



Original Article

Study on Synthesis of some Substituted *N*-(ω -azidoalkyl) Isatins from (un)Substituted Isatins

Nguyen Minh Tri^{1,2}, Nguyen Dinh Thanh^{2,*}, Vu Ngoc Toan^{1,2},
Hoang Mai Linh², Ngo Thi Ngoc Mai², Tran Thi Hai Yen², Ngo Thi Thuy²,
Nguyen Thi Thuy Huong², Pham Thi Thuy Van², Tran Thi Hai Yen²,
Nguyen Thi Kim Giang³, Dang Thi Tuyet Anh⁴

¹*Academy of Military Science and Technology,*

Ministry of Defence, 17 Hoang Sam, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

²*VNU University of Science, 19 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam*

³*Ministry of Public Security, 47 Pham Van Dong, Cau Giay, Hanoi, Viet Nam*

⁴*Vietnam Academy of Science and Technology, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

Received 10 December 2020

Revised 21 March 2021; Accepted 14 October 2021

Abstract: Azide derivatives of isatins were the needed initial materials for click chemistry to form 1,2,3-triazoles. *N*-(ω -Bromoalkyl)isatins were prepared by nucleophilic reaction of (un)substituted isatins with appropriate dibromoalkanes. Some ω -azidoalkylisatins were synthesized by reaction of corresponding ω -bromoalkylisatins with sodium azide. The reactions were performed in dry DMF as a solvent in the presence of KI as a promotive agent. Product yields archived 30-85%.

Keywords: Azide, alkylation, azidation dibromoalkanes, isatins.

* Corresponding author.

E-mail address: nguyendinhthanh@hus.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5174>

Góp phần nghiên cứu tổng hợp một số *N*-(ω -azidoalkyl)isatin thể từ các isatin thể và không thể

Nguyễn Minh Trí^{1,2}, Nguyễn Đình Thành^{2,*}, Vũ Ngọc Toán^{1,2},
Hoàng Mai Linh², Ngô Thị Ngọc Mai², Trần Thị Hải Yến², Ngô Thị Thùy²,
Nguyễn Thị Thúy Hương², Phạm Thị Thúy Vân², Trần Thị Hải Yến²,
Nguyễn Thị Kim Giang³, Đặng Thị Tuyết Anh⁴

¹*Viện Khoa học-Công nghệ Quân sự, Bộ Quốc phòng, 17 Hoàng Sâm, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam*

²*Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội,
19 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam*

³*Bộ Công an, 47 Phạm Văn Đồng, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam*

⁴*Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam*

Nhận ngày 10 tháng 12 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 21 tháng 3 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 14 tháng 10 năm 2021

Tóm tắt: Các dẫn xuất azide của isatin là các chất đầu cần thiết cho phản ứng click để tạo ra dị vòng 1,2,3-triazole. Các dẫn xuất *N*-(ω -bromoalkyl)isatin cần cho chuyển hoá được tổng hợp từ phản ứng thể nucleophile của các isatin tương ứng với các dibromoalkane thích hợp. Một số *N*-(ω -azidoalkyl)isatin có chứa nhóm thế hoặc không thế ở vòng benzene đã được tổng hợp bằng phản ứng của các *N*-(ω -bromoalkyl)isatin tương ứng đã tổng hợp được với natri azide. Phản ứng được thực hiện trong DMF khan với sự có mặt của KI với vai trò chất xúc tiến. Hiệu suất sản phẩm đạt được 30-85%.

Từ khóa: Azide, alkyl hóa, azide hóa, dibromoalkane, isatins.

1. Mở đầu

Isatin (1*H*-indole-2,3-dione), cũng được gọi là indenedione hoặc indole quinone, là một trong các dị vòng có hoạt tính sinh học [1]. Hợp chất này được Erdmann và Laurent phân lập lần đầu tiên vào năm 1840 từ sự oxy hoá chất màu indigo bằng acid nitric và acid chromic [2]. Gần đây, hóa học của isatin vẫn còn được nhiều nhà hoá học quan tâm [1]. Các dẫn xuất khác nhau của isatin cũng gặp trong tự nhiên, có mặt trong nhiều loài thực vật. Chẳng hạn, methoxyphenyl-pentyl isatin (các alcaloid melosatin) được phân lập từ *Melochia tomentosa*, 5-(3'-methylbut-2'-yl)isatin được phân lập từ *Chaetomium globosum* và 6-(3'-

methylbuten-2'-yl)isatin được tìm thấy trong *Streptomyces albus* [2]. Các tài liệu tham khảo [3] chỉ ra rằng isatin và các dẫn xuất của nó thể hiện nhiều hoạt tính sinh học đáng chú ý, như hoạt tính chống ung thư [4, 5], kháng khuẩn [6], kháng nấm [7], chống co giật [8], chống lao [9], kháng HIV [10], chống oxy hoá [11, 12], chống viêm [13, 14], gây tê [14], chống trầm cảm [15],...

Các dẫn xuất của dị vòng 1,2,3-triazole được sử dụng rộng rãi trong chữa bệnh, và hiện nay, việc nghiên cứu tổng hợp và thăm dò hoạt tính sinh học của chúng là một trong những lĩnh vực quan trọng nhất trong nghiên cứu và phát triển thuốc [16, 17]. Việc kết nối (hóa học click) giữa vòng isatin có nhóm thế azido và hợp phần đường có mang nửa 1-alkyne thông qua vòng 1,2,3-triazole có thể mang lại các hoạt tính sinh học đáng chú ý cho các phân tử đích

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: nguyendinhthanh@hus.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5174>

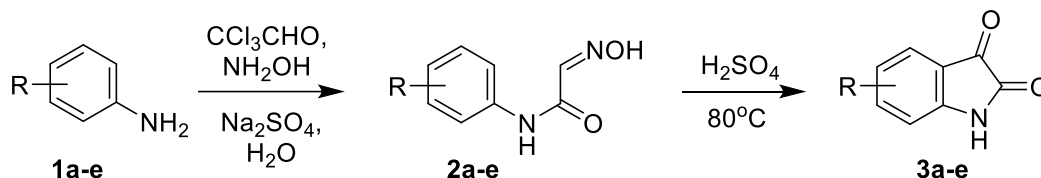
[18]. Trong cách tiếp cận này, chúng tôi báo cáo một số kết quả về việc sự tổng hợp một số *N*-(ω -azidoalkyl)isatin, là các chất đầu cần thiết cho hóa học click để tạo ra một số hợp chất lai isatin-1,2,3-triazole cho các nghiên cứu tiếp theo.

2. Kết quả và bàn luận

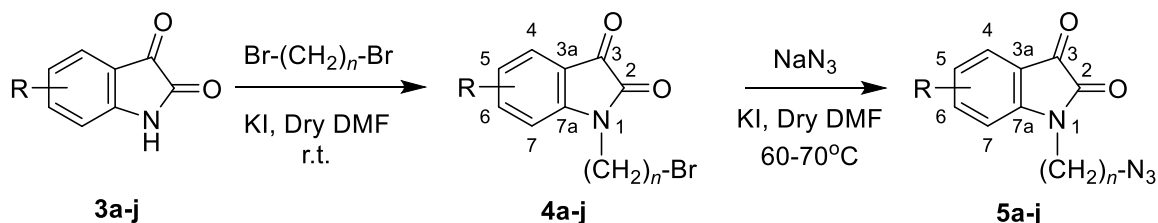
Ngoại trừ isatin không thể có sẵn để sử dụng (để điều chế các hợp chất **4f-j** và **5f-j** tương ứng), các isatin thế khác (**3a-e**) được tổng hợp từ các aniline **1a-e** có chứa các nhóm thế tương ứng bằng phản ứng vòng hoá Sandmeyer của các dẫn xuất *N*-isonitrosoacetanilide **2a-e** tương ứng (Sơ đồ 1). Các hợp chất **2a-e** dễ dàng

có được bằng phản ứng của các aniline thế với chloral hydrate và hydroxylamine trong dung dịch natri sulfate bão hòa [5, 19]. Các dẫn xuất *N*-(ω -bromoalkyl)isatin được tổng hợp bằng phản ứng thế nucleophile của các dẫn xuất dibromoalkane tương ứng với isatin không thế và isatin thế khác nhau (Sơ đồ 2).

Phản ứng alkyl hóa này được thực hiện trong dung môi DMF khan trong sự có mặt của kali carbonate với vai trò base. Kali iodide được cho vào để xúc tiến phản ứng thế nucleophile này. Phản ứng được tiến hành bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 25 - 27 °C.



Sơ đồ 1. Con đường tổng hợp các isatin thế từ aniline tương ứng. Ở đây, **1a-e,2a-e,3a-e**: R = 5-Me, $n=4$ (**a**); 7-Me, $n=4$ (**b**); 5-Et, $n=4$ (**c**); 5- i C₃H₇, $n=4$ (**d**); 5-F, $n=3$ (**e**).



Sơ đồ 2. Con đường tổng hợp các *N*-(ω -azidoalkyl)isatin từ isatin.

Ở đây, **3a-j,4a-j,5a-j**: R = 5-Me, $n=4$ (**a**); 7-Me, $n=4$ (**b**); 5-Et, $n=4$ (**c**); 5- i C₃H₇, $n=4$ (**d**); 5-F, $n=3$ (**e**); H, $n=3$ (**f**); H, $n=4$ (**g**); H, $n=5$ (**h**); H, $n=6$ (**i**); H, $n=8$ (**j**).

Phổ IR của các hợp chất *N*-(ω -bromoalkyl)isatin xuất hiện các băng sóng hấp thụ đặc trưng cho dao động của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Băng sóng hấp thụ mạnh ở 2926-2856 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của C-H (mạch alkyl). Băng sóng hấp thụ mạnh ở vùng 1739-1720 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm chức C=O (ketone). Băng sóng hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=C trong vòng thơm ở vùng

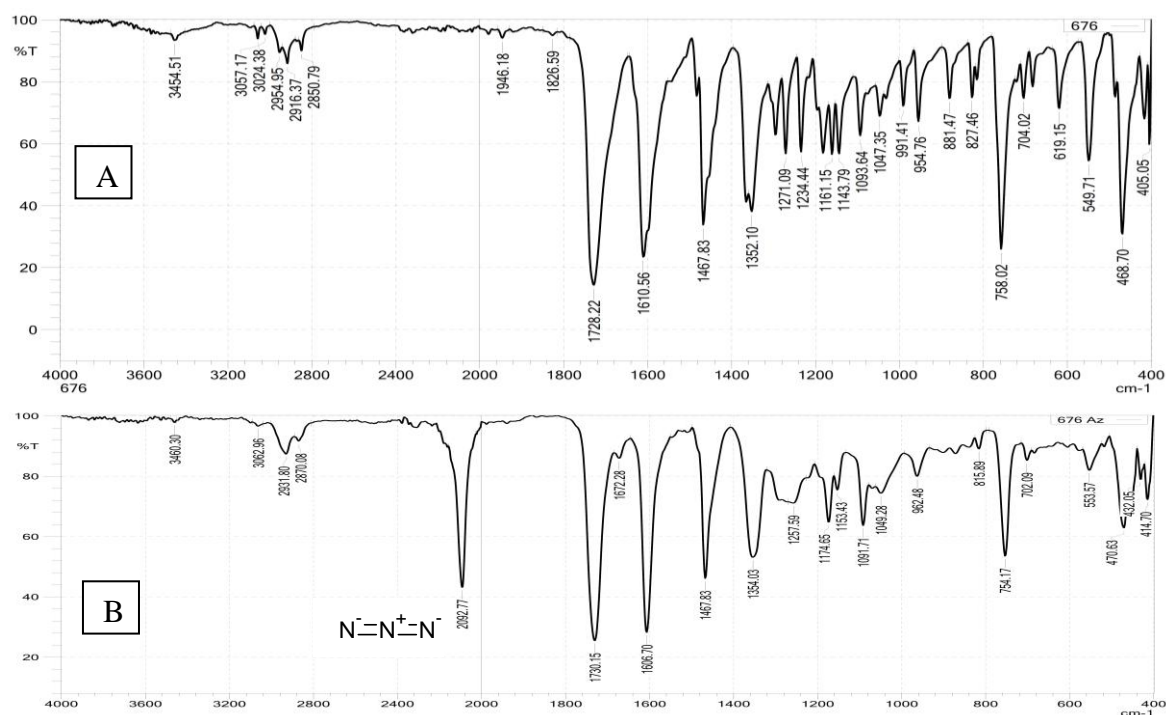
1608-1467 cm⁻¹. Liên kết C=O (lactam) trong vòng isatin xuất hiện băng sóng hấp thụ ở vùng 1660-1650 cm⁻¹, tuy nhiên băng sóng này đôi khi không xuất hiện do nó bị che bởi băng sóng hấp thụ mạnh của nhóm C=O ketone (Hình 1). Tiếp theo, các ω -bromoalkylisatin **3a-j** được cho phản ứng với natri azide. Kali iodide cũng được sử dụng để làm chất xúc tiến cho sự chuyển hoá này. Phản ứng được thực hiện bằng phương pháp đun nóng truyền thống trên nồi

cách thủy 70 °C. Sự kết thúc của phản ứng được xác định bằng TLC với hệ dung môi *n*-hexane: ethyl acetate với tỉ lệ 7:3 (về thể tích). Kết quả tổng hợp được dẫn ra trong Bảng 1.

Sự tạo thành của dẫn xuất azide từ dẫn xuất bromo tương ứng có thể được nhận biết bằng phổ IR (Hình 1). Từ việc so sánh phổ IR của một hợp chất đại diện, *N*-(4-bromopropyl)isatin và dẫn xuất azide tương ứng, *N*-(4-azidopropyl)isatin, ta có thể nhận thấy rằng dao động hoá trị của hai nhóm chức C=O (lactam và carbonyl) hầu như ít thay đổi, trong khi đó, một băng sóng hấp thụ mạnh xuất hiện trong phổ IR của dẫn xuất azide, ở số sóng $\nu = 2092 \text{ cm}^{-1}$. Điều này xác nhận rằng sự chuyển hoá dẫn xuất bromide thành dẫn xuất azide đã thành công. Nhóm carbonyl ketone của các hợp chất **5a-j** có hấp thụ đặc trưng ở vùng $\nu = 1738\text{--}1726 \text{ cm}^{-1}$.

Bảng 1. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất azide **5a-j**

STT	Hợp chất	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất (%)
1	5a	1,5	79
2	5b	1,5	46
3	5c	2	70
4	5d	2	85
5	5e	1,5	62
6	5f	1,5	35
7	5g	3	76
8	5h	2,5	30
9	5i	2,5	40
10	5j	3	80



Hình 1. So sánh phổ IR của *N*-(4-bromopropyl)isatin (A) và *N*-(4-azidopropyl)isatin (B).

Băng sóng hấp thụ đặc trưng của nhóm $>\text{C}=\text{O}$ lactam nằm trong vùng $\nu = 1622\text{--}1620 \text{ cm}^{-1}$, trong một số trường hợp, băng sóng hấp thụ này bị xen phủ bởi băng sóng hấp thụ mạnh hơn của

nhóm carbonyl ketone. Phổ ^1H NMR của các hợp chất **3a-j** có đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng của các proton trong phân tử, bao gồm các tín hiệu trong vùng $\delta = 7,66\text{--}7,04 \text{ ppm}$ của

các proton thơm (của vòng benzene) và trong vùng $\delta = 4,05-1,18$ ppm của các proton methylene ở mạch alkane gắn với nguyên tử nitơ của isatin, trong đó, các nhóm methylene gắn với nitơ-isatin và với nhóm azido có tín hiệu nằm ở trường thấp, với $\delta = 4,05-3,67$ và $3,39-3,36$ ppm tương ứng, các nhóm methylene ở giữa mạch thì cộng hưởng ở trường cao hơn ($\delta = 1,69-1,18$ ppm). Các nhóm alkyl gắn với vòng thơm benzene có các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho chúng, chẳng hạn, nhóm 5-methyl có $\delta = 2,27$ ppm; 7-methyl có $\delta = 2,48$ ppm. Một hợp chất đại diện (hợp chất **5i**) được đo phổ ^{13}C NMR để xác nhận sự có mặt của hai nhóm $>\text{C}=\text{O}$ carbonyl. Trong phổ ^{13}C NMR của hợp chất này, tín hiệu cộng hưởng ở $\delta = 183,3$ ppm, nằm ở trường yếu nhất trong phổ, thuộc về nguyên tử carbon C-3 (là nhóm $>\text{C}=\text{O}$ ketone). Độ chuyển dịch hoá học ở $\delta = 157,8$ ppm thuộc về nguyên tử carbon C-2 (là nhóm $>\text{C}=\text{O}$ lactam).

Như vậy, các dữ kiện phổ IR và NMR xác nhận rằng nhóm thế azido đã được gắn vào mạch alkyl của các isatin **5a-j**.

4. Kết luận

Các *N*-(ω -bromoalkyl)isatin đã được tổng hợp và chuyển hoá thành các dẫn xuất *N*-(ω -azidoalkyl)isatin tương ứng với hiệu suất 30-85%. Cấu trúc của các dẫn xuất azide được xác nhận bằng phổ IR và ^1H NMR.

5. Phần thực nghiệm

Điểm nóng chảy được đo trên thiết bị STUART SMP3 (BIBBY STERILIN-Anh). Phổ hồng ngoại được ghi lại trên máy phổ FT-IR Affinity-1S (Shimadzu, Nhật Bản) ở dạng ép viên KBr. Phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR được ghi trên máy phổ Avance Spectrometer AV500 (Bruker, Đức) ở tần số làm việc 500.13 MHz và 125.77 MHz, tương ứng, sử dụng DMSO- d_6 làm dung môi và TMS là chất chuẩn nội. Sắc kí lớp mỏng được thực hiện trên các tấm silica gel 60F₂₅₄ No. 5715 (Merck, Đức) với hệ dung môi

n-hexane:ethyl acetate) với tỉ lệ về thể tích thích hợp theo từng độ dài mạch alkyl và nhóm thế ở vòng isatin), các vết chất được nhận diện trực tiếp do màu sắc riêng của các isatin tương ứng. Tất cả các isatin thế 1, ngoại trừ isatin **1a**, đã được điều chế trong phòng thí nghiệm bằng cách sử dụng các qui trình đã biết [19]. Các *N*-(ω -bromoalkyl)isatin được tổng hợp theo qui trình từ tài liệu tham khảo [20].

Qui trình tổng hợp chung các *N*-(ω -azidoalkyl)isatin (**5a-j**).

Hỗn hợp phản ứng gồm *N*-(ω -bromoalkyl)isatin (**4a-j**, 1 mmol), natri azide (1,5 mmol, 945 mg) và một vài tinh thể KI trong DMF khan (5 ml) được khuấy trên nồi cách thủy ở nhiệt độ 70-75 °C trong khoảng thời gian 1,5-3 giờ. Phản ứng được kiểm soát bằng sắc kí bản mỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, nước (10 ml) được thêm vào hỗn hợp để dập tắt phản ứng và để hòa tan các muối vô cơ. Hỗn hợp được chiết bằng ethyl acetate (3×5 ml). Dịch chiết gộp lại được làm khan bằng natri sulfate khan. Lọc bỏ chất làm khan. Sau khi cất loại dung môi, sản phẩm được phân lập từ phân căn bằng sắc kí cột thường trên silica gel với hệ dung môi thích hợp. Các sản phẩm azide nhận được như chỉ ra dưới đây.

***N*-(4-Azidobutyl)-5-methylisatin (5a)**: từ **4a** (1 mmol, 296 mg). Thời gian phản ứng 1,5 giờ. Hiệu suất: 204 mg (92%). Chất rắn màu đỏ (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 6:1, về thể tích). M.p. 48-50 °C. IR (KBr), ν (cm^{-1}): 2928, 2867, 2098, 1737, 1622, 1599, 1491, 1346, 822; ^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.45 (d, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-4), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 3.66 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.36 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 2.27 (s, 3H, 5- CH_3), 1.68-1.63 (m, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.61-1.56 (m, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$).

***N*-(4-Azidobutyl)-7-methylisatin (5b)**: từ **4b** (1 mmol, 296 mg). Thời gian phản ứng 1,5 giờ. Hiệu suất: 119 mg (46%). Chất rắn màu đỏ (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 7:3, về thể tích). IR (KBr), ν (cm^{-1}):

3024, 2939, 2870, 2092, 1726, 1597, 1485, 1346, 1305, 781; ^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-4), 7.40 (dd, $J = 1.5, 7.0$ Hz, 1H, H-6), 7.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-5), 3.85 [t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}_3$], 3.39 [t, $J = 7.75$ Hz, 2H, $>\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}_3$], 2.48 (s, 3H, 7- CH_3), 1.69-1.66 (m, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.65-1.59 (m, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$).

***N*-(4-Azidobutyl)-5-ethylisatin (5c)**: từ **4c** (1 mmol, 310 mg). Thời gian phản ứng 2 giờ. Hiệu suất: 70%. Chất dầu màu đỏ (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 4:1, về thể tích). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 2964, 2931, 2870, 2090, 1728, 1618, 1487, 1346, 1168, 827; ^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.51 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 7.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 3.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.36 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, 5- CH_2CH_3), 1.69-1.63 (m, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.62-1.56 (m, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 5- CH_2CH_3).

***N*-(4-Azidobutyl)-5-isopropylisatin (5d)**: từ **5d** (1 mmol, 324 mg). Thời gian phản ứng 2 giờ. Hiệu suất: 243 mg (85%). Chất dầu màu đỏ (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 4:1, về thể tích). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 2958, 2868, 2092, 1732, 1620, 1597, 1487, 1352, 1174; ^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.55 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-4), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 3.67 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.36 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 2.90 [quintet, $J = 7.0$ Hz, 1H, 5- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.69-1.63 (m, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.61-1.56 (m, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.19 [d, $J = 7.0$ Hz, 6H, 5- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$].

***N*-(3-Azidopropyl)-5-fluoroisatin (5e)**: từ **5e** (1 mmol, 286 mg). Thời gian phản ứng 1,5 giờ. Hiệu suất: 154 mg (62%). Chất dầu màu da cam (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 7:3, về thể tích). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3069, 2933, 2873, 2094, 1730, 1620, 1608, 1481, 1261, 1168, 823; ^1H NMR (DMSO- d_6),

δ (ppm): 7.5 (td, $J_{\text{FH}} = 2.75$ Hz, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, 1H, H-6), 7.45 (dd, $J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, $J_{\text{FH}} = 7.0$ Hz, 1H, H-4), 7.22 (dd, $J_{\text{FH}} = 3.75$ Hz, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, 1H, H-7), 3.73 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.44 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.84 (quintet, $J = 6.75$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$).

***N*-(3-Azidopropyl)isatin (5f)**: từ **5f** (1 mmol, 268 mg). Thời gian phản ứng 1,5 giờ. Hiệu suất: 81 mg (35%). Chất dầu màu đỏ (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 7:3, về thể tích). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3062, 2931, 2870, 2092, 1730, 1606, 1467, 1354, 1091, 754; ^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.66 (td, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 7.55 (dd, $J = 0.5, 7.5$ Hz, 1H, H-4), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.13 (td, $J = 0.5, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 4.05 (t, $J = 6.25$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.75 (t, $J = 6.25$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.93 (quintet, $J = 6.25$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$).

***N*-(4-Azidobutyl)isatin (5g)**: từ **5g** (1 mmol, 282 mg). Thời gian phản ứng 3 giờ. Hiệu suất: 185 mg (76%). Chất dầu màu da cam (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 4:1, về thể tích). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3062, 2935, 2874, 2069, 1738, 1611, 1468, 1360, 1092, 753; ^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.65 (td, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 3.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.56 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.88 (quintet, $J = 7.0$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.74 (sextet, $J = 7.0$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$).

***N*-(5-Azidopentyl)isatin (5h)**: từ **5h** (1 mmol, 296 mg). Thời gian phản ứng 2,5 giờ. Hiệu suất: 77 mg (30%). Chất dầu màu đỏ (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 7:3, về thể tích). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3062, 2937, 2864, 2090, 1730, 1606, 1467, 1350, 1091, 752; ^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (t, $J = 7.25$ Hz, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.30 [t, $J =$

6.75 Hz, 2H, $>NCH_2)_4CH_2N_3]$, 1.64 (quintet, $J = 7.25$ Hz, 2H, $>NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N_3]$, 1.57 [quintet, $J = 7.25$ Hz, 2H, $>N(CH_2)_3CH_2CH_2N_3]$, 1.38 (quintet, $J = 7.25$ Hz, 2H, $>NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N_3]$.

N-(6-Azidoheptyl)isatin (5i): từ **5i** (1 mmol, 310 mg). Thời gian phản ứng 2,5 giờ. Hiệu suất: 109 mg (40%). Chất dầu màu đỏ (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 4:1, về thể tích). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3063, 2937, 2096, 1737, 1612, 1469, 1355, 756; 1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 3.64 [t, $J = 7.25$ Hz, 2H, $>NCH_2(CH_2)_5N_3]$, 3.45 (t, $J = 7.25$ Hz, 2H, $>N(CH_2)_5CH_2N_3]$, 1.76 [quintet, $J = 7.25$ Hz, 2H, $>NCH_2CH_2(CH_2)_4N_3]$, 1.61 [quintet, $J = 7.25$ Hz, 2H, $>N(CH_2)_3CH_2CH_2N_3]$, 1.43-1.37 (m, 2H, $>NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N_3]$, 1.36-1.30 (m, H, $>NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N_3]$; ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 183.3 (C-3, $>C=O$ ketone), 157.8 (C-2, $>C=O$ lactam), 150.6 (C-7a), 138.1 (C-5), 124.3 (C-7), 123.0 (C-6), 117.2 (C-3a), 110.5 (C-4), 34.7 [$>NCH_2(CH_2)_5N_3]$, 32.1 [$>N(CH_2)_5CH_2N_3]$, 27.1 ($>NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N_3]$, 26.5 ($>NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N_3]$, 25.3 ($>NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N_3]$.

N-(8-Azido-octyl)isatin (5j): từ **5j** (1 mmol, 338 mg). Thời gian phản ứng 3 giờ. Hiệu suất: 240 mg (80%). Chất dầu màu da cam (Sắc kí cột, hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetate = 7:3, về thể tích). IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3062, 2926, 2856, 2092, 1739, 1728, 1608, 1467, 1352, 1093, 752; 1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.55 (m, 2H, H-6 & H-5), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 3.71 [t, $J = 7.25$ Hz, 2H, $>NCH_2(CH_2)_6CH_2N_3]$, 3.40-3.37 [m, 2H, $>NCH_2(CH_2)_6CH_2N_3]$, 1.83 [quintet, $J = 7.25$ Hz, 4H, $>NCH_2CH_2(CH_2)_4CH_2CH_2N_3]$, 1.70 [quintet, $J = 7.25$ Hz, 4H, $>NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N_3]$, 1.44-1.41 (m, 4H, $>NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N_3]$.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được hoàn thành với sự tài trợ của Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia Việt Nam (NAFOSTED) theo mã số tài trợ 104.01-2020.01.

Tài liệu tham khảo

- [1] Varun, Sonam, R. Kakkar, Isatin and its Derivatives: a Survey of Recent Syntheses, Reactions, and Applications, Medchemcomm, Vol. 10, 2019, pp. 351-368, <https://doi.org/10.1039/c8md00585k>.
- [2] J. F. M. D. Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, The Chemistry of Isatins: A Review from 1975 to 1999, J. Braz. Chem. Soc., Vol. 12, 2001, pp. 273-324, <https://doi.org/10.1590/S0103-50532001000300002>.
- [3] R. Nath, S. Pathania, G. Grover, M. J. Akhtar, Isatin Containing Heterocycles for Different Biological Activities: Analysis of Structure Activity Relationship, J. Mol. Struct., Vol. 1222, 2020, pp. 28900, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128900>.
- [4] A. K. Gupta, S. Tulsyan, M. Bharadwaj, R. Mehrotra, Systematic Review on Cytotoxic and Anticancer Potential of *N*-Substituted Isatins as Novel Class of Compounds Useful in Multidrug-Resistant Cancer Therapy: In Silico and In Vitro Analysis, Top, Curr, Chem, Vol. 377, 2019, pp. 15, <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0240-9>.
- [5] K. L. Vine, L. Matesic, J. M. Locke, M. Ranson, D. Skropeta, Cytotoxic and Anticancer Activities of Isatin and its Derivatives: A Comprehensive Review from 2000-2008, Anti-Cancer Agents Med, Chem, Vol. 9, 2009, pp. 397-414, <https://doi.org/10.2174/1871520610909040397>.
- [6] H. Guo, Isatin Derivatives and Their Anti-bacterial Activities, Eur. J. Med. Chem, Vol. 164, 2019, pp. 678-688, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.017>.
- [7] Z. H. Chohan, H. Pervez, A. Rauf, K. M. Khan, C. T. Supuran, Isatin-derived Antibacterial and Antifungal Compounds and Their Transition Metal Complexes, J. Enzyme Inhib, Med, Chem, Vol. 19, 2004, pp. 417-423, <https://doi.org/10.1080/14756360410001710383>.
- [8] S. K. Sridhar, S. N. Pandeya, J. P. Stables, A. Ramesh, Anticonvulsant Activity of Hydrazones, Schiff and Mannich Bases of Isatin Derivatives, Eur. J. Pharm, Sci, Vol. 16, 2002, pp. 129-132, [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(02\)00077-5](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(02)00077-5).

- [9] Z. Xu, S. Zhang, C. Gao, J. Fan, F. Zhao, Z. S. Lv, L. S. Feng, Isatin Hybrids and Their Anti-tuberculosis Activity, *Chin. Chem. Lett.*, Vol. 28, 2017, pp. 159-167, <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2016.07.032>.
- [10] D. Sriram, P. Yogeeswari, K. Meena, Synthesis, Anti-HIV and Antitubercular Activities of Isatin Derivatives, *Pharmazie*, Vol. 61, 2006, pp. 274-277, <https://doi.org/10.1002/chin.200629154>.
- [11] A. Andreani, S. Bumelli, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, M. A. Cremonini, G. Placucci, R. Cervellati, E. Greco, New Isatin Derivatives with Antioxidant Activity, *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 45, 2010, pp. 1374-1378, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.035>.
- [12] W. Jamil, S. Solangi, M. Ali, K. M. Khan, M. Taha, M. Y. Khuhawar, Syntheses, Characterization, in Vitro Antiglycation and DPPH Radical Scavenging Activities of Isatin Salicylhydrazidehydrazone and its Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), and Zn (II) Metal Complexes, *Arab. J. Chem.*, Vol. 12, 2019, pp. 2262-2269, <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.02.015>.
- [13] P. K. Sharma, S. Balwani, D. Mathur, S. Malhotra, B. K. Singh, A. K. Prasad, C. Len, E. V. Van der Eycken, B. Ghosh, N. G. Richards, V. S. Parmar, Synthesis and Anti-inflammatory Activity Evaluation of Novel Triazolyl-isatin Hybrids, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, Vol. 31, 2016, pp. 1520-1526, <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1151015>.
- [14] K. Lahari, R. Sundararajan, Design and Synthesis of Novel Isatin Derivatives as Potent Analgesic, Anti-inflammatory and Antimicrobial Agents, *J. Chem. Sci.*, Vol. 132, 2020, pp. 94, <https://doi.org/10.1007/s12039-020-01795-0>.
- [15] A. Medvedev, N. Igosheva, M. Crumeyrolle-Arias, V. Glover, Isatin: Role in Stress and Anxiety, *Stress*, Vol. 8, 2005, pp. 175-183, <https://doi.org/10.1080/10253890500342321>.
- [16] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 40, 2001, pp. 2004-2021, [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- [17] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 41, 2002, pp. 2596-2599, [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).
- [18] V. K. Tiwari, B. B. Mishra, K. B. Mishra, N. Mishra, A. S. Singh, X. Chen, Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry, *Chem. Rev.*, Vol. 116, 2016, pp. 3086-3240, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00408>.
- [19] M. C. Pirrung, S. V. Pansare, K. D. Sarma, K. A. Keith, E. R. Kern, Combinatorial Optimization of Isatin- β -Thiosemicarbazones as Anti-poxvirus Agents, *J. Med. Chem.*, Vol. 48, 2005, pp. 3045-3050, <https://doi.org/10.1021/jm049147h>.
- [20] K. Kumar, B. Pradines, M. Madamet, R. Amalvict, N. Benoit, V. Kumar, 1*H*-1,2,3-triazole Tethered Isatin-ferrocene Conjugates: Synthesis and in Vitro Antimalarial Evaluation, *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 87, 2014, pp. 801-804, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.024>.