

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 75, №1, 2022 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.755+547.791
DOI: 10.54503/0515-9628-2022.75.1-92

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗАТИНА, СОДЕРЖАЩИХ
1,2,3-ТРИАЗОЛЬНОЕ КОЛЬЦО**

А.С. ГАЛСТЯН, Т.А. ЕГАНЯН и Т.В. КОЧИКЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, г. Ереван, ул. А.Манукяна, 1
E-mail: a_galstyan@ysu.am

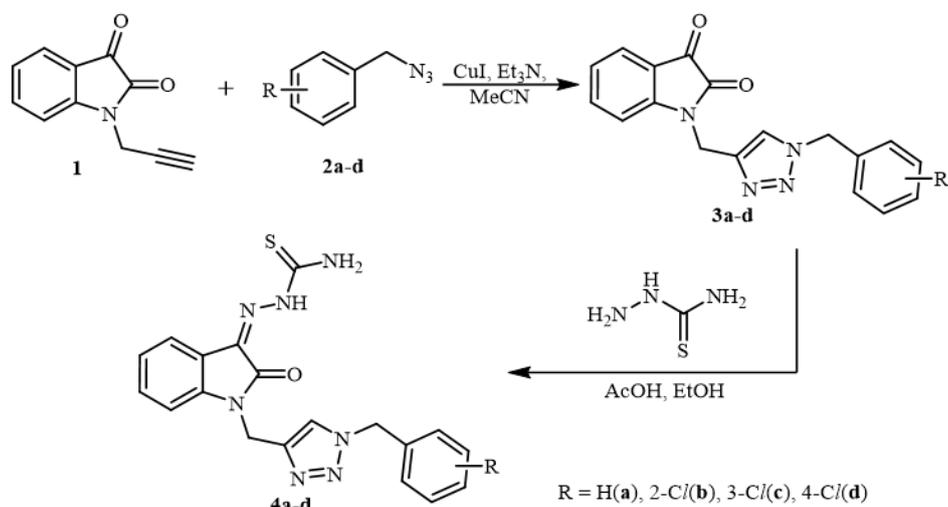
Поступило 09.02.2022

Взаимодействием N-пропаргилизатина с бензилазидами в условиях CuAAC (Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition) клик реакции были получены соответствующие 1,2,3-триазолоизатины с хорошими выходами. На базе последних получены соответствующие тиосемикарбазоны, которые могут являться синтонами для построения новых гетероциклических систем.

Табл. 1, библиографических ссылок 10.

Изатин и его производные широко используются для синтеза самых разнообразных гетероциклических соединений, а также являются исходным материалом для получения лекарственных средств. Интерес к производным изатина обусловлен их широким спектром биологической активности. Они ингибируют рост опухолей, оказывают противовирусное, противобактериальное, противогрибковое действие, влияют на ЦНС, обладают противотуберкулезной активностью. В связи с этим, получение новых производных изатинов, изучение их свойств, использование в качестве строительных блоков для синтеза других гетероциклических структур является актуальной и перспективной задачей [1,2].

Учитывая вышеизложенное, а также с целью расширения ассортимента биологически активных соединений на базе изатина [3], была изучена реакция N-пропаргилизатина с бензилазидами в условиях CuAAC (катализируемой медью азид-алкинного циклоприсоединение) клик реакции.



Реакцию проводили в атмосфере азота по ранее нами описанной методике [4,5].

Показано, что в результате реакции с хорошими выходами получаются соответствующие 1,2,3-триазолилизатины **3a-d**.

1,2,3-триазолилизатины **3a-d** ранее были описаны в работах [6-10], где эти вещества использовались как синтоны для синтеза биоактивных веществ, однако, температуры плавления 1,2,3-триазолилизатинов **3a-d**, описанных в литературе, отличаются от полученных нами, что, по-видимому, можно объяснить чистотой полученных веществ (табл.1).

Таблица 1

соед. #	т.пл., °С	Литературные данные т.пл., °С				
		[6]	[7]	[8]	[9]	[10]
3a	145-146	-	137.2-138.8	173-174	134-136	139-141
3b	143-144	100	-	-	-	-
3c	148-149	136-138	-	-	-	-
3d	212-213	206-208	-	-	-	-

На базе полученных 1,2,3-триазолоизатинов **3a-d** были синтезированы соответствующие тиосемикарбазоны **4a-d**, которые могут являться хорошими синтонами для построение новых гетероциклических систем.

Строение синтезированных соединений **3a-d** и **4a-d** установлено методом ЯМР ^1H и ^{13}C спектрального анализа.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Varian "Mercury-300" [300 (^1H) и 75 (^{13}C)] МГц, DMSO:CCl₄ – 1:3 при 30 °С. Температуры плавления определялась на приборе SMP-10.

Соединения **1** и **2** синтезированы по методикам, описанных в работах [4,5] соответственно.

Общий способ получения 1-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)индолин-2,3-дионов (3a-d). Смесь 925 мг (5 ммоль) N-пропаргилизатина, 95 мг (0.5 ммоль) CuI, 550 мг (5.5 ммоль) триэтиламина и 5.5 ммоль соответствующего бензилазида в 14 мл ацетонитрила перемешивают в течение 5 ч, при температуре 65 °С в инертной атмосфере. После охлаждения к смеси добавляют 1 M раствор соляной кислоты, до pH 3-4. Продукт экстрагируют дихлорметаном, экстракт сушат б/в сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из смеси этанол : ацетон – 10 : 1.

1-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)индолин-2,3-дион (3a). Выход 56%, т. пл. 145-146 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 8.09 (1H, с, =CH-N), 7.58 (1H_{аром}, т, $J = 7.7$), 7.51 (1H_{аром}, д, $J = 7.3$), 7.36 – 7.24 (5H_{аром}, м, Ph), 7.19 (1H_{аром}, д, $J = 7.9$), 7.09 (1H_{аром}, т, $J = 7.6$), 5.51 (2H, с, NCH₂Ph), 4.94 (2H, с, CH₂NC=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 182.3 (C=O), 157.0 (N-C=O), 149.9 (N-C=CH, в изатине), 137.5, 135.2, 128.2, 127.6, 123.9, 123.3, 122.7, 117.2, 110.9, 52.9 (N-CH₂-Ph), 34.8 (CH₂N-C=O). Найдено, %: С 68.18; Н 4.26; N 17.79. С₁₈Н₁₄Н₄О₂. Вычислено, %: С 67.92; Н 4.43; N 17.60.

1-((1-(2-хлорбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)индолин-2,3-дион (3b). Выход 65%, т. пл. 143-144 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 8.13 (1H, с, =CH-N), 7.57 (1H_{аром}, т, $J = 7.3$), 7.51 (1H_{аром}, д, $J = 6.8$), 7.40 (1H_{аром}, дд, $J = 7.5, 1.6$), 7.36 – 7.22 (2H_{аром}, м), 7.18 (1H_{аром}, д, $J = 7.7$), 7.14 – 7.05 (2H_{аром}, м), 5.63 (2H, с, 2-ClC₆H₄CH₂N), 4.96 (2H, с, CH₂N-C=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 181.7 (C=O), 156.4 (N-C=O), 149.3 (N-C=CH, в изатине), 136.9, 132.0, 131.9, 129.2, 128.8, 128.5, 126.4, 123.4, 122.2, 116.6, 110.4, 50.0 (2-ClC₆H₄CH₂N), 34.3 (CH₂N-C=O). Найдено, %: С 61.41; Н 3.55; N 16.06. С₁₈Н₁₃ClN₄О₂. Вычислено, %: С 61.28; Н 3.71; N 15.88.

1-((1-(3-хлорбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)индолин-2,3-дион (3c). Выход 82%, т. пл. 148-149 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 8.18 (1H, с, =CH-N), 7.58 (1H_{аром}, тд, $J = 7.8, 1.1$, в изатине), 7.51 (1H_{аром}, дд, $J = 7.4, 1.2$, в изатине), 7.38 – 7.15 (5H_{аром}, м), 7.09 (1H_{аром}, т, $J = 7.5$, в изатине), 5.52 (2H, с, 3-ClC₆H₄CH₂N), 4.95 (2H, с, CH₂N-C=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 182.1 (C=O), 156.8 (N-C=O), 149.6 (N-C=CH, в изатине), 137.2, 137.1, 133.2, 129.5, 127.4, 125.8, 123.7, 122.5, 116.9,

110.6, 51.9 (3-ClC₆H₄CH₂N), 34.5(CH₂N-C=O). Найдено, %: С 61.07; Н 3.92; N 16.03. С₁₈H₁₃ClN₄O₂. Вычислено, %: С 61.28; Н 3.71; N 15.88

1-((1-(4-хлорбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)индолин-2,3-дион (3d). Выход 76%, т. пл. 212-213°C. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 8.13 (1H, с, =CH-N), 7.58 (1H_{аром}, тд, J = 7.8, 1.4, в изатине), 7.51 (1H_{аром}, дд, J = 7.5, 1.0, в изатине), 7.31 (4H_{аром}, с, 4-ClC₆H₄), 7.20 (1H_{аром}, д, J = 8.0, в изатине), 7.09 (1H_{аром}, дт, J = 7.5, 0.7, в изатине), 5.51 (2H, с, 4-ClC₆H₄CH₂N), 4.94 (2H, с, CH₂N-C=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 182.5 (C=O), 157.2 (N-C=O), 149.9 (N-C=CH, в изатине), 141.3, 137.6, 134.2, 133.1, 129.5, 128.3, 124.1, 123.5, 122.9, 117.3, 110.9, 52.0 (4-ClC₆H₄CH₂N), 34.8 (CH₂N-C=O). Найдено, %: С 61.09; Н 3.90; N 16.01. С₁₈H₁₃ClN₄O₂. Вычислено, %: С 61.28; Н 3.71; N 15.88

Общий способ получения 2-(1-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразин-1-карботиоамидов (4a-d). Смесь 1 ммоль соответствующего триазолоизатина 3a-d, 9.1 мг (1 ммоль) тиосемикарбазида и 0.1 мл уксусной кислоты в 10 мл этаноле перемешивают в течение 45 мин, при температуре кипения. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат.

2-(1-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразин-1-карботиоамид (4a). Выход 91%, т. пл. 268°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 12.40 (1H, с, =NNH), 8.90 (1H^a, с, S=C-NH₂), 8.33 (1H^b, с, S=C-NH₂), 8.07 (1H, с, =CH-N), 7.71 – 7.63 (1H_{аром}, м), 7.41 – 7.23 (6H_{аром}, м), 7.19 (1H_{аром}, д, J = 7.9), 7.07 (1H_{аром}, тд, J = 7.5, 0.6), 5.50 (2H, с, CH₂Ph), 5.00 (2H, с, O=C-NCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 178.6 (C=S), 160.0 (N-C=O), 142.0, 141.2, 135.2, 130.3, 130.0, 128.2, 127.6, 127.6, 123.2, 122.4, 120.4, 119.3, 109.9, 52.8 (N-CH₂-Ph), 34.3 (CH₂N-C=O). Найдено, %: С 58.15; Н 4.51; N 25.24. С₁₉H₁₇N₇OS. Вычислено, %: С 58.30; Н 4.38; N 25.05.

2-(1-((1-(2-хлорбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразин-1-карботиоамид (4b). Выход 87%, т. пл. 238-240°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 12.40 (1H, с, =NNH), 8.91 (1H^a, с, S=C-NH₂), 8.34 (1H^b, с, S=C-NH₂), 8.06 (1H, с, =CH-N), 7.69 (1H_{аром}, д, J = 7.3), 7.41 (1H_{аром}, дд, J = 7.5, 1.7), 7.38 – 7.23 (3H_{аром}, м), 7.19 (1H_{аром}, д, J = 7.8), 7.14 – 7.03 (2H_{аром}, м), 5.63 (2H, с, 2-ClC₆H₄CH₂N), 5.03 (2H, с, CH₂N-C=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 178.5 (C=S), 160.0 (C=O), 141.9, 132.7, 132.5, 130.3, 130.1, 129.7, 129.3, 129.0, 127.0, 123.7, 123.7, 122.4, 120.4, 119.2, 109.9, 50.4 (2-ClC₆H₄CH₂N), 34.3 (CH₂N-C=O). Найдено, %: С 53.46; Н 3.89; N 22.91. С₁₉H₁₆ClN₇OS. Вычислено, %: С 53.58; Н 3.79; N 23.02.

2-(1-((1-(3-хлорбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразин-1-карботиоамид (4c). Выход 77%, т. пл.

240-242°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 12.40 (1H, с, =N-NH), 8.91 (1H^a, с, S=C-NH₂), 8.34 (1H^b, с, S=C-NH₂), 8.15 (1H, с, =CH-N), 7.68 (1H_{аром}, д, $J = 7.4$), 7.39 – 7.15 (6H_{аром}, м), 7.07 (1H_{аром}, тд, $J = 7.6, 0.6$), 5.51 (2H, с, 3-ClC₆H₄CH₂N), 5.01 (2H, с, CH₂N-C=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 178.6 (C=S), 160.0 (C=O), 141.9, 141.3, 137.5, 133.5, 130.3, 130.0, 129.7, 127.8, 127.7, 126.1, 123.5, 122.4, 120.4, 119.2, 109.8, 52.0 (3-ClC₆H₄CH₂N), 34.3 (CH₂N-C=O). Найдено, %: C 53.41; H 3.95; N 23.19. C₁₉H₁₆ClN₇OS. Вычислено, %: C 53.58; H 3.79; N 23.02.

2-(1-((1-(4-хлорбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразин-1-карботиоамид (4d). Выход 82%, т. пл. 219-220°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 12.40 (1H, с, =N-NH), 8.91 (1H^a, с, S=C-NH₂), 8.35 (1H^b, с, S=C-NH₂), 8.11 (1H, с, =CH-N), 7.68 (1H_{аром}, д, $J = 7.3$ Hz), 7.42 – 7.25 (5H_{аром}, м), 7.19 (1H_{аром}, д, $J = 7.9$), 7.07 (1H_{аром}, т, $J = 7.5$), 5.50 (2H, с, 4-ClC₆H₄CH₂N), 5.00 (2H, с, CH₂N-C=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 178.6 (C=S), 160.0 (C=O), 141.9, 141.3, 134.0, 133.2, 130.3, 130.0, 129.5, 128.2, 123.3, 122.4, 120.5, 119.3, 109.8, 52.0 (4-ClC₆H₄CH₂N), 34.3 (CH₂N-C=O). Найдено, %: C 53.58; H 3.79; N 23.02. C₁₉H₁₆ClN₇OS. Вычислено, %: C 53.45; H 3.91; N 23.21.

**1,2,3-ՏՐԻԱԶՈԼԱՅԻՆ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԻԶՍԵՆԻՆ
ՆՈՂ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ**

Ա. Ս. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Տ. Հ. ԵԳԱՆՅԱՆ, Տ. Վ. ԴՈՉԻԿՅԱՆ

N-պրոպարգիլիզատինի և բենզիլազիդների փոխազդեցությունից CuAAC քլիք ռեակցիայի պայմաններում սինթեզվել են բարձր ելքերով համապատասխան 1,2,3-տրիազոլիզատինի ածանցյալներ: Վերջիններիս հիման վրա ստացվել են համապատասխան թիոսեմիկարբազոններ, որոնք կարող են լավ էլանյութեր դառնալ նոր հետերոցիկլիկ համակարգերի կառուցման համար:

**SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF ISATIN CONTAINING
1,2,3-TRIAZOLE RING**

A. S. GALSTYAN, T. H. YEGANYAN and T. V. GHOSHIKYAN

Yerevan State University
A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: a_galstyan@ysu.am

The reaction of N-propargyl isatin with benzyl azides under CuAAC click reaction conditions yielded the corresponding 1,2,3-triazololisatines in good yields. The synthesized 1,2,3-triazololisatins were previously described in the literature, where these substances were used as synthons for the synthesis of bioactive substances; however, the melting points of 1,2,3-triazololisatins described in the literature differ from those obtained by us, which apparently can be explained by the purity of the obtained substances. On the basis of the latter, the corresponding thiosemicarbazones

have been obtained, which can be good synthons for the construction of new heterocyclic systems.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Mesropyan E.G., Avetisyan A.A.* // Russ. J. Org. Chem., 2009, v. 45, p. 1583.
- [2] *Chahal V., Nirwan S., Kakkar, R.* // Med. Chem. Commun., 2019, v. 10, p. 351.
- [3] *Mesropyan E.G., Hambartsumyan G.B., Avetisyan A.A., Sargsyan M.G., Galstyan A.S.* // Russ. J. Org. Chem., 2005, v. 41, p. 151.
- [4] *Galstyan A.S., Martiryan A.I., Grigoryan K.R., Ghazaryan A.G., Samvelyan M.A., Ghochikyan T.V., Nenajdenko V.G.* // Molecules, 2018, v. 23, p. 2991.
- [5] *Sirakanyan S.N., Ghochikyan T.V., Spinelli D., Galstyan A.S., Geronikaki A., Samvelyan M.A., Hakobyan E.K., Hovakimyan A.A.* // Arkivoc, 2022, v. 2022, part II, p. 7 (GC-11540WP).
- [6] *Shaikh M.H., Subhedar D.D., Khan F.A.K., Sangshetti J.N., Nawale L., Arkile M., Sarkar D., Shingate B. B.* // J. Het. Chem., 2016, v. 54, p. 413.
- [7] *Marques C.S., Burke A.J.* // ChemCatChem, 2016, v. 8(22), p. 3518.
- [8] *Lan, T. T., Anh, D. T., Hai, P.-T., Dung, D. T. M., Huong, L. T. T., Park, E. J., Jeon H.W., Kang J.S., Thuan N.T., Han S.-B., Nam, N.-H.* // Med. Chem. Res., 2020, v. 29, p. 396.
- [9] *Sasikala R., Rani S. K., Easwaramoorthy D., Karthikeyan K.* // RSC Advances, 2015, v. 5 (70), 56507.
- [10] *Martin P., Bouhfid R., Joly N., Massoui M., Lequart V., Mokhtar Essassi E., Cecchelli R.* // Heterocycles, 2005, v. 65(12), p. 2949.