

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *o*-ФОРМИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ С ГИДРАЗИДАМИ ПИРИДИНОВЫХ И ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. О. А. Нуркенов^{1,2}, С. Д. Фазылов^{1,*}, И. В. Кулаков³, Т. М. Сейлханов⁴,
А. Ж. Мендибаева^{1,2}, А. К. Сыздыков^{1,2}, С. К. Кабиева²

¹ Институт органического синтеза и углеродной химии Республики Казахстан, ул. Алиханова 1, Караганда, 110000 Казахстан

² Карагандинский индустриальный университет, Темиртау, 101400 Казахстан

³ Институт химии Тюменского государственного университета, Тюмень, 625003 Россия

⁴ Кокшетауский университет имени Ш. Уалиханова, Кокшетау, 020000 Казахстан

*e-mail: iosu8990@mail.ru

Поступило в редакцию 5 июля 2023 г.

После доработки 31 июля 2023 г.

Принято к печати 31 июля 2023 г.

Взаимодействие гидразидов никотиновой и изоникотиновой кислот с *o*-формилбензойной кислотой в этаноле приводит к образованию соответствующих гидразонов. Установлено, что *o*-формилбензойная кислота реагирует в альдегидной форме с гидразидами, образуя гидразоны. При нагревании в уксусном ангидриде последние гладко циклизируются в 3-ацетоксиизоиндолин-1-оны. Исследовано строение синтезированных соединений методами ЯМР ¹H и ¹³C, COSY (¹H–¹H), HMQC (¹H–¹³C) и HMBC (¹H–¹³C) спектроскопии. Изучена антирадикальная и противовирусная активность синтезированных новых гидразонов и 3-ацетоксиизоиндолин-1-онов, среди которых выявлено соединение с широким спектром вирусоингибирующего действия по отношению к штаммам вируса А.

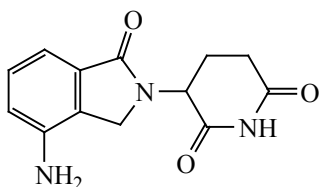
Ключевые слова: гидразиды (изо)никотиновой кислоты, гидразоны, *o*-формилбензойная кислота, 3-ацетоксиизоиндолин-1-оны, противовирусная активность

DOI: 10.31857/S0044460X23090020, **EDN:** WXMLYG

Соединения, содержащие в своей структуре гидразидный фрагмент, являясь достаточно хорошо изученными, широко используются в различных отраслях науки, техники и медицины. Несмотря на большое число публикаций по синтезу различных гидразидных производных, их свойствам и строению, они и в настоящее время перспективны для дальнейшего изучения и усовершенствования [1–6]. Особый интерес представляют гидразиды никотиновой, изоникотиновой, *o*- и *n*-гидроксибензойной кислот и их производные, до сих пор используемые в качестве важных субстратов при разработке многих медицинских препаратов, обладающих противотуберкулезными, обезболивающими и спазмолитическими свойствами [7–11].

Ранее нами на основе гидразидов *o*- и *n*-гидроксибензойной и изоникотиновой кислот и синтетически доступных ацетилзамещенных гетероциклов – 3-ацетил-2*H*-хромен-2-она, 2-ацетил-3*H*-бензо[*f*]-хромен-3-она и 2,6-метано-бензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцина – был синтезирован ряд новых гидразонов, которые проявили хорошие антибактериальные и антиоксидантные свойства [12–15]. Следует также отметить, что данные гидразиды широко используются не только для синтеза гидразонов, но и, например, тиосемикарбазидных производных, которые являются важными синтонами для построения многих S,N-содержащих гетероциклов [16–20]. На основе гидразидов изоникотиновой кислоты синтезировано множество различных производных с ши-

Схема 1.

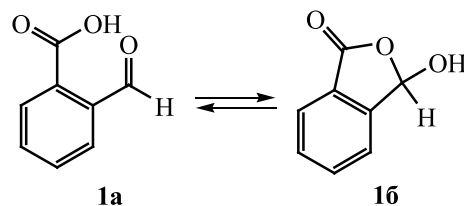


рокой вариацией противотуберкулезной активности [21–25]. Однако проблема лекарственной устойчивости многих патогенных бактерий и вирусов к применяемым для лечения лекарственным средствам требует постоянного поиска и расширения арсенала новых высокоэффективных и низкотоксичных препаратов. В решении данной проблемы гидразоны никотиновой и изоникотиновой кислот до сих пор служат материнской основой в поиске новых противотуберкулезных средств.

В последние годы появился ряд интересных сообщений об использовании изоиндолинона и изобензофуранона в качестве строительных блоков для синтеза различных конденсированных гетероциклических систем [26]. Среди наиболее известных лекарственных препаратов на основе изоиндолинового ядра, следует упомянуть препарат леналидомид (оригинальное лекарственное средство «Ревлид», схема 1), который относится к представителям нового класса противоопухолевых иммуномодуляторов и проявляет мощное иммуномодулирующее и антиангиогенное действие [27, 28]. Следует отметить, что препарат «Ревлид» входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ.

Одним из соединений, которое можно с успехом использовать для построения изоиндолинового каркаса, является *o*-формилбензойная кислота, способная к кольчато-цепной таутомерии. Она в твердом состоянии существует преимущественно в закрытой форме, а в растворах существует в виде смеси открытой (**1a**) и циклической 3-гидроксифталидидной (**16**) формах (схема 2). Возросший в последнее время интерес химиков к этому соединению объясняется его высокой реакционной способностью и большим разнообразием получаемых из него продуктов, многие из которых проявляют биологическую активность [26]. Поэтому изуче-

Схема 2.

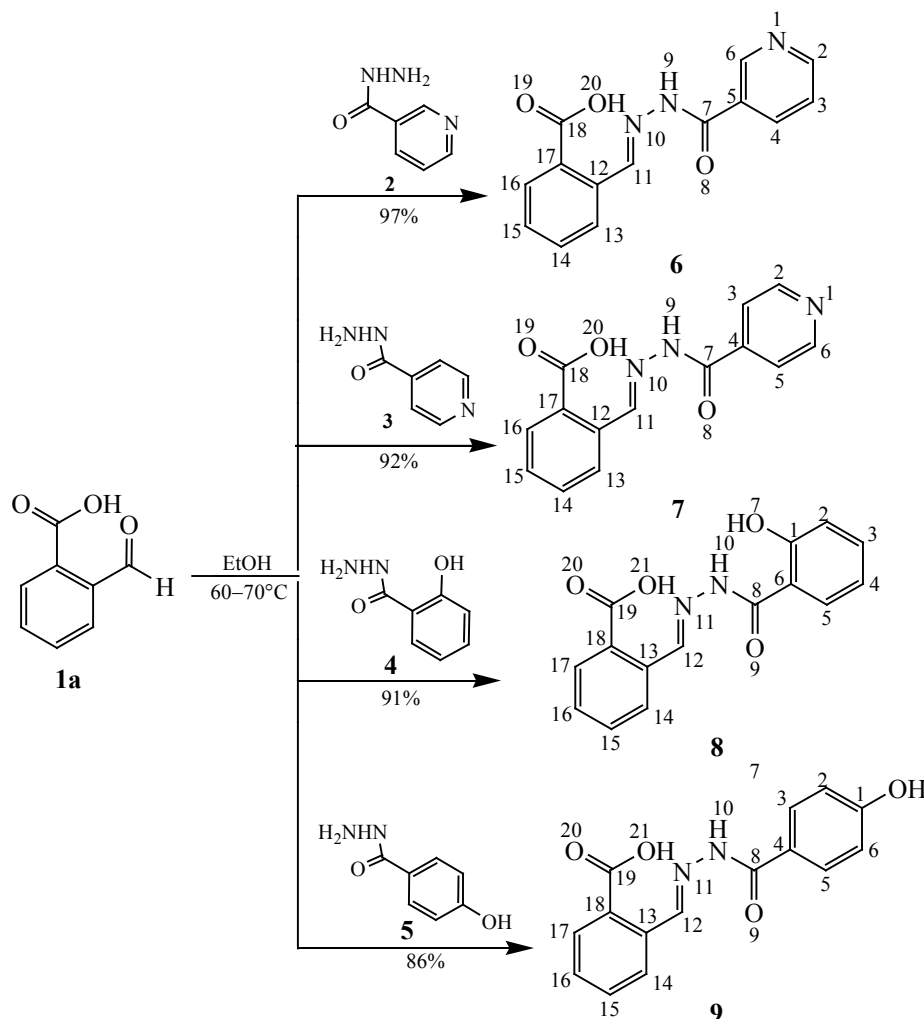


ние новых синтетических возможностей *o*-формилбензойной кислоты остается актуальным до сих пор.

o-Формилбензойная кислота, являясь гидроксильным аналогом фталида, в отличие от него, имеет 2 электрофильных центра C^1 и C^3 и в большинстве случаев реагирует с нуклеофилами по атому C^3 . Следует отметить, что *o*-формилбензойная кислота **1** образует с первичными ароматическими аминами аминфталиды, сохраняя циклическую структуру [26]. Циклическую аминфталидную структуру имеют и продукты ее взаимодействия с производными 2-аминотиофена [29]. В работе [30] описана реакция 2-аминопирролов с *o*-формилбензойной кислотой, где целевые продукты оказались основаниями Шиффа, т. е. производными раскрытой формы *o*-формилбензойной кислоты. В литературе также описаны основания Шиффа *o*-формилбензойной кислоты с производными *n*-фенилендиамина [31]. В реакции с гидразидом антралиновой кислоты *o*-формилбензойная кислота образует соответствующий гидразон, т. е. производное с раскрытой таутомерной формой **1a** [32]. В работе [33] описывается синтез и реакции 3-формилизоникотиновой кислоты с ациклическими и алициклическими вторичными аминами. Показано, что данное взаимодействие приводит к образованию 3-диалкиламино-4-галогенфуоро[3,4-*c*]-пиридин-1(3*H*)-онов с выходами 71–84%.

В продолжение этих исследований и с целью расширения арсенала биоактивных соединений нами изучено взаимодействие *o*-формилбензойной кислоты с гидрамидами никотиновой (**2**), изоникотиновой (**3**), *o*- и *n*-гидроксibenзойной (**4** и **5**) кислот. Реакцию конденсации осуществляли путем нагревания эквимольных количеств исходных реагентов в среде этилового спирта при 60–70°C в течение 3–5 ч (схема 3).

Схема 3.

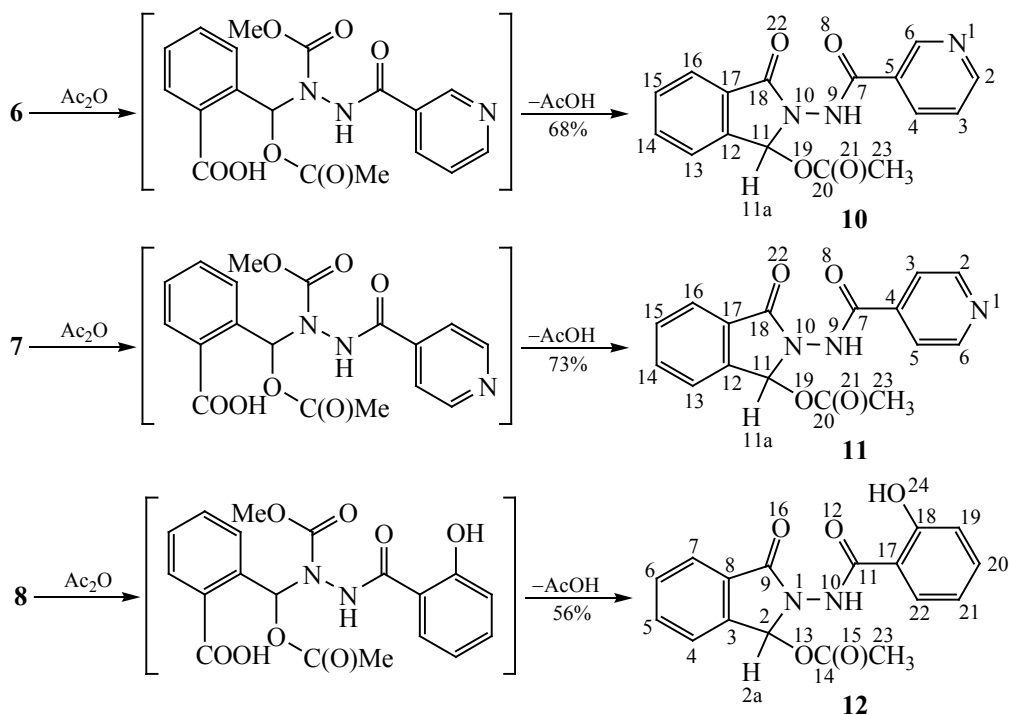


Состав и строение соединений **6–9** подтверждены данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , COSY (^1H – ^1H) и HMQC (^1H – ^{13}C) спектроскопии. Спектр ЯМР ^1H соединения **6** характеризуется присутствием ароматических протонов фрагментов бензойной и никотиновой кислот в области 7.46–9.18 м. д. Сигналы протонов H^{11} и H^9 регистрируются при 8.70 и 12.18 м. д. соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **6** наблюдаются сигналы ароматических углеродных атомов фрагментов бензойной и никотиновой кислот. Сигнал углеродного атома C^{11} регистрируется при 152.78 м. д. Карбонильные и карбоксильные углеродные атомы C^7 и C^{18} резонируют при 162.51 и 168.58 м. д. соответственно. В спектрах ^1H – ^1H COSY соединения **6** наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метин-метиновых ароматиче-

ских групп (рис. 1). Установлены гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь с помощью спектроскопии ^1H – ^{13}C HMQC и гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через две и более связей с помощью спектроскопии ^1H – ^{13}C HMBC.

Проведено ацилирование гидразонов **6–8** уксусным ангидридом (схема 4). Установлено, что реакция включает присоединение Ac_2O по связи $\text{C}=\text{N}$ и последующую циклизацию с отщеплением уксусной кислоты и образованием фталимидинов **10–12**. Отмечено, что реакция протекает гладко только в присутствии некоторого количества уксусной кислоты. Со свежеперегнанным ангидридом реакция протекает существенно хуже и с более низкими выходами. В случае гидразона **9**

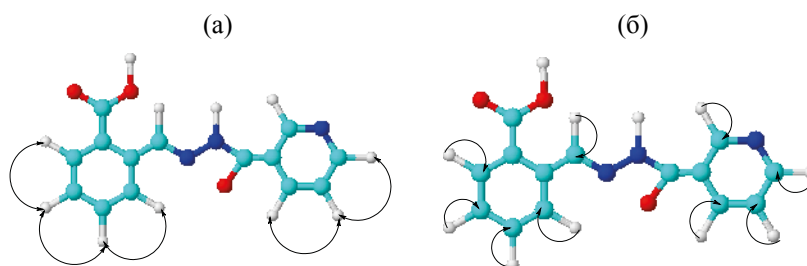
Схема 4.



образуются гигроскопичные смолообразные продукты реакции, выделить которые не удалось.

Строение синтезированных фталимидинов **10–12** было также однозначно подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , COSY (^1H – ^1H) и HMQC (^1H – ^{13}C) спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **11** присутствует синглетный сигнал при 2.11 м. д. протонов ацетильного фрагмента H^{23} . Ненасыщенный протон H^{11} проявляется дублетом при 7.06 м. д. с 3J 2.0 Гц. Сигналы пиридинового и ароматического колец регистрируются в области 7.62–8.77 м. д. Гидразиновый протон

H^9 резонирует синглетом при 11.31 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **11** сигналы ацетатных углеродных атомов проявляются при 21.33 (C^{23}) и 170.94 (C^{20}) м. д. Сигналы углеродных атомов ароматических колец регистрируются в характерных областях. Карбонильные углеродные атомы C^7 и C^{18} проявляются при 165.14 и 166.08 м. д. соответственно. В спектрах ^1H – ^1H COSY соединения **11** наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метин-метиновых пиридиновых групп (рис. 2). Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через

Рис. 1. Схема корреляций в спектрах COSY (а) и HMQC (б) соединения **6**.

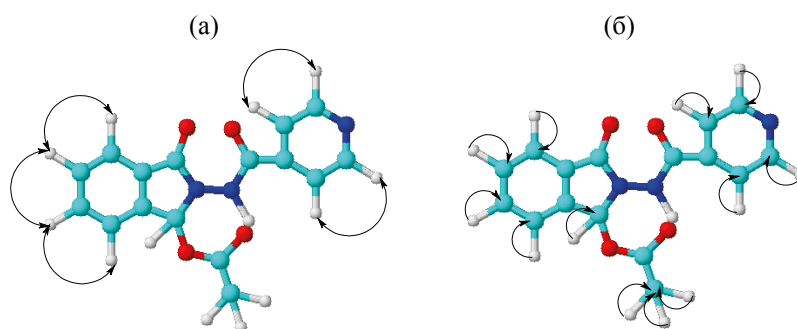


Рис. 2. Схема корреляций в спектрах COSY (а) и HMQC (б) соединения 11.

одну связь установлены с помощью спектроскопии ^1H – ^{13}C HMQC.

В целях практического применения синтезированных соединений изучена антирадикальная и антивирусная активность некоторых из них. Антирадикальное действие представленных образцов исследовали в отношении радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида (DPPH $^{\bullet}$). В условиях данной модельной тест-системы ни одно из исследуемых соединений 6–9 антирадикальной активности не проявило.

При изучении антивирусной активности 2-[(2-изоникотиноилгидразоно)метил]бензойной кислоты 7 показано, что данное соединение отличается широким спектром вирусингибирующего действия по отношению к штаммам вируса гриппа А/Алматы/8/98 (H3N2) и А/Владивосток/2/09 (H1N1). Установлено, что данное соединение значительно превосходит по активности коммерческие препараты (тамифлю и ремантадин) независимо от антигенной структуры гриппа и его чувствительности к противовирусным препаратам (табл. 1).

Таким образом, показано, что взаимодействие гидразидов пиридинкарбоновых и гидроксibenзойных кислот с *o*-формилбензойной кислотой в среде этанола приводит к образованию соответствующих гидразонов. Установлено, что *o*-формилбензойная кислота реагирует в альдегидной форме с гидразидами, образуя гидразоны. При нагревании в уксусном ангидриде последние гладко циклизируются в 3-ацетоксиизоиндолин-1-оны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ВЭЖХ-МС-Анализ выполняли на хроматографе Agilent 1260 Infinity II, сопряженном с масс-спектрометром высокого разрешения Agilent 6545 LC/Q-TOF с источником ионизации Dual AJS ESI, работающем в режиме регистрации положительных ионов. Хроматографическое разделение осуществляли на колонках ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18 (2.1×50 мм, размер частиц 1.8 мкм). Температура колонки в ходе анализа поддерживалась равной 35°C. Подвижная фаза формировалась элюентами А и В. В режиме положительной ионизации в качестве элюента А применялся 0.1%-ный раствор

Таблица 1. Вирусингибирующая активность соединения 7 по отношению к вирусам гриппа

Препарат	Химический терапевтический индекс препарата	
	А/Алматы/8/98 (H3N2)	А/Владивосток/2/09 (H1N1)
2-[(2-Изоникотиноилгидразоно)метил]бензойная кислота (7)	65.0	70.0
Тамифлю	10.3	11.0
Ремантадин	29.9	30

муравьиной кислоты в деионизированной воде, в качестве элюента В применялся 0.1%-ный раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Хроматографическое разделение выполняли при элюировании по следующей схеме: 0–10 мин 95% А, 10–13 мин 100% В, 13–15 мин 95% А. Скорость потока подвижной фазы на протяжении анализа поддерживали равной 400 мкл/мин. Во всех экспериментах объем ввода образца составлял 1 мкл. Пробу готовили растворением в метаноле (для ВЭЖХ) всего образца (в 1000 мкл). Разведение пробы осуществлялось непосредственно перед анализом. Зарегистрированные данные обрабатывали в программном Agilent MassHunter 10.0.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на спектрометре JNM-ECA Jeol 400 (399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием $\text{DMSO}-d_6$. Химические сдвиги измеряли относительно сигналов остаточных протонов или атомов углерода дейтерированного растворителя. ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr в области $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Элементный анализ выполняли на приборе EuroVector Elemental Analyser. Температуры плавления определяли на приборе SMP10. ТСХ-Анализ выполняли на пластинках Silufol UV-254, проявляли парами иода.

2-[(2-Никотиноилгидразоно)метил]бензойная кислота (6). К смеси 2.74 г (0.02 М.) гидразида никотиновой кислоты в 20 мл этанола добавляли при перемешивании 3 г (0.02 М.) 2-карбоксибензальдегида в 30 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали, сушили и перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 5.23 г (97%), белый порошок, т. пл. $220\text{--}222^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3414 (NH), 1697 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1601 ($\text{C}=\text{N}$), 1601 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.02 уш. с (1H , H^{20}), 7.46–7.51 м (2H , $\text{H}^{3,13}$), 7.59 т (1H , H^{15} , 3J 7.4), 7.86–7.88 м (1H , H^{14}), 8.05 д (1H , H^{16} , 3J 7.6), 8.24 д (1H , H^4 , 3J 7.6), 9.06 с (1H , H^6), 9.18 с (1H , H^2), 8.70 с (1H , H^{11}), 12.18 с (1H , H^9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 123.99 (C^3), 127.27 (C^{16}), 129.61 (C^5), 130.22 (C^{13}), 130.84 (C^{14}), 131.32 (C^{17}), 132.48 (C^{15}), 134.94 (C^{12}), 136.07 (C^4), 147.96 (C^2), 149.17 (C^6), 152.78 (C^{11}), 162.51 (C^7), 168.58 (C^{18}). Спектр ЯМР COSY: $\text{H}^{13}\rightarrow\text{H}^{15}$, $\text{H}^{13}\rightarrow\text{H}^{14}$, $\text{H}^{15}\rightarrow\text{H}^{16}$, $\text{H}^3\rightarrow\text{H}^4$, $\text{H}^{13}\rightarrow\text{H}^{11}$, $\text{H}^6\rightarrow\text{H}^2$. Спектр ЯМР HMQC: $\text{H}^3\rightarrow\text{C}^3$,

$\text{H}^{13}\rightarrow\text{C}^{13}$, $\text{H}^{15}\rightarrow\text{C}^{15}$, $\text{H}^{16}\rightarrow\text{C}^{16}$, $\text{H}^{14}\rightarrow\text{C}^{14}$, $\text{H}^4\rightarrow\text{C}^4$, $\text{H}^2\rightarrow\text{C}^2$, $\text{H}^{11}\rightarrow\text{C}^{11}$, $\text{H}^6\rightarrow\text{C}^6$. Спектр ЯМР HMBC: $\text{H}^{11}\rightarrow\text{C}^3$; $\text{H}^2\rightarrow\text{C}^4, \text{C}^2$; $\text{H}^{20}\rightarrow\text{C}^{18}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270.125 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

2-[(2-Изоникотиноилгидразоно)метил]бензойная кислота (7) получена аналогично из 2.74 г (0.02 М.) гидразида изоникотиновой кислоты и 3 г (0.02 М.) 2-карбоксибензальдегида. Выход 4.97 г (92%), белый порошок, т. пл. $205\text{--}206^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3425 (NH), 1655 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1608 ($\text{C}=\text{N}$), 1547 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.49–7.51 м (1H , H^{15}), 7.60–7.62 м (1H , H^{13}), 7.80 с (2H , $\text{H}^{3,5}$), 7.86–7.89 м (1H , H^{14}), 8.02–8.05 м (1H , H^{16}), 8.73 с (2H , $\text{H}^{2,6}$), 9.18 д (1H , H^{11} , 3J 5.2), 12.25 с (1H , H^9), 12.08 с (1H , H^{20}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 127.27 (C^{16}), 130.43 (C^{17}), 130.88 (C^{15}), 131.33 (C^{13}), 134.88 (C^{12}), 122.14 ($\text{C}^{3,5}$), 148.36 (C^4), 150.83 ($\text{C}^{2,6}$), 148.36 (C^{11}), 162.34 (C^7), 168.55 (C^{18}). Спектр ЯМР COSY: $\text{H}^{15}\rightarrow\text{H}^{13}$, $\text{H}^{15}\rightarrow\text{H}^{14}$, $\text{H}^{13}\rightarrow\text{H}^{16}$, $\text{H}^{3,5}\rightarrow\text{H}^{2,6}$. Спектр ЯМР HMQC: $\text{H}^{3,5}\rightarrow\text{C}^{3,5}$, $\text{H}^{15}\rightarrow\text{C}^{15}$, $\text{H}^{13}\rightarrow\text{C}^{13}$, $\text{H}^{14}\rightarrow\text{C}^{14}$, $\text{H}^{16}\rightarrow\text{C}^{16}$, $\text{H}^{2,6}\rightarrow\text{C}^{2,6}$, $\text{H}^{11}\rightarrow\text{C}^{11}$. Спектр ЯМР HMBC: $\text{H}^{3,5}\rightarrow\text{C}^{2,6}$, C^7 ; $\text{H}^{2,6}\rightarrow\text{C}^{3,5}$, C^4 ; $\text{H}^{11}\rightarrow\text{C}^{12}$, C^{16} ; $\text{H}^{19}\rightarrow\text{C}^7$, C^{11} . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270.142 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

2-[(2-Гидроксибензоилгидразоно)метил]бензойная кислота (8) получена аналогично из 3.04 г (0.02 М.) 2-гидроксибензгидразида и 3 г (0.02 М.) 2-карбоксибензальдегида. Выход 5.1 г (91%), белый порошок, т. пл. $224\text{--}226^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3425 (NH), 1655 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1608 ($\text{C}=\text{N}$), 1547 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.49–7.51 м (1H , H^{15}), 7.60–7.62 м (1H , H^{13}), 7.80 с (2H , $\text{H}^{3,5}$), 7.86–7.89 м (1H , H^{14}), 8.02–8.05 м (1H , H^{16}), 8.73 с (2H , $\text{H}^{2,6}$), 9.18 д (1H , H^{11} , 3J 5.2), 12.25 с (1H , H^9), 12.08 с (1H , H^{20}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 127.27 (C^{16}), 130.43 (C^{17}), 130.88 (C^{15}), 131.33 (C^{13}), 134.88 (C^{12}), 122.14 ($\text{C}^{3,5}$), 148.36 (C^4), 150.83 ($\text{C}^{2,6}$), 148.36 (C^{11}), 162.34 (C^7), 168.55 (C^{18}). Спектр ЯМР COSY: $\text{H}^{15}\rightarrow\text{H}^{13}$, $\text{H}^{15}\rightarrow\text{H}^{14}$, $\text{H}^{13}\rightarrow\text{H}^{16}$, $\text{H}^{3,5}\rightarrow\text{H}^{2,6}$. Спектр ЯМР HMQC: $\text{H}^{3,5}\rightarrow\text{C}^{3,5}$, $\text{H}^{15}\rightarrow\text{C}^{15}$, $\text{H}^{13}\rightarrow\text{C}^{13}$, $\text{H}^{14}\rightarrow\text{C}^{14}$, $\text{H}^{16}\rightarrow\text{C}^{16}$, $\text{H}^{2,6}\rightarrow\text{C}^{2,6}$, $\text{H}^{11}\rightarrow\text{C}^{11}$. Спектр ЯМР HMBC: $\text{H}^{3,5}\rightarrow\text{C}^{2,6}$, C^7 ; $\text{H}^{2,6}\rightarrow\text{C}^{3,5}$, C^4 ; $\text{H}^{11}\rightarrow\text{C}^{12}$, C^{16} ; $\text{H}^{19}\rightarrow\text{C}^7$, C^{11} . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285.253 (70) [$M + \text{H}$] $^+$.

2-[(4-Гидроксибензоилгидразоно)метил]бензойная кислота (9) получена аналогично из 3.04 г (0.02 М.) 4-гидроксибензгидразида и 3 г (0.02 М.) 2-карбоксибензальдегида. Выход 4.8 г (85%), бе-

лый порошок, т. пл. 227–229°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.51 уш. с (1H, H²¹), 6.82–6.85 м (2H, H^{2,6}), 7.43–7.46 м (1H, H¹⁵), 7.54–7.58 м (1H, H¹⁶), 7.80–7.85 м (3H, H^{3,5,14}), 8.02 с (1H, H¹⁷), 9.12 с (1H, H¹²), 10.08 уш. с (1H, H⁷), 11.80 с (1H, H¹⁰). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 115.42 и 115.60 (C^{2,6}), 124.33 (C⁴), 127.12 (C¹⁷), 129.97 (C¹⁵), 130.76 (C^{3,5}), 131.15 (C¹⁸), 132.32 (C¹⁶), 135.33 (C¹³), 146.27 (C¹²), 161.24 (C¹), 163.66 (C⁸), 168.65 (C¹⁹). Спектр ЯМР COSY: H¹⁵→H¹⁶, H^{2,6}→H^{3,5}, H¹⁵→H¹⁴, H¹⁶→H¹⁷. Спектр ЯМР НМҚС: H^{3,5}→C^{3,5}, H^{2,6}→C^{2,6}, H¹⁵→C¹⁵, H¹⁶→C¹⁶, H¹⁷→C¹⁷, H¹²→C¹². Спектр ЯМР НМВС: H^{2,6}→C⁴, C⁸; H^{3,5}→C⁴; H¹⁰→C⁸. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285.139 (50) [$M + \text{H}$]⁺.

2-(Никотинамидо)-3-оксоизоиндолин-1-илацетат (10). Смесь 1.15 г (0.0042 М.) гидразона **6** и 2.5 мл Ac_2O нагревали до растворения и кипятили 3 мин, затем охлаждали и добавляли смесь 5 мл MeOH и 15 мл H_2O . Выделившееся масло постепенно кристаллизовалось при охлаждении льдом и растирании. Осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и сушили. Выход 0.88 г (68%), желтоватое густое масло. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3418 (NH), 1678 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1740 (CO), 1593 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.50 уш. с (1H, H²¹), 6.89–6.93 м (2H, H^{2,4}), 7.39 с (1H, H³), 7.49–7.50 м (1H, H¹⁵), 7.60 с (1H, H¹⁶), 7.87–7.88 м (2H, H^{5,14}), 8.03–8.04 м (1H, H¹⁷), 9.17 с (1H, H¹²), 12.02 с (1H, H¹⁰), 11.89 уш. с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 116.08 (C⁶), 117.94 (C²), 119.42 (C⁴), 127.35 (C¹⁷), 128.92 (C⁵), 130.26 (C¹⁴), 130.85 (C¹⁵), 131.34 (C¹⁸), 132.49 (C¹⁶), 134.52 (C³), 134.94 (C¹³), 148.27 (C¹²), 159.99 (C¹), 165.95 (C⁸), 168.54 (C¹⁹). Спектр ЯМР COSY: H¹⁵→H¹⁶, H⁴→H³, H¹⁵→H¹⁴, H¹⁶→H¹⁷, H⁴→H⁵. Спектр ЯМР НМҚС: H²→C², H⁴→C⁴, H¹⁵→C¹⁵, H³→C³, H¹⁶→C¹⁶, H¹⁷→C¹⁷, H⁵→C⁵, H¹⁴→C¹⁴, H¹²→C¹². Спектр ЯМР НМВС: H²→C⁶, C⁴; H⁵→C¹; H¹⁷→C¹⁸; H¹²→C¹⁷, C¹³; H¹⁰→C⁸.

2-(Изоникотинамидо)-3-оксоизоиндолин-1-илацетат (11) получен аналогично из 1.15 г (0.0042 М.) гидразона **7**, 2.5 мл Ac_2O , 5 мл MeOH и 15 мл H_2O . Выход 0.94 г (72%), светло-желтый порошок, т. пл. 136–138°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3449 (NH), 1682 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1743 (CO), 1593 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.11 с (3H, H²³), 7.06 д (1H, H¹¹, 3J 2.0), 7.62–7.83 м (6H, H^{3,5,13–16}),

8.77 д (2H, H^{2,6}, 3J 4.4), 11.31 с (1H, H⁹). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 21.33 (C²³), 121.94 (C^{3,5}), 124.13 (C¹⁶), 125.13 (C¹⁵), 129.59 (C¹⁷), 131.30 (C¹⁴), 134.36 (C¹³), 139.18 (C⁴), 151.17 (C^{2,6}), 165.14 (C⁷), 166.08 (C¹⁸), 170.94 (C²⁰). Спектр ЯМР COSY: H^{3,5}→H^{2,6}. Спектр ЯМР НМҚС: H²³→C²³, H¹³→C¹³, H¹⁴→C¹⁴, H¹⁶→C¹⁶, H¹¹→C¹¹, H^{3,5}→C^{3,5}, H^{2,6}→C^{2,6}. Спектр ЯМР НМВС: H²³→C²⁰; H¹¹→C¹³, C¹², C²⁰; H^{2,6}→C^{3,5}, C⁴; H⁹→C⁷.

2-(2-Гидроксибензамидо)-3-оксоизоиндолин-1-илацетат (12) получен аналогично из 1.15 г (0.0042 М.) гидразона **8**, 2.5 мл Ac_2O , 5 мл MeOH и 15 мл H_2O . Выход 0.94 г (72%), белый порошок, т. пл. 142–144°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3449 (NH), 1682 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1743 (CO), 1593 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.90–2.29 м (3H, H²³), 6.60–6.71 м (2H, H^{19,21}), 6.99–7.33 м (4H, H^{2,22,6,5}), 7.46–7.56 м (1H, H⁴), 7.67–7.72 м (2H, H^{7,20}), 10.23 с (1H, H¹⁰), 11.26 уш. с (1H, H²⁴). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.94 (C²³), 81.43 (C²), 112.31 (C¹⁷), 118.11 (C²¹), 119.24 (C¹⁹), 123.52 (C⁶), 124.17 (C⁷), 129.85 (C⁵), 130.56 (C²⁰), 132.73 (C⁴), 133.46 (C⁸), 135.08 (C²²), 140.02 (C³), 165.67 (C¹¹), 167.87 (C⁹), 169.80 (C¹⁸), 170.86 (C¹⁴). Спектр ЯМР COSY: H²¹→H²², H²¹→H²⁰, H⁶→H⁵, H⁶→H⁷. Спектр ЯМР НМҚС: H²³→C²³, H⁷→C⁷, H²→C², H²⁰→C²⁰, H⁶→C⁶, H²¹→C²¹, H⁵→C⁵, H²²→C²², H⁴→C⁴. Спектр ЯМР НМВС: H²³→C¹⁴; H¹⁰→C¹¹; H²⁴→C¹⁸.

Вирусингибирующая активность 2-[(2-изоникотиноилгидразоно)метил]бензойной кислоты **7** для определения химического терапевтического индекса (ХТИ) исследована в концентрации от 0.0016 до 0.2%, что соответствовало дозам 0.003–0.4 мг на куриный эмбрион (0.06–8 мг/кг) (табл. 1).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нуркенов Оралгазы Актаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-2787>

Фазылов Серик Драхметович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-6450>

Кулаков Иван Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5772-2096>

Сейлханов Тулеген Муратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0079-4755>

Мендибаева Анель Жанатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6123-3340>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования РК (грант № AP14869941).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mali S.N., Thorat B.R., Gupta D.R., Pandey A.* // Eng. Proc. 2021. Vol. 11. P. 21. doi 10.3390/ASEC2021-11157
2. *Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Ali M.R., Alam M.M.* // J. Pharm. Bioallied Sci. 2014. Vol. 6. N 2. P. 69. doi 10.4103/0975-7406.129170
3. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Газалиева М.А., Жаугашева С.К., Исакова Ж.О. // Хим.-фарм. ж. 2007. № 11. С. 52; *Kulakov, I.V., Nurkenov, O.A., Gazaliev, M.A., Zhaugasheva, S.K., Isakova, Zh.O.* // Pharm. Chem. J. 2007. Vol. 41. N 11. P. 620. doi 10.1007/s11094-008-0020-2
4. Федоряк С.Д., Присяжнюк П.В., Сидорчук И.И. // Хим.-фарм. ж. 1982. № 1. С. 48; *Fedorjak S.D., Prisiainiuk P.V., Sidorchuk I.I.* // Pharm. Chem. J. 1982. N 16. N 1. P. 37. doi 10.1007/bf00761608
5. *Alam M.S., Choi S.-U., Lee D.-U.* // Bioorg. Med. Chem. 2017. Vol. 25. N 1. P. 389. doi 10.1016/j.bmc.2016.11.005
6. *Palamarchuk I.V., Shulgau Z.T., Dautov A.Y., Sergazy Sh.D., Kulakov I.V.* // Org. Biomol. Chem. 2022. Vol 20. P. 8962. doi 10.1039/D2OB01772E
7. *Hussein M.A., Aboul-Fadl T., Hussein A.* // Bull. Pharm. Sci. Assiut University. 2005. Vol. 28. P. 131. doi 10.21608/БФСА.2005.65240.
8. *Koçyiğit-Kaymakçioğlu B., Elçin Oruç-Emre E., Unsalan S., Rollas S.* // Med. Chem. Res. 2008. Vol. 18. P. 277. doi 10.1007/s00044-008-9126-z
9. *Yang Z., Li P., Gan X.* // Molecules. 2018. Vol. 23. P. 1798. doi 10.3390/molecules23071798
10. Олешчук А.Л., Карбаинова А.А., Криворучко Т.Н., Шульгау З.Т., Сейлханов Т.М., Кулаков И.В. // ХГС. 2019. Т. 55. № 1. С. 47; *Oleshchuk A.L., Karbainova A.A., Krivoruchko T.N., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Kulakov I.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 47. doi 10.1007/s10593-019-02417-5
11. *Stalinskaya A.L., Martynenko N.V., Alkhimova L.E., Dilbaryan D.S., Vasilchenko A.S., Dengis N.A., Vlasenko V.S., Kulakov I.V.* // J. Mol. Struct. 2023. Vol. 1275. Article 134689. doi 10.1016/j.molstruc.2022.134689
12. *Коленко Д.И.* // Наука и современность. 2012. № 17. С. 241.
13. *Нуркенов О.А., Сампаева Ж.Б., Щепеткин И.А., Фазылов С.Д., Сейлханов Т.М., Ахметова С.Б.* // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 8. С. 1295; *Nurkenov O.A., Satpaeva Zh.B., Shchepetkin I.A., Fazylov S.D., Seilkhanov T.M., Akhmetova S.B.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. P. 1707. doi 10.1134/S1070363217080114
14. *Нуркенов О.А., Сампаева Ж.Б., Щепеткин И.А., Хлебников А.И., Турдыбеков К.М., Сейлханов Т.М., Фазылов С.Д.* // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 10. С. 1639; *Nurkenov O.A., Satpaeva Zh.B., Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Turdybekov K.M., Seilkhanov T.M., Fazylov S.D.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. P. 2299. doi 10.1134/S1070363217100097
15. *Тютюгина А.В., Андреева О.В., Гариева Ф.Р.* // Вестн. Казанск. техн. унив. 2012. Т. 15. № 12. С. 119.
16. *Manian A.K., Khadse B.G., Sengupta S.R.* // Indian J. Chem. (B). 1993. Vol. 328. N 3. P. 407. <https://www.researchgate.net/publication/294655043>
17. *Arquero A., Canadas M., Martinez-Ripoll M., Mendiola M.A., Rodriguez A.* // Tetrahedron. 1998. N 54. P. 11271. doi 10.1016/S0040-4020(98)00667-X
18. *Кораблев М.В.* Производные дитиокарбамидных кислот. Химия, токсикология, фармакология и клиническое применение. Минск: Беларусь, 1971. С. 152.
19. *Мельников Н.Н.* Производные тио- и дитиокарбамидных кислот. М.: Химия, 1960. С. 195.
20. *Gazaliev A.M., Nurkenov O.A., Turdybekov K.M., Fazylov S.D., Ibraev M.K., Turdybekov D.M., Issabaeva M.B.* // Mendeleev Commun. 2006. Vol. 16. P. 243. doi 10.1070/MC2006v016n04ABEH002211
21. *Popolek L., Biernasiak A., Berecka A., Gumieniczek A., Malm A., Wules M.* // Chem. Biol. Drug Design. 2018. Vol. 91. N 4. P. 915. doi 10.1111/cbdd.13158
22. *Fazylov S.D., Nurkenov O.A., Seilkhanov T.M., Karipova G.Zh., Van Hecke K., Suleimen Ye.M., Gazaliyev A.M.* // Bull. Karaganda Univ. Chem. Ser. 2019. N 3(95). P. 44. doi 10.31489/2019Ch3/37-44
23. *Naveen Kumar H., Jummat F., Asmawi M.Z.* // Med. Chem. Res. 2014. Vol. 23. P. 269. doi 10.1007/s00044-013-0632-2
24. *Нуркенов О.А., Карипова Г.Ж., Сейлханов Т.М., Сампаева Ж.Б., Фазылов С.Д., Нухулы А.* // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 9. С. 1457; *Nurkenov O.A., Karipova G.Z., Seilkhanov T.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 1923. doi 10.1134/S1070363219090299
25. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. Москва: Новая волна, 2012. С. 856.
26. *Ухин Л.Ю., Супоницкий К.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И.* // Изв. АН. Сер. хим. 2009. № 12. С. 2399; *Ukhin L.Yu., Suponitsky L.Yu., Belousova L.V.,*

- Orlova Zh.I. // Russ. Chem. Bull. 2009. Vol. 58. P. 2478. doi 10.1007/s11172-009-0347-1
27. <https://www.lgcstandards.com/US/en/Lenalidomide/p/MM3641.00-0250>
28. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021880s000_RevlimidTOC.cfm
29. Ukhin L.Yu., Suponitsky L.Yu., Shepelenko E.N., Belousova L.V., Borodkin G.S. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. P. 67. doi 10.1016/j.tetlet.2011.10.147
30. Ухин Л.Ю., Красников В.В., Зайченко С.Б., Бородин Г.С., Грибанова Т.Н., Шепеленко Е.Н., Этметченко Л.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 2. С. 410; Ukhin L.Yu., Krasnikov V.B., Zaichenko S.B., Borodkin G.S., Gribanova T.N., Shepelenko E.N., Etmetchenko L.N. // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. P. 410. doi 10.1007/s11172-015-0877-7
31. Ухин Л.Ю., Шепеленко Е.Н., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И., Бородин Г.С., Супоницкий К.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 2. С. 345; Ukhin L.Yu., Shepelenko E.N., Belousova L.V., Orlova Zh.I., Borodkin G.S., Suponitsky K.Yu. // Russ. Chem. Bull. 2011. N 2. P. 365. doi 10.1007/s11172-011-0057-3
32. Ухин Л.Ю., Кузьмина Л.Г., Грибанова Т.Н., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2008. № 11. С. 2294; Ukhin L.Yu., Kuzmina L.G., Gribanova T.N., Belousova L.V., Orlova Zh.I. // Russ. Chem. Bull. 2008. Vol. 57. P. 2340. doi 10.1007/s11172-008-0333-z.
33. Федосеев С.В., Беликов М.Ю., Ершов О.В. // ЖОрХ. 2020. Т. 56. № 1. С. 65; Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ershov O.V. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 1. P. 49. doi 10.31857/S0514749220010085

Reaction of *o*-Formylbenzoic Acid with Hydrazides of (Iso)Niconitic and Hydroxybenzoic Acids

O. A. Nurkenov^{a,b}, S. D. Fazylov^{a,*}, I. V. Kulakov^c, T. M. Seilkhanov^d,
A. Zh. Mendibayeva^{a,b}, A. K. Syzdykov^{a,b}, and S. K. Kabieva^b

^a Institute of Organic Synthesis and Carbon Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, 110000 Kazakhstan

^b Karaganda Industrial University, Temirtau, 101400 Kazakhstan

^c Institute of Chemistry of Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

^d Sh. Ualikhanov Kokshetau University, Kokshetau, 020000 Kazakhstan

*e-mail: iosu8990@mail.ru

Received July 5, 2023; revised July 31, 2023; received July 31, 2023

The reaction of nicotinic and isonicotinic acid hydrazides with *o*-formyl benzoic acid in ethanol led to the formation of the corresponding hydrazones. It was found that *o*-formyl benzoic acid reacted in aldehyde form with hydrazides to form hydrazones. When heated in acetic anhydride, the latter are smoothly cyclized into 3-acetoxyisoindoline-1-ones. Structure of the synthesized compounds was proved by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy data. Antiradical and antiviral activity of the synthesized hydrazones and 3-acetoxyisoindoline-1-ones was studied. A compound with a wide spectrum of virus-inhibiting action against strains of the A virus was identified.

Keywords: (iso)nicotinic acid hydrazides, hydrazones, *o*-formylbenzoic acid, 3-acetoxyisoindoline-1-ones, antiviral activity