

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 616.153.947.1

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-126-140>

Поступила в редакцию 19.12.2024

Received 19.12.2024

Е. А. Дикусар<sup>1</sup>, Е. А. Акишина<sup>1</sup>, Н. А. Жуковская<sup>1</sup>, И. А. Колесник<sup>1</sup>, Е. Н. Маргун<sup>1</sup>,  
С. С. Ковальская<sup>1</sup>, Д. И. Меньшикова<sup>2</sup>, К. А. Алексеева<sup>2</sup>, И. И. Концевая<sup>3</sup>, В. И. Поткин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

<sup>3</sup>Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины, Гомель, Беларусь

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АМИДОВ И СОЛЕЙ 4-АМИНОАНТИПИРИНА – ПРОИЗВОДНЫХ 1-ОКСО-1,2,3,6,7,7А-ГЕКСА- ГИДРО-3А,6-ЭПОКСИИЗОИНДОЛ-7-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**Аннотация.** Конденсацией 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот с 4-аминоантипирином или N-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламином в присутствии дициклогексилкарбодиимида в среде дихлорметана были синтезированы соответствующие амиды с выходом 67–78 %. Взаимодействием 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот с 4-аминоантипирином или N-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламином в метаноле были получены соответствующие аммонийные соли с выходом 93–97 %. Проведено квантово-химическое моделирование энергетических параметров и электронной структуры синтезированных соединений методом *ab initio*, с уровнем теории B3LYP1/MIDI с целью предварительной оценки их потенциальных антибактериальных и противовирусных свойств. Изучена противомикробная активность синтезированных соединений по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и *Escherichia coli* ATCC 11229.

**Ключевые слова:** 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновые кислоты, 4-аминоантипирин, N-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламин, ацилирование, дициклогексилкарбодиимид, аммонийные соли, квантово-химическое моделирование, противомикробная активность

**Для цитирования.** Синтез и изучение противомикробной активности амидов и солей 4-аминоантипирина – производных 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, Н. А. Жуковская [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сeryя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 2. – С. 126–140. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-126-140>

Е. А. Dikusar<sup>1</sup>, Е. А. Akishina<sup>1</sup>, N. A. Zhukovskaya<sup>1</sup>, I. A. Kolesnik<sup>1</sup>, E. N. Margun<sup>1</sup>, S. S. Kovalskaya<sup>1</sup>,  
D. I. Menshikova<sup>2</sup>, K. A. Alekseeva<sup>2</sup>, I. I. Kontsevaya<sup>3</sup>, V. I. Potkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Russian Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Francisk Skorina Gomel State University, Gomel, Belarus

## SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF AMIDES AND SALTS OF 4-AMINOANTIPYRINE – DERIVATIVES OF 1-OXO-1,2,3,6,7,7A-HEXAHYDRO-3A,6- EPOXYISOINDOLE-7-CARBOXYLIC ACIDS

**Annotation.** By the condensation of 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro3a,6-epoxyisindole-7-carboxylic acids with 4-aminoantipyrine or N-methyl-1-[5-(*p*-tolyl)isodioxol-3-yl]methylamine in the presence of dicyclohexylbisodiiimidine in a dichloromethane medium, corresponding amides with a yield of 67–78 % were synthesized. By the interaction of 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisindole-7-carboxylic acids with 4-aminoantipyrine or N-methyl-1-[5-(*p*-tolyl)isodioxol-3-yl]methylamine in methanol, corresponding ammonic salts with a yield of 93–97 % were obtained. Quantum-chemical modelling of energy parameters and electronic structure of synthesized compounds by *ab initio* method, with the level of theory B3LYP1/MIDI, was carried out in order to preliminary assess their potential antibacterial and antiviral properties. The antimicrobial activity of the synthesized compounds against the strains *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and *Escherichia coli* ATCC 11229 was studied.

**Keywords:** 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro3a,6-epoxyisindole-7-carboxylic acids, 4-aminoantipyrine, N-methyl-1-[5-(*p*-tolyl)isodioxol-3-yl]methylamine, acylation, dicyclohexylsilylcarboximide, ammonium salts, quantum-chemical modelling, antimicrobial activity

**For citations:** Dikusar E. A., Akishina E. A., Zhukovskaya N. A., Kolesnik I. A., Margun E. N., Kovalskaya S. S., Menshikova D. I., Alekseeva K. A., Kontsevaya I. I., Potkin V. I. Synthesis and study of antimicrobial activity of amides and salts of 4-aminoantipyrine – derivatives of 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisindole-7-carboxylic acids. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 2, pp. 126–140 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-126-140>

**Введение.** С целью поиска соединений с высоким потенциалом биологической активности часто синтезируются структуры, содержащие два (или более) фармакофорных фрагмента – так называемые тандемные молекулы. Структуры, обладающие аффинностью к нескольким молекулярным сайтам связывания в биологических системах, проявляют высокую биологическую и/или фармакологическую активность, часто отличающуюся от активности входящих в них структурных блоков. Соединения, содержащие фармакофорный изоиндолный фрагмент, обладают широким спектром биологической активности: антимикробной [1, 2], цитотоксической [2–4], ингибирующей активность ферментов [2, 5, 6] и анальгетической [7], а производные 4-аминоантипирина – антимикробной, антиоксидантной, противовоспалительной активностью [8–12].

Цель настоящей работы состояла в получении новых амидов и аммонийных солей 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновых кислот и 4-аминоантипирина или *N*-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламина, квантово-химического моделирования строения и электронной структуры этих соединений с целью предварительной оценки их потенциальных противобактериальных свойств.

**Результаты и их обсуждение.** Конденсацией 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновых кислот **1–5** с 4-аминоантипирином **6** или *N*-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламином **18** в присутствии дициклогексилкарбодиимида в среде дихлорметана были синтезированы соответствующие амиды **7–11**, **19**, **20** с выходом 67–78 %. Взаимодействием 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновых кислот **1–5** с 4-аминоантипирином **6** или *N*-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламином **18** в метаноле были получены соответствующие аммонийные соли **12–16**, **21**, **22** с выходом 93–97 % (схемы 1 и 2).

Расчеты проводили с целью выяснения зависимости биологической активности изучаемых структур от их строения и электронной структуры, полученной на основе анализа энергетического положения и локализации таких дескрипторов биологической активности, как граничные орбитали (ГО), каковыми являются энергия верхней занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и энергия нижней вакантной молекулярной орбитали (НВМО). Квантово-химические расчеты соединений **1–22** были проведены методом DFT с применением уровня теории B3LYP1/MIDI, программного пакета GAMESS [13] и базового набора MIDI [14]. Для визуализации полученных результатов использовали программный пакет Chemcraft [15]. Методом анализа суперпозиций полных энергий систем с использованием формулы (1), аналогичной применяемой в химической термодинамике для вычисления тепловых эффектов химических реакций (закон Гесса [16]), вычислены энергетические характеристики образования соединений **7–16** из исходных компонентов **1–6** и при отщеплении воды **17** ( $\Delta E_f$ , а. е. и  $\Delta E_f$ , кДж/моль) (табл. 1, 2):

$$\Delta E_f = \Sigma[E_f(\text{продуктов реакции})] - \Sigma[E_f(\text{исходных веществ})]. \quad (1)$$

Методом анализа разности энергий ВЗМО и НВМО с использованием метода, разработанного К. Фукуи ( $\Delta F$ , eV) [17] (формулы (2), (3)), вычислены наиболее перспективные соединения для проведения биологического тестирования (табл. 1, 3):

$$\Delta F = |E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НВМО}}|, \quad (2)$$

$$\Delta \Delta F_n = \Delta F_i - \Delta F_j, \quad (3)$$

где  $n = 1, 2, 3$ ,  $i = 1-5, 7-11, 19, 20$ ,  $j = 7-11, 19, 20, 12-16, 21, 22$  (см. табл. 3).

Величина ( $\Delta F$ ) показывает, что чем меньше ее значение, тем меньше энергии необходимо для перехода одного электрона с ВЗМО на НВМО, а следовательно, и перехода молекулы в возбужденное состояние [18]. Эта величина коррелирует со способностью соединений проявлять биологическую, в частности цитостатическую, активность [19]. Разница энергий  $\Delta F$  (формула (2)) является квантово-химическим параметром, который может объяснить перенос заряда [20] и обеспечивает химическую стабильность структур [21].

Для поиска корреляционной зависимости между экспериментальными полученными данными по антивирусной активности азотистых гетероциклических соединений **1–22** (см. табл. 1) и некоторыми расчетными параметрами молекул был использован индекс активности ( $I$ ), вычисленный по формуле (4):

$$I = \Delta F : D. \quad (4)$$

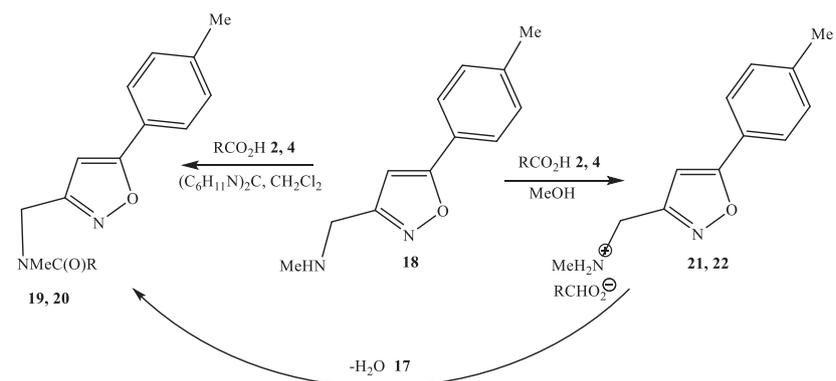
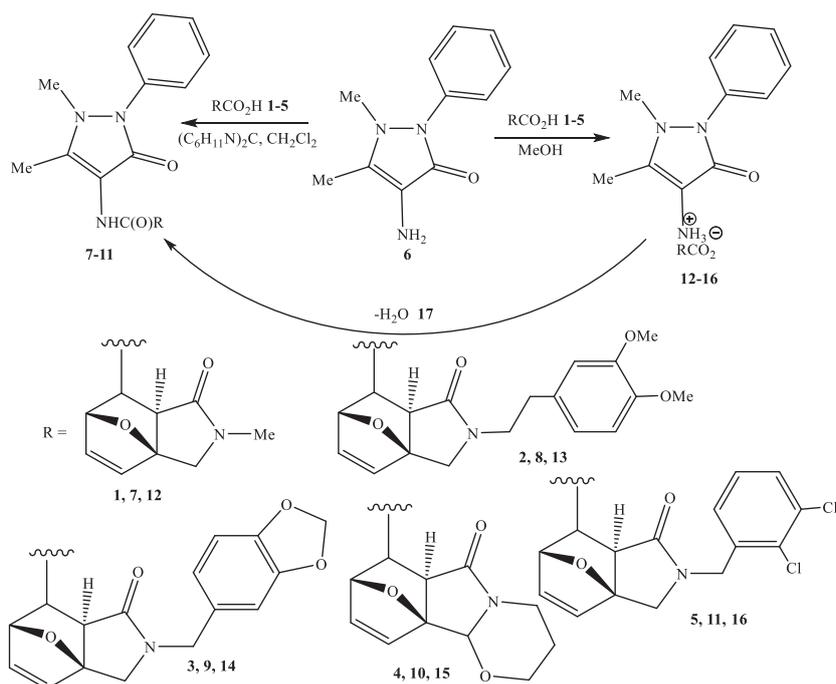


Таблица 1. Данные квантово-химических расчетов соединений 1–22

Table 1. Data from quantum chemical calculations of compounds 1–22

№ соединения	$E_f$ , a. e.	$E_{\text{ВЗМО}}$ , eV	$E_{\text{НВМО}}$ , eV	$\Delta F$ , eV	$D$ , Db	$I$	$M$	$N$
1	-738,92842	-6,8546	-0,4245	6,4301	6,43	1,00	209,20	26
2	-1 235,40366	-6,5253	0,1333	6,6586	4,09	1,63	359,38	47
3	-1 156,04452	-5,8042	-0,0381	5,7661	6,09	0,95	329,31	39
4	-890,62873	-6,6560	0,1034	6,7594	3,10	2,18	251,24	31
5	-1 883,42215	-7,2356	-1,2381	5,9975	5,83	1,03	354,18	36
6	-662,51582	-4,2124	-0,2367	3,9757	5,13	0,77	203,24	28
7	-1 325,50945	-5,8559	0,1197	5,9756	5,24	1,14	394,43	51
8	-1 821,99736	-5,5838	-0,7211	4,8667	5,42	0,90	5434,61	72
9	-1 742,62925	-5,0559	0,0463	5,1022	4,54	1,12	514,54	64
10	-1 477,24798	-5,3226	-0,1687	5,1539	2,91	1,77	436,47	56
11	-2 470,04157	-5,7444	-0,5633	5,1811	8,52	0,61	539,41	61
12	-1 401,48788	-5,6845	-0,5116	5,1729	6,71	0,77	412,45	54
13	-1 897,98340	-5,3933	-0,0980	5,2953	1,31	4,04	562,62	75
14	-1 818,61570	-4,8273	-0,1279	4,6994	4,68	1,00	532,55	67
15	-1 553,23474	-5,6818	-0,2803	5,3377	5,64	0,95	454,48	59
16	-2 546,03100	-5,6219	-0,4626	5,1593	6,18	0,83	557,43	64

Окончание табл. 1

№ соединения	$E_p$ , а. е.	$E_{ВЗМО}$ , eV	$E_{НВМО}$ , eV	$\Delta F$ , eV	$D, Db$	$I$	$M$	$N$
17	-75,94729	-7,2110	1,4531	8,6641	2,22	3,90	18,02	3
18	-646,55867	-5,4668	-1,3606	4,1062	3,48	1,18	202,26	29
19	-1 806,03041	-5,4287	-0,2259	5,2028	1,99	2,61	543,62	73
20	-1 461,27259	-5,7825	0,9306	6,7131	9,36	<b>0,72</b>	435,48	57
21	-1 882,00794	-5,2872	-1,1347	4,1525	7,63	<b>0,54</b>	561,63	76
22	-1 537,28189	-5,8831	-1,0449	4,8382	4,57	1,06	453,50	60

Примечание. Полные энергии системы ( $E_p$ , атомные единицы Хартри), энергии высших занятых молекулярных орбиталей ( $E_{ВЗМО}$ , eV) и низших вакантных молекулярных орбиталей ( $E_{НВМО}$ , eV), разности энергий ВЗМО и НВМО ( $\Delta F$ , eV), дипольные моменты ( $D, Db$ ), индекс активности ( $I$ ), молекулярная масса ( $M$ , дальтон), общее число атомов ( $N$ ). Полу жирным шрифтом выделены данные тех соединений, которые продемонстрировали высокую противомикробную активность, курсивом – данные соединений с низкой активностью.

Note. Total energies of the system ( $E_p$ , Hartree atomic units), energies of the highest occupied molecular orbitals ( $E_{ВЗМО}$ , eV) and lowest unoccupied molecular orbitals ( $E_{НВМО}$ , eV), energy differences between HOMO and LUMO ( $\Delta F$ , eV), dipole moments ( $D, Db$ ), activity index ( $I$ ), molecular weight ( $M$ , dalton), total number of atoms ( $N$ ). Data from those compounds that demonstrated high antimicrobial activity are in bold, and data from compounds with low activity are in italics.

Таблица 2. Энергетические характеристики процесса образования соединений 7–16, 19–22 из исходных компонентов и при отщеплении воды 17, вычисленные по формуле (1)

Table 2. Energy characteristics of the process of formation of compounds 7–16, 19–22 from the initial components and during the elimination of water 17, calculated using formula (1)

№ соединения	Путь образования соединения	$\Delta E_f$	
		а. е.	кДж/моль
7	<b>1 + 6 → 7 + 17</b>	-0,01250	-32,82
7	<b>12 → 7 + 17</b>	0,03114	81,76
8	<b>2 + 6 → 8 + 17</b>	-0,02517	-66,08
8	<b>13 → 8 + 17</b>	0,03875	101,74
9	<b>3 + 6 → 9 + 17</b>	-0,01620	-42,53
9	<b>14 → 9 + 17</b>	0,03916	102,81
10	<b>4 + 6 → 10 + 17</b>	-0,05072	-133,17
10	<b>15 → 10 + 17</b>	0,03947	103,63
11	<b>5 + 6 → 11 + 17</b>	-0,05089	-133,61
11	<b>16 → 11 + 17</b>	0,04214	110,64
12	<b>1 + 6 → 12</b>	-0,04364	-114,58
13	<b>2 + 6 → 13</b>	-0,06392	-167,82
14	<b>3 + 6 → 14</b>	-0,05536	-145,35
15	<b>4 + 6 → 15</b>	-0,09019	-236,79
16	<b>5 + 6 → 16</b>	-0,09303	-244,25
19	<b>2 + 18 → 17 + 19</b>	-0,01537	-40,35
19	<b>21 → 17 + 19</b>	0,03024	79,40
20	<b>4 + 18 → 17 + 20</b>	-0,03248	-85,28
20	<b>22 → 17 + 20</b>	0,06201	162,81
21	<b>2 + 18 → 21</b>	-0,04561	-119,75
22	<b>4 + 18 → 22</b>	-0,09449	-248,08

Таблица 3. Разности ( $\Delta\Delta F_n$ , eV) между  $\Delta F$  изоиндолных кислот 1–5 и  $\Delta F$  амидов 7–11, 19, 20 ( $\Delta\Delta F_1$ );  $\Delta F$  изоиндолных кислот 1–5 и  $\Delta F$  солей 12–16, 21, 22 ( $\Delta\Delta F_2$ );  $\Delta F$  амидов 7–11, 19, 20 и  $\Delta F$  солей 12–16, 21, 22 ( $\Delta\Delta F_3$ ), вычисленные по формуле (3)

Table 3. Differences ( $\Delta\Delta F_n$ , eV) between  $\Delta F$  of isoindolic acids 1–5 and  $\Delta F$  of amides 7–11, 19, 20 ( $\Delta\Delta F_1$ );  $\Delta F$  of isoindolic acids 1–5 and  $\Delta F$  of salts 12–16, 21, 22 ( $\Delta\Delta F_2$ );  $\Delta F$  of amides 7–11, 19, 20 and  $\Delta F$  of salts 12–16, 21, 22 ( $\Delta\Delta F_3$ ), calculated by formula (3)

№ соединения	$\Delta\Delta F_1$	$\Delta\Delta F_2$	$\Delta\Delta F_3$
1, 7, 12	0,4845	1,2572	0,8027
2, 8, 13	1,7919	1,3633	-0,4286
3, 9, 14	0,6639	2,0600	0,4545
4, 10, 15	1,6055	1,4217	-0,1838
5, 11, 16	0,8164	0,8382	0,0218
2, 19, 21	1,4558	2,5061	1,0503
4, 20, 22	0,0463	1,9212	1,8749

Чем индекс активности ( $I$ ) имеет меньшее значение, тем должна быть выше биологическая активность исследуемого соединения, что обусловлено более высокой вероятностью его прохождения через биологические мембраны и распределения в полярной внутриклеточной среде [22].

**Экспериментальная часть.** ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ) относительно остаточных сигналов растворителя [ $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta\text{H}$  2,5,  $\delta\text{C}$  40,1 м. д.;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{H}$  7,26,  $\delta\text{C}$  77,2 м. д.]. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 × 50 мм; 1,8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0,05 % ( $v/v$ ) муравьиной кислоты – ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 мин). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ C,H,N,S-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7. Использовался 4-аминоантипирин (ч. д. а.), ТУ 6-09-3948-75.

**Амиды 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот (7–11, 19, 20) (общая методика).** Смесь 2 ммоль кислоты 1–5, 2 ммоль 4-аминоантипирина 6 или амина 18, 0,02 г (0,17 ммоль) 4-диметиламинопиридина растворяли в 20 мл дихлорметана и при охлаждении до 0 °С перемешивали 15 мин. К полученному раствору в один прием прибавляли 0,41 г (2 ммоль) дициклогексилкарбодиимида и перемешивали 1 ч при 0 °С, затем еще 24 ч при 23 °С. Осадок дициклогексилмочевины отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре. Целевые сложные эфиры очищали методом жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле 100–160 мкм, элюент – дихлорметан.

**N-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 7.** Выход 67 %, т. пл. 107–109 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1 686, 1 592, 1 490, 1 361, 1 043, 880, 845, 761, 698, 585. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 2,31 с (3H, =C-CH<sub>3</sub>), 2,76 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{H}$ ), 2,82 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{aH}$ ), 2,89 с (3H, N-CH<sub>3</sub> изоиндол), 3,04 с (3H, N-CH<sub>3</sub> пиразол), 3,74 д (1H,  $^2J$  11,5 Гц,  $^3\text{H}$ ), 3,93 д (1H,  $^2J$  11,5 Гц,  $^3\text{H}$ ), 5,28 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6\text{H}$ ), 6,41 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5\text{H}$ ), 6,48 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4\text{H}$ ), 7,26 т (1H,  $^3J$  8 Гц,  $^4\text{H}$  фенил), 7,35 д (2H,  $^3J$  8 Гц,  $^2\text{H}+^6\text{H}$  фенил), 7,42 т (2H,  $^3J$  8 Гц,  $^3\text{H}+^5\text{H}$  фенил), 8,17 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 12,30 (=C-CH<sub>3</sub>), 30,09 (N-CH<sub>3</sub> изоиндол), 35,91 (N-CH<sub>3</sub> пиразол), 46,17 ( $^7\text{CH}$ ), 50,74 ( $^3\text{CH}_2$ ), 51,27 ( $^7\text{aCH}$ ), 82,42 ( $^6\text{CH}$ ), 88,52 ( $^3\text{aC}$ ), 108,15 ( $^1\text{C}$  фенил), 124,17 (2CH,  $^3\text{C}+^5\text{C}$  фенил), 126,68 ( $^4\text{CH}$  фенил), 129,07 (2CH,  $^2\text{C}+^4\text{C}$  фенил), 134,65 ( $^5\text{C}$  пиразол), 135,41 ( $^4\text{CH}$ ), 136,58 ( $^5\text{CH}$ ), 150,61 ( $^4\text{C}$  пиразол), 161,77 (C=O пиразол), 169,85 (C=O изоиндол), 170,85 (C=O амид). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 395 [ $M+H$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 64,29; H 5,78; N 13,89.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 63,95; H 5,62; N 14,20.  $M$  394,43.

**2-(3,4-Диметоксифенилметил)-N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 8.** Выход 70 %, т. пл. 127–129 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1 686, 1 592, 1 516, 1 361, 1 264, 1 237, 1 156, 1 140, 1 026, 881, 845, 761, 698, 586. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 2,24 с (3H, =C-CH<sub>3</sub>), 2,61 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{H}$ ), 2,76 м (3H,  $^7\text{aH}$  + Ar-CH<sub>3</sub>), 3,00 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,40 м (1H, N-CH), 3,61 м (2H,  $^3\text{H}$  + N-CH), 3,72 д (1H,  $^2J$  12 Гц,  $^3\text{H}$ ), 3,77 и 3,81 (по 3H, 2OCH<sub>3</sub>), 5,20 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6\text{H}$ ), 6,31 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5\text{H}$ ), 6,36 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4\text{H}$ ), 6,71 м (3H, диметоксифенил), 7,21 т (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^4\text{H}$  фенил), 7,31 д (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^2\text{H}+^6\text{H}$  фенил), 7,37 т (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^3\text{H}+^5\text{H}$  фенил), 8,34 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 12,01 (=C-CH<sub>3</sub>), 33,09 (Ar-CH<sub>3</sub>), 35,71 (N-CH<sub>3</sub> пиразол), 44,32 (N-CH<sub>2</sub>), 45,90 ( $^7\text{CH}$ ), 48,94 ( $^3\text{CH}_2$ ), 51,13 ( $^7\text{aCH}$ ), 55,64 и 55,66 (2OCH<sub>3</sub>), 82,15 ( $^6\text{CH}$ ), 88,39 ( $^3\text{aC}$ ), 107,93 ( $^1\text{C}$  фенил), 110,96, 111,64 и 120,39 (3CH аром., диметоксифенил), 124,00 (2CH,  $^3\text{C}+^5\text{C}$  фенил), 126,44 ( $^4\text{CH}$  фенил), 128,86 (2CH,  $^2\text{C}+^4\text{C}$  фенил), 130,88 ( $^1\text{C}$  диметоксифенил), 134,50 ( $^5\text{C}$  пиразол), 135,16 ( $^4\text{CH}$ ), 136,44 ( $^5\text{CH}$ ), 147,33 и 148,64 ( $^3\text{C}$  и  $^4\text{C}$  диметоксифенил), 150,62 ( $^4\text{C}$  пиразол), 161,62 (C=O пиразол), 169,81 (C=O изоиндол), 170,56 (C=O амид). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 545 [ $M+H$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 66,43; H 6,05; N 10,02.  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 66,16; H 5,92; N 10,29.  $M$  544,61.

**2-Бензо[ $d$ ][1,3]диоксол-5-илметил-N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 9.** Выход 73 %, т. пл. 234–236 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3 251, 3 206, 1 704, 1 684, 1 653, 1 626, 1 593, 1 536,

1 492, 1 423, 1 373, 1 352, 1 290, 1 245, 1 199, 1 074, 1 041, 983, 935, 921, 878, 846, 831, 809, 767, 717, 582, 549. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 2,38 с (3H, =C-CH<sub>3</sub>), 2,81 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{H}$ ), 2,84 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{aH}$ ), 3,07 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,65 д (1H,  $^3J$  12 Гц,  $^3\text{H}$ ), 3,82 д (1H,  $^3\text{H}$ ), 4,35 д и 4,42 д (по 1H,  $^2J$  14,5 Гц, N-CH<sub>2</sub>), 5,33 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6\text{H}$ ), 5,78 с и 5,80 с (по 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6,41 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5\text{H}$ ), 6,47 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4\text{H}$ ), 6,69 м (3H аром., бензодиоксол), 7,28 т (1H,  $^3J$  8 Гц,  $^4\text{H}$  фенил), 7,39 д (2H,  $^3J$  8 Гц,  $^2\text{H}+^6\text{H}$  фенил), 7,44 т (2H,  $^3J$  8 Гц,  $^3\text{H}+^5\text{H}$  фенил), 8,88 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 12,36 (=C-CH<sub>3</sub>), 36,13 (N-CH<sub>3</sub> пиразол), 46,56 (N-CH<sub>2</sub>), 46,58 ( $^7\text{CH}$ ), 47,99 ( $^3\text{CH}_2$ ), 51,73 ( $^7\text{aCH}$ ), 82,36 ( $^6\text{CH}$ ), 88,57 ( $^3\text{aC}$ ), 100,99 (OCH<sub>2</sub>O), 108,19 ( $^1\text{C}$  фенил), 108,12, 108,39 и 121,44 (3CH аром., бензодиоксол), 123,86 (2CH,  $^3\text{C}+^5\text{C}$  фенил), 126,47 ( $^4\text{CH}$  фенил), 129,05 (2CH,  $^2\text{C}+^4\text{C}$  фенил), 129,90 ( $^1\text{C}$  бензодиоксол), 134,93 ( $^5\text{C}$  пиразол), 135,58 ( $^4\text{CH}$ ), 136,32 ( $^5\text{CH}$ ), 147,22 и 148,07 ( $^3\text{C}$  и  $^4\text{C}$  бензодиоксол), 150,83 ( $^4\text{C}$  пиразол), 161,82 (C=O пиразол), 169,71 (C=O изоиндол), 170,45 (C=O амид). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 515 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 65,76; Н 5,21; N 10,48.  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 65,36; Н 5,09; N 10,89.  $M$  514,54.

***N*-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2H,10bH-8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3-а]изоиндол-7-карбоксамид 10.** Выход 75 %, т. пл. 256–257 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3 341, 1 701, 1 688, 1 646, 1 593, 1 492, 1 455, 1 427, 1 345, 1 258, 1 179, 1 064, 1 044, 1 021, 982, 922, 909, 883, 805, 785, 757, 716, 701, 620, 585. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 1,50 д (1H,  $^2J$  14,5 Гц, оксазин,  $^5\text{H}_{e'}$ ), 1,80 м (1H, оксазин,  $^5\text{H}_{a'}$ ), 2,27 с (3H, =C-CH<sub>3</sub>), 2,77 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{H}$ ), 2,83 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{aH}$ ), 3,04 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,07 дт (1H,  $^2J$  и  $^3J_{a,a}$  ~13 Гц,  $^3J_{a,e}$  3 Гц, оксазин  $^4\text{H}_{a'}$ ), 3,87 дт (1H,  $^2J$  и  $^3J_{a,a}$  ~12,5 Гц,  $^3J_{a,e}$  2 Гц, оксазин  $^6\text{H}_{a'}$ ), 4,20 м (2H, оксазин  $^4\text{H}_{e'}$  +  $^6\text{H}_{e'}$ ), 5,12 с (1H,  $^3\text{H}$ ), 5,32 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6\text{H}$ ), 6,37 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5\text{H}$ ), 6,65 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4\text{H}$ ), 7,28 т (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^4\text{H}$  фенил), 7,35 д (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^2\text{H}+^6\text{H}$  фенил), 7,43 т (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^3\text{H}+^5\text{H}$  фенил), 8,14 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 12,35 (=C-CH<sub>3</sub>), 25,17 т ( $^5\text{CH}_2$  оксазин), 35,95 (N-CH<sub>3</sub>), 39,00 ( $^4\text{CH}_2$  оксазин), 45,88 ( $^7\text{CH}$ ), 50,30 ( $^7\text{aCH}$ ), 67,61 ( $^6\text{CH}_2$  оксазин), 83,24 ( $^6\text{CH}$ ), 85,96 ( $^3\text{CH}$ ), 89,87 ( $^3\text{aC}$ ), 108,14 ( $^1\text{C}$  фенил), 124,18 (2CH,  $^3\text{C}+^5\text{C}$  фенил), 126,77 ( $^4\text{CH}$  фенил), 129,10 (2CH,  $^2\text{C}+^4\text{C}$  фенил), 134,10 ( $^4\text{CH}$ ), 134,62 ( $^5\text{C}$  пиразол), 135,68 ( $^5\text{CH}$ ), 150,56 ( $^4\text{C}$  пиразол), 161,70 (C=O пиразол), 169,58 (C=O изоиндол), 171,24 (C=O амид). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 437 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 63,60; Н 5,68; N 12,49.  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 63,29; Н 5,54; N 12,84.  $M$  436,47.

**2-(2,3-Дихлорбензил)-*N*-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 11.** Выход 70 %, т. пл. 221–223 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3 240, 3 199, 1 701, 1 690, 1 640, 1 624, 1 592, 1 531, 1 492, 1 417, 1 375, 1 354, 1 272, 1 202, 1 075, 1 040, 990, 882, 845, 800, 762, 735, 720, 698, 691, 581. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 2,29 с (3H, =C-CH<sub>3</sub>), 2,78 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{H}$ ), 2,88 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{aH}$ ), 3,04 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,73 д (1H,  $^2J$  11,5 Гц,  $^3\text{H}$ ), 3,87 д (1H,  $^2J$  11,5 Гц,  $^3\text{H}$ ), 4,65 с (2H, N-CH<sub>2</sub>), 5,30 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6\text{H}$ ), 6,41 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5\text{H}$ ), 6,47 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4\text{H}$ ), 7,15 т (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^4\text{H}$  фенил), 7,22 д (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^6\text{H}$  дихлорфенил), 7,28 д (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^5\text{H}$  дихлорфенил), 7,35 м 3H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^2\text{H}+^6\text{H}$  фенил +  $^2\text{H}$  дихлорфенил), 7,43 т (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^3\text{H}+^5\text{H}$  фенил), 8,19 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 12,41 (=C-CH<sub>3</sub>), 36,05 (N-CH<sub>3</sub>), 44,88 (N-CH<sub>2</sub>), 46,27 ( $^7\text{CH}$ ), 48,97 ( $^3\text{CH}_2$ ), 51,12 ( $^7\text{aCH}$ ), 82,38 ( $^6\text{CH}$ ), 88,60 ( $^3\text{aC}$ ), 108,30 ( $^1\text{C}$  фенил), 124,05 (2CH,  $^3\text{C}+^5\text{C}$  фенил), 126,61 ( $^4\text{CH}$  фенил), 127,45, 127,71 и 129,66 (3 CH аром., дихлорфенил), 129,09 (2CH,  $^2\text{C}+^4\text{C}$  фенил), 131,56 ( $^1\text{C}$  дихлорсифенил), 133,25 и 134,78 (2CCl), 135,35 ( $^5\text{CH}$ ), 135,88 ( $^5\text{C}$  пиразол), 136,69 ( $^4\text{CH}$ ), 150,46 ( $^4\text{C}$  пиразол), 161,75 (C=O пиразол), 169,48 (C=O изоиндол), 170,98 (C=O амид). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 539 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 60,48; Н 4,60; Cl 12,80; N 10,02.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 60,12; Н 4,48; Cl 13,14; N 10,39.  $M$  539,41.

**2-(3,4-Диметоксифенилметил)-*N*-метил-1-оксо-*N*-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метил-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 19.** Выход 75 %, стекловидное вещество. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3 127, 1 685, 1 651, 1 621, 1 598, 1 516, 1 467, 1 360, 1 264, 1 238, 1 157, 1 141, 1 092, 1 028, 948, 884, 849, 822, 810, 756, 713, 665. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 2,34 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,72 д (1H,  $^3J$  9,5 Гц,  $^7\text{H}$ ), 2,78 м (3H,  $^7\text{aH}$  + N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,10 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,27 м (1H, N-CH), 3,62 д (1H,  $^2J$  11,5 Гц,  $^3\text{H}$ ), 3,74 м (1H, N-CH), 3,80 д (1H,  $^2J$  11,5 Гц,  $^3\text{H}$ ), 3,81 с и 3,84 с (по 3H, Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4,68 д и 4,74 д (по 1H,  $^2J$  15 Гц, N-CH<sub>2</sub>-изоксазол), 5,30 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6\text{H}$ ), 6,45 дд

(1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5H$ ), 6,47 с (1H, Н-изоксалол), 6,70 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4H$ ), 6,73 д и 6,78 д (по 1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^5H$  и  $^6H$  Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7,17 д (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^2H+^6H$  фенил), 7,26 с (1H,  $^2H$  Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7,63 д (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^3H+^5H$  фенил). Спектр ЯМР  $^{13}C$ , CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 21,35 (C<sub>6</sub>C<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 33,27 (N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35,07 (N-CH<sub>3</sub>), 43,08 (N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43,33 ( $^7CH$ ), 44,63 (N-CH<sub>2</sub>-изоксазол), 49,63 ( $^3CH_2$ ), 50,02 ( $^7aCH$ ), 55,73 и 55,75 (Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 81,54 ( $^6CH$ ), 88,27 ( $^3aC$ ), 99,69 (CH изоксазол), 111,13, 111,76 и 120,45 (3CH аром., диметоксифенил), 124,83 ( $^1C$  *p*-толил), 125,56 (2CH,  $^2C+^6C$  *p*-толил), 129,42 (2CH,  $^3C+^5C$  *p*-толил), 129,63 ( $^4C$  *p*-толил), 130,98 ( $^1C$  Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 135,25 ( $^4CH$ ), 137,51 ( $^5CH$ ), 140,00 ( $^3C$  изоксазол), 147,44 и 148,77 ( $^3C$  и  $^4C$  Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 161,23 ( $^5C$  изоксазол), 170,09 (C=O изоиндол), 171,29 (C=O амид). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 544 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 68,82; H 6,30; N 7,34. C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 68,49; H 6,12; N 7,73. *M* 543,62.

***N*-Метил-6-оксо-*N*-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метил-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3-а]изоиндол-7-карбоксамид 20.** Выход 78 %, т. пл. 187–189 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3 133, 1 718, 1 633, 1 598, 1 516, 1 465, 1 422, 1 401, 1 340, 1 298, 1 266, 1 222, 1 186, 1 115, 1 090, 1 057, 1 034, 1 019, 976, 946, 918, 886, 846, 830, 803, 786, 749, 717, 691, 617, 528. Спектр ЯМР  $^1H$ , CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 1,50 д (1H,  $^2J$  13,5 Гц,  $^5H_e$ , оксазин), 1,86 м (1H,  $^5H_a$ , оксазин), 2,38 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,84 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7H$ ), 2,86 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7aH$ ), 3,07 искаж. дт (1H,  $^2J$  13,5 Гц,  $^3J$  10 и 3,5 Гц, NCH<sub>а</sub>, оксазин), 3,12 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,87 искаж. дт (1H,  $^2J$  13,5 Гц,  $^3J$  10 и 3,5 Гц, OCH<sub>а</sub>, оксазин), 4,12 дд (1H,  $^2J$  13,5 Гц,  $^3J$  3,5 Гц, NCH<sub>е</sub>, оксазин), 4,20 дд (1H,  $^2J$  13,5 Гц,  $^3J$  3,5 Гц, OCH<sub>е</sub>, оксазин), 4,69 д и 4,71 д (по 1H,  $^2J$  15 Гц, N-CH<sub>2</sub>-изоксазол), 5,12 с (1H,  $^3H$ ), 5,34 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6H$ ), 6,47 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5H$ ), 6,64 с (1H, Н-изоксалол), 6,69 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4H$ ), 7,23 д (2H,  $^3J$  8 Гц,  $^2H+^6H$  фенил), 7,64 д (2H,  $^3J$  8 Гц,  $^3H+^5H$  фенил). Спектр ЯМР  $^{13}C$ , CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 21,41 (C<sub>6</sub>C<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 25,20 ( $^5CH_2$  оксазин), 35,08 (N-CH<sub>3</sub>), 38,85 (N-CH<sub>2</sub> оксазин), 42,72 ( $^7CH$ ), 42,99 ((N-CH<sub>2</sub>-изоксазол), 49,03 ( $^7aCH$ ), 67,61 (OCH<sub>2</sub> оксазин), 82,35 ( $^6CH$ ), 85,97 ( $^3CH$ ), 89,42 ( $^3aC$ ), 99,45 (CH изоксазол), 124,83 ( $^1C$  *p*-толил), 125,64 (2CH,  $^2C+^6C$  *p*-толил), 129,47 (2CH,  $^3C+^5C$  *p*-толил), 129,66 ( $^4C$  *p*-толил), 134,19 ( $^4CH$ ), 136,47 ( $^5CH$ ), 140,09 ( $^3C$  изоксазол), 161,13 ( $^5C$  изоксазол), 170,56 (C=O изоиндол), 170,90 (C=O амид). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 436 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 66,44; H 5,80; N 9,30. C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 66,19; H 5,79; N 9,65. *M* 535,48.

**Аммониевые соли 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот (12–16, 21, 22) (общая методика).** Смесь 2 ммоль кислоты 1–5 и 2 ммоль 4-аминоантипирин 6 или амина 18 растворяли в 20 мл абсолютного метанола. Растворитель удаляли, целевые гигроскопичные соединения очищали вакуумированием над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-4-аммонийная соль 2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 12.** Выход 93 %, т. пл. 56–58 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3 406, 3 332, 2 923, 1 726, 1 643, 1 591, 1 492, 1 456, 1 362, 1 278, 1 227, 1 179, 1 128, 1 080, 980, 930, 880, 840, 760, 720, 697, 670, 630, 562. Спектр ЯМР  $^1H$ , D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м.д.: 2,10 с (3H, =C-CH<sub>3</sub>), 2,54 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7H$ ), 2,68 с (3H, N-CH<sub>3</sub> изоиндол), 2,78 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7aH$ ), 2,94 с (3H, N-CH<sub>3</sub> пиразол), 3,54 д (1H,  $^2J$  12,5 Гц,  $^3H$ ), 3,98 д (1H,  $^2J$  12,5 Гц,  $^3H$ ), 4,95 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6H$ ), 6,31 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5H$ ), 6,45 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4H$ ), 7,18 д (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^2H+^6H$  фенил), 7,35 т (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^4H$  фенил), 7,39 т (2H,  $^3J$  8 Гц,  $^3H+^5H$  фенил). Спектр ЯМР  $^{13}C$ , D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м.д.: 9,07 (=C-CH<sub>3</sub>), 29,68 (N-CH<sub>3</sub> изоиндол), 33,99 (N-CH<sub>3</sub> пиразол), 44,99 ( $^7CH$ ), 50,87 ( $^3CH_2$ ), 51,10 ( $^7aCH$ ), 82,17 ( $^6CH$ ), 89,01 ( $^3aC$ ), 126,99 (2CH,  $^3C+^5C$  фенил), 129,50 ( $^4CH$  фенил), 129,72 (2CH,  $^2C+^4C$  фенил), 132,46 ( $^1C$  фенил), 135,08 ( $^4CH$ ), 136,55 ( $^5CH$ ), 143,02 ( $^5C$  пиразол), 150,61 ( $^4C$  пиразол), 159,97 (C=O пиразол), 173,70 (C=O изоиндол), 177,28 (COOH). Найдено, %: C 61,49; H 5,99; N 13,31. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 61,15; H 5,87; N 13,58. *M* 412,45.

**1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-4-аммонийная соль 2-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 13.** Выход 94 %, т. пл. 53–55 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3 405, 3 335, 2 923, 1 726, 1 683, 1 660, 1 608, 1 591, 1 516, 1 497, 1 456, 1 421, 1 360, 1 263, 1 236, 1 180, 1 156, 1 140, 1 074, 1 026, 985, 926, 882, 846, 812, 762, 713, 697, 668, 644, 619, 576. Спектр ЯМР  $^1H$ , D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м.д.: 2,06 с (3H, =C-CH<sub>3</sub>), 2,47 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7H$ ), 2,58 м (2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2,62 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7aH$ ), 3,14 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,19 м (1H, N-CH), 3,35 д (1H,  $^2J$  12,5 Гц,  $^3H$ ), 3,38 м (1H, N-CH), 3,59 и 3,62 (по 3H, 2OCH<sub>3</sub>), 3,73 д (1H,  $^2J$  12,5 Гц,  $^3H$ ), 4,90 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6H$ ), 6,25 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5H$ ), 6,33 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4H$ ), 6,63 д (1H,  $^3J$  8,5,  $^6H$  диметоксифе-

нил), 6,72 м (2H,  $^2\text{H}+^5\text{H}$  диметоксифенил), 7,13 д (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^2\text{H}+^6\text{H}$  фенил), 7,31 т (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^4\text{H}$  фенил), 7,36 т (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^3\text{H}+^5\text{H}$  фенил). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9,01 (=C- $\text{CH}_3$ ), 32,16 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 33,98 (N- $\text{CH}_3$  пирозол), 44,33 (N- $\text{CH}_2$ ), 44,95 ( $^7\text{CH}$ ), 49,26 ( $^3\text{CH}_2$ ), 51,11 ( $^7\text{aCH}$ ), 55,46 и 55,47 ( $2\text{OCH}_3$ ), 82,04 ( $^6\text{CH}$ ), 88,89 ( $^3\text{aC}$ ), 111,71, 112,32 и 121,25 (3CH аром., диметоксифенил), 126,85 (2CH,  $^3\text{C}+^5\text{C}$  фенил), 129,39 ( $^4\text{CH}$  фенил), 129,66 (2CH,  $^2\text{C}+^4\text{C}$  фенил), 131,85 ( $^3\text{C}$  и  $^4\text{C}$  диметоксифенил), 132,48 ( $^1\text{C}$  фенил), 134,99 ( $^4\text{CH}$ ), 136,57 ( $^5\text{CH}$ ), 142,80 ( $^1\text{C}$  диметоксифенил), 146,59 ( $^5\text{C}$  пирозол), 147,91 ( $^4\text{C}$  пирозол), 160,04 (C=O пирозол), 173,30 (C=O изоиндол), 177,02 (COOH). Найдено, %: C 64,41; H 6,18; N 9,96.  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$ . Вычислено, %: C 64,04; H 6,09; N 9,96. *M* 562,62.

**1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пирозол-4-аммонийная соль 2-бензо[*d*][1,3]-диоксол-5-илметил-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 14.** Выход 94 %, т. пл. 67–69 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3 403, 3 330, 2 920, 1 724, 1 686, 1 662, 1 608, 1 591, 1 490, 1 443, 1 360, 1 297, 1 275, 1 244, 1 179, 1 125, 1 095, 1 074, 1 035, 985, 922, 882, 845, 809, 761, 714, 697, 647, 575. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м. д.: 2,09 с (3H, =C- $\text{CH}_3$ ), 2,48 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{H}$ ), 2,73 с (3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2,84 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{aH}$ ), 3,44 д (1H,  $^3J$  12 Гц,  $^3\text{H}$ ), 3,88 д (1H,  $^2J$  12 Гц,  $^3\text{H}$ ), 4,27 д и 4,34 д (по 1H,  $^2J$  15 Гц, N- $\text{CH}_2$ ), 5,00 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6\text{H}$ ), 5,98 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6,41 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5\text{H}$ ), 6,55 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4\text{H}$ ), 6,73 д (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^6\text{C}$  бензодиоксол), 6,78 с (1H,  $^2\text{C}$  бензодиоксол), 6,85 д (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^5\text{C}$  бензодиоксол), 7,23 т (1H,  $^3J$  8 Гц,  $^4\text{H}$  фенил), 7,40 д (2H,  $^3J$  8 Гц,  $^2\text{H}+^6\text{H}$  фенил), 7,45 т (2H,  $^3J$  8 Гц,  $^3\text{H}+^5\text{H}$  фенил). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9,89 (=C- $\text{CH}_3$ ), 38,26 (N- $\text{CH}_3$  пирозол), 44,45 ( $^7\text{CH}$ ), 44,96(N- $\text{CH}_2$ ), 47,39 ( $^3\text{CH}_2$ ), 50,21 ( $^7\text{aCH}$ ), 81,09 ( $^6\text{CH}$ ), 88,30 ( $^3\text{aC}$ ), 100,85 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 107,85, 108,11 и 120,75 (3CH аром., бензодиоксол), 119,99 ( $^1\text{C}$  фенил), 121,84 (2CH,  $^3\text{C}+^5\text{C}$  фенил), 125,13 ( $^4\text{CH}$  фенил), 128,91 (2CH,  $^2\text{C}+^4\text{C}$  фенил), 130,45 ( $^1\text{C}$  бензодиоксол), 135,66 ( $^3\text{C}$  и  $^4\text{C}$  бензодиоксол), 135,68 ( $^4\text{CH}$ ), 136,57 ( $^5\text{CH}$ ), 146,34 ( $^5\text{C}$  пирозол), 147,45 ( $^4\text{C}$  пирозол), 161,36 (C=O пирозол), 170,50 (C=O изоиндол), 172,97 (COOH). Найдено, %: C 63,48; H 5,39; N 10,21.  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7$ . Вычислено, %: C 63,15; H 5,30; N 10,52. *M* 532,55.

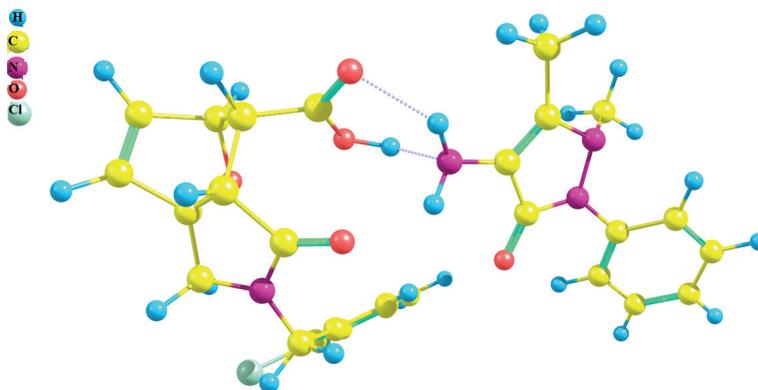
**1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пирозол-4-аммонийная соль 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2H,10bH-8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3-а]изоиндол-7-карбоновой кислоты 15.** Выход 96 %, т. пл. 147–149 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3 431, 3 322, 3 006, 2 970, 2 934, 1 739, 1 660, 1 475, 1 453, 1 431, 1 402, 1 346, 1 310, 1 297, 1 275, 1 258, 1 211, 1 165, 1 127, 1 073, 1 057, 1 024, 985, 973, 940, 917, 885, 864, 809, 717, 693, 634. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1,43 д (1H,  $^2J$  14,5 Гц, оксазин,  $^5\text{H}_e$ ), 1,63 м (1H, оксазин,  $^5\text{H}_a$ ), 2,10 с (3H, =C- $\text{CH}_3$ ), 2,56 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{H}$ ), 2,77 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{aH}$ ), 3,00 с (3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,03 дт (1H,  $^2J$  и  $^3J_{a,a} \sim 13$  Гц,  $^3J_{a,e} 3,5$  Гц, оксазин  $^4\text{H}_a$ ), 3,82 м (2H, оксазин  $^6\text{H}_a$  +  $^4\text{H}_e$ ), 4,05 дд (1H,  $^2J$  12 Гц,  $^3J_{a,e} 4,5$  Гц,  $^6\text{H}_e$ ), 5,01 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6\text{H}$ ), 5,06 с (1H,  $^3\text{H}$ ), 6,34 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5\text{H}$ ), 6,50 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4\text{H}$ ), 7,17 д (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^2\text{H}+^6\text{H}$  фенил), 7,34 т (1H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^4\text{H}$  фенил), 7,39 т (2H,  $^3J$  7,5 Гц,  $^3\text{H}+^5\text{H}$  фенил). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9,10 (=C- $\text{CH}_3$ ), 24,68 т ( $^5\text{CH}_2$  оксазин), 33,86 (N- $\text{CH}_3$ ), 39,02 ( $^4\text{CH}_2$  оксазин), 44,94 ( $^7\text{CH}$ ), 50,01 ( $^7\text{aCH}$ ), 67,91 ( $^6\text{CH}_2$  оксазин), 83,33 ( $^6\text{CH}$ ), 86,25 ( $^3\text{CH}$ ), 89,67 ( $^3\text{aC}$ ), 127,06 ( $^1\text{C}$  фенил), 127,0 8 (2CH,  $^3\text{C}+^5\text{C}$  фенил), 129,61 ( $^4\text{CH}$  фенил), 129,74 (2CH,  $^2\text{C}+^4\text{C}$  фенил), 132,31 ( $^5\text{C}$  пирозол), 132,84 ( $^4\text{CH}$ ), 136,67 ( $^5\text{CH}$ ), 143,28 ( $^4\text{C}$  пирозол), 159,74 (C=O пирозол), 174,04 (C=O изоиндол), 176,93 (COOH). Найдено, %: C 61,09; H 5,86; N 12,01.  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 60,78; H 5,77; N 12,33. *M* 454,48.

**1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пирозол-4-аммонийная соль 2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 16.** Выход 95 %, т. пл. 156–158 °С (рисунок). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3 406, 3 430, 3 074, 3 010, 2 966, 2 924, 1 736, 1 671, 1 591, 1 478, 1 460, 1 435, 1 426, 1 405, 1 360, 1 340, 1 311, 1 278, 1 220, 1 204, 1 175, 1 098, 1 076, 1 046, 990, 950, 930, 920, 890, 850, 820, 767, 697, 670, 627, 570, 538, 500. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{MeOH}-\text{D}_4$ ,  $\delta$ , м. д.: 2,19 с (3H, =C- $\text{CH}_3$ ), 2,73 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{H}$ ), 2,89 с (3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2,96 д (1H,  $^3J$  9 Гц,  $^7\text{aH}$ ), 3,62 д (1H,  $^2J$  11,5 Гц,  $^3\text{H}$ ), 4,04 д (1H,  $^2J$  11,5 Гц,  $^3\text{H}$ ), 4,53 д (1H,  $^2J$  16 Гц, N-CH-Ar), 4,68 д (1H,  $^2J$  16 Гц, N-CH-Ar), 5,11 д (1H,  $^3J$  2 Гц,  $^6\text{H}$ ), 6,46 дд (1H,  $^3J$  6 и 2 Гц,  $^5\text{H}$ ), 6,58 д (1H,  $^3J$  6 Гц,  $^4\text{H}$ ), 7,26 т (1H,  $^3J$  8 Гц,  $^4\text{H}$  фенил), 2,33 м (2H), 7,39 д (1H,  $^3J$  8 Гц,  $^2\text{H}+^6\text{H}$  фенил), 2,47 м (3H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{MeOH}-\text{D}_4$ ,  $\delta$ , м. д.: 8,57 (=C- $\text{CH}_3$ ), 36,01 (N- $\text{CH}_3$ ), 44,27 (N- $\text{CH}_2$ ), 44,84 ( $^7\text{CH}$ ), 48,59 ( $^3\text{CH}_2$ ), 50,84 ( $^7\text{aCH}$ ), 82,00 ( $^6\text{CH}$ ), 88,88 ( $^3\text{aC}$ ), 124,02 (2CH аром.), 124,26 ( $^1\text{C}$  фенил), 125,66 ( $^1\text{C}$  дихлорсифенил), 126,85 (2CH аром.), 127,79 (CH аром.), 128,97 (2CH аром.), 129,23 (CH аром.), 132,72 и 134,61 (2CCl), 135,28 ( $^5\text{CH}$ ), 135,94 ( $^5\text{C}$  пирозол), 136,50 ( $^4\text{CH}$ ), 139,63 ( $^4\text{C}$  пирозол), 161,83

(C=O пиразол), 172,60 (C=O изоиндол), 174,37 (COOH). Найдено, %: С 58,45; Н 4,83; Cl 12,41; N 9,88. C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 58,15; Н 4,70; Cl 12,72; N 10,05. M 557,43.

**N-Метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламмонийная соль 2-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 21.** Выход 97 %, стекловидное вещество. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3 426, 3 117, 3 003, 2 937, 2 835, 1 676, 1 618, 1 590, 1 516, 1 467, 1 422, 1 390, 1 362, 1 263, 1 237, 1 190, 1 157, 1 142, 1 074, 1 028, 980, 949, 883, 847, 821, 764, 711, 677, 624, 559. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, MeOH-D<sub>4</sub>,  $\delta$ , м. д.: 2,31 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,53 д (1H, <sup>3</sup>J 9,5 Гц, <sup>7</sup>H), 2,66 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,71 м (3H, <sup>7</sup>aH + N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,20 м (1H, N-CH), 3,56 д (1H, <sup>2</sup>J 11,5 Гц, <sup>3</sup>H), 3,58 м (1H, N-CH), 3,72 с и 3,73 с (по 3H, Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,90 д (1H, <sup>2</sup>J 11,5 Гц, <sup>3</sup>H), 5,00 м (3H, <sup>6</sup>H+N-CH<sub>2</sub>-изоксазол), 6,37 дд (1H, <sup>3</sup>J 6 и 2 Гц, <sup>5</sup>H), 6,44 дд (1H, <sup>3</sup>J 6 <sup>4</sup>H), 6,67 д (1H, <sup>3</sup>J 9 Гц, <sup>6</sup>H Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6,76 м (2H, <sup>5</sup>H и <sup>2</sup>H Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6,97 с (1H, H-изоксалол), 7,21 д (2H, <sup>3</sup>J 7,5 Гц, <sup>2</sup>H+<sup>6</sup>H фенил), 7,69 д (2H, <sup>3</sup>J 7,5 Гц, <sup>3</sup>H+<sup>5</sup>H фенил). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, MeOH-D<sub>4</sub>,  $\delta$ , м. д.: 21,53 (C<sub>6</sub>C<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 33,78 (N-CH<sub>3</sub>), 34,07 (N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44,86 (N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45,67 (N-CH<sub>2</sub>-изоксазол), 48,07 (<sup>7</sup>CH), 50,08 (<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>), 51,95 (<sup>7</sup>aCH), 56,39 (2Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 83,65 (<sup>6</sup>CH), 89,87 (<sup>3</sup>aC), 100,51 (CH изоксазол), 113,02, 113,68 и 121,98 (3CH аром., диметоксифенил), 125,62 (<sup>1</sup>C *p*-толил), 126,77 (<sup>4</sup>C *p*-толил), 126,90 (2CH, <sup>2</sup>C+<sup>6</sup>C *p*-толил), 130,82 (2CH, <sup>3</sup>C+<sup>5</sup>C *p*-толил), 132,97 (<sup>1</sup>C Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 136,02 (<sup>4</sup>CH), 138,25 (<sup>5</sup>CH), 142,23 (<sup>3</sup>C изоксазол), 149,01 и 150,37 (<sup>3</sup>C и <sup>4</sup>C Ar(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 159,65 (<sup>5</sup>C изоксазол), 172,40 (C=O изоиндол), 173,91 (COOH). Найдено, %: С 66,52; Н 6,45; N 7,08. C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 66,30; Н 6,28; N 7,48. M 561,63.

**N-Метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламмонийная соль 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2H,10bH-8,10а-эпокси[1,3]оксазино[2,3-а]изоиндол-7-карбоновой кислоты 22.** Выход 96 %, т. пл. 117–119 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3 385, 3 106, 3 061, 3 039, 3 021, 2 930, 2 859, 1 704, 1 601, 1 516, 1 451, 1 430, 1 382, 1 343, 1 326, 1 296, 1 259, 1 219, 1 185, 1 118, 1 093, 1 069, 1 054, 1 020, 1 009, 984, 871, 943, 926, 914, 882, 849, 829, 813, 746, 710, 684, 661, 636, 629, 530, 510, 491, 478. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-D<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.: 1,46 д (1H, <sup>2</sup>J 15 Гц, <sup>5</sup>H<sub>e</sub> оксазин), 1,59 м (1H, <sup>5</sup>H<sub>a</sub> оксазин), 2,33 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,47 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,49 д (1H, <sup>3</sup>J 9 Гц, <sup>7</sup>H), 2,70 д (1H, <sup>3</sup>J 9 Гц, <sup>7</sup>aH), 3,06 дт (1H, <sup>2</sup>J 13 и <sup>3</sup>J<sub>a,a</sub> 13, <sup>3</sup>J<sub>a,e</sub> 3,5 Гц, NCH<sub>a</sub> оксазин), 3,71 с (2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,86 дт (2H, <sup>2</sup>J и <sup>3</sup>J<sub>a,a</sub> 13 Гц, <sup>3</sup>J<sub>a,a</sub> 3,5 Гц, OCH<sub>a</sub> + NCH<sub>a</sub> оксазин), 4,09 дд (1H, <sup>2</sup>J 13 Гц, <sup>3</sup>J<sub>a,e</sub> 3,5 Гц, OCH<sub>e</sub> оксазин), 5,05 д (1H, <sup>3</sup>J 2 Гц, <sup>6</sup>H), 5,11 с (1H, <sup>3</sup>H), 6,44 дд (1H, <sup>3</sup>J 6 и 2 Гц, <sup>5</sup>H), 6,70 д (1H, <sup>3</sup>J 6 Гц, <sup>4</sup>H), 6,90 с (1H, H-изоксалол), 7,31 д (2H, <sup>3</sup>J 8 Гц, <sup>2</sup>H+<sup>6</sup>H фенил), 7,71 д (2H, <sup>3</sup>J 8 Гц, <sup>3</sup>H+<sup>5</sup>H фенил). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-D<sub>6</sub>,  $\delta$ , м. д.: 21,50 (C<sub>6</sub>C<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 25,52 (<sup>5</sup>CH<sub>2</sub> оксазин), 35,68 (N-CH<sub>3</sub>), 38,63 (N-CH<sub>2</sub> оксазин), 44,51 (<sup>7</sup>CH), 46,10 (N-CH<sub>2</sub>-изоксазол), 49,65 (<sup>7</sup>aCH), 67,17 (OCH<sub>2</sub> оксазин), 82,75 (<sup>6</sup>CH), 85,45 (<sup>3</sup>CH), 89,89 (<sup>3</sup>aC), 99,83 (CH изоксазол), 124,84 (<sup>1</sup>C *p*-толил), 125,94 (2CH, <sup>2</sup>C+<sup>6</sup>C *p*-толил), 130,14 (<sup>4</sup>C *p*-толил), 130,28 (2CH, <sup>3</sup>C+<sup>5</sup>C *p*-толил), 134,07 (<sup>4</sup>CH), 137,18 (<sup>5</sup>CH), 140,63 (<sup>3</sup>C изоксазол), 163,91 (<sup>5</sup>C изоксазол), 171,21 (C=O изоиндол), 173,17 (COOH). Найдено, %: С 63,87; Н 6,18; N 8,96. C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 63,56; Н 6,00; N 9,27. M 453,50.



Модель соли **16** (пунктиром представлена водородная связь, соединяющая группы CO<sub>2</sub>H и NH<sub>2</sub>)

Salt **16** model. The dotted line represents the hydrogen bond connecting the CO<sub>2</sub>H and NH<sub>2</sub> groups



Таблица 5. Противомикробная активность тестируемых соединений 7–16, 19–22 к *Escherichia coli* ATCC 11229Table 5. Antimicrobial activity of tested compounds 7–16, 19–22 to *Escherichia coli* ATCC 11229

№ соединения	Разведение: тестируемая концентрация соединений, мкг/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9 МПБ
	2 000	1 000	500	250	125	62	31	15	0
7	–	–	+	+	+	+	+	+	+
8	–	–	±	+	+	+	+	+	+
9	–	±	+	+	+	+	+	+	+
10	–	±	+	+	+	+	+	+	+
11	–	±	+	+	+	+	+	+	+
12	–	+	+	+	+	+	+	+	+
13	–	±	+	+	+	+	+	+	+
14	–	–	+	+	+	+	+	+	+
15	–	–	+	+	+	+	+	+	+
16	–	–	±	+	+	+	+	+	+
19	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	–	–	+	+	+	+	+	+	+
21	–	–	–	–	+	+	+	+	+
22	±	±	+	+	+	+	+	+	+
23	–	–	–	–	–	–	–	–	+

Примечание к табл. 4 и 5. + – рост микроорганизмов сопоставим с отрицательным контролем; ± – рост микроорганизмов ниже по сравнению с отрицательным контролем; – – рост микроорганизмов отсутствует.

Notes to the tabl. 4 and 5. + – the growth of microorganisms is comparable to the negative control; ± – the growth of microorganisms is lower compared to the negative control; – – there is no growth of microorganisms.

нужной концентрации на МПБ. По 0,1 мл культуры вносили в каждую пробирку, содержащую по 2 мл соединения, разведенного соответствующим образом. Конечная концентрация микроорганизмов в каждой пробирке достигала 250 000 КОЕ/мл.

После заражения пробирки инкубировали при  $37 \pm 1$  °С. Учет результатов выполняли через 20–24 ч. Для определения наличия роста микроорганизма (помутнение среды) либо его отсутствие ввиду антибактериального действия тестируемых соединений пробирки с посевами просматривали в проходящем свете. Рост культуры в присутствии химических соединений сравнивали с референтной пробиркой («отрицательный» контроль), содержащей инокулюм на МПБ [25]. В качестве эталона сравнения использован антибиотик доксициклин **23**. Результаты микробиологических испытаний представлены в табл. 1, 2.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития бактериальных культур, устанавливали визуально по отсутствию признаков роста в питательных средах.

**Выводы.** Как видно из табл. 4, в отношении грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 только соединение **20** проявило противомикробное действие при концентрации 1 000 мкг/мл. Для грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* ATCC 11229 отмечено помимо **20** расширение спектра соединений с противомикробным действием при концентрации 1 000 мкг/мл, это такие соединения, как **7, 8, 14–16, 21** (см. табл. 5). Следует подчеркнуть, что противомикробная активность у соединения **21** наблюдалась при концентрациях 250–500 мкг/мл. У этих соединений индекс активности (*I*) находился в пределах 0,54–1,14 (см. табл. 1). Соединения **2, 4, 10, 13, 17, 19** (неактивные, это 42,8 % от общего количества изученных соединений) имели (*I*) 1,63–4,04. Остальные соединения **1, 3, 5, 6, 9, 11, 12, 18, 22** имели значения *I* в интервале 0,61–1,18, поэтому оценка их противомикробной активности была целесообразна.

Большинство исследованных соединений обладали умеренной противомикробной активностью по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и *Escherichia coli* ATCC 11229. Среди соединений, проявивших хотя бы умеренную противомикробную активность, преоблада-

ли аммонийные соли карбоновых кислот (14–16, 21, см. рисунок), что согласуется с данными ранее опубликованных работ [26, 27].

Метод предварительного квантово-химического моделирования позволяет выбрать наиболее перспективные соединения для их последующего синтеза и биотестирования, что должно привести к существенной экономии химических материалов, культуральных сред и сократить трудозатраты медико-биологического персонала (в данной подборке исключив из биотестирования соединения 2, 4, 10, 13, 17, 19).

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-43-10024) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант № X23РНФ-051.

**Acknowledgments.** The work was carried out with the financial support from the Russian Science Foundation (project No. 23-43-10024) and the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research, grant No. X23РНФ-051.

### Список использованных источников

1. Csende, F. A Review on Antibacterial Activity of Some Isoindole Derivatives / F. Csende, A. Porkolab // *Der Pharma Chemica*. – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 43–50.
2. Synthesis, characterization, anticancer, antimicrobial and carbonic anhydrase inhibition profiles of novel (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-((E)-3-(3-aryl)acryloyl)phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-dione derivatives / U. M. Kocigit, Y. Budak, M. B. Gürdere [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 70. – P. 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.12.001>
3. Evaluation of isoindole derivatives: Antioxidant potential and cytotoxicity in the HT-29 colon cancer cells / A. K. Süloğlu, G. Selmanoglu, Ö. Gündoğdu [et al.] // *Archiv Der Pharmazie*. – 2020. – Vol. 353, № 11. – P. e2000065. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000065>
4. Evaluation of Cytotoxic Potentials of Some Isoindole-1,3-Dione Derivatives on HeLa, C6 and A549 Cancer Cell Lines / A. Tan, A. S. Yaglioglu, N. H. Kishali [et al.] // *Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 69–77. <https://doi.org/10.2174/1573406415666181206115638>
5. A New N-Substituted 1H-Isoindole-1,3(2H)-Dione Derivative—Synthesis, Structure and Affinity for Cyclooxygenase Based on In Vitro Studies and Molecular Docking / D. Szkatuła, E. Krzyżak, P. Stanowska [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 14. – Art. 7678. <https://doi.org/10.3390/ijms22147678>
6. 1,3-Diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindole Derivatives: A New Series of Potent and Selective COX-2 Inhibitors in Which a Sulfonyl Group Is Not a Structural Requisite / B. Portevin, C. Tordjman, P. Pastoureau [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – Vol. 43, № 24. – P. 4582–4593. <https://doi.org/10.1021/jm990965x>
7. Singha, L. S. Synthesis and analgesic activity of [1,3,4]-thiadiazole-[1,3-dione]-isoindole derivatives / L. S. Singha, V. Bareth, F. Alam // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2021. – Vol. 12, № 10. – P. 5341–5352. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.12\(10\).5341-52](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.12(10).5341-52)
8. Recent advances in schiff base metal complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives and their potential applications / A. Sakthivel, K. Jeyasubramanian, B. Thangagiri, J. D. Raja // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – Vol. 1222. – Art. 128885. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128885>
9. Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, and Biological Activities of Schiff-Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine / E. Aguilar-Llanos, S. E. Carrera-Pacheco, R. González-Pastor [et al.] // *ACS Omega*. – 2023. – Vol. 8, № 45. – P. 42632–42646. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05372>
10. Characterization of Antimicrobial, Antioxidant, and Leishmanicidal Activities of Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine / R. Teran, R. Guevara, J. Mora [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, № 15. – Art. 2696. <https://doi.org/10.3390/molecules24152696>
11. Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine as Promising Molecules: Synthesis, Structural Characterization, and Biological Activities / R. Çakmak, E. Başaran, M. Boğa [et al.] // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2022. – Vol. 48, № 2. – P. 334–344. <https://doi.org/10.1134/S1068162022020182>
12. Synthetic Approaches, Biological Activities, and Structure-Activity Relationship of Pyrazolines and Related Derivatives / R. Kumar, H. Singh, A. Mazumder [et al.] // *Topics in Current Chemistry*. – 2023. – Vol. 381, № 12. <https://doi.org/10.1007/s41061-023-00422-z>
13. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Schmidt, K. Baldridge, J. A. Boatz [et al.] // *Journal of Computational Chemistry*. – 1993. – Vol. 14, № 7. – P. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
14. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / ed. S. Huzinaga. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – 426 p. – (Physical Sciences Data; vol. 16). <https://doi.org/10.1016/c2009-0-07152-9>
15. Chemcraft – graphical software for visualization of quantum chemistry computations. – URL: <https://www.chemcraftprog.com> (date of access: 05.12.2024)
16. Даниэльс, Ф. Физическая химия / Ф. Даниэльс, П. Олберти. – М.: Мир, 1978. – 645 с.
17. Fukui, K. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons / K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu // *Journal of Chemical Physics*. – 1952. – Vol. 20, № 4. – P. 722–725. <https://doi.org/10.1063/1.1700523>
18. Дьюар, М. Теория возмущений молекулярных орбиталей / М. Дьюар. – М.: Мир, 1977. – 696 с.
19. Putz, M. V. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs / M. V. Putz, A. M. Putz // *Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry* / eds: M. V. Putz, M. P. Mingos. – Berlin: Springer Link, 2013. – P. 181–231. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6)

20. Xavier, S. NBO, Conformational, NLO, HOMO-LUMO, NMR and Electronic Spectral Study on 1-Phenyl-1-Propanol by Quantum Computational Methods / S. Xavier, S. Periandy, S. Ramalingam // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2015. – Vol. 137. – P. 306–320. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.039>
21. Bhattacharya, B. Graphyne–graphene (nitride) heterostructure as nanocapacitor / B. Bhattacharya, U. Sarkar // *Chemical Physics*. – 2016. – Vol. 478. – P. 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2016.05.004>
22. Физико-химические и электрохимические аспекты функционирования биологических мембран / Ю. А. Ермаков, В. С. Соколов, С. А. Акимов, О. В. Батищев // *Журнал физической химии*. – 2020. – Т. 94, № 3. – С. 342–348. <https://doi.org/10.31857/S0044453720030085>
23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 197 с.
24. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
25. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания. – М.: Федер. центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
26. Аминовые соли органических кислот / Е. А. Дикусар, Н. Г. Козлов, В. И. Поткин [и др.]. – Нукус: Каракалпакстан, 2009. – 143 с.
27. Фармакофорные соли органических кислот и аминов: синтез, структура, биологическая активность. Сообщение 1. Аминовые и трифенилфосфиновые соли органических кислот / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов [и др.] // *Вестник фармации*. – 2013. – № 4 (62). – С. 99–110.

## References

1. Csende F., Porkolab A. A Review on Antibacterial Activity of Some Isoindole Derivatives. *Der Pharma Chemica*, 2018, vol. 10, no. 6, pp. 43–50.
2. Kocyigit U. M., Budak Y., Gürdere M. B., Tekin Ş., Köprülü T. K., Evtürk F., Özcan K., Gülçin I., Ceylan M. Synthesis, characterization, anticancer, antimicrobial and carbonic anhydrase inhibition profiles of novel (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-((E)-3-(3-aryl)acryloyl)phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-dione derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 2017, vol. 70, pp. 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.12.001>
3. Süloğlu A. K., Selmanoglu G., Gündoğdu Ö., Kishali N. H., Girgin G., Palabiyik S., Tan A., Kara Y., Baydar T. Evaluation of isoindole derivatives: Antioxidant potential and cytotoxicity in the HT-29 colon cancer cells. *Archiv der Pharmazie*, 2020, vol. 353, no. 11, pp. e2000065. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000065>
4. Tan A., Yaglioglu A.S., Kishali N.H., Sahin E., Kara Y. Evaluation of Cytotoxic Potentials of Some Isoindole-1,3-Dione Derivatives on HeLa, C6 and A549 Cancer Cell Lines. *Medicinal Chemistry*, 2020, vol. 16, no. 1, pp. 69–77. <https://doi.org/10.2174/1573406415666181206115638>
5. Szkatuła D., Kvyżak E., Stanowska P., Duba M., Wiatrak B. A New N-Substituted 1H-Isoindole-1,3(2H)-Dione Derivative—Synthesis, Structure and Affinity for Cyclooxygenase Based on In Vitro Studies and Molecular Docking. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no. 14, art. 7678. <https://doi.org/10.3390/ijms22147678>
6. Portevin B., Tordjman C., Pastoureaux P., Bonnet J., Nanteuil G.D. 1,3-Diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindole Derivatives: A New Series of Potent and Selective COX-2 Inhibitors in Which a Sulfonyl Group Is Not a Structural Requisite. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, vol. 43, no. 24, pp. 4582–4593. <https://doi.org/10.1021/jm990965x>
7. Singha L. S., Barch V., Alam F. Synthesis and analgesic activity of [1,3,4]-thiadiazole-[1,3-dione]-isoindole derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2021, vol. 12, no. 10, pp. 5341–5352. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.12\(10\).5341-52](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.12(10).5341-52)
8. Sakthivel A., Jeyasubramanian K., Thangagiri B., Dhavethu Raja J. Recent advances in schiff base metal complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives and their potential applications. *Journal of Molecular Structure*, 2020, vol. 1222, art. 128885. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128885>
9. Aguilar-Llanos E., Carrera-Pacheco S. E., González-Pastor R., Zúñiga-Miranda J., Rodríguez-Pólit C., Mayorga-Ramos A., Carrillo-Naranjo O., Guamán L.P., Romero-Benavides J. C., Cevallos-Morillo C., Echeverría G. A., Piro O. E., Alcívar-León Ch. D., Heredia-Moya J. Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, and Biological Activities of Schiff-Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine. *ACS Omega*, 2023, vol. 8, no. 45, pp. 42632–42646. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05372>
10. Teran R., Guevara R., Mora J., Dobronski L., Barreiro-Costa O., Beske T., Pérez-Barrera J., Araya-Maturana R., Rojas-Silva P., Poveda A., Heredia-Moya J. Characterization of Antimicrobial, Antioxidant, and Leishmanicidal Activities of Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 15, pp. 2696. <https://doi.org/10.3390/molecules24152696>
11. Çakmak R., Başaran E., Boğa, M., Erdoğan Ö., Çınar E., Çevik Ö. Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine as Promising Molecules: Synthesis, Structural Characterization, and Biological Activities. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2022, vol. 48, no. 2, pp. 334–344. <https://doi.org/10.1134/S1068162022020182>
12. Kumar R., Sing H., Mazumder A., Salahuddin, Yadav R.K. Synthetic Approaches, Biological Activities, and Structure-Activity Relationship of Pyrazolines and Related Derivatives. *Topics in Current Chemistry*, 2023, vol. 381, no. 12. <https://doi.org/10.1007/s4061-023-00422-z>
13. Shmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Midus T. L., Dupnis M., Montgomery J. A. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System. *Journal of Computational Chemistry*, 1993, vol. 14, no. 7, pp. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>

14. Huzinaga S., Andzelm J., Radzio-Andzelm E., Sakai Y., Tatewaki H., Klobukowski M. *Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. Physical Sciences Data*, vol. 16. Amsterdam: Elsevier, 1984. 426 p. <https://doi.org/10.1016/e2009-0-07152-9>
15. *Chemcraft – graphical software for visualization of quantum chemistry computations*. Available at: <https://www.chemcraftprog.com> (accessed 5 December 2024).
16. Daniels F., Alberty R. A. *Physical Chemistry*. New York, John Wiley and Sons, Inc., 1955. 671 p.
17. Fukui K., Yonezawa T., Shingu H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *Journal of Chemical Physics*, 1952, vol. 20, no. 4, pp. 722–725. <https://doi.org/10.1063/1.1700523>
18. Dewar M. Y. S., Dougherty R. C. *The PMO theory of organic chemistry*. New York, Springer, 1975. 696 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4404-9>
19. Putz M. V., Putz A. M. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs. Putz M. V., Mingos M. P. (eds.). *Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry*. Berlin: Springer Link, 2013, pp. 181–231. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6)
20. Xavier S., Periandy S., Ramalingam S. NBO, Conformational, NLO, HOMO-LUMO, NMR and Electronic Spectral Study on 1-Phenyl-1-Propanol by Quantum Computational Methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2015, vol. 137, pp. 306–320. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.039>
21. Bhattacharya B., Sarkar U. Bhattacharya, B. Graphyne–graphene (nitride) heterostructure as nanocapacitor. *Chemical Physics*, 2016, vol. 478, pp. 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2016.05.004>
22. Ermakov Yu. A., Sokolov V. S., Akimov S. A., Batishev O. V. Physicochemical and electrochemical aspects of the functioning of biological membranes. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2020, vol. 94, no. 3, pp. 471–476. <https://doi.org/10.1134/s0036024420030085>
23. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products, ed. by A. N. Mironov. Moscow, Grif and K. Publ., 2012. 197 p. (in Russian).
24. Habriev R. U. *Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances: methodological instructions*. Moscow, Medicina Publ., 2005. 832 p. (in Russian).
25. *Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: Methodical instructions*. Moscow, Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004. 91 p. (in Russian)
26. Dikuser E. A., Kozlov N. G., Potkin V. I., Tlegenov R. T., Uteniyazov R. U. Amine salts of organic acids. Nukus, Karakalpakstan Publ., 2009. 143 p. (in Russian).
27. Dikuser E. A., Potkin V. I., Kozlov N. G., Rudakov D. A., Stepin S. G. Pharmacophore salts of organic acids and amines: synthesis, structure, biological activity. Communication 2. Salts of organoelement and organic acids, phosphines, nitrogen bases, metals and metal complexes. *Vestnik farmacii*, 2013, no. 4 (62), pp. 99–110 (in Russian).

## Информация об авторах

*Дикусар Евгений Анатольевич* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [dikuser@ifoch.bas-net.by](mailto:dikuser@ifoch.bas-net.by)

*Акишина Екатерина Александровна* – научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [che.semenovaea@mail.ru](mailto:che.semenovaea@mail.ru)

*Жуковская Нелия Александровна* – научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [neliya\\_zhukovskaya@mail.ru](mailto:neliya_zhukovskaya@mail.ru)

*Колесник Ирина Андреевна* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [irynakolesnik93@gmail.com](mailto:irynakolesnik93@gmail.com)

*Маргун Екатерина Николаевна* – младший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [margynen0555@gmail.com](mailto:margynen0555@gmail.com)

*Ковальская Светлана Степановна* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: [kovalskaya\\_61@mail.ru](mailto:kovalskaya_61@mail.ru)

## Information about the authors

*Dikuser Evgenij A.* – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [dikuser@ifoch.bas-net.by](mailto:dikuser@ifoch.bas-net.by)

*Akishina Ekaterina A.* – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [che.semenovaea@mail.ru](mailto:che.semenovaea@mail.ru)

*Zukovskaya Neliya A.* – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [neliya\\_zhukovskaya@mail.ru](mailto:neliya_zhukovskaya@mail.ru)

*Kolesnik Irina A.* – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [irynakolesnik93@gmail.com](mailto:irynakolesnik93@gmail.com)

*Margun Ekaterina N.* – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [margynen0555@gmail.com](mailto:margynen0555@gmail.com)

*Koval'skaya Svetlana S.* – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [kovalskaya\\_61@mail.ru](mailto:kovalskaya_61@mail.ru)

*Меньшикова Дарья Игоревна* – студент. Российский университет дружбы народов (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: daaurum947@gmail.com.

*Алексеева Ксения Александровна* – аспирант. Российский университет дружбы народов (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: ka\_alekseeva@mail.ru

*Концевая Ирина Ильинична* – кандидат биологических наук, доцент кафедры. Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины» (ул. Советская, 104, 246028, Гомель, Беларусь). E-mail: ikantsavaya@mail.ru

*Поткин Владимир Иванович* – доктор химических наук, профессор, академик, заведующий лабораторией. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, г. Минск, Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

*Menshikova Daria I.* – Student. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (6, Miklukho-Maklay Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: daaurum947@gmail.com.

*Alekseeva Kseniia A.* – Postgraduate Student. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN university) (6, Miklukho-Maklay Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: ka\_alekseeva@mail.ru

*Kontsevaya Irina I.* – Ph. D. (Biology), Associate Professor of the Department. Francisk Skorina Gomel State University (104, Sovetskaya Str., 246028, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: ikantsavaya@mail.ru

*Potkin Vladimir I.* – Dr. Sc. (Chemistry), Professor, Academician, Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus (13, Sorganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by