

УДК 547.292:547.755:66.095.253

СИНТЕЗ І ПЕРЕТВОРЕННЯ N-АРИЛАМІДІВ (2Z)-(БЕНЗОЇЛАМІНО)(1-R-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО- 3H-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)ОЦТОВИХ КИСЛОТ

С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.О.Алтухов, С.В.Шишкіна*

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: anchem@ukrfa.kharkov.ua

* Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України

Ключові слова: (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтові кислоти; азлактони; N-ариламіди; реакція амінометилування; алкілування; ацетилювання

Здійснено синтез (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот і на їх основі (3Z)-1-R-3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2-онів, з яких шляхом амінолізу ароматичними амінами одержані N-ариламіди (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот. Досліджена можливість їх алкілування, ацетилювання та амінометилування за гетероциклічним атомом азоту.

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF N-ARYLAMIDES OF (2Z)-(BENZOYLAMINO)(1-R-2-OXO-1,2-DIHYDRO-3H-INDOL-3-YLIDENE)ACETIC ACIDS

S.V.Kolisnyk, V.V.Bolotov, O.O.Altukhov, S.V.Shishkina

The synthesis of (2Z)-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetic acids and (3Z)-1-R-3-(5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazol-4(5H)-ylidene)-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones on their basis have been carried out; N-arylamides of (2Z)-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetic acids have been obtained from them by aminolysis with the help of aromatic amines. The possibility of their alkylation, acetylation and aminomethylation by heterocyclic nitrogen atom has been researched.

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ N-АРИЛАМИДОВ (2Z)-(БЕНЗОИЛАМИНО)(1-R-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3H-ІНДОЛ-3-ИЛИДЕН)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

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

Осуществлен синтез (2Z)-(бензоиламино)(1-R-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)уксусных кислот и на их основе (3Z)-1-R-3-(5-оксо-2-фенил-1,3-оксазол-4(5H)-илиден)-1,3-дигидро-2H-индол-2-онов, из которых путем аминолитиза ароматическими аминами получены N-ариламиды (2Z)-(бензоиламино)(1-R-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)уксусных кислот. Исследована возможность их алкилирования, ацетилирования и аминометилирования по гетероциклическому атому азота.

Хімічні речовини, що мають у своїй будові гетероциклічну систему 2-оксоіндоліну, останнім часом привертають чималу увагу хіміків-синтетиків та фармакологів завдяки цікавим фармакологічним властивостям і притаманному їм широкого спектра дії [1-4].

Впродовж робіт по синтезу ариламідів (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот з потенційною фармакологічною активністю [5, 6] представляло інтерес розширення кола досліджень з метою одержання нових ариламідів та їх похідних, які містять різні замісники у кільцевого атома азоту. Синтез цільових сполук здійснювали за схемою 1.

При конденсації ізатинів **1a-e** [7, 8] з гіпуровою кислотою **2** в середовищі льодяної оцтової кислоти в присутності оцтового ангідриду синтезовані (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-

індол-3-іліден)оцтові кислоти **3a-d**. Останні під дією оцтового ангідриду перетворювали на азлактони **4a-e**. Конденсацією азлактонів **4a-e** з арил-амінами отримували N-ариламіди (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот (**5a-x**). Нами з'ясовано, що арил-аміди **5c-i** можна отримати зустрічним синтезом (схема 2) шляхом алкілування відповідних ариламідів **5a,b**, які не містять замісників у кільцевого атома азоту 2-оксоіндолінового циклу галоїдними алкілами в середовищі диметилсульфоксиду у присутності калію карбонату.

На прикладі реакції ариламідів **5a** з оцтовим ангідридом у присутності хлорної кислоти здійснено зустрічний синтез аніліду (2Z)-(бензоїламіно)(1-ацетил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (**5w**). В умовах реакції амінометилування ариламід **5a** був перетворений на

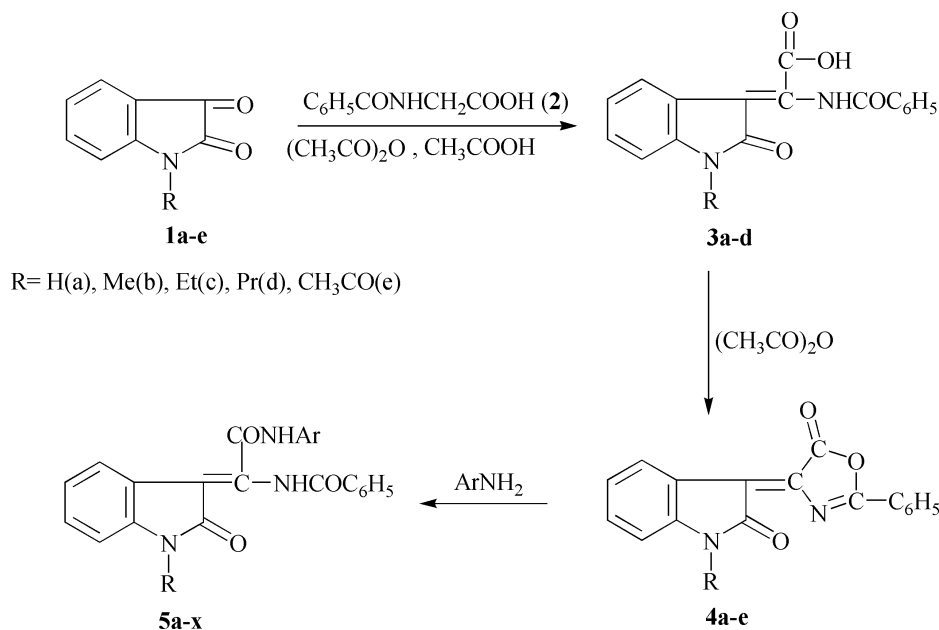


Схема 1

анілід (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-(*N,N*-діетиламіно)метил-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти (**5x**).

N-Ариламиди (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-*R*-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтових кислот **5a-x** являють собою кристалічні речовини жовтого кольору з високими температурами плавлення (табл. 3). Речовини не розчиняються у воді і розчиняються в органічних розчинниках (ДМФА, 1,4-діоксан, етанол).

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ПМР-спектрів і рентгеноструктурним дослідженням (сполука **3b**), а індивідуальність — методом хроматографії у тонких шарах сорбенту.

В ЯМР 1H спектрах синтезованих сполук (табл. 4) спостерігається ряд загальних сигналів протонів. Серед них синглети протонів амідних груп бензоїламідних фрагментів при 13,04-12,45 м.ч.

(крім сполук **4a-d**, що свідчить про замикання азлактонового циклу) та індольного циклу при 11,20-10,88 м.ч. (сполуки, які не містять замісників у кільцевому атомі азоту), а також мультиплетний сигнал ароматичних протонів в області 8,22-6,71 м.ч. Синглетний сигнал протону *N*-ариламідних угруповань сполук **5a-x** знаходиться в області 11,15-10,59 м.ч. У сполук, які містять *N*-замісники, в області сильного поля спостерігаються сигнали протонів, які відповідають введеним радикалам.

Наявність подвійного зв'язку між 2-оксоіндоліновим циклом і замісником у положенні 3 синтезованих сполук створює умови для можливого їх існування в *E* або *Z* конфігурації. З метою встановлення їх стереоструктури нами було проведено рентгеноструктурне дослідження (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти (**3b**).

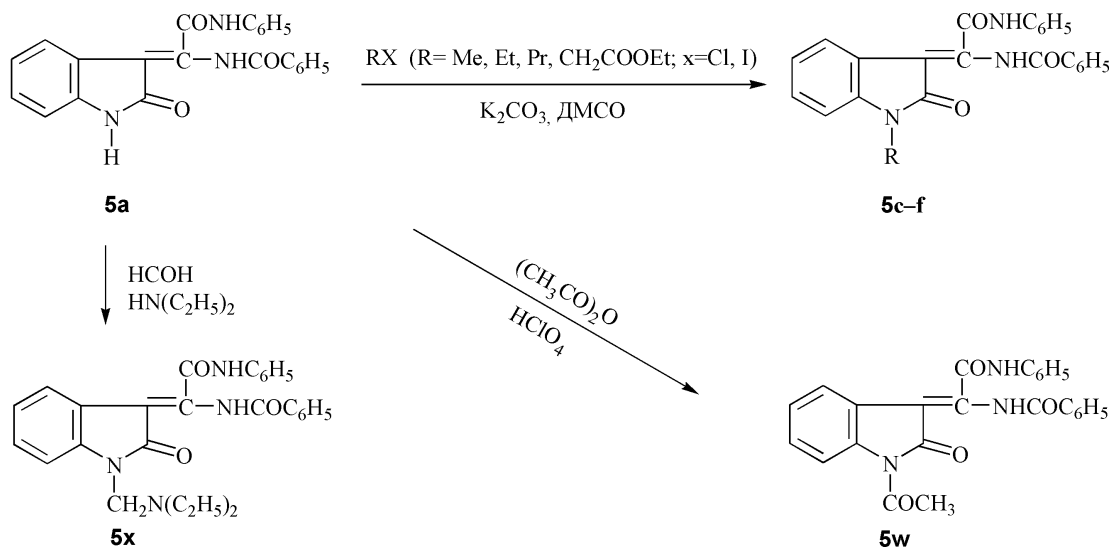


Схема 2

Таблиця 1

(2Z)-(Бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)оцтові кислоти 3а-d

Сполука	R	Брутто-формула	Знайдено N, % / Розраховано N, %	Т.пл., °С	Вихід, %
3а*	H	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₄	9.24 / 9.09	263-265	82
3b	CH ₃	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄	8.83 / 8.69	236-238	79
3c	C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	8.46 / 8.33	216-218	75
3d	C ₃ H ₇	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	8.09 / 8.00	186-188	85

* - Сполука отримана за методом [9].

Таблиця 2

(3Z)-1-R-3-(5-Оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5Н)-іліден)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-они 4а-е

Сполука	R	Брутто-формула	Знайдено N, % / Розраховано N, %	Т.пл., °С	Вихід, %
4а	H	C ₁₇ H ₁₀ N ₂ O ₃	9.51 / 9.65	231-233	90
4b	CH ₃	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₃	9.34 / 9.21	220-222	85
4c	C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃	8.94 / 8.80	196-198	78
4d	C ₃ H ₇	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃	8.31 / 8.43	178-180	74
4е*	CH ₃ CO	C ₁₉ H ₁₂ N ₂ O ₄	8.54 / 8.43	256-257	71

* - Сполука отримана за методом [9].

Таблиця 3

N-Ариламіді (2Z)-бензоїламіно-(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)оцтових кислот 5а-х

Сполука	R	Ar	Брутто-формула	Знайдено N, % / Розраховано N, %	Т.пл., °С	Вихід, %
5а	H	C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₃	11.03 / 10.96	272-274	86
5b	H	C ₁₀ H ₇ *	C ₂₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	9.82 / 9.69	284-286	92
5c	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	10.42 / 10.57	240-242	86
5d	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	10.32 / 10.21	230-232	90
5e	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₃	10.01 / 9.88	244-246	85
5f	CH ₂ COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₅	8.78 / 8.95	216-218	78
5g	CH ₃	C ₁₀ H ₇	C ₂₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	9.28 / 9.39	268-270	90
5h	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₇	C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	9.17 / 9.10	252-254	67
5i	C ₃ H ₇	C ₁₀ H ₇	C ₃₀ H ₂₅ N ₃ O ₃	8.71 / 8.84	238-240	83
5j	H	2-Br-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	8,92 / 9,09	264-266	84
5k	H	3-Br-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	9,12 / 9,09	280-282	75
5l	H	4-Br-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	9,25 / 9,09	284-286	86
5m	H	2-Cl-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	9,87 / 10,06	260-262	68
5n	H	3-Cl-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	10,12 / 10,06	274-276	82
5o	H	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	10,25 / 10,06	270-272	83
5p	H	2,5-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	9,36 / 9,29	282-284	84
5q	H	2-F-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₆ FN ₃ O ₃	10,35 / 10,47	256-258	73
5r	H	3-F-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₆ FN ₃ O ₃	10,52 / 10,47	262-264	72
5s	H	4-F-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₆ FN ₃ O ₃	10,66 / 10,47	278-280	85
5t	H	2,4-(F) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂₃ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₃	10,21 / 10,02	266-268	73
5u	H	4-OH-C ₁₀ H ₇	C ₂₇ H ₁₉ N ₃ O ₄	9.47 / 9.35	310-312	85
5v	H	5-OH-C ₁₀ H ₇	C ₂₇ H ₁₉ N ₃ O ₄	9.52 / 9.35	270-272	92
5w	CH ₃ CO	C ₆ H ₅	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₄	9.74 / 9.88	248-250	85
5x	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₅	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃	11.79 / 11.96	196-198	97

* - Тут і далі C₁₀H₇ - нафтил-1.

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м.ч.				
	NHCO (1H, c)	NH-індол (1H, c)	CONH (1H, c)	Ar-H	сигнали протонів інших функціональних груп
3a	12,80	11,11	-	8,01-6,89, м, 9H	
3b	12,55	-	-	8,01-7,02, м, 9H	3,25 (3H, c, CH ₃)
3c	12,81	-	-	8,11-6,75, м, 9H	3,81 (2H, к, NCH ₂); 1,20 (3H, т, CH ₃)
3d	12,80	-	-	8,06-6,82, м, 9H	3,75 (2H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,62 (2H, м CH ₂ CH ₂ CH ₃), 0,85 (3H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
4a	-	10,88	-	8,10-6,90, м, 9H	
4b	-	-	-	8,12-6,99, м, 9H	3,19 (3H, c, CH ₃)
4c	-	-	-	8,22-6,88, м, 9H	3,73 (2H, к, NCH ₂); 1,11 (3H, т, CH ₃)
4d	-	-	-	8,20-6,89, м, 9H	3,74 (2H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,60 (2H, м CH ₂ CH ₂ CH ₃), 0,88 (3H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
5a	12,95	11,20	10,89	8,11-6,81, м, 14H	
5b	13,04	11,20	11,03	8,11-6,71, м, 16H	
5c	12,90	-	10,91	8,09-6,91, м, 14H	3,31 (3H, c, CH ₃)
5d	12,91	-	10,99	8,03-6,89, м, 14H	3,81 (2H, к, NCH ₂); 1,23 (3H, т, CH ₃)
5e	12,89	-	10,97	8,01-6,81, м, 14H	3,82 (2H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,65 (2H, м CH ₂ CH ₂ CH ₃), 0,90 (3H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
5f	12,72	-	11,08	8,04-6,88, м, 14H	4,71 (2H, c, NCH ₂); 4,11 (2H, к, CH ₂ CH ₃); 1,21 (3H, т, CH ₃)
5g	13,01	-	11,03	8,13-6,82, м, 16H	3,25 (3H, c, CH ₃)
5h	13,02	-	11,04	8,21-6,83, м, 16H	3,90 (2H, к, NCH ₂); 1,22 (3H, т, CH ₃)
5i	13,02	-	11,03	8,22-6,83, м, 16H	3,81 (2H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,63 (2H, м CH ₂ CH ₂ CH ₃), 0,89 (3H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
5j	12,86	11,10	10,59	8,15-6,80, м, 13H	
5k	12,87	11,15	11,11	8,10-6,81, м, 13H	
5l	12,88	11,10	11,05	8,00-6,83, м, 13H	
5m	12,98	11,05	10,59	8,15-6,84, м, 13H	
5n	12,90	11,20	11,15	8,00-6,84, м, 13H	
5o	12,89	11,13	11,08	8,00-6,81, м, 13H	
5p	12,94	11,16	10,85	8,19-6,79, м, 12H	
5q	12,95	11,10	10,80	8,20-6,84, м, 13H	
5r	12,89	11,18	11,13	8,00-6,85, м, 13H	
5s	12,90	11,18	11,00	7,98-6,84, м, 13H	
5t	12,91	11,17	10,81	8,13-6,86, м, 12H	
5u	13,02	11,18	10,70	8,21-6,74, м, 15H	10,21 (1H, c, OH)
5v	13,04	11,20	10,71	8,20-6,76, м, 15H	10,26 (1H, c, OH)
5w	12,45	-	11,10	8,21-7,02, м, 14H	2,71 (3H, c, CH ₃)
5x	12,81	-	11,01	8,05-6,81, м, 14H	4,60 (2H, c, NCH ₂); 2,61 (4H, м, 2xCH ₂ CH ₃); 0,99 (6H, м, 2xCH ₃)

В незалежній частині елементарної ячейки знайдено дві молекули (A і B), які відрізняються одна від одної деякими геометричними параметрами (головним чином ступенем порушення спряження в молекулі). Біциклічний фрагмент і атом C(18) в молекулах A і B лежать в одній площині з точністю 0,02 Å. Фенілкарбамідний замісник при атомі C(9) знаходиться в цис-конформації відносно зв'язку C(7)-C(8) (торсійний кут C(8)-C(7)-C(9)-N(2) 0.7(4)° в A і 6.4(3)° в B). При цьому утворюється внутрішньомолекулярний водневий

зв'язок N(2)-H...O(1) (H...O 2.03 Å N-H...O 135° в молекулі A і H...O 2.00 Å N-H...O 137° в молекулі B). Фенільна група знаходиться в *ap*-конформації відносно зв'язку C(9)-N(2) (торсійний кут C(9)-N(2)-C(11)-C(12) -177.9(2)° A -178.9(2)° B) і дещо розгорнута відносно площини карбамідного фрагменту (торсійний кут N(2)-C(11)-C(12)-C(17) 14.1(4)° A -11.2(3)° B) внаслідок відштовхування між атомами ароматичного циклу і карбамідної групи (скорочений внутрішньомолекулярний контакт H(17)...H(2N) 2.00 Å A 1.95 Å B при сумі ван-дер-

Таблиця 5

Довжини зв'язків (А°) у структурі (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти 3b

Зв'язок	l	Зв'язок	l
O(1A)-C(8A)	1.247(3)	O(2A)-C(10A)	1.192(3)
O(3A)-C(10A)	1.320(3)	O(4A)-C(11A)	1.207(3)
N(1A)-C(8A)	1.344(3)	N(1A)-C(1A)	1.416(3)
N(1A)-C(18A)	1.451(3)	N(2A)-C(9A)	1.375(3)
N(2A)-C(11A)	1.375(3)	C(1A)-C(2A)	1.372(3)
C(1A)-C(6A)	1.394(3)	C(2A)-C(3A)	1.386(3)
C(3A)-C(4A)	1.380(4)	C(4A)-C(5A)	1.368(3)
C(5A)-C(6A)	1.393(3)	C(6A)-C(7A)	1.462(3)
C(7A)-C(9A)	1.355(3)	C(7A)-C(8A)	1.472(3)
C(9A)-C(10A)	1.504(3)	C(11A)-C(12A)	1.491(4)
C(12A)-C(13A)	1.376(4)	C(12A)-C(17A)	1.380(4)
C(13A)-C(14A)	1.376(4)	C(14A)-C(15A)	1.359(5)
C(15A)-C(16A)	1.369(4)	C(16A)-C(17A)	1.382(4)
O(1B)-C(8B)	1.254(3)	O(2B)-C(10B)	1.197(3)
O(3B)-C(10B)	1.302(3)	O(4B)-C(11B)	1.214(3)
N(1B)-C(8B)	1.349(3)	N(1B)-C(1B)	1.406(3)
N(1B)-C(18B)	1.456(3)	N(2B)-C(9B)	1.371(3)
N(2B)-C(11B)	1.375(3)	C(1B)-C(2B)	1.370(3)
C(1B)-C(6B)	1.399(3)	C(2B)-C(3B)	1.389(4)
C(3B)-C(4B)	1.369(4)	C(4B)-C(5B)	1.380(4)
C(5B)-C(6B)	1.383(3)	C(6B)-C(7B)	1.470(3)
C(7B)-C(9B)	1.346(3)	C(7B)-C(8B)	1.467(3)
C(9B)-C(10B)	1.513(3)	C(11B)-C(12B)	1.488(3)
C(12B)-C(17B)	1.373(3)	C(12B)-C(13B)	1.383(4)
C(13B)-C(14B)	1.370(4)	C(14B)-C(15B)	1.375(4)
C(15B)-C(16B)	1.355(4)	C(16B)-C(17B)	1.382(4)

ваальсових радіусів [10] 2.34 А°). Карбоксильна група при атомі С(9) розгорнута практично перпендикулярно подвійному зв'язку С(7)-С(9) (горсійний кут С(7)-С(9)-С(10)-О(2) -87.6(3)° А 82.0(3)° В). Порушення спряження між π-системами, а також сильне стеричне відштовхування (скорочені внутрішньомолекулярні контакти Н(5)...С(10) 2.66 А° А 2.73 А° В (сума вандерваальсових радіусів 2.87 А°), О(4)...С(10) 2.57 А° А 2.62 А° В (3.00 А°), С(5)...С(10) 3.19 А° А 3.23 А° В (3.42 А°)) призводять до помітного подовження зв'язку С(9)-С(10) (1.504(3) А° А 1.513(3) А° В) у порівнянні з його середнім значенням [11] 1.478 А°.

У кристалі молекули А і В утворюють нескінченні ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку [0 0 1] за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків О(3а)-Н(3Оа)...О(1b)' (1-х, -0.5+у, 0.5-з) Н...О 1.58 А° О-Н...О 167° і О(3b)-Н(3Об)...О(1а)' (1-х, 1-у, -z) Н...О 1.55 А° О-Н...О 162°. Утворення сильних водневих зв'язків приводить також до подовження зв'язку С(8)-О(1) (1.247(3) А° А 1.254(3) А° В) у порівнянні з його середнім зна-

ченням 1.210 А° і скорочення зв'язку О(3)-С(10) (1.320(3) А° А 1.302 А° В) (середнє значення 1.362 А°). Також у кристалі знайдені слабкі С-Н...О і С-Н...π-водневі зв'язки С(18)-Н(18с)...О(2b)' (1-х, 1-у, -z) Н...О 2.44 А° С-Н...О 157°; С(18)-Н(18а)...С(6а)' (1-х, 1-у, -z) Н...π 2.86 А°; С(18)-Н(18b)...С(5а)' (2-х, 1-у, -z) Н...π 2.84 А°; С(14b)-Н(14b)...С(1b)' (-х, -0.5+у, 0.5-з) Н...π 2.81 А° і міжмолекулярний скорочений контакт Н(3а)...Н(14а)' (х, 1+у, z) 2.27 А° (2.34 А°).

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹Н синтезованих речовин (табл. 4) записані на спектрофотометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). Розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Тонкошарову хроматографію сполук виконували на пластинках Sorbfil, система розчинників діоксан-гексан-мурашина кислота (7:7:0,7).

(2Z)-(Бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтова кислота (3b). Суміш 9 г (0,05 моль) гіпурової кислоти в 20 см³ льодяної оцтової кислоти і 20 см³ оцтового ангідриду додають при 60-70°С до розчину 8,05 г (0,05 моль) 1-метилізатину в льодяній оцтовій кислоті. Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 10 год. Через 12 год осад, що утворився, відфільтровують та висушують. Перекристалізація із етанолу. Вихід — 12,7 г (79%). Т.пл. — 236-238°С. Сполуки 3с-d отримані аналогічно.

Рентгеноструктурне дослідження (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (3b). Кристали (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (3b) моноклінні С₁₈Н₁₄Н₂О₄, при 20°С *a* = 6.9992(4), *b* = 14.5185(8), *c* = 30.256(2) А°, β = 90.02(3)°, V = 3074.6(3) А°³, M_r = 322.31, Z = 8, просторова група P2(1)/c, d_{вир} = 1,393 г/см³, μ (MoKα) = 0,100 мм⁻¹, F(000) = 1344. Параметри елементарної чарунки та інтенсивності 25245 відображень (5407 незалежних, R_{int} = 0.052) виміряні на дифрактометрі "Xcalibur-3" (MoKα випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, 2θ_{макс} = 50°).

Структура розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL [12]. Положення атомів водню розраховані геометрично і уточнені за моделлю "наїзника" з U_{i30} = nU_{екв} (n=1.5 для метильної групи і n=1.2 для інших атомів водню). Атом водню, який бере участь в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку, уточнений ізотропно. Структура уточнена за F² повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до wR₂ = 0.086 за 5368 відображеннями (R₁ = 0.041 за 3919 відображеннями з F>4σ (F), S = 0.982). Загальний вигляд молекули (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти 3b наведено на рис., довжини зв'язків і валентні кути представлені в табл. 5 і 6, відповідно.

Таблиця 6

Валентні кути ω (град.) у структурі
(2*Z*)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти 3*b*

Валентні кути	ω	Валентні кути	ω
C(8A)-N(1A)-C(1A)	110.0(2)	C(8A)-N(1A)-C(18A)	125.4(2)
C(1A)-N(1A)-C(18A)	124.5(2)	C(9A)-N(2A)-C(11A)	125.3(2)
C(2A)-C(1A)-C(6A)	122.6(2)	C(2A)-C(1A)-N(1A)	127.7(2)
C(6A)-C(1A)-N(1A)	109.7(2)	C(1A)-C(2A)-C(3A)	117.1(2)
C(4A)-C(3A)-C(2A)	121.3(2)	C(5A)-C(4A)-C(3A)	121.2(2)
C(4A)-C(5A)-C(6A)	118.8(2)	C(5A)-C(6A)-C(1A)	119.0(2)
C(5A)-C(6A)-C(7A)	134.8(2)	C(1A)-C(6A)-C(7A)	106.2(2)
C(9A)-C(7A)-C(6A)	130.6(2)	C(9A)-C(7A)-C(8A)	123.1(2)
C(6A)-C(7A)-C(8A)	106.2(2)	O(1A)-C(8A)-N(1A)	126.4(2)
O(1A)-C(8A)-C(7A)	125.7(2)	N(1A)-C(8A)-C(7A)	108.0(2)
C(7A)-C(9A)-N(2A)	121.1(2)	C(7)-C(9A)-C(10A)	120.3(2)
N(2A)-C(9A)-C(10A)	118.5(2)	O(2A)-C(10A)-O(3A)	126.2(2)
O(2A)-C(10A)-C(9A)	122.5(2)	O(3A)-C(10A)-C(9A)	110.9(2)
O(4A)-C(11A)-N(2A)	120.6(2)	O(4A)-C(11A)-C(12A)	123.3(2)
N(2A)-C(11A)-C(12A)	116.1(2)	C(13A)-C(12A)-C(17A)	119.0(3)
C(13A)-C(12A)-C(11A)	117.3(3)	C(17A)-C(12A)-C(11A)	123.7(2)
C(12A)-C(13A)-C(14A)	120.2(3)	C(15A)-C(14A)-C(13A)	120.7(3)
C(14A)-C(15A)-C(16A)	119.7(3)	C(15A)-C(16A)-C(17A)	120.2(3)
C(12A)-C(17A)-C(16A)	120.1(3)	C(8B)-N(1B)-C(1B)	110.4(2)
C(8B)-N(1B)-C(18B)	124.6(2)	C(1B)-N(1B)-C(18B)	125.0(2)
C(9B)-N(2B)-C(11B)	126.9(2)	C(2B)-C(1B)-C(6B)	122.4(2)
C(2B)-C(1B)-N(1B)	128.1(3)	C(6B)-C(1B)-N(1B)	109.5(2)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	117.8(3)	C(4B)-C(3B)-C(2B)	120.3(3)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	121.9(3)	C(4B)-C(5B)-C(6B)	118.8(3)
C(5B)-C(6B)-C(1B)	118.8(2)	C(5B)-C(6B)-C(7B)	135.1(2)
C(1B)-C(6B)-C(7B)	106.1(2)	C(9B)-C(7B)-C(8B)	122.6(2)
C(9B)-C(7B)-C(6B)	131.0(2)	C(8B)-C(7B)-C(6B)	105.9(2)
O(1B)-C(8B)-N(1B)	125.4(2)	O(1B)-C(8B)-C(7B)	126.7(2)
N(1B)-C(8B)-C(7B)	108.8(2)	C(7B)-C(9B)-N(2B)	120.4(2)
C(7B)-C(9B)-C(10B)	120.5(2)	N(2B)-C(9B)-C(10B)	118.8(2)
O(2B)-C(10B)-C(3B)	125.9(2)	O(2B)-C(10B)-C(9B)	120.8(2)
O(3B)-C(10B)-C(9B)	113.1(2)	O(4B)-C(11B)-N(2B)	120.7(2)
O(4B)-C(11B)-C(12B)	123.5(2)	N(2B)-C(11B)-C(12B)	115.8(2)
C(17B)-C(12B)-C(13B)	117.8(2)	C(17B)-C(12B)-C(11B)	124.0(2)
C(13B)-C(12B)-C(11B)	118.1(2)	C(14B)-C(13B)-C(12B)	121.4(3)
C(13B)-C(14B)-C(15B)	119.7(3)	C(16B)-C(15B)-C(14B)	119.8(3)
C(15B)-C(16B)-C(17B)	120.4(3)	C(12B)-C(17B)-C(16B)	120.9(3)

(3*Z*)-1-Метил-3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5*H*)-іліден)-1,3-дигідро-2*H*-індол-2-он (4*b*). Розчин 9,7 г (0,03 моль) 3*b* в 100 см³ оцтового ангідриду нагрівають при перемішуванні на киплячій водяній бані протягом 1 год. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізують із бензолу. Вихід — 7,7 г (85%). Т.пл. — 220–222°C. Сполуки 4*c-e* отримані аналогічно.

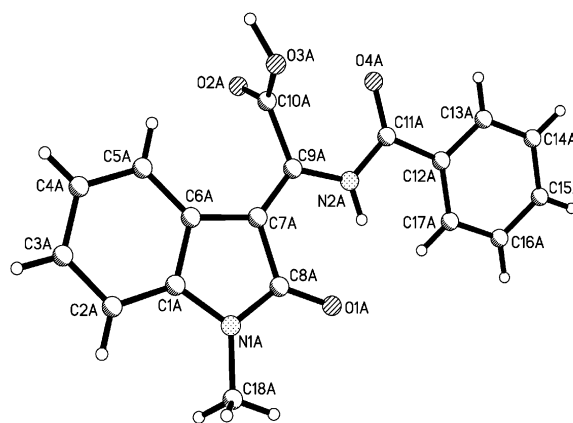


Рис. Загальний вигляд молекули (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти (3*b*).

Анілід (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти (5*c*).

Метод А. Суміш 1,52 г (0,005 моль) (3*Z*)-1-метил-3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5*H*)-іліден)-1,3-дигідро-2*H*-індол-2-ону (4*b*) та 0,005 моль (0,48 см³) аніліну в 20 см³ етанолу кип'яють протягом 90 хв у круглодонній колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують із 1,4-діоксану. Вихід — 1,7 г (86%). Т.пл. — 240–242°C. Сполуки 5*d-i* отримані аналогічно.

Метод Б. Суміш 1,92 г (0,005 моль) *N*-аніліду (2*Z*)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти 5*a* і 0,69 г (0,005 моль) калію карбонату в 10 см³ ДМСО нагрівають на водяній бані протягом 20 хв. Потім додають 0,3 см³ СН₃У і продовжують нагрівання до припинення виділення бульбашок газу. Після охолодження реакційну суміш переносять у воду, підкислену хлористоводневою кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують, перекристалізують із 1,4-діоксану. Вихід — 1,7 г (86%). Т.пл. — 240–242°C.

Змішана проба сполук, отриманих за методами А і Б, не дає депресії температури плавлення, їх спектри ЯМР ¹Н ідентичні.

Анілід (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-ацетил-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти (5*w*). До 1,92 г (0,005 моль) аніліду (2*Z*)-(бензоїламіно)-(2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти 5*a* в 7,5 см³ оцтового ангідриду при постійному перемішуванні додають 0,5 см³ НСІО₄. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі діетиловим естером, висушують. Перекристалізують з етанолу. Вихід — 1,8 г (85%). Т.пл. — 248–250°C.

Анілід (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-(*N,N*-діетиламіно)метил-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти (5*x*). До 0,96 г (0,0025 моль) аніліду (2*Z*)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти 5*a* в 3 см³ ДМФА додають 0,3 см³ формаліну (37%) і 0,3 см³ діетиламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв, потім впродовж 20 хв нагрівають на киплячій во-

дяній бані, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і висушують. Сухий осад переносять у пробірку і розчиняють в 2 см³ хлороформу. Після додавання до пробірки 5 см³ гексану спостерігають утворення осаду, який відфільтровують і висушують. Вихід — 1,14 г (97%). Т.пл. — 196-198 °С.

Висновки

Шляхом амінолізу (3Z)-1-R-3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2

-онів ариламинами синтезовані N-ариламіді (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот (R = H, Alk, CH₃CO). Показана можливість алкілування, ацетилювання і амінометилювання останніх за гетероциклічним атомом азоту.

Будову синтезованих сполук доведено зустрічним синтезом за допомогою даних елементного аналізу, ЯМР ¹H спектроскопії і рентгеноструктурного дослідження, а індивідуальність — методом ТШХ.

Література

1. Bouchini F., Rossignol E., Sancelme M. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43, №11. — P. 2316-2322.
2. Li J., Liu H., Yao X. et al. // *Analytica Chimica Acta.* — 2007. — Vol. 581, №2. — P. 333-342.
3. Change M.S., Verma R.S., Barve P.A. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40, №11. — P. 1143-1148.
4. Shimazawa R., Kuriyama M., Shirai R. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18, №11. — P. 3350-3353.
5. Колісник С.В., Болотов В.В., Алтухов О.О. та ін. // *ЖОФХ.* — 2010. — Т. 8, №3. — С. 65-70.
6. Пат. на корисну модель №58213 (2011) Україна // Б.В. — 2011. — №7.
7. Muchowski J.M., Nelson P.H. // *Tetrahedron Lett.* — 1980. — Vol. 21, №48. — P. 4585-4588.
8. Somogyi L. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 2001. — Vol. 74, №5. — P. 873-881.
9. Stefanovich G., Mihailovich S. // *Glasnik Khim. Drushiva.* — 1959. — №22. — P. 459-471.
10. Зефиров Ю.В. // *Кристаллография.* — 1997. — Т. 42, №5. — С. 936-958.
11. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation.* — Vol. 2. — VCH. Weinheim, 1994. — P. 741-784.
12. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr., Sect. A.* — 2008. — Vol. 64. — P. 112-122.

Надійшла до редакції 22.12.2010 р.