

Синтез и свойства *n*-[(1*Z*)-2-(алкиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)этил]бензамидов

С.В.Колесник, В.В.Болотов, А.А.Алтухов, С.В.Шишкина

Национальный фармацевтический университет, кафедра аналитической химии,
Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины
Харьков, Украина

Путем аминолита 2-фенил-4-(2-оксоиндолиниден-3)-5-оксазолона алкиламинами синтезированы *N*-[(1*Z*)-2-(алкиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)этил]бензамиды. Изучены спектральные характеристики синтезированных соединений, проведено рентгеноструктурное исследование *N*-[(1*Z*)-2-(этиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)этил] бензамида.

Ключевые слова: 2-фенил-4-(2-оксоиндолиниден-3)-5-оксазолон, *N*-[(1*Z*)-2-(алкиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)этил] бензамиды, рентгеноструктурный анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Церебральный инсульт является одной из частых причин инвалидности и смертности. По данным ВОЗ, каждый год регистрируется 100-300 случаев на каждые 100 тыс. населения. Часто после перенесенного инсульта остается стойкий неврологический дефицит, который снижает качество жизни не только больных, но и членов их семей, что ложится тяжелым бременем на общество в целом. По данным исследований, на каждые 100 тыс. населения есть 600 больных с последствиями инсульта, из которых 60% остаются инвалидами. Вместе с тем активная реабилитация позволяет вернуть к труду и снизить степень инвалидности больных, которые перенесли церебральный инсульт.

В связи с тем, что номенклатура отечественных ноотропных препаратов значительно

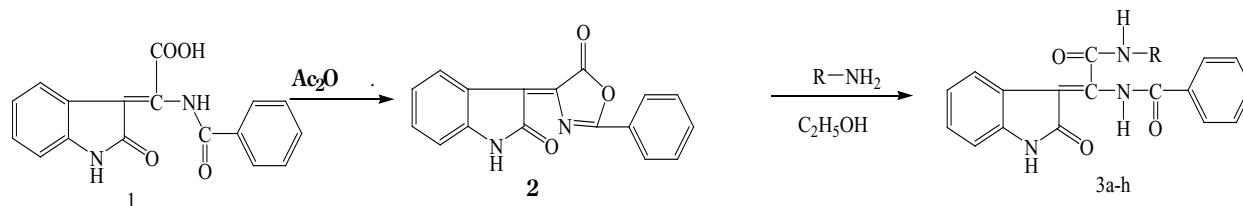
меньше, чем номенклатура этой группы лекарственных средств на зарубежном рынке медикаментов, и зачастую недостаточна для удовлетворения потребностей медицинской практики, поиск новых ноотропных средств является актуальным заданием.

Исследования, проведенные на кафедре аналитической химии Национального фармацевтического университета, позволили найти среди амидированных производных (2-оксоиндолин-3-илиден)-2-оксиуксусной кислоты ряд соединений-лидеров, обладающих ноотропной и церебропротекторной активностью, превышающей активность эталонного ноотропного препарата – пиррацетама [3-8].

С целью расширения базы потенциальных биологически активных соединений как ноотропных средств нами был синтезирован ряд алкиламидов (2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)-2-оксиуксусной кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синтез целевых продуктов был осуществлен с использованием в качестве исходного реагента 2-фенил-4-(2-оксоиндолиниден-3)-5-оксазолона (2), полученного при взаимодействии 2-бензоиламино-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)-2-оксиуксусной кислоты (1) с избытком уксусного ангидрида. *N*-[(1*Z*)-2-(алкиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)этил]бензамиды *Za-h* получены нагреванием (2) на водяной бане с эквимолярным количеством соответствующих алкиламинов в течение 20 мин. при использовании в качестве растворителя этилового спирта. При таких условиях потери исходных веществ незначительны, а конечные продукты достаточно чисты.



Синтез проведено согласно схеме, указанной выше, где

где R=CH₃; C₂H₅; C₃H₇; iso-C₃H₇; C₄H₉; C₆H₁₃; CH₂C₆H₅; (CH₂)₂C₆H₅.

N-[(1Z)-2-(алкиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил] бензамиды представляют собой кристаллические вещества желтого цвета с высокими температурами плавления. Вещества нерастворимы в воде, растворимы в органических растворителях – диметилформамиде, 1,4-диоксане.

Структура синтезированных соединений подтверждена с использованием элементного анализа (табл. 1), спектральных данных (табл. 2), рентгеноструктурного исследования (соединение 3b), а их индивидуальность – методом хроматографии в тонком слое сорбента.

Интерпретацию сигналов в спектрах ЯМР ¹H проводили в соответствии с их химическими сдвигами и мультиплетностью, что согласуется с литературными данными [9, 12].

В ЯМР ¹H спектрах синтезированных соединений наблюдается ряд общих сигналов протонов. Среди них сигналы протонов амидных групп индольного цикла при 12,90-12,71 м.ч. и бензоиламидных фрагментов при 11,11-11,01

м.ч. в виде синглетов, алкиламидных фрагментов в виде триплетов (дублетов) – при 9,31-8,70 м.ч., а также мультиплетный сигнал ароматических протонов в области 8,09-6,51 м.ч. В области сильного поля наблюдаются сигналы протонов, отвечающие алкильным заместителям.

С целью установления стереоструктуры соединений 3a-h нами было также проведено рентгеноструктурное исследование N-[(1Z)-2-(этиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамида (3b) (рис. 1, табл. 3, 4).

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на спектрофотометре Varian Mercury VX-200 (рабочая частота 200 МГц). Растворитель ДМСО-D₆, внутренний стандарт – ТМС.

N-[(1Z)-2-(этиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамид (3b). К раствору 2,9 г (0,01 моль) 2-фенил-4-(2-оксоиндолинилиден-3)-5-оксазолон в 25 мл этанола добавляют 0,9 г (0,01 моль) этиламина. Реакционную смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 20 мин. Колбу охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом,

ТАБЛИЦА 1

Свойства N-[(1Z)-2-(алкиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамидов (3a-h)

Соединение	R	Брутто-формула	Найдено N, %. Рассчитано N, %	T пл., °C	Выход, %
3a	CH ₃	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	13,13 13,08	270-272	90
3b	C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	12,42 12,53	264-266	90
3c	C ₃ H ₇	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	12,09 12,03	230-232	82
3d	iso-C ₃ H ₇	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	12,14 12,03	246-248	85
3e	C ₄ H ₉	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	11,41 11,56	180-182	77
3f	C ₆ H ₁₃	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	10,68 10,73	170-172	83
3g	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	10,67 10,57	258-260	78
3h	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	10,12 10,21	216-218	77

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений 3а-н

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.ч.				
	НН-индол (1H, с)	NHCO (1H, с)	CONH (1H, г)	Ar-H	Сигналы протонов других функциональных групп
3a	12,82	11,04	8,78 (д)	8,11-6,62, м, 9H	2,85 (3H, д, CH_3)
3b	12,89	11,08	8,91	8,11-6,67, м, 9H	3,40 (2H, м, CH_2CH_3); 1,11 (3H, т, CH_3)
3c	12,81	11,02	8,81	8,11-6,73, м, 9H	3,19 (2H, к, CH_2CH_3); 1,51 (2H, м, CH_2CH_2); 0,89 (3H, т, CH_3)
3d	12,89	11,01	8,70 (д)	8,11-6,65, м, 9H	4,11 (1H, м, NHCH); 1,21 (6H, д, $(\text{CH}_2)_2$)
3e	12,71	11,11	8,72	8,11-6,78, м, 9H	3,11 (2H, м, NHCH_2); 1,55 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,21 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 0,81 (3H, т, CH_3)
3f	12,90	11,07	8,78	8,11-6,64, м, 9H	2,71 (2H, м, NHCH_2); 1,51 (2H, м, NHCH_2CH_2); 1,21 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,82 (3H, т, CH_3)
3g	12,86	11,02	9,31	8,09-6,51, м, 14H	4,51 (2H, д, NHCH_2)
3h	12,81	11,02	8,91	8,11-6,79, м, 14H	3,52 (2H, к, NHCH_2CH_2); 2,87 (2H, т, NHCH_2CH_2)

высушивают. Т пл. – 264-266°C (1,4-диоксан). Выход – 3,02 г (90%). Аналогично получают соединения 3а, 3с-3h.

Кристаллы N-[(1Z)-2-(этиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамида (3b) моноклинные, $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$, при 20°C $a=18.338$ (3), $b=4.6499$ (5), $c=20.031$ (3) Å, $\beta=100.04$ (1)°, $V=1681.9$ (4) Å³, $M_r=335.36$, $Z=4$, пространственная группа $P2_1/n$, $d_{\text{выч}}=1.324$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0,092$ мм⁻¹, $F(000)=704$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 18698 отражений (4912 независимых, $R_{\text{int}}=0.084$) измерены на дифрактометре «Xcalibur-3» (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}=60^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [11]. При уточнении структуры налагались ограничения на длину связи C(11)-C(12) (1.53 Å). Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели «наездника» с $U_{\text{изо}}=nU_{\text{экс}}$ не водородного атома, связанного с данным водородным ($n=1,5$ для метильной группы и $n=1,2$ для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей, уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для не водородных атомов до $wR_2=0.142$ по 4839 отражениям ($R_1=0.061$ по 2068 отражениям с $F>4\sigma(F)$, $S=0.887$). Длины связей и валентные углы при-

ведены в табл. 3 и 4 соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Бициклический фрагмент и атом O(1) лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. В отличие от ранее изученного аналога соединения 3b – N-[(1Z)-2-анилино-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамида [2], экзоциклическая двойная связь C(7)-C(9)

ТАБЛИЦА 3

Длины связей (Å) в структуре N-[(1Z)-2-(этиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамида (3b)

Связь	l	Связь	l
O(1)-C(8)	1.246(2)	O(2)-C(10)	1.224(2)
O(3)-C(13)	1.208(2)	N(1)-C(8)	1.349(2)
N(1)-C(1)	1.396(2)	N(2)-C(10)	1.309(2)
N(2)-C(11)	1.452(2)	N(3)-C(9)	1.369(2)
N(3)-C(13)	1.372(3)	C(1)-C(2)	1.368(3)
C(1)-C(6)	1.398(3)	C(2)-C(3)	1.381(3)
C(3)-C(4)	1.372(3)	C(4)-C(5)	1.381(3)
C(5)-C(6)	1.387(3)	C(6)-C(7)	1.455(3)
C(7)-C(9)	1.354(3)	C(7)-C(8)	1.472(2)
C(9)-C(10)	1.506(2)	C(11)-C(12)	1.514(2)
C(13)-C(14)	1.474(3)	C(14)-C(19)	1.371(3)
C(14)-C(15)	1.382(3)	C(15)-C(16)	1.379(4)
C(16)-C(17)	1.356(4)	C(17)-C(18)	1.349(4)
C(18)-C(19)	1.378(3)		

ТАБЛИЦА 4
Валентные углы ω (град.) в структуре N-[(1Z)-2-(этиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамида (3b)

Валентные углы	ω	Валентные углы	ω
C(8)-N(1)-C(1)	111.1(2)	C(10)-N(2)-C(11)	124.4(2)
C(9)-N(3)-C(13)	128.3(2)	C(2)-C(1)-N(1)	128.3(2)
C(2)-C(1)-C(6)	122.7(2)	C(6)-C(1)-N(1)	108.9(2)
C(1)-C(2)-C(3)	117.6(2)	C(4)-C(3)-C(2)	121.0(2)
C(3)-C(4)-C(5)	121.4(2)	C(4)-C(5)-C(6)	118.7(2)
C(5)-C(6)-C(1)	118.6(2)	C(5)-C(6)-C(7)	134.5(2)
C(1)-C(6)-C(7)	106.8(2)	C(9)-C(7)-C(6)	131.9(2)
C(9)-C(7)-C(8)	121.9(2)	C(6)-C(7)-C(8)	105.9(2)
O(1)-C(8)-N(1)	125.1(2)	O(1)-C(8)-C(7)	127.6(2)
N(1)-C(8)-C(7)	107.2(2)	C(7)-C(9)-N(3)	119.1(2)
C(7)-C(9)-C(10)	121.0(2)	N(3)-C(9)-C(10)	119.9(2)
O(2)-C(10)-N(2)	125.1(2)	O(2)-C(10)-C(9)	120.9(2)
N(2)-C(10)-C(9)	113.9(2)	N(2)-C(11)-C(12)	111.1(2)
O(3)-C(13)-N(3)	121.5(2)	O(3)-C(13)-C(14)	122.7(2)
N(3)-C(13)-C(14)	115.8(2)	C(19)-C(14)-C(15)	117.9(2)
C(19)-C(14)-C(13)	124.3(2)	C(15)-C(14)-C(13)	117.8(2)
C(16)-C(15)-C(14)	120.0(3)	C(17)-C(16)-C(15)	121.1(3)
C(18)-C(17)-C(16)	119.3(3)	C(17)-C(18)-C(19)	120.6(3)
C(14)-C(19)-C(18)	121.1(3)		

несколько отклоняется от плоскости бициклического фрагмента (торсионный угол C(5)-C(6)-C(7)-C(9) 10.3(3)°) и удлиннена (1.354(3) Å) по сравнению с ее средним значением [10] 1.326 Å. Карбамидный фрагмент этилкарбамидного заместителя, находящегося в транс-конформации относительно эндоциклической связи C(8)-C(7) (торсионный угол C(8)-C(7)-C(9)-C(10) -167.3(2)°), развернут практически перпендикулярно экзоциклической двойной связи C(7)-C(9) (торсионный угол C(7)-C(9)-C(10)-O(2) -87.2(2)°), что, вероятно, является следствием отталкивания между атомами бициклического фрагмента и атомами заместителя (укороченные внутримолекулярные контакты H(5)...C(10) 2.75 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [1] 2.87 Å), C(5)...C(10) 3.26 Å (3.42 Å), O(3)...C(10) 2.71 Å (3.00 Å). Этильная группа находится в *ap*-конформации относительно связи C(9)-C(10) и практически ортогональна связи C(10)-N(2) (торсионные углы C(11)-N(2)-C(10)-C(9) -177.1(2)°, C(10)-N(2)-C(11)-C(12) 104.0(2)°). Фенилкарбамидный заместитель при атоме C(9) находится в *цис*-положении относительно связи C(8)-C(7) (торсионный угол C(8)-C(7)-C(9)-N(3) 9.2(3)°). Обращает на себя внимание некоторая скрученность экзоциклической двойной связи (торсионный угол C(8)-C(7)-C(9)-N(3)

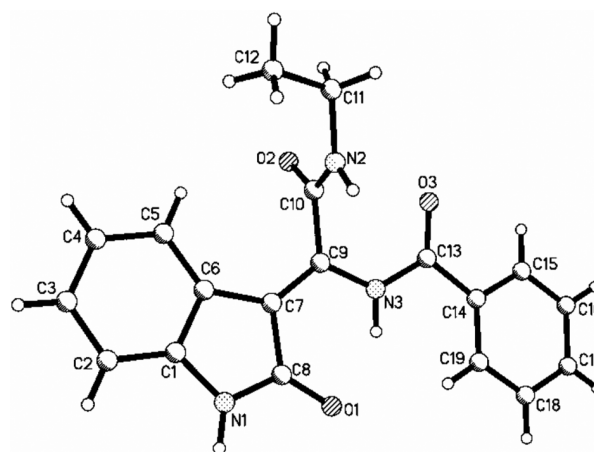


Рис. 1. Общий вид молекулы N-[(1Z)-2-(этиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамида (3b) с нумерацией атомов.

9.2(3)°, несмотря на образование внутримолекулярной водородной связи N(3)-H(3N)...O(1) Н...О 1.90 Å N-Н...О 144°. Ароматический цикл заместителя находится в *ap*-конформации относительно связи C(9)-N(3) и несколько некопланарен карбамидной группе (торсионные углы C(9)-N(3)-C(13)-C(14) -179.6(2)°, O(3)-C(13)-C(14)-C(15)-7.0(3)°, что, вероятно, вызвано отталкиванием между атомами ароматического цикла и атомами карбамидного фрагмента (укороченные внутримолекулярные контакты H(19)...N(3) 2.55 Å (2.67 Å), H(19)...H(3N) 1.94 Å (2.34 Å).

В кристалле молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет межмолекулярной водородной связи N(1)-H(1N)...O(1)' (1-x, 2-y, 1-z) Н...О 1.91 Å N-Н...О 169°. В свою очередь димеры связаны межмолекулярной водородной связью N(2)-H(2N)...O(2)' (x, 1+y, z) Н...О 2.01 Å N-Н...О 167°, образуя бесконечные цепочки вдоль кристаллографического направления [0 1 0]. Образование водородных связей приводит также к удлинению связей O(1)-C(8) 1.246(2) Å и O(2)-C(10) 1.224(2) Å по сравнению с их средним значением 1.210 Å и укорочению связи N(2)-C(10) 1.309(2) Å (среднее значение 1.334 Å).

ВЫВОДЫ

Путем аминолита 2-фенил-4-(2-оксоиндолинилен-3)-5-оксазолон алкиламинами синтезированы N-[(1Z)-2-(алкиламино)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамида. Изучены спектральные характеристики синтезированных соединений, проведено рентгеноструктурное исследование N-[(1Z)-2-(этиламино)-2-оксо-1-(2-

оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-илиден)этил] бензаміда.

fication of organic compounds: 6th ed. – John Wiley @ Sons Ltd, NY, 2001. – 196 p.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зефіров Ю.В. Reduced intermolecular contacts and specific interaction in molecular crystals // Кристаллографія. – 1997. – Т.42, №5. – С. 865-886.
2. Колісник С.В., Болотов В.В., Алтухов О.О., Шишкіна С.В. Синтез та властивості N-[(1Z)-2-аріламіно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-илиден)етил]бензамідів // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2010. – Т.8. – Вип.3 (31). – С. 65-70.
3. Патент на винахід № 89542 (2010) Україна // Б.В. – 2010. – №3.
4. Патент на винахід № 90357 (2010) Україна // Б.В. – 2010. – №8.
5. Патент на корисну модель №38064 (2008) Україна // Б.В. – 2008. – №24.
6. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та співавт. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти // Вісник фармації. – 2008. – №4 (56). – С. 75-77.
7. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та співавт. Церебропротекторні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти // Вісник фармації. – 2008. – №3 (55). – С. 60-63.
8. Шатілов О.В., Штриголь С. Ю., Колісник С.В. та співавт. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т.9, Вип. 2 (26). – С. 139-142.
9. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry: 3rd ed. – John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 2002. – 258 p.
10. Burgi H.B., Dunitz J.D. Structure correlation. Weinheim: VCH, 1994. – Vol. 2. – P. 741-784.
11. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // Acta Crystallogr., Sect. A. – 2008. – №64. – P. 112-122.
12. Silverstein R.M., Francis X.W. Spectrometric Identifi-

С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.О.Алтухов, С.В.Шишкіна. Синтез і властивості N-[(1Z)-2-(алкіламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-илиден)етил]бензамідів. Харків, Україна.

Ключові слова: 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолон, N-[(1Z)-2-(алкіламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-илиден)етил] бензаміди, рентгеноструктурне дослідження.

Шляхом амінолізу 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону алкіламінами синтезовані N-[(1Z)-2-(алкіламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-илиден)етил]бензаміди. Вивчені спектральні характеристики синтезованих сполук, проведено рентгеноструктурне дослідження N-[(1Z)-2-(етиламіно)-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-илиден)етил]бензаміду.

S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, A.A.Altuhov, S.V.Shishkina. Synthesis and properties of N-[(1Z)-2-(alkylamino)-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)ethyl] benzamides. Kharkiv, Ukraine.

Key words: 2-phenil-4-(2-oxoindolinylidene-3)-5-oxazolone, N-[(1Z)-2-(alkylamino)-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)ethyl]benzamid es, x-ray diffraction analysis.

N-[(1Z)-2-(alkylamino)-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)ethyl] benzamides have been synthesized by aminolysis of 2-phenil-4-(2-oxoindolinylidene-3)-5-oxazolones by alkylamines. Spectral characteristics of compounds synthesized have been researched, X-ray-structural investigation of N-[(1Z)-2-(ethylamino)-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)ethyl] benzamide has been realized.

Надійшла до редакції 26.11.2010 р.