообразные слои вдоль плоскости *bc*. В кристалле соединения **2h**, кроме межмолекулярных контактов C–H···O, присутствуют взаимодействия C–H···Br, которые в совокупности приводят к образованию сложной трехмерной сетки.

Используя разработанный нами ранее метод дезоксигенирования изитинов под действием трис-(диэтиламино)фосфина,⁴ на основе соединений **2b, c** были получены новые производные изоиндиго (схема 3). Реакцию проводили в дихлорметане при –60°C, в результате чего с выходами более 90% были выделены соединения **3a, b**, строение которых доказано физическими методами. Так, ИК спектры изоиндиго **3a, b** содержат узкую полосу поглощения средней интенсивности при 1694 см⁻¹, соответствующую валентным колебаниям амидной связи C=O. Сравнивая спектры ЯМР ¹H исходных изитинов **2b, c** и соединений **3a, b**, следует отметить значительный слабopольный сдвиг сигнала протона H-4 (с ~7.60 до ~9.10 м. д.). Это явление может быть связано с пространственным сближением этого протона и карбонильной группы соседнего оксиндольного фрагмента и образованием внутримолекулярной водородной связи. К тому же факт дезоксигенирования изитина **2c** в положении 3 подтверждается исчезновением в спектре ЯМР ¹³C сигнала углерода при 183.1 м. д. и появлением в спектре соединения **3b** сигнала при 133.4 м. д., соответствующего атому углерода C-3.

Схема 3

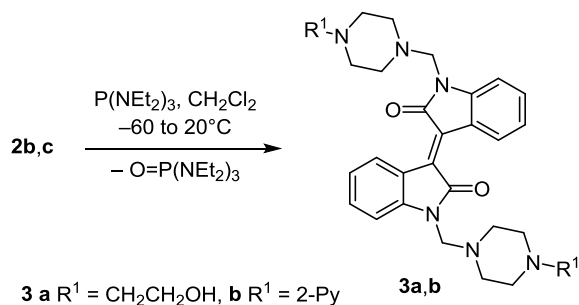


Таблица 2. Бактериостатическая и фунгистатическая активность аминометилизитинов **2b–e, j, k** и изоиндиго **3a, b***

Соединение	MIC, мкг/мл						
	<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>	<i>An</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
2b	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
2c	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
2d	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
2e	250	500	>500	>500	>500	>500	>500
2j	125	>500	>500	>500	>500	>500	>500
2k	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
3a	250	250	>500	>500	>500	>500	>500
3b	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
Хлорамфеникол	62.5	62.5	125	>500	–	–	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	3.9	3.9
Амфотерицин В	–	–	–	–	20.0	–	–

* MIC – минимальная ингибирующая концентрация. *Sa* – *Staphylococcus aureus*, *Bc* – *Bacillus cereus*, *Ec* – *Escherichia coli*, *Pa* – *Pseudomonas aeruginosa*, *An* – *Aspergillus niger*, *Tm* – *Trichophyton mentagrophytes*, *Ca* – *Candida albicans*.

Нами проведена первичная оценка биологической активности некоторых из полученных производных изитина и изоиндиго **2b–e, j, k** и **3a, b**. По табл. 2 видно, что соединения **2e, j**, содержащие циннамильный и хлорхинолиновый заместители соответственно, а также производное изоиндиго **3a** избирательно действуют на тест-штаммы грамположительных бактерий (*S. aureus* 209p и *B. cereus* 8035). Антимикробная активность проявляется в концентрациях 125–250 мг/л. В отношении грамотрицательных бактерий и грибов протестированные соединения в исследуемых концентрациях (0.97–500 мкг/мл) не обладают антимикробным (противогрибковым) действием. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее изучение антимикробной активности производных изитина и изоиндиго, содержащих циннамильный и оксиэтильный заместители соответственно.

Таким образом, реакцией Манниха с последующим дезоксигенированием с высокими выходами получены новые производные изитина и изоиндиго, содержащие пиперазиновый фрагмент. Проведена первичная оценка биологической активности синтезированных изитинов и изоиндиго. Установлено, что производные изитина с

циннамильным и хинолиновым заместителями и изоиндиго, содержащее 2-гидроксиэтильную группу, обладают умеренной антимикробной активностью в отношении грамположительных бактерий.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vector-22 для суспензий образцов в вазелиновом масле (соединение **2a**) или в таблетках КВг (остальные соединения). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (в режиме подавления спин-спинового взаимодействия с протонами) зарегистрированы на приборах Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно, соединения **2a, c, d, k** и **3a, b**) и Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно, соединения **2b, e–j**). Растворители: смесь CDCl_3 – $\text{DMCO}-d_6$ (1:1, соединение **2a**) или CDCl_3 (остальные соединения), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (CDCl_3 – 7.26 и 77.2 м. д. для ядер ^1H и ^{13}C соответственно, $\text{DMCO}-d_6$ – 2.50 и 39.5 м. д. для ядер ^1H и ^{13}C соответственно). Масс-спектры MALDI записаны на масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF в линейном режиме с регистрацией положительно заряженных ионов, мишень металлическая, матрица – *para*-нитроанилин. Лазер Nd: YAG, λ 355 нм. Данные обработаны с помощью программы FlexAnalysis 3.0. Элементный анализ выполнен на приборе Euro Vector 2000 CHNS-3, содержание галогенов (соединения **2g, h**) определено пиролизом в токе кислорода. Температуры плавления определены на приборе SMP10 Stuart.

В качестве тест-объектов использованы культуры грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 209p, *Bacillus cereus* ATCC 8035; грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli* CDC F-50, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и грибов *Aspergillus niger* ВКМФ-1119, *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* 1773, *Candida albicans* 855-653. Бактериостатические и фунгистатические свойства изучены методом серийных разведений в жидкой питательной среде по известным методикам.^{25,26}

Синтез 1-[(4- R^1 -пиперазин-1-ил)метил]индолин-2,3-дионов 2a–k (общая методика). К смеси 1.47 г (10 ммоль) изатина **1a–e** и 0.86 г (10 ммоль) 35% водного раствора формальдегида в 12 мл абс. EtOH при перемешивании при 25 °С добавляют 10 ммоль монозамещенного пиперазина. При этом цвет реакционной смеси изменяется от темно-оранжевого до ярко-оранжевого, наблюдается обильное выпадение осадка. Для более полного протекания реакции перемешивание продолжают в течение времени, указанного в табл. 1. После этого осадок отфильтровывают, промывают 10 мл холодного EtOH и сушат в вакууме (12 мм рт. ст.).

1-[(4-Ацетилпиперазин-1-ил)метил]индолин-2,3-дион (2a). Оранжевые кристаллы, т. пл. 194–196 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 625, 724, 760, 813, 857, 997, 1038, 1072, 1138, 1188, 1257, 1292, 1348, 1376, 1462, 1608, 1644, 1735, 2854, 2925. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.95 (3H, с, CH_3); 2.54 (2H, т, $J = 5.2$, CH_2 пиперазин);

2.60 (2H, т, $J = 5.2$, CH_2 пиперазин); 3.39–3.45 (4H, м, 2CH_2 пиперазин); 4.45 (2H, с, NCH_2N); 7.11 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.22 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 7.52 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.60 (1H, т, $J = 7.6$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9 (CH_3); 40.6 (CH_2); 45.5 (CH_2); 49.7 (CH_2); 50.1 (CH_2); 61.5 (CH_2); 111.7 (C Ar); 117.3 (C Ar); 123.2 (C Ar); 124.2 (C Ar); 137.9 (C Ar); 151.3 (C Ar); 158.8 (C=O); 168.1 (C=O); 182.9 (C=O). Масс-спектр, m/z : 310 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Найдено, %: C 62.51; H 5.78; N 14.41. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 62.71; H 5.96; N 14.62.

1-[(4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил]индолин-2,3-дион (2b). Желтый порошок, т. пл. 157–159 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 771, 1001, 1055, 1097, 1157, 1178, 1267, 1298, 1354, 1472, 1613, 1741, 2818, 2941, 3438. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.45 (1H, уш. с, OH); 2.57–2.60 (6H, м, 3CH_2); 2.72 (4H, т, $J = 4.6$, 2CH_2 пиперазин); 3.62 (2H, т, $J = 4.4$, CH_2); 4.48 (2H, с, NCH_2N); 7.06 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 7.14 (1H, уш. т, $J = 7.5$, H-5); 7.57–7.63 (2H, м, H-4,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.4 (2CH_2); 52.5 (2CH_2); 57.6 (CH_2); 59.1 (CH_2); 62.1 (CH_2); 111.6 (C Ar); 117.5 (C Ar); 123.9 (C Ar); 125.3 (C Ar); 138.4 (C Ar); 151.5 (C Ar); 158.8 (C=O); 183.1 (C=O). Масс-спектр, m/z : 289 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 62.19; H 6.50; N 14.39. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 62.27; H 6.62; N 14.52.

1-[(4-(Пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил]индолин-2,3-дион (2c). Оранжевые кристаллы (из EtOH), т. пл. 196–198 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 728, 770, 937, 982, 1005, 1095, 1138, 1161, 1260, 1310, 1352, 1437, 1471, 1485, 1611, 1732, 1748, 2853, 2944, 3112. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.75 (4H, д. д, $J = 5.0$, $J = 5.1$, 2CH_2 пиперазин); 3.57 (4H, д. д, $J = 5.0$, $J = 5.1$, 2CH_2 пиперазин); 4.52 (2H, с, NCH_2N); 6.61–6.64 (2H, м, H Py); 7.12 (1H, уш. д, $J = 7.9$, H-7); 7.14 (1H, д. д, $J = 7.5$, $J = 7.6$, $J = 0.7$, H-5); 7.47 (1H, д. д, $J = 7.2$, $J = 6.8$, $J = 2.0$, H Py); 7.60 (1H, д. д, $J = 7.8$, $J = 7.9$, $J = 1.4$, H-6); 7.62 (1H, уш. д, $J = 7.5$, H-4); 8.17 (1H, д. д, $J = 4.9$, $J = 2.0$, H Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45.1 (2CH_2); 50.5 (2CH_2); 62.4 (CH_2); 107.3 (C Ar); 111.7 (C Ar); 113.7 (C Ar); 117.6 (C Ar); 123.9 (C Ar); 125.3 (C Ar); 137.7 (C Ar); 138.4 (C Ar); 147.6 (C Ar); 151.5 (C Ar); 158.9 (C=O); 159.0 (C Ar); 183.1 (C=O). Масс-спектр, m/z : 322 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 66.88; H 5.42; N 17.25. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.07; H 5.63; N 17.38.

5-Метокси-1-[(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил]индолин-2,3-дион (2d). Красный порошок, т. пл. 138–140 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 595, 776, 940, 982, 1003, 1021, 1043, 1130, 1155, 1240, 1256, 1286, 1312, 1339, 1440, 1490, 1565, 1598, 1629, 1740, 2845, 2944, 3070. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.73 (4H, д. д, $J = 5.0$, $J = 5.0$, 2CH_2 пиперазин); 3.56 (4H, д. д, $J = 5.0$, $J = 5.0$, 2CH_2 пиперазин); 3.81 (3H, с, OCH_3); 4.48 (2H, с, NCH_2N); 6.61–6.64 (2H, м, H Py); 7.05 (1H, д, $J = 9.0$, H-7); 7.15 (1H, д. д, $J = 9.0$, $J = 2.8$, H-6); 7.17 (1H, уш. с, H-4); 7.45–7.49 (1H, м, H Py); 8.17 (1H, д. д, $J = 4.9$, $J = 1.9$, $J = 0.8$, H Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45.1 (2CH_2); 50.5 (2CH_2); 55.8 (OCH_3); 62.4 (CH_2); 107.3 (C Ar); 111.7 (C Ar); 113.7 (C Ar); 117.6 (C Ar); 123.9 (C Ar); 125.3 (C Ar); 137.7 (C Ar); 138.4 (C Ar); 147.6

(C Ar); 151.5 (C Ar); 158.9 (C=O); 159.0 (C Ar); 183.1 (C=O). Масс-спектр, m/z : 375 $[M+Na]^+$. Найдено, %: C 64.52; H 5.59; N 15.74. $C_{19}H_{20}N_4O_3$. Вычислено, %: C 64.76; H 5.72; N 15.90.

1-{[4-((2E)-3-Фенилпроп-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил]-метил}индолин-2,3-дион (2e). Оранжевый порошок, т. пл. 123–125 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 686, 743, 761, 818, 861, 969, 1007, 1145, 1175, 1293, 1354, 1372, 1474, 1609, 1732, 2767, 2811, 2947, 3026. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51–2.61 (4H, м, $2CH_2$ пиперазин); 2.71 (4H, т, $J = 4.5$, $2CH_2$ пиперазин); 3.16 (2H, д, д, $J = 6.8$, $J = 1.1$, CH_2 циннамил); 4.50 (2H, с, NCH_2N); 6.23 (1H, д, т, $J = 6.8$, $J = 15.8$, $CH=CHPh$); 6.50 (1H, уш. д, $J = 15.8$, $CH=CHPh$); 7.07 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 7.12 (1H, д, д, д, $J = 7.5$, $J = 7.3$, $J = 0.8$, H-5); 7.22 (1H, т, т, $J = 7.1$, $J = 1.3$, H-4 Ph); 7.27–7.31 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.34–7.36 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.58 (1H, д, д, д, $J = 7.8$, $J = 8.0$, $J = 1.4$, H-6); 7.61 (1H, д, д, $J = 7.3$, $J = 0.8$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.5 ($2CH_2$); 52.7 ($2CH_2$); 60.7 (CH_2); 62.1 (CH_2); 111.6 ($CH=CHPh$); 117.5 (C Ar); 123.8 (C Ar); 125.2 (C Ar); 125.9 (C Ar); 126.2 (C Ar); 127.5 ($CH=CHPh$); 128.5 (C Ar); 133.3 (C Ar); 136.7 (C Ar); 138.3 (C Ar); 151.7 (C Ar); 158.8 (C=O); 183.1 (C=O). Масс-спектр, m/z : 361 $[M]^+$. Найдено, %: C 72.83; H 6.28; N 11.42. $C_{22}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: C 73.11; H 6.41; N 11.63.

1-{[4-((2E)-3-Фенилпроп-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил]-метил}-5-фториндолин-2,3-дион (2f). Красные кристаллы, т. пл. 150–152 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 693, 747, 783, 839, 887, 970, 1004, 1128, 1157, 1193, 1263, 1296, 1332, 1348, 1457, 1482, 1618, 1737, 2822, 2875, 2935, 3056. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.54–2.62 (4H, м, $2CH_2$ пиперазин); 2.72 (4H, уш. с, $2CH_2$ пиперазин); 3.20 (2H, д, $J = 6.2$, CH_2 циннамил); 4.47 (2H, с, NCH_2N); 6.25 (1H, д, т, $J = 15.7$, $J = 6.6$, $CH=CHPh$); 6.52 (1H, уш. д, $J = 16.2$, $CH=CHPh$); 7.05 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J_{HF} = 3.8$, H-7); 7.23 (1H, уш. т, $J = 7.1$, H-4 Ph); 7.28–7.31 (4H, м, H-4,6, H-3,5 Ph); 7.36 (2H, уш. д, $J = 7.1$, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.4 ($2CH_2$); 52.6 ($2CH_2$); 60.7 (CH_2); 62.4 (CH_2); 112.0 ($CH=CHPh$); 112.1 (C Ar); 113.1 (д, $J_{CF} = 7.2$, C Ar); 118.2 (д, $J_{CF} = 7.2$, C Ar); 124.7 (д, $J_{CF} = 24.1$, C Ar); 126.4 (C Ar); 127.7 ($CH=CHPh$); 128.6 (C Ar); 133.8 (C Ar); 136.6 (C Ar); 147.6 (д, $J_{CF} = 1.9$, C Ar); 158.5 (д, $J_{CF} = 1.7$, C=O); 159.4 (д, $J_{CF} = 246.3$, C-5); 182.1 (д, $J_{CF} = 2.2$, C=O). Масс-спектр, m/z : 379 $[M]^+$. Найдено, %: C 69.48; H 5.67; N 10.90. $C_{22}H_{22}FN_3O_2$. Вычислено, %: C 69.64; H 5.84; N 11.07.

1-{[4-((2E)-3-Фенилпроп-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил]-метил}-5-хлориндолин-2,3-дион (2g). Оранжевый порошок, т. пл. 189–191 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 695, 730, 749, 838, 896, 974, 1004, 1068, 1123, 1156, 1181, 1262, 1294, 1328, 1348, 1444, 1472, 1609, 1741, 2805, 2821, 2937, 3083. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53–2.60 (4H, м, $2CH_2$ пиперазин); 2.67–2.71 (4H, м, $2CH_2$ пиперазин); 3.17 (2H, д, $J = 6.8$, CH_2 циннамил); 4.47 (2H, с, NCH_2N); 6.23 (1H, д, т, $J = 15.8$, $J = 6.8$, $CH=CHPh$); 6.51 (1H, уш. д, $J = 15.8$, $CH=CHPh$); 7.04 (1H, д, $J = 8.4$, H-7); 7.22 (1H, т, т, $J = 7.3$, $J = 1.8$, H-4 Ph); 7.28–7.30 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.35 (2H, уш. д, $J = 7.3$, H-2,6 Ph);

7.54 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 2.1$, H-6); 7.57 (1H, д, $J = 2.1$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.5 ($2CH_2$); 52.6 ($2CH_2$); 60.7 (CH_2); 62.4 (CH_2); 113.2 ($CH=CHPh$); 118.4 (C Ar); 125.0 (C Ar); 125.8 (C Ar); 126.3 (C Ar); 127.6 ($CH=CHPh$); 128.5 (C Ar); 129.7 (C Ar); 133.5 (C Ar); 136.7 (C Ar); 137.7 (C Ar); 149.8 (C Ar); 158.2 (C=O); 182.1 (C=O). Масс-спектр, m/z : 395 $[M]^+$. Найдено, %: C 66.59; H 5.48; Cl 8.82; N 10.45. $C_{22}H_{22}ClN_3O_2$. Вычислено, %: C 66.75; H 5.60; Cl 8.96; N 10.61.

5-Бром-1-{[4-((2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил]метил}индолин-2,3-дион (2h). Оранжевый порошок, т. пл. 178–180 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 695, 748, 836, 924, 972, 1004, 1121, 1156, 1196, 1262, 1293, 1326, 1348, 1438, 1471, 1607, 1738, 2805, 2820, 2938, 3081. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.48–2.58 (4H, м, $2CH_2$ пиперазин); 2.63–2.73 (4H, м, $2CH_2$ пиперазин); 3.16 (2H, д, $J = 6.4$, CH_2 циннамил); 4.46 (2H, с, NCH_2N); 6.22 (1H, д, т, $J = 15.8$, $J = 6.7$, $CH=CHPh$); 6.50 (1H, уш. д, $J = 15.8$, $CH=CHPh$); 6.99 (1H, д, $J = 8.3$, H-7); 7.21 (1H, уш. д, д, $J = 7.3$, $J = 7.2$, H-4 Ph); 7.29 (2H, уш. д, д, $J = 7.7$, $J = 7.2$, H-3,5 Ph); 7.35 (2H, уш. д, $J = 7.4$, H-2,6 Ph); 7.68 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 1.8$, H-6); 7.70 (1H, д, $J = 1.8$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 49.4 ($2CH_2$); 51.6 ($2CH_2$); 59.6 (CH_2); 61.3 (CH_2); 113.1 ($CH=CHPh$); 115.4 (C Ar); 117.8 (C Ar); 125.3 (C Ar); 126.4 (C Ar); 126.5 (C Ar); 127.6 ($CH=CHPh$); 132.0 (C Ar); 135.8 (C Ar); 139.5 (C Ar); 139.6 (C Ar); 149.4 (C Ar); 157.2 (C=O); 181.2 (C=O). Масс-спектр, m/z : 440 $[M]^+$. Найдено, %: C 59.89; H 4.95; Br 18.01; N 9.39. $C_{22}H_{22}BrN_3O_2$. Вычислено, %: C 60.01; H 5.04; Br 18.15; N 9.54.

5-Метокси-1-{[4-((2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил]метил}индолин-2,3-дион (2i). Красный порошок, т. пл. 61–63 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 694, 742, 772, 822, 970, 1007, 1020, 1164, 1280, 1313, 1437, 1456, 1490, 1597, 1621, 1734, 2767, 2815, 2939, 3026. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.55–2.65 (4H, м, $2CH_2$ пиперазин); 2.71–2.77 (4H, м, $2CH_2$ пиперазин); 3.20 (2H, уш. д, $J = 6.4$, CH_2 циннамил); 3.80 (3H, с, OCH_3); 4.45 (2H, с, NCH_2N); 6.25 (1H, д, т, $J = 15.7$, $J = 6.9$, $CH=CHPh$); 6.52 (1H, уш. д, $J = 15.7$, $CH=CHPh$); 6.99 (1H, д, д, $J = 6.6$, $J = 2.8$, H-7); 7.13 (1H, д, $J = 2.6$, H-4); 7.14 (1H, д, д, $J = 6.6$, $J = 2.6$, H-6); 7.22 (1H, уш. т, $J = 7.2$, H-4 Ph); 7.30 (2H, уш. д, д, $J = 7.4$, $J = 7.7$, H-3,5 Ph); 7.36 (2H, уш. д, $J = 7.4$, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.3 ($2CH_2$); 52.6 ($2CH_2$); 55.9 (OCH_3); 60.7 (CH_2); 62.2 (CH_2); 109.0 (C-4, $CH=CHPh$); 112.7 (C Ar); 118.0 (C Ar); 125.1 (C Ar); 126.4 (C Ar); 127.7 ($CH=CHPh$); 128.6 (C Ar); 133.9 (C Ar); 136.6 (C Ar); 145.6 (C Ar); 156.5 (C Ar); 158.9 (C=O); 183.4 (C=O). Масс-спектр, m/z : 391 $[M]^+$. Найдено, %: C 70.39; H 6.31; N 10.60. $C_{23}H_{25}N_3O_3$. Вычислено, %: C 70.57; H 6.44; N 10.73.

1-{[4-(7-Хлорхинолин-4-ил)пиперазин-1-ил]метил}индолин-2,3-дион (2j). Т. пл. 205 °С (т. пл. 203–206 °С¹⁸).

1-{[4-(Пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}индолин-2,3-дион (2k). Т. пл. 180 °С (т. пл. 180 °С²²).

Синтез производных изонидиго 3a,b (общая методика). К раствору 3.5 ммоль замещенного изатина **2b,c** в 20 мл CH_2Cl_2 при –60 °С и барботировании аргоном по каплям добавляют 0.91 мл (3.5 ммоль) $P(NEt_2)_3$. При

этом наблюдается резкое потемнение реакционной смеси. После окончания добавления фосфина реакционную смесь оставляют самопроизвольно нагреваться до 20 °С, выделившийся при этом осадок отфильтровывают, промывают 10 мл сухого гексана и сушат в вакууме (12 мм рт. ст.).

1,1'-Бис{[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метил}-1H,1'-H-[3,3']биндолилиден-2,2'-дион (3a). Выход 2.68 г (98%), порошок вишневого цвета, т. пл. 135 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 592, 712, 743, 776, 871, 947, 1022, 1056, 1087, 1163, 1182, 1209, 1297, 1349, 1379, 1469, 1610, 1694, 2818, 2938, 2969, 3400. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.53–2.55 (12H, м, 6CH₂); 2.72 (10H, уш. с, 2OH, 4CH₂ пиперазин); 3.59 (4H, т, *J* = 5.2, 2CH₂); 4.54 (4H, с, 2NCH₂N); 6.94 (2H, уш. д, *J* = 7.6, H-7,7'); 7.06 (2H, д. д. д, *J* = 8.0, *J* = 7.6, *J* = 1.0, H-5,5'); 7.34 (2H, д. д. д, *J* = 7.7, *J* = 7.7, *J* = 1.1, H-6,6'); 9.08 (2H, д. д, *J* = 8.0, *J* = 0.6, H-4,4'). Низкая растворимость данного соединения не позволила зарегистрировать спектр ЯМР ^{13}C . Найдено, %: С 65.77; Н 6.90; N 15.19. C₃₀H₃₈N₆O₄. Вычислено, %: С 65.91; Н 7.01; N 15.37.

1,1'-Бис{[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}-1H,1'-H-[3,3']биндолилиден-2,2'-дион (3b). Выход 2.91 г (95%), красный порошок, т. пл. 160 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 592, 712, 743, 776, 871, 947, 1022, 1056, 1087, 1163, 1182, 1209, 1297, 1349, 1379, 1469, 1610, 1694, 2818, 2938, 2969, 3400. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.78 (8H, т, *J* = 5.0, 4CH₂ пиперазин); 3.54–3.62 (8H, м, 4CH₂ пиперазин); 4.60 (4H, с, 2NCH₂N); 6.60–6.64 (4H, м, H Py); 7.01 (2H, д, *J* = 7.9, H-7,7'); 7.06–7.10 (2H, м, H-5,5'); 7.35–7.40 (2H, м, H-6,6'); 7.45–7.49 (2H, м, H Py); 8.16 (2H, д. д. д, *J* = 5.0, *J* = 1.8, *J* = 0.5, H Py); 9.10 (2H, д. д, *J* = 8.0, *J* = 0.5, H-4,4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45.2 (2CH₂); 50.6 (2CH₂); 62.0 (CH₂); 107.4 (C Ar); 109.3 (C Ar); 113.3 (C Ar); 121.5 (C Ar); 122.6 (C Ar); 129.7 (C Ar); 132.6 (C Ar); 133.4 (C Ar); 137.9 (C Ar); 145.1 (C Ar); 147.6 (C Ar); 159.0 (C Ar); 168.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 613 [M+H]⁺. Найдено, %: С 70.39; Н 5.71; N 18.03. C₃₆H₃₆N₈O₂. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 18.29.

Рентгеноструктурные исследования соединений 2с,h. Пригодные для РСА кристаллы соединений **2с,h** получены из CHCl₃ медленным испарением растворителя. Рентгеноструктурные исследования проведены при 298 К на дифрактометре Smart Apex II, используя MoK α -излучение (λ 0.71073 Å). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК по *F*² комплексом программ SHELX 2013.²⁷ Полуэмпирический учет поглощения проведен по программе SADABS.²⁸ Рисунки выполнены с помощью программ ORTEP²⁹ и PLATON.³⁰ Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1437566 и CCDC 1437567 соответственно).

Файл сопроводительных материалов, содержащий кристаллографические параметры и рисунки кристаллической упаковки соединений **2с,h**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 14-03-31717-мол_а).

Список литературы

- Shvehgheimer, M. G.-A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, *32*, 249. [Химия гетероцикл. соединений **1996**, 291.]
- Shvehgheimer, M. G.-A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 257. [Химия гетероцикл. соединений **2004**, 323.]
- Musin, L. I.; Bogdanov, A. V.; Mironov, V. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 421. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 421].
- Bogdanov, A. V.; Musin, L. I.; Mironov, V. F. *ARKIVOC* **2015**, (vi), 362.
- Lashgari, N.; Ziarani, Gh. M. *ARKIVOC* **2012**, (i), 277.
- Prakash, C. R.; Raja, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 98.
- Vine, K. L.; Matesic, L.; Locke, J. M.; Skropeta, D. In *Advances in Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, Prudhomme, M., Ed.; Bentham Science Publishers: Sharjah, 2013, p. 254.
- Pandeya, S. N.; Sriram, D.; Yogeewari, P.; Ananthan, S. *Chemotherapy* **2001**, *47*, 266.
- Pandeya, S. N.; Smitha, S.; Stables, J. P. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2002**, *4*, 129.
- Cheah, W. Ch.; Black, D. StC.; Goh, W. K.; Kumar, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2965.
- Cheah, W. Ch.; Wood, K.; Black, D. StC.; Kumar, N. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7603.
- Mahida, V. P.; Patel, M. P. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 601.
- Sriram, Dh.; Yogeewari, P.; Basha, J. S.; Radha, D. R.; Nagaraja, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5774.
- Raja, S.; Prakash, Ch. R. *Arch. Pharm. Res.* **2013**, *36*, 411.
- Feng, L.-Sh.; Liu, M.-L.; Zhang, Sh.; Chai, Y.; Wang, B.; Zhang, Y.-B.; Lv, K.; Guan, Y.; Guo, H.-Y.; Xiao, Ch.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 341.
- Taher, A. T.; Khalil, N. A.; Ahmed E. M. *Arch. Pharm. Res.* **2011**, *34*, 1615.
- Solomon, V. R.; Hua, Ch.; Lee, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1563.
- Chiyanzu, I.; Clarkson, C.; Smith, P. J.; Lehman, J.; Gut, J.; Rosenthal, Ph. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3249.
- Ravichandran, V.; Mohan, S.; Kumar K. S. *ARKIVOC* **2007**, (xiv), 51.
- Varma, R. S.; Nobles, W. L. *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 881.
- Kupinic, M.; Medic-Saric, M.; Movrin, M.; Maysinger, D. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 459.
- Musin, L. I.; Bogdanov, A. V.; Il'in, A. V.; Mironov, V. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1027.
- Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, 703.
- Reissert, A.; Handeler, A. *Chem. Ber.* **1924**, *57*, 989.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for dilution antimicrobial susceptibility. Tests for bacteria that grow aerobically – sixth edition: approved standard, M7-A5, NCCLS, Wayne, Pa., USA, 2000.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards, Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi: proposed standard, M38-P, NCCLS, Wayne, Pa., USA, 1998.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A.: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
- Sheldrick, G. M. *SADABS*; Bruker AXS, Inc.: Madison, 1997.
- Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.
- Spek, A. L. *Acta Crystallogr., Sect. A.: Found. Crystallogr.* **1990**, *A46*, 34.