

УДК 547.745;547.751

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 4-ГЕТ(АРИЛ)-3,5,5-ТРИМЕТОКСИКАРБОНИЛ- 2-ПИРРОЛИДОНОВ

© 2019 г. Н. В. Городничева, Е. С. Остроглядов, О. С. Васильева, С. В. Макаренко*

*Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена,
наб. р. Мойки 48, Санкт-Петербург, 191186 Россия
e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило в Редакцию 28 февраля 2019 г.
После доработки 28 февраля 2019 г.
Принято к печати 7 марта 2019 г.

Конденсацией 2-гет(арил)-1,1-диметоксикарбонилэтанов с ацетиламиномалоновым эфиром синтезированы (3*R**,4*S**)-4-(4-метоксифенил)-, (3*R**,4*S**)-4-(3,4-метилendioксифенил)-, (3*R**,4*S**)-4-(4-диметиламинофенил)-, (3*R**,4*S**)-4-(2-фурил)-, (3*R**,4*S**)-4-(индол-3-ил)-, (3*R**,4*S**)-4-(1-метилиндол-3-ил)- и (3*R**,4*S**)-4-(1-бензилиндол-3-ил)-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-2-пирролидоны.

Ключевые слова: гетероциклические соединения, 2-пирролидон, эфиры 2-пирролидонкарбоновых кислот

DOI: 10.1134/S0044460X19070187

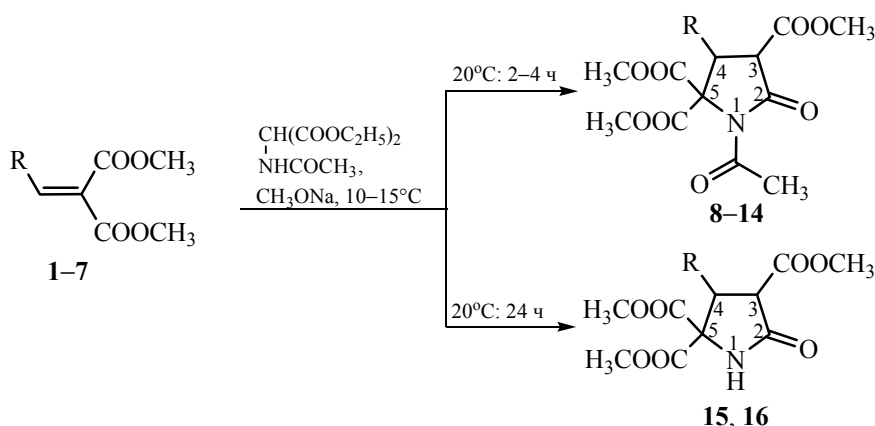
Известно, что эфиры пирролидонкарбоновых кислот являются весьма удобными и перспективными прекурсорами для получения биологически активных производных γ -аминомасляной [1–3] и глутаминовой [4, 5] кислот. Например, 4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксилаты являются ключевыми соединениями в синтезе гидрохлоридов (2*R**,3*R**)-3-(гет)арилглутаминовых кислот, среди которых выявлены вещества, обладающие широким спектром фармакологической активности в сочетании с относительно низкой токсичностью [5]. Несомненный интерес в этом отношении представляют изучаемые нами реакции соответствующих 1,1-диметоксикарбонилэтанов с ацетиламиномалоновым эфиром, так как они протекают стереоспецифично и приводят к диастереооднородным (3*R**,4*S**)-1-ацетил-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-4-гет(арил)-2-пирролидонам [5].

В продолжение этих исследований нами изучены взаимодействия 2-(4-метоксифенил)-, 2-(3,4-метилendioксифенил)-, 2-(4-диметиламинофенил)-, 2-(2-фурил)-, 2-(индол-3-ил)-, 2-(1-метилиндол-3-ил)- и 2-(1-бензилиндол-3-ил)-1,1-диметоксикарбонилэтанов **1–7** с ацетиламиномалоновым эфиром, направленные на получение

новых представителей 4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксилатов. Соединения **1–7** синтезированы по методике [6]. Оказалось, что только соединения **1**, **2** и **4** с ацетиламиномалоновым эфиром в описанных нами условиях (эквимольное соотношение реагентов, температура реакции 10–15°C и выдержка реакционной массы в течение 2 ч [5]) образуют ранее неизвестные 1-ацетил-3,5,5-триметоксикарбонил-2-пирролидоны **8**, **9** и **11** с выходами 65–77% (схема 1). Реакции диметоксикарбонилэтанов **3**, **5–7** с ацетиламиномалоновым эфиром протекают в иных условиях и требуют использования 1.5-кратного избытка ацетиламиномалонового эфира и увеличения выдержки реакционной смеси до 4 ч. В результате триэфиры **10**, **12–14** получены с выходами от 30 до 70% (схема 1).

Отметим, что реакции 2-(индол-3-ил)-1,1-диметоксикарбонилэтанов **1** и **3** с ацетиламиномалоновым эфиром при выдержке реакционной массы в течение 24 ч привели к синтезу ранее неизвестных N-незамещенных пирролидонкарбоксилатов **15** и **16** с выходами 43 и 50% соответственно. Образование данных соединений можно объяснить, по-видимому, не только внутримолекулярным

Схема 1.



R = 4-метоксифенил (1, 8), 3,3-метилendioксифенил (2, 9), 4-диметиламинофенил (3, 10), 2-фурил (4, 11), индол-3-ил (5, 12, 15) 1-метилиндол-3-ил (6, 13), 1-бензилиндол-3-ил (7, 14, 16).

ацилированием аминогруппы первоначально образующегося линейного аддукта, но и последующим дезацилированием N-ацетильных групп в условиях реакции.

Все синтезированные соединения **8–16** представляют собой бесцветные кристаллические вещества. Их строение охарактеризовано данными физико-химических методов ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии с использованием ^1H – ^{13}C НМВС эксперимента. Спектры ЯМР ^1H соединений **8–16** содержат один набор сигналов протонов, что указывает на их диастереооднородность. Отметим, что величины констант спин-спинового взаимодействия протонов C^3H и C^4H ($^3J_{\text{HH}} = 10.0\text{--}12.0$ Гц) в спектрах соединений **8–16** свидетельствуют об их *транс*-расположении, что соответствует 3*R* и 4*S* относительной конфигурации двух асимметрических центров (атомы C^3 и C^4) в молекулах этих веществ. Эти данные хорошо согласуются с приведенными в литературе для (3*R**,4*S**)-1-ацетил-3,5,5-триметоксикарбонил-4-(гет)арил-2-пирролидонов [2]. Близкие значения КССВ всего ряда соединений **8–16** позволяют с большой долей вероятности приписать всем полученным продуктам реакции относительную (3*R*,4*S*)-конфигурацию.

Ранее не описанные соединения **8, 9, 11** получали по методике [5].

(3*R,4*S**)-1-Ацетил-4-(4-метоксифенил)-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-2-пирролидон (8)** получали из 2-(4-метоксифенил)-1,1-диметоксикарбонилэтена **1** и ацетиламиномалонового эфира. Выход 77%, т. пл. $93\text{--}95^\circ\text{C}$ (CH_3OH). ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 1760, 1740 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H

(CDCl_3), δ , м. д.: 2.57 с [3H NC(O)CH₃]; 3.46 с, 3.74 с и 3.82 с (9H, COOCH₃), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.18 д и 4.22 д (2H, CH, $^3J = 11.7$ Гц), 6.85 м (2H, Ph), 7.06 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 25.23 (COCH₃), 47.49, 53.42, 73.10 (CH), 53.28, 55.34, 53.55, 53.69 (CH₃), 114.26, 124.02, 129.59, 160.10 (Ph), 166.01, 166.38, 167.07, 168.66, 171.30 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 56.15, 56.19; H 5.15, 5.18; N 3.33, 3.37. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_9$. Вычислено, %: C 56.02; H 5.20; N 3.44.

(3*R,4*S**)-1-Ацетил-4-(3,4-метилendioксифенил)-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-2-пирролидон (9)** получали из 2-(3,4-метилendioксифенил)-1,1-диметоксикарбонилэтена **2** и ацетиламиномалонового эфира. Выход 72%, т. пл. $154\text{--}156^\circ\text{C}$ (CH_3OH). ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 1761, 1745 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.56 с [3H, NC(O)CH₃]; 3.53 с, 3.73 с и 3.82 с (9H, COOCH₃), 4.23 д и 4.27 д (2H, CH, $^3J = 12.0$ Гц), 5.95 с (2H, CH₂O), 6.59 м и 6.73 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 25.15 (COCH₃), 47.94, 53.39, 72.98 (CH), 53.31, 53.55, 53.74 (CH₃), 101.56 (CH₂O), 108.52, 108.66, 121.95, 125.69, 148.17, 148.32 (Ph), 165.87, 166.27, 166.91, 168.40, 171.22 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 54.23, 54.22; H 4.48, 4.49; N 3.30, 3.29. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_{10}$. Вычислено, %: C 54.16; H 4.55; N 3.32.

(3*R,4*S**)-1-Ацетил-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-4-(2-фурил)-2-пирролидон (11)** получали из 2-(2-фурил)-1,1-диметоксикарбонилэтена **4** и ацетиламиномалонового эфира. Выход 65%, т. пл. $80\text{--}82^\circ\text{C}$ (CH_3OH). ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 1763, 1742 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.56 с [3H, NC(O)CH₃]; 3.60 с, 3.80 с и 3.85 с (9H, COOCH₃), 4.21 д и 4.40 д (2H, CH, $^3J = 11.6$ Гц); 6.29 м, 6.33 м

и 7.38 м (3H, Fur). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 25.21 (COCH_3), 42.13, 52.13, 71.68 (CH), 53.56, 53.66, 53.77 (CH_3), 110.21, 111.05, 143.52, 146.22 (Fur), 165.49, 166.16, 166.68, 167.87, 171.13 (C=O). Найдено, %: C 52.15, 52.15; H 4.70, 4.78; N 3.63, 3.65. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_9$. Вычислено, %: C 52.32; H 4.67; N 3.81.

(3*R,4*S**)-1-Ацетил-4-(4-диметиламинофенил)-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-2-пирролидон (10).** К раствору метилата натрия, приготовленному из 10 мл метанола и 0.69 г (0.03 моль) металлического натрия, при перемешивании добавляли 6.51 г (0.03 моль) ацетиламиномалонового эфира. Полученную смесь выдерживали до полного растворения осадка, затем охлаждали до 10–15°C и порциями прибавляли 5.26 г (0.02 моль) 2-(4-диметиламинофенил)-1,1-диметоксикарбонилэтена **3** в 19 мл метанола, поддерживая температуру 10–15°C. Реакционную массу выдерживали при перемешивании в течение 4 ч при 20°C, затем при интенсивном перемешивании выливали на мелкоизмельченный лед с рассчитанным на натрий количеством 12 н. соляной кислоты (~2.5 мл), контролируя pH ~ 7. Образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили на воздухе. Выход 5.90 г (70%), т. пл. 193–195°C (CH_3OH). ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 1759, 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.57 с [3H, NC(O)CH_3], 2.93 с (6H, NCH_3); 3.48 с, 3.73 с и 3.82 с (9H, COOCH_3), 4.14 д и 4.22 д (2H, CH, $^3J = 11.9$ Гц), 6.63 м и 6.97 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 25.23 (COCH_3), 40.37 (NCH_3), 47.76, 53.26, 73.27 (CH), 53.24, 53.44, 53.74 (CH_3), 112.17, 129.14, 150.09 (Ph), 166.10, 166.51, 167.24, 169.02, 171.34 (C=O). Найдено, %: C 57.35, 57.36; H 5.61, 5.61; N 6.49, 6.55. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 57.14; H 5.75; N 6.66.

Соединения **12–14** получали аналогично; реакционную массу нейтрализовали рассчитанным на натрий количеством ледяной уксусной кислоты (pH ~ 7).

(3*R,4*S**)-1-Ацетил-4-(индол-3-ил)-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-2-пирролидон (12).** Выход 36%, т. пл. 193–195°C (CH_3OH). ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 3500–3320 ш (NH), 1759, 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.62 с [3H, NC(O)CH_3]; 3.38 с, 3.71 с и 3.81 с (9H, COOCH_3), 4.35 д и 4.63 д (2H, CH, $^3J = 11.6$ Гц), 6.99–7.45 м (5H, Ind), 8.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3),

δ_{C} , м. д.: 25.27 (COCH_3), 41.33, 53.67, 73.27 (CH), 53.18, 53.36, 53.63 (CH_3), 107.73, 111.84, 118.64, 120.18, 122.73, 123.55, 126.63, 136.35 (Ind), 166.48, 167.06, 167.30, 168.94, 171.52 (C=O). Найдено, %: C 57.52, 57.58; H 4.93, 4.93; N 6.61, 6.63. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 57.69; H 4.84; N 6.73.

(3*R,4*S**)-1-Ацетил-4-(1-метилиндол-3-ил)-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-2-пирролидон (13).** Выход 55%, т. пл. 173–175°C (CH_3OH). ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 1760, 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.61 с [3H, NC(O)CH_3]; 3.41 с, 3.72 с и 3.82 с (9H, COOCH_3), 3.75 с (3H, NCH_3), 4.32 д и 4.61 д (2H, CH, $^3J = 11.9$ Гц), 6.92–7.45 м (5H, Ind). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 25.33 (COCH_3), 33.11 (NCH_3), 41.19, 54.79, 73.41 (CH), 53.17, 53.34, 53.60 (CH_3), 106.46, 109.83, 118.91, 119.91, 122.42, 127.38, 127.71, 137.13 (Ind), 166.75, 166.99, 167.25, 168.90, 171.46 (C=O). Найдено, %: C 58.60, 58.68; H 5.20, 5.23; N 6.44, 6.45. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 58.60; H 5.15; N 6.51.

(3*R,4*S**)-1-Ацетил-4-(1-бензилиндол-3-ил)-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-2-пирролидон (14).** Выход 30%, т. пл. 150–152°C (CH_3OH). ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 1761, 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.60 с [3H, NC(O)CH_3]; 3.24 с, 3.72 с и 3.80 с (9H, COOCH_3), 4.25 д и 4.65 д (2H, CH, $^3J = 11.9$ Гц), 5.21 д и 5.32 д (2H, CH_2 , $^2J = 15.9$ Гц), 7.08–7.45 м (5H, Ind), 7.21–7.35 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 25.32 (COCH_3), 40.94, 54.88, 73.52 (CH), 50.17 (NCH_2), 53.01, 53.36, 53.64 (CH_3), 107.63, 110.15, 119.06, 120.18, 122.71, 126.97, 128.00, 136.69 (Ind), 126.71, 127.72, 128.97, 137.03 (Ph), 166.51, 167.11, 167.23, 168.84, 171.46 (C=O). Найдено, %: C 64.11, 64.21; H 5.22, 5.25; N 5.42, 5.48. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 64.02; H 5.17; N 5.53.

(3*R,4*S**)-4-(Индол-3-ил)-3,5,5-трис(метоксикарбонил)-2-пирролидон (15)** получали по методике синтеза вещества **10** из 3.25 г (0.015 моль) ацетиламиномалонового эфира и 2.59 г (0.01 моль) 2-(индол-3-ил)-1,1-диметоксикарбонилэтена **1**; время реакции – 24 ч. Выход 1.95 г (43%), т. пл. 215–217°C (CH_3OH). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3470–3310 ш (NH), 1745, 1729, 1716 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.22 с, 3.56 с и 3.69 с (9H, COOCH_3), 4.03 д и 4.78 д (2H, CH, $^3J = 11.0$ Гц), 6.97–7.63 м (5H, Ind), 9.40 с и 11.08 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 41.92, 54.48, 72.25 (CH), 53.09, 53.13, 53.73 (CH_3), 109.15, 112.05, 119.34, 119.68, 121.82, 124.80, 127.33, 136.55 (Ind),

168.55, 169.32, 169.92, 171.28 (C=O). Найдено, %: C 57.60, 57.62; H 4.90, 5.06; N 6.72, 6.80. C₁₈H₁₈N₂O₇. Вычислено, %: C 57.75; H 4.85; N 7.48.

Соединение **16** получали аналогично.

(3*R,4*S**)-4-(1-Бензилиндол-3-ил)-3,5,5-трис-(метоксикарбонил)-2-пирролидон (16).** Выход 55%, т. пл. 175–177°C (CH₃OH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3420–3090 (NH), 1759, 1739, 1719 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.13 с, 3.58 с и 3.70 с (9H, COOCH₃), 3.98 д и 4.80 д (2H, CH, ³J = 11.0 Гц), 5.33 д и 5.40 д (2H, CH₂, ²J = 15.7 Гц), 6.98–7.72 м (5H, Ind), 7.14–7.25 м (5H, Ph), 9.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 41.61, 54.71, 72.27 (CH), 49.54 (NCH₂), 53.01, 53.11, 53.74 (CH₃), 109.19, 110.75, 119.70, 120.06, 122.14, 127.91, 127.99, 136.26 (Ind), 127.55, 127.92, 129.02, 138.60 (Ph) 168.48, 169.16, 169.75, 171.05 (C=O). Найдено, %: C 64.56, 64.63; H 5.31, 5.32; N 5.97, 5.99. C₂₅H₂₄N₂O₇. Вычислено, %: C 64.65; H 5.21; N 6.03.

Спектральные характеристики и данные элементного анализа получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования факультета химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C{¹H} регистрировали на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 399.78 (¹H), 100.525 МГц (¹³C) с использованием остаточного сигнала недеитерированного растворителя как внутреннего стандарта. ИК спектры получали на Фурье-спектрометре Shimadzu IRPrestige-21. Элементный анализ выполняли на анализаторе EuroVector EA 3000 (CHN Dual mode). Температуры плавления определяли на приборе ПТП (М).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядоев Е.С. 2-Пирролидон и его производные. Монография. СПб: Астерион, 2013. 192 с.
2. Мальцев О.В., Белецкая И.П., Злотин С.Г. // Усп. хим. 2011. Т. 80. № 11. С. 1119; Maltsev O.V., Beletskaya I.P., Zlotin S.G. // Russ. Chem. Rev. 2011. Vol. 80. N 11. P. 1067. doi 10.1070/RC2011v080n11ABEN004249
3. Резников А.Н., Головин Е.В., Климошкин Ю.Н. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып. 5. С. 682; Reznikov A.N., Golovin E.V., Klimochkin Yu.N. // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 5. P. 663. doi 10.1134/S1070428013050047
4. Bunch L., Johansen T.H., Brauner-Osborne H., Stensbol T., Johansen T.N., Krogsgaard-Larsen P., Madsen U. // Bioorg. Med. Chem. 2001. Vol. 9. N 4. P. 875. doi 10.1016/S0968-0896(00)00304-7
5. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядоев Е.С., Тюренков И.Н., Ананьев И.В., Лысенко К.А., Перфилова В.Н., Багметова В.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2013. Т. 62. № 11. С. 2401; Berestovitskaya V.M., Vasil'eva O.S., Ostroglyadov E.S., Tyurenkov I.N., Anan'ev I.V., Lyssenko K.A., Perfilova V.N., Bagmetova V.V. // Russ. Chem. Bull. 2013. Vol. 62. N 11. P. 2401. doi 10.1007/s11172-013-0348-y
6. Берестовицкая В.М., Остроглядоев Е.С., Васильева О.С. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. Вып. 2. С. 304; Berestovitskaya V.M., Ostroglyadov E.S., Vasil'yeva O.S. // Russ. J. Org. Chem. 2003. Vol. 39. N 2. P. 282. doi 10.1023/A:1025517025582

Synthesis and Structure of 4-Het(aryl)-3,5,5-trimethoxycarbonyl-2-pyrrolidones

N. V. Gorodnicheva, E. S. Ostroglyadov, O. S. Vasilyeva, and S. V. Makarenko*

Herzen State Pedagogical University of Russia, nab. r. Moiki 48, St. Petersburg, 191186 Russia

**e-mail: kohrgpu@yandex.ru*

Received February 28, 2019; revised February 28, 2019; accepted March 7, 2019

Condensation of 2-het(aryl)-1,1-dimethoxycarbonylethenes with acetylaminomalonic acid ester afforded (3*R**,4*S**)-4-(4-methoxyphenyl)-, (3*R**,4*S**)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-, (3*R**,4*S**)-4-(4-dimethylaminophenyl)-, (3*R**,4*S**)-4-(2-furyl)-, (3*R**,4*S**)-4-(indol-3-yl)-, (3*R**,4*S**)-4-(1-methylindol-3-yl)-, and (3*R**,4*S**)-4-(1-benzylindol-3-yl)-3,5,5-tris(methoxycarbonyl)-2-pyrrolidones.

Keywords: heterocyclic compounds, 2-pyrrolidone, 2-pyrrolidonecarboxylic acids esters