

*Recommended by Doctor of Pharmacy, professor S.I.Merzlikin*

UDC 542.91.1:547.272:547.756:542.951.3

## SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 2-(BENZOYLAMINO) (1-R-2-OXO-1,2-DIHYDRO-3H-INDOLE-3-YLIDENE) ACETIC ACIDS ETHYL ESTERS

O.O.Altukhov

National University of Pharmacy

*Key words: synthesis; derivatives of 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indole-3-ylidene) acetic acids; azlactone; 2-oxoindoline; ethyl esters*

*Analysis of scientific and patent literature testifies that search of biologically active compounds among derivatives of 2-oxoindoline is promising. They include the well-known amino acids (tryptophane), neurohormone serotonin, series of natural alkaloids and synthetic drugs (indomethacin, dimecarbin). For many years at the Analytical Chemistry department of the National University of Pharmacy a wide research have been conducted in the field of development of synthetic methods and study of physico-chemical and biological properties of hetarylcarboxylic acids, in particular, 2-oxoindolineacetic acids and products of their transformation in order to search active and harmless medicines. An attempt to obtain 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indole-3-ylidene)acetic acids ethyl esters through esterification was unsuccessful. Even after a long boiling of the appropriate acids in absolute ethanol in the presence of concentrated sulphuric acid the starting compounds were isolated from the reaction mixture. Taking into consideration alternative ways to obtain 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indole-3-ylidene)acetic acids ethyl esters, for their synthesis interaction of ethanol with 1-R-3-(5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazole-4(5H)-ylidens)-1,3-dihydro-2H-indole-2-ones has been proposed. The method of synthesis proposed has substantial advantages compared to the current method, namely the use of 96% ethanol in the ratio of 1:4 and heating of the reaction mixture for one hour. The structure of the compounds synthesized have been confirmed by IR-, <sup>1</sup>H NMR-spectroscopy. In <sup>1</sup>H NMR spectra of the compounds synthesized a range of general protons signals is observed. Among them there are singlets of protons of amide groups of benzoylamide fragments at  $\delta$  12.75-12.42 ppm, signals of aromatic protons at 8.06-6.89 ppm and ethyl radical signals in the form of a quadruplet signal at  $\delta$  4.50-4.47 ppm and a triplet at  $\delta$  1.33-1.15 ppm.*

In Ukraine, as well as in the most countries of the world, the cerebral accident is one of the most frequent cases that lead to disability and mortality. Research shows that among every 100 thousand people there are 600 diseased with consequences of the accident, and 60% of them stay disabled. Therewith an active rehabilitation allows to decrease a disability level for patients that have suffered cerebral accident and bring them back to work.

In connection with the fact that nomenclature of domestic nootropic medicines is significantly less than nomenclature of this group of medicines at the international market, and it is insufficient for demand of medical practice, the search for new nootropic drugs is a crucial task [11, 13-19].

Experiments that have been carried out at the Analytical chemistry department of the National University of Pharmacy made it possible to reveal a number of leading compounds from 2-oxoindoleacetic acid derivatives having a high nootropic and cerebraprotective activity and low toxicity [5-7].

The aim of the research is the synthesis of a new group of chemical compounds — 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indole-3-ylidene) ethanoic acids ethyl esters as potentially biological active substances [8-10].

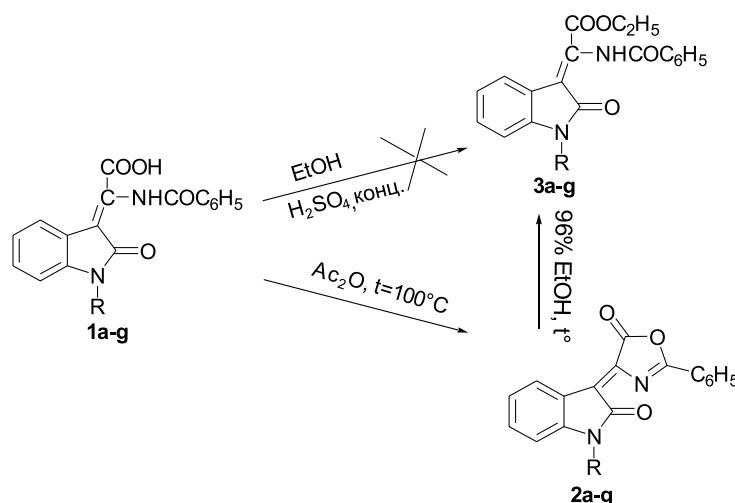
An attempt to obtain 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indole-3-ylidene)acetic acids ethyl esters

through esterification was unsuccessful. Even after a long boiling of the appropriate acids in absolute ethanol in the presence of concentrated sulphuric acid the starting compounds were isolated from the reaction mixture.

Taking into consideration alternative ways to obtain 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indole-3-ylidene)acetic acids ethyl esters, for their synthesis interaction of ethanol with 1-R-3-(5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazole-4(5H)-ylidens)-1,3-dihydro-2H-indole-2-ones (**2a-g**) was proposed; in their turn, they were synthesized by heating of acids (**1a-g**) on boiling water bath with the excess of acetic anhydride (Scheme, R are given in Table 1).

Based on the method described in scientific literature, alcoholysis of 2-(benzoylamino)(2-oxoindoline-3-ylidene)ethanoic acids azlactone is carried out with its long-term boiling (not less than 6 hours) using 10 times excess of absolute ethanol [3]. We have proposed a preparative method for synthesis of 2-(benzoylamino)(2-oxoindoline-3-ylidene)ethanoic acids ethyl esters; it has significant advantages comparing to the current method, namely the use of 96% ethanol in the ratio of 1:4 and heating of the reaction mixture for one hour.

Ethyl esters of 2-(benzoylamino)(2-oxoindoline-3-ylidene)ethanoic acids (**3a-g**) after crystallization from ethanol are yellow crystalline substances with precious



Scheme

melting points that are soluble while heating in ethanol, dioxane, DMFA, DMSO.

The structures of the compounds (**3a-g**) synthesized have been confirmed by elemental analysis, IR- and <sup>1</sup>H NMR-spectroscopy (Tables 1, 2).

In IR-spectra of 2-(benzoylamino)(2-oxoindoline-3-ylidene)ethanoic acids ethyl esters an intensive band at 3174 cm<sup>-1</sup> (ν N-H) is evidential. Intensive bands of stretching vibrations (ν C=O) are observed at 1713 and 1698 cm<sup>-1</sup> [1, 4].

In <sup>1</sup>H NMR spectra of the ethyl esters synthesized a number of general signals of protons is observed.

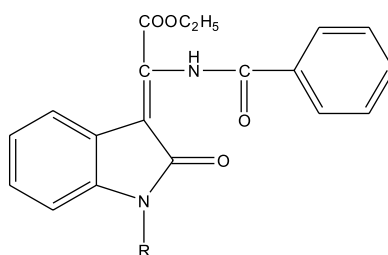
There are singlets of protons of amide groups of benzoylamide fragments at δ 12.75-12.42 ppm; signals of aromatic protons at the area of 8.06-6.89 ppm and signals of ethyl radical in the form of a quadruplet signal at δ 4.50-4.47 ppm and a triplet signal at δ 1.33-1.15 ppm (Table 2). In the spectra of esters that contain alkyl substituents on cyclic Nitrogen atom of the oxoindoline fragment signals of protons with the corresponding multiplicity are observed in the upfield region [12].

#### Experimental Part

While studying of the research objects in order to prove the structure and purity of the substances synthe-

Table 1

Properties of 2-(benzoylamino)(2-oxoindoline-3-ylidene)ethanoic acids ethylic esters (**3a-g**) of the general formula



Compound	R	Molecular formula	N, %		Melting point, °C	Yield, %
			Found	Calculated		
3a	H	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8.35	8.33	176-177	98
3b	CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8.02	8.00	136-138	93
3c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7.68	7.69	106-108	91
3d	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7.39	7.40	98-100	92
3e	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7.15	7.14	85-87	90
3f	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	6.56	6.57	158-160	94
3g	COCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	7.58	7.60	148-150	85

Table 2

<sup>1</sup>H NMR spectra of 2-(benzoylamino) (1-R-2-oxoindoline-3-ilidene)ethanoic acids ethyl esters (**3a-g**)

Compound	Chemical shifts, $\delta$ , ppm.			
	NHCO (1H, c)	NH-indol (1H, c)	Ar-H	Protons signals of other functional groups
3a	12.75	11.18	8.01-6.89, m, 9H	4.47 (2H, q, OCH <sub>2</sub> ); 1.33 (3H, t, CH <sub>3</sub> )
3b	12.70	-	8.00-7.02, m, 9H	4.48 (2H, q, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.21 (3H, s, NCH <sub>3</sub> ); 1.31 (3H, t, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3c	12.73	-	8.06-6.95, m, 9H	4.50 (2H, q, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.80 (2H, q, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.35 (3H, t, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.15 (3H, t, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3d	12.74	-	8.01-7.05, m, 9H	4.49 (2H, q, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.85 (2H, t, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.65 (2H, m, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.31 (3H, t, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.83 (3H, t, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3e	12.72	-	8.03-6.90, m, 9H	4.47 (2H, q, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.80 (2H, t, NCH <sub>2</sub> ); 1.84 (2H, m, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.63 (2H, m, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.32 (3H, t, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.84 (3H, t, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )
3f	12.70	-	8.02-6.91, m, 14H	5.01 (2H, s, NCH <sub>2</sub> ); 4.51 (2H, q, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.30 (3H, t, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3g	12.42	-	8.05-7.05, m, 9H	4.45 (2H, q, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2.75 (3H, s, COCH <sub>3</sub> ); 1.31 (3H, t, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )

sized the physical and chemical methods given in the State Pharmacopeia of Ukraine were applied [2].

Melting points were determined by the capillary method at "PTM (M)" apparatus. The elemental analysis of Nitrogen content was carried out with the help of an automatic analyser "CNH", model EA 1108 "Carlo Erba".

IR-spectra were registered by a "Tensor 27" device in KBr tablets, the concentration of the substance – 1%.

<sup>1</sup>H NMR spectra of the compounds synthesized were recorded on a Varian Mercury VX-200 (200 MHz) spectrophotometer. The solvent is DMSO-D<sub>6</sub>, the internal standard is tetramethylsilane (TMS). Chemical shifts are given at the ppm scale.

The data of elemental analysis correspond to the calculated ones.

#### 2-(Benzoylamino)(2-oxoindoline-3-ilidene)ethanoic acid ethyl ester (**3a**).

Method A. Boil 2.9 g of the solution of (0.01 Mole) of 3-(5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazol-4(5H)-ilidene)-1,3-dihydro-2H-indole-2-one (**2a**) in 200 ml of absolute ethanol for 6 hours. Then add 100 ml of water to the reaction mixture and continue to heat for 30 minutes. Filter

the precipitate obtained, wash with water, dry and recrystallise from ethanol. The yield is 3.10 g (92.5%). The melting point is 176-177°C. Compounds (**3b-g**) were obtained in the same manner.

Method B. Boil 2.9 g of the solution of (0.01 Mole) of 3-(5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazol-4(5H)-ilidene)-1,3-dihydro-2H-indole-2-one (**2a**) in 50 ml of 96% ethanol on water bath for 1 hour. In 2 hours filter the precipitate obtained, wash with ethanol, dry and recrystallise from ethanol. The yield is 3.29 g (98%). The melting point is 176-177°C. Compounds (**3b-g**) were obtained in the same manner.

The mixed sample of compounds obtained by methods A and B does not lead to the melting point depression, their <sup>1</sup>H NMR spectra are identical.

#### CONCLUSIONS

1. A new method for 2-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indole-3-ilidene)ethanoic acids ethylic esters has been developed and their synthesis has been performed.

2. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by IR-, <sup>1</sup>H NMR-spectroscopy.

#### REFERENCES

1. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1963. – 590 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: ООО «PIPEG», 2001. – 556 с.
3. Колісник С.В., Болотов В.В., Алтухов О.О., Шишкіна С.В. // ЖОФХ. – 2010. – Т. 8, вип. 3 (31). – С. 65-70.
4. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. – М.: Мир, 2007. – 216 с.
5. Пат. на корисну модель №38064 (2008) Україна // Б.В. – 2008. – №24.
6. Пат. на винахід №89542 (2010) Україна // Б.В. – 2010. – №3.
7. Пат. на винахід №90357 (2010) Україна // Б.В. – 2010. – №8.
8. Шатілов О.В., Штриголь С.Ю., Колісник С.В. та ін. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стоматол. академії. – 2009. – Т. 9, вип. 2 (26). – С. 139-142.
9. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. // Вісник фармації. – 2008. – №4 (56). – С. 75-77.
10. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. // Вісник фармації. – 2008. – №3 (55). – С. 60-63.
11. Bouchikhi F., Rossignol E., Sancelme M. et al. // Eur. J. of Med. Chem. – 2008. – Vol. 43, №11. – P. 2316-2322.

12. Breitmaier E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry*. – 3<sup>rd</sup> ed. – Chichester: John Wiley & Sons, 2002. – 258 p.
13. Gruda J. // *Can. J. Chem.* – 1972. – Vol. 50, №1. – P. 18-23.
14. Hodjes R., Shannon J.S., Jamieson W.D., Taylor A. // *Can. J. Chem.* – 1968. – Vol. 46, №13. – P. 2189-2194.
15. Kenichi O., Ryota Sh., Takashi O. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, №23. – P. 10001-10012.
16. Nagarajan K., Talwaker P., Goud A. et al. // *Ind. J. Chem. «B»*. – 1998. – Vol. 27, №12. – P. 1113-1123.
17. Stefanovich G., Mihailovich S. // *Glasnik Khem. Drushiva*. – 1959. – №22. – P. 459-471.
18. Terzioglu N., Karali N., Gürsoy A. et al. // *ARKIVOC*. – 2006. – Vol. 1. – P. 109-118.
19. Wikerson W., Kergaye A., Tam W. // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36, №20. – P. 2899-2907.

### СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ ЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 2-(БЕНЗОІЛАМИНО)(1-R-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3Н-ИНДОЛ-3-ІЛІДЕН)ОЦТОВИХ КИСЛОТ

**О.О.Алтухов**

**Ключові слова:** синтез; похідні 2-(бензоіламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)оцтових кислот; азлактон; 2-оксоіндолін; етилові естери

Аналіз наукової та патентної літератури свідчить про перспективність пошуку біологічно активних сполук серед похідних 2-оксоіндоліну, серед яких відомі амінокислоти (триптофан), нейрогормон серотонін, ряд природних алкалоїдів і синтетичних лікарських засобів (індометацин, димекарбін). На кафедрі аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету впродовж багатьох років проводяться широкі дослідження стосовно розробки методів синтезу і вивчення фізико-хімічних і біологічних властивостей гетерилкарбонових кислот і, зокрема, 2-оксоіндоліноцтових кислот і продуктів їх перетворення з метою пошуку активних та нешкідливих лікарських засобів. Спроба отримати етилові естери 2-(бензоіламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)оцтових кислот за реакцією естерифікації виявилась невдалою. Навіть після тривалого кип'ятіння відповідних кислот в абсолютному етанолі в присутності концентрованої сульфатної кислоти з реакційної суміші були виділені вихідні сполуки. Розглядаючи альтернативні можливості одержання етилових естерів 2-(бензоіламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)оцтових кислот було запропоновано для їх синтезу проводити реакцію взаємодії етанолу з 1-R-3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5Н)-іліден)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-онами. Запропонована методика синтезу має суттєві переваги у порівнянні з існуючим методом, а саме: використання 96% етанолу у співвідношенні 1:4 і нагрівання реакційної суміші протягом однієї години. Будову синтезованих сполук доведено за допомогою ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах синтезованих сполук спостерігається ряд загальних сигналів протонів. Серед них синглети протонів амідних груп бензоіламідних фрагментів при δ 12,75-12,42 м.ч., ряд сигналів ароматичних протонів в області 8,06-6,89 м.ч. та сигнали етильного радикалу у вигляді квадруплетного сигналу протонів при δ 4,50-4,47 м.ч. і триплетного сигналу при δ 1,33-1,15 м.ч.

### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 2-(БЕНЗОИЛАМИНО)(1-R-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3Н-ИНДОЛ-3-ИЛИДЕН)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

**А.А.Алтухов**

**Ключевые слова:** синтез; производные 2-(бензоиламино)(1-R-2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)уксусных кислот; азлактон; 2-оксоиндолин, этиловые эфиры

Анализ научной и патентной литературы свидетельствует о перспективности поиска биологически активных соединений среди производных 2-оксоиндолину, среди которых известные аминокислоты (триптофан), нейрогормон серотонин, ряд природных алкалоидов и синтетических лекарственных средств (индометацин, димекарбин). На кафедре аналитической химии Национального фармацевтического университета в течение многих лет проводятся широкие исследования в области разработки методов синтеза и изучения физико-химических и биологических свойств гетерилкарбонових кислот и в частности 2-оксоиндолинуксусных кислот и продуктов их преобразования с целью поиска активных и безвредных лекарственных средств. Попытка получить этиловые эфиры 2-(бензоиламино)(1-R-2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)уксусных кислот по реакции этерификации оказалась неудачной. Даже после длительного кипячения соответствующих кислот в абсолютном этаноле в присутствии концентрированной серной кислоты из реакционной смеси были выделены исходные соединения. Рассмотрев альтернативные возможности получения этиловых эфиров 2-(бензоиламино)(1-R-2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)уксусных кислот было предложено для их синтеза проводить реакцию взаимодействия этанола с 1-R-3-(5-оксо-2-фенил-1,3-оксазол-4(5Н)-илиден)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-онами. Предложенная методика синтеза имеет существенные преимущества по сравнению с существующим методом, таких как использование 96% этанола в соотношении 1:4 и нагревания реакционной смеси в течение одного часа. Строение синтезированных соединений доказано с помощью ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах синтезированных соединений наблюдается ряд общих сигналов протонов. Среди них синглеты протонов амидных групп бензоиламидных фрагментов при δ 12,75-12,42 м.ч., ряд сигналов ароматических протонов в области 8,06-6,89 м.ч. и сигналы этильного радикала в виде квадруплетного сигнала протонов при δ 4,50-4,47 м.ч. и триплетного сигнала при δ 1,33-1,15 м.ч.