

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ АМИДОВ 4-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-2-ПИРРОЛИДОН-3,5,5-ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2021 г. Н. В. Городничева, Е. С. Остроглядов, О. С. Васильева,
Р. И. Байчурин, 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 3 июня 2021 г.
После доработки 12 июля 2021 г.
Принято к печати 13 июля 2021 г.

Предложен метод синтеза диастереооднородных триамидов 4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбонных кислот на основе реакций аммонолиза соответствующих триметил-1-ацетил-4-арил(гетарил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксилатов. Строение полученных соединений изучено методами ИК, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМРС и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС спектроскопии.

Ключевые слова: 2-пирролидон, алкил-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксилат, сложный эфир, аммонолиз, амид

DOI: 10.31857/S0044460X21080072

Циклические амиды (лактамы) являются распространенным структурным фрагментом молекул биологически активных природных соединений и синтетических лекарственных препаратов. Наиболее известную группу подобных веществ представляют соединения, содержащие в своей структуре 2-пирролидоновый цикл, функциональная роль которого в деятельности центральной нервной системы и мозговом кровообращении хорошо изучена [1–4].

Среди производных 2-пирролидона выявлено значительное число веществ с ценными фармакологическими свойствами: психотропными, антигипертензивными, иммуностимулирующими и др. [4–10]. Следует отметить, что пирролидоновый цикл является ключевой фармакофорной группой в структуре действующих веществ, широко используемых в медицинской практике ноотропных препаратов, – рацетамов (пирацетам, фенотропил, оксирацетам, леветирацетам и др.) [11]. По своему строению они представляют различные модификации структуры ключевого фармакофорного бло-

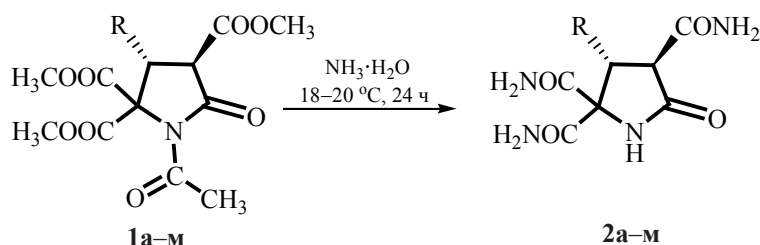
ка – пирацетама. Их фармакологические свойства существенно зависят от природы и положения заместителя в лактамном цикле или ацетамидном фрагменте [11].

В продолжение наших исследований по поиску новых потенциально биологически активных субстанций в ряду структурно модифицированных аналогов пирацетама, содержащих при атомах углерода лактамного цикла наряду с арильным или гетерильным заместителями карбамоильные фрагменты [11–13], нами изучено взаимодействие диастереооднородных (3*R**,4*S**)- (**1a–e**, **3–m**) и (3*R**,4*R**)-триметил-1-ацетил-4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксилатов (**1ж**, **1л**) с аммиаком.

Отметим, что строение трикарбоксилатов **1a–m**, в том числе относительная конфигурация хиральных центров C^3 и C^4 , подтверждено ранее данными методов ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и РСА [14].

Реакции трикарбоксилатов **1a–m** протекают в довольно мягких условиях: в 25%-ном водном растворе аммиака и выдержке в те-

Схема 1.



R = Ph (**а**), 4-MeC₆H₄ (**б**), 4-ClC₆H₄ (**в**), 4-MeOC₆H₄ (**г**), 4-NO₂C₆H₄ (**д**), 4-Me₂NC₆H₄ (**е**), фур-2-ил (**ж**), пирид-3-ил (**з**), индол-3-ил (**и**), 1-метилиндол-3-ил (**к**), 1-бензилиндол-3-ил (**л**), 1-метилбензимидазол-2-ил (**м**).

чение 24 ч при температуре 18–20°C. Процесс сопровождается дезацилизацией N-ацетильного фрагмента, аммонолизом всех трех сложноэфирных групп и завершается образованием ранее неизвестных 4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-триамидов **2а–м** с выходами 64–95% (схема 1).

Полученные триамиды **2а–м** – бесцветные кристаллические вещества с высокими температурами плавления. Вещества **2г**, **з** гигроскопичны.

Так как процесс аммонолиза трикарбоксилатов **1а–м** не затрагивает хиральные центры молекул, наиболее вероятно, что относительная конфигурация хиральных центров полученных триамидов **2а–м** соответствует таковой молекул исходных соединений **1а–м**: амиды **2а–е**, **з–л** и **2ж**, **м** имеют (3*S**,4*S**)- и (3*S**,4*R**)-конфигурацию соответственно.

Строение соединений **2а–м** подтверждено данными физико-химических методов исследования (ИК, ЯМР ¹H, ¹³C{¹H} и экспериментов ¹H–¹³C NMQC, ¹H–¹³C NMBC).

В ИК спектрах соединений **2а–м** присутствуют полосы валентных колебаний амидных групп лактама и боковых фрагментов. Их характеристики имеют близкие значения и хорошо согласуются между собой.

Спектры ЯМР ¹H триамидов **2а–м** содержат один набор сигналов протонов и атомов углерода, что свидетельствует об их диастереооднородности. Например, в спектре ЯМР ¹H триамида **2а** присутствуют два дублетных сигнала метиновых протонов пирролидинового цикла C³H при

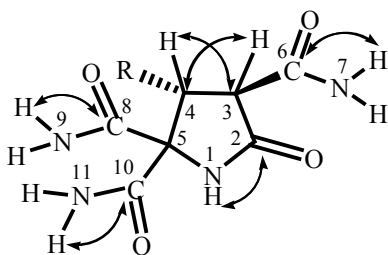
3.77 м. д. и C⁴H при 4.01 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ), равной 10.5 Гц. Сигнал протона группы N¹H (8.27 м. д.) пирролидинового цикла находится в более слабом поле по сравнению с таковыми групп NH₂ (7.07, 7.19, 7.31, 7.55, 7.65 м. д.) амидных фрагментов. При этом сигналы протонов одной из амидных групп NH₂ при атомах C⁵ и C³ лактама при наложении друг на друга образуют один синглет при 7.55 м. д.

Картина спектра ЯМР ¹H соединения **2м** в области проявления протонов лактамного цикла незначительно отличается от таковой в спектрах веществ **2а–м**. Так, сигналы протонов C³H [4.13 (³J₃₄ 8.3 Гц)] и C⁴H [4.76 м. д. (³J₃₄ 8.3 Гц)] несколько смещены в более слабое поле.

Отметим, что величины КССВ протонов C³H и C⁴H (³J₃₄ 8.3–11.0 Гц) в спектрах ЯМР ¹H триамидов **2а–м**, свидетельствуют об их *транс*-расположении, что соответствует (3*S**,4*S**)-**2а–е**, **з–л** и (3*S**,4*R**)-**2ж**, **м** относительной конфигурации двух хиральных центров в молекулах этих веществ. Эти данные хорошо согласуются с приведенными в литературе [14] значениями констант (³J₃₄ 10.0–12.0 Гц) для *транс*-расположенных протонов C³H и C⁴H в молекулах исходных трикарбоксилатов **1а–м**.

Отнесение сигналов протонов групп NH лактама и NH₂ амидных фрагментов, а также карбонильных атомов углерода пирролидинового цикла и амидных функций в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C для всего ряда полученных триамидов **2а–м** выполнено с помощью экспериментов ¹H–¹³C

Схема 2.



НМВС. Так, в спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения **2a** наряду с кросс-пиками между сигналами протонов и атомов углерода пирролидинового цикла [$\text{C}^3\text{H}/\text{C}^4$ (3.77/52.82 м. д.), $\text{C}^4\text{H}/\text{C}^3$ (4.01/53.37 м. д.)] наблюдается взаимодействие между протоном N^1H и атомом углерода C^2 (8.27/174.39 м. д.), а также протонами амидных функций N^7H и атомом C^6 (7.65/173.99 м. д.), N^9H и атомом C^8 (7.07/169.51 м. д.), N^{11}H и атомом C^{10} (7.19/169.64 м. д.). Результат НМВС эксперимента свидетельствует о том, что синглетный сигнал при 7.55 м. д. принадлежит разным амидным группам, так как одновременно коррелирует с сигналами атомов углерода C^8 и C^6 при 169.64 и 173.99 м. д. соответственно (схема 2).

Таким образом, в результате проведенного исследования нами разработан удобный и эффективный способ получения ранее неизвестных диастереооднородных 4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамидов – новых представителей рацетамов, содержащих в структуре пирролидинового цикла одновременно три амидные группы и гетероароматические заместители. Полученные триамиды представляют самостоятельный интерес как перспективные биологически активные субстанции, а также могут быть использованы как удобные прекурсоры в синтезе веществ, имеющих теоретическое и прикладное значение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C НМВС зарегистрированы на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 399.78 (^1H), 100.525 МГц (^{13}C) в диметилсульфоксиде- d_6 с использованием остаточного сигнала недегтерированного растворителя как внутреннего стандарта. ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 в таблетках КВг. Элементный анализ выполнен на

анализаторе EuroVector EA3000 (CHN Dualmode). Температуры плавления полученных соединений определяли на приборе ПТП (М).

Исходные триметил-1-ацетил-4-гет(арил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксилаты **1a–m** получены по методикам [14, 15].

(3*S,4*S**)-4-Фенил-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2a).** Суспензию 1.88 г (0.005 моль) соединения **1a** в 30 мл 25%-ного водного раствора аммиака выдерживали при интенсивном перемешивании при температуре 18–20°C в течение 24 ч. Раствор упаривали при пониженном давлении (15–20 мм рт. ст.) на 1/2 первоначального объема. Кристаллический продукт отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 1.10 г (76%), т. пл. 274–275°C (метанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3453, 3373, 3275–3325 (NH, NH_2), 1727, 1697, 1680, 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.77 д (1H, C^3H , $^3J_{34}$ 10.5 Гц), 4.01 д (1H, C^4H , $^3J_{34}$ 10.5 Гц), 7.18–7.30 м (5H, C_6H_5), 7.07 с (1H, NH_2), 7.19 с (1H, NH_2), 7.31 с (1H, NH_2), 7.55 с (2H, NH_2), 7.65 с (1H, NH_2), 8.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 52.82 (C^4), 53.37 (C^3), 69.87 (C^5), 127.97, 128.34, 129.58, 136.69 (C_6H_5), 169.51, 169.64 (C^8 , C^{10}), 173.99 (C^6), 174.39 (C^2). Найдено N, %: 19.15, 19.34. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено N, %: 19.30.

Соединения **2b–m** получали аналогично.

(3*S,4*S**)-4-(4-Метилфенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2b)** получали из 1.95 г (0.005 моль) соединения **1b**. Выход 1.00 г (66%), т. пл. 273–275°C (метанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3471, 3427, 3401, 3328, 3273, 3201 (NH, NH_2), 1750, 1705, 1661 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.22 с (3H, CH_3), 3.72 д (1H, C^3H , $^3J_{34}$ 11.0 Гц), 3.96 д (1H, C^4H , $^3J_{34}$ 11.0 Гц), 7.00–7.15 м (4H, C_6H_4), 7.05 с (1H, NH_2), 7.17 с (1H, NH_2), 7.32 с (1H, NH_2), 7.53 с (2H, NH_2), 7.62 с (1H, NH_2), 8.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 21.19 (CH_3), 52.63 (C^4), 53.44 (C^3), 69.86 (C^5), 128.95, 129.46, 133.59, 137.06 (C_6H_4), 169.53, 169.72 (C^8 , C^{10}), 174.05 (C^6), 174.46 (C^2). Найдено, %: C 55.28; H 5.28; N 18.43. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 55.26; H 5.30; N 18.41.

(3*S,4*S**)-4-(4-Хлорфенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2в)** получали из 1.90 г (0.0046 моль) соединения **1в**. Выход 1.10 г (74%),

т. пл. 253–255°C (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3411, 3358, 3274, 3207 (NH, NH₂), 1731, 1718, 1696, 1678 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.74 д (1H, C³H, ³J₃₄ 10.8 Гц), 4.02 д (1H, C⁴H, ³J₃₄ 10.8 Гц), 7.20 д (2H) и 7.31 д (2H, C₆H₄, ³J 8.5 Гц), 7.11 с (1H, NH₂), 7.24 с (1H, NH₂), 7.30 с (1H, NH₂), 7.54 с (2H, NH₂), 7.67 с (1H, NH₂), 8.30 с (1H, NH). Найдено N, %: 17.10, 17.15. C₁₃H₁₃N₄O₄Cl. Вычислено N, %: 17.25.

(3S*,4S*)-4-(4-Метоксифенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2г) получали из 1.10 г (0.0027 моль) соединения **1г**. Выход 0.77 г (90%), т. пл. 238–240°C (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3580, 3400, 3357, 3299, 3256, 3199 (NH, NH₂), 1729, 1690 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.72 с (3H, OCH₃), 3.75 д (1H, C³H, ³J₃₄ 11.0 Гц), 3.99 д (1H, C⁴H, ³J₃₄ 11.0 Гц), 6.82 д (2H) и 7.13 д (2H, C₆H₄, ³J 8.7 Гц), 7.09 с (1H, NH₂), 7.21 с (1H, NH₂), 7.36 с (1H, NH₂), 7.56 с (2H, NH₂), 7.66 с (1H, NH₂), 8.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_{C} , м. д.: 52.34 (C⁴), 53.51 (C³), 55.55 (OCH₃), 69.91 (C⁵), 113.76, 128.42, 130.67, 159.12 (C₆H₄), 169.63, 169.80 (C⁸, C¹⁰), 174.13 (C⁶), 174.49 (C²). Найдено, %: C 47.56, 47.48; H 5.16, 5.19; N 16.08, 16.14. C₁₄H₁₆N₄O₅·2H₂O. Вычислено, %: C 47.19; H 5.66; N 15.72.

(3S*,4S*)-4-(4-Нитрофенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2д) получали из 2.00 г (0.0047 моль) соединения **1д**. Выход 1.50 г (95%), т. пл. 270–272°C (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3459, 3407, 3323, 3292, 3192 (NH, NH₂), 1745, 1698, 1661 (C=O), 1523, 1348 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.86 д (1H, C³H, ³J₃₄ 10.7 Гц), 4.21 д (1H, C⁴H, ³J₃₄ 10.7 Гц), 7.51 д (2H) и 8.16 д (2H, C₆H₄, ³J 8.7 Гц), 7.20 с (1H, NH₂), 7.32 с (2H, NH₂), 7.59 с (1H, NH₂), 7.61 с (1H, NH₂), 7.75 с (1H, NH₂), 8.40 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_{C} , м. д.: 51.72 (C⁴), 53.15 (C³), 70.00 (C⁵), 123.42, 131.00, 144.91, 147.40 (C₆H₄), 169.16, 169.28 (C⁸, C¹⁰), 173.70 (C⁶), 173.70 (C²). Найдено, %: C 46.43, 46.53; H 3.73, 3.74; N 20.56, 20.75. C₁₃H₁₃N₅O₆. Вычислено, %: C 46.57; H 3.91; N 20.89.

(3S*,4S*)-4-(4-Диметиламинофенил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2е) получали из 2.10 г (0.005 моль) соединения **1е**. Выход 1.25 г (75%), т. пл. 285–287°C (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3395, 3269, 3210 (NH, NH₂), 1722, 1694, 1679 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.83 с [6H, N(CH₃)₂],

3.71 д (1H, C³H, ³J₃₄ 11.0 Гц), 3.88 д (1H, C⁴H, ³J₃₄ 11.0 Гц), 6.57 д (2H) и 6.99 д (2H, C₆H₄, ³J 8.37 Гц), 7.02 с (1H, NH₂), 7.16 с (1H, NH₂), 7.35 с (1H, NH₂), 7.50 с (1H, NH₂), 7.53 с (1H, NH₂), 7.60 с (1H, NH₂), 8.21 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_{C} , м. д.: 41.40 [N(CH₃)₂], 52.53 (C⁴), 53.48 (C³), 69.94 (C⁵), 113.41, 130.32, 149.26 (C₆H₄), 169.67, 169.89 (C⁸, C¹⁰), 174.38 (C⁶), 174.58 (C²). Найдено, %: C 53.97, 53.93; H 5.64, 5.60; N 20.95, 20.91. C₁₅H₁₉N₅O₄. Вычислено, %: C 54.05; H 5.75; N 21.01.

(3R*,4S*)-4-(Фуран-2-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2ж) получали из 1.84 г (0.005 моль) соединения **1ж**. Выход 1.00 г (71%), т. пл. 250–252°C (метанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3454, 3369, 3307–3333, 3193 (NH, NH₂), 1702, 1687, 1682 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.71 д (1H, C³H, ³J₃₄ 10.9 Гц), 4.11 д (1H, C⁴H, ³J₃₄ 10.9 Гц), 6.24 д (1H, Fur, ³J 3.1 Гц), 6.34 д (1H, Fur, ³J 1.8, 3.1 Гц), 7.52 д (1H, Fur, ³J 1.8 Гц), 7.19 с (1H, NH₂), 7.29 с (1H, NH₂), 7.34 с (1H, NH₂), 7.50 с (1H, NH₂), 7.64 с (1H, NH₂), 7.65 с (1H, NH₂), 8.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_{C} , м. д.: 46.27 (C⁴), 51.98 (C³), 68.76 (C⁵), 109.10, 111.05, 143.19, 150.58 (Fur), 169.25, 169.46 (C⁸, C¹⁰), 173.21 (C⁶), 173.44 (C²). Найдено N, %: 19.72, 19.67. C₁₁H₁₂N₄O₅. Вычислено N, %: 19.99.

(3S*,4S*)-4-(Пиридин-3-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2з) получали из 1.90 г (0.005 моль) соединения **1з**. Выход 1.00 г (68%), т. пл. 103–105°C (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390 ш, 3198 ш (NH, NH₂), 1678 ш, 1626 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.83 д (1H, C³H, ³J₃₄ 11.0 Гц), 3.97 д (1H, C⁴H, ³J₃₄ 11.0 Гц); 6.97 с (1H) и 7.25–8.40 м (10H, Py + 3NH₂ + NH). Найдено N, %: 20.17, 20.47. C₁₂H₁₃N₅O₄·2.5H₂O. Вычислено N, %: 20.82.

(3S*,4S*)-4-(Индол-3-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2и) получали из 1.24 г (0.003 моль) соединения **1и**. Выход 0.67 г (68%), т. пл. 247–249°C (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3432, 3382, 3274, 3185 (NH, NH₂), 1686, 1683, 1657 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.81 д (1H, C³H, ³J₃₄ 11.0 Гц), 4.35 д (1H, C⁴H, ³J₃₄ 11.0 Гц), 6.88 т (1H, Ind, ³J 7.5 Гц), 6.95–7.12 м (2H, Ind), 7.27 д (1H, Ind, ³J 7.9 Гц), 7.43 д (1H, Ind, ³J 7.9 Гц), 7.00 с (1H, NH₂), 7.12 с (1H, NH₂), 7.46 с (1H, NH₂), 7.52 с (1H, NH₂), 7.60 с (1H, NH₂), 7.68 с (1H, NH₂), 8.29 с (1H, NH), 11.01 (1H, NH_{Ind}). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_{C} ,

м. д.: 45.71 (C⁴), 54.74 (C³), 69.98 (C⁵), 110.63, 111.76, 118.74, 119.85, 121.37, 124.43, 128.04, 136.39 (Ind), 170.27, 170.29 (C⁸, C¹⁰), 174.69 (C⁶), 174.83 (C²). Найдено N, %: 21.02, 21.04. C₁₅H₁₅N₅O₄. Вычислено N, %: 21.27.

(3S*,4S*)-4-(1-Метилиндол-3-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2к) получали из 0.86 г (0.002 моль) соединения **1к**. Выход 0.53 г (77%), т. пл. 238–240°C (ацетон). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3434, 3377, 3324, 3191 (NH, NH₂), 1684–1674 ш (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.68 с (NCH₃), 3.78 д (1H, C³H, ³J₃₄ 10.9 Гц), 4.34 д (1H, C⁴H, ³J₃₄ 10.9 Гц), 6.93 т 6.93 т (1H, Ind, ³J 7.5 Гц), 7.05–7.09 м (2H, Ind), 7.32 д (1H, Ind, ³J 7.5 Гц), 7.45 д (1H, Ind, ³J 7.5 Гц), 7.02 с (1H, NH₂), 7.16 с (1H, NH₂), 7.45 с (1H, NH₂), 7.50 с (1H, NH₂), 7.61 с (1H, NH₂), 7.68 с (1H, NH₂), 8.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д.: 33.09 (NCH₃), 45.54 (C⁴), 54.71 (C³), 69.88 (C⁵), 110.00, 110.04, 118.95, 120.11, 121.55, 128.36, 128.76, 136.84 (Ind), 170.09, 170.30 (C⁸, C¹⁰), 174.62 (C⁶), 174.66 (C²). Найдено N, %: 20.11, 20.08. C₁₆H₁₇N₅O₄. Вычислено N, %: 20.40.

(3S*,4S*)-4-(1-Бензилиндол-3-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2л) получали из 1.01 г (0.002 моль) соединения **1л**. Выход 0.55 г (65%), т. пл. 203–205°C (ацетон). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3371 ш, 3191 ш (NH, NH₂), 1724, 1687, 1681, 1656 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.82 д (1H, C³H, ³J₃₄ 10.9 Гц), 4.36 д (1H, C⁴H, ³J₃₄ 10.9 Гц), 5.32 с (1H, NCH₂); 5.28 д (1H), 5.32 д (1H) [NCH₂, ²J 14.7 Гц]; 6.91 т (1H, ³J 7.5 Гц), 6.99 т (1H, ³J 7.3 Гц), 7.12 д (2H, ³J 7.3 Гц), 7.15–7.30 м (5H) и 7.45 д (1H, 3J 7.9 Гц, Ind, C₆H₅); 7.05 с (1H, NH₂), 7.31 с (1H, NH₂), 7.53 с (2H, NH₂), 7.64 с (1H, NH₂), 7.71 с (1H, NH₂), 8.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д.: 49.80 (NCH₂), 45.55 (C⁴), 54.66 (C³), 69.99 (C⁵), 110.54, 110.56, 119.13, 120.25, 121.64, 127.35, 127.73, 128.67, 128.77, 129.07, 136.12, 138.55 (Ind, C₆H₅), 170.09, 170.30 (C⁸, C¹⁰), 174.62 (C⁶), 174.66 (C²). Найдено N, %: 16.45, 16.48. C₁₆H₁₇N₅O₄. Вычислено N, %: 16.70.

(3R*,4S*)-4-(1-Метилбензимидазол-2-ил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксамид (2м) получали из 1.29 г (0.003 моль) соединения **1м**. Выход 0.66 г (64 %), т. пл. 243–245°C (ацетон). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3378, 3186 ш (NH, NH₂), 1724, 1683, 1656 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.80 с (NCH₃), 4.13 д (1H, C³H, ³J₃₄ 8.3 Гц), 4.76 д (1H,

C⁴H, ³J₃₄ 8.3 Гц), 7.05–7.60 м (10H, бензимидазол + 3NH₂). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д.: 30.54 (NCH₃), 42.03 (C⁴), 53.92 (C³), 70.35 (C⁵), 110.76, 119.26, 121.89, 122.45, 136.37, 142.39, 152.61 (бензимидазол), 168.88, 169.32 (C⁸, C¹⁰), 172.35 (C⁶), 172.99 (C²). Найдено, %: C 47.28, 47.29; H 5.05, 5.24; N 22.18, 22.34. C₁₅H₁₆N₆O₄·2H₂O. Вычислено, %: C 47.37; H 5.30; N 22.10.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Городничева Наталья Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3014-457X>

Остроглядов Евгений Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8382-6411>

Васильева Ольга Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0309-1580>

Байчурин Руслан Измаилович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2737-1448>

Макаренко Сергей Валентинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7284-5147>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Физико-химические исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования факультета химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства просвещения России (проект № FSZN-2020-0026).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S00444460X21080072 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Граник В. Г.* Основы медицинской химии. М.: Вузовская книга, 2001. С. 78.

2. *Moloney M.* // *Nat. Prod. Rep.* 2002. Vol. 19. N 5. P. 597. doi 10.1039/B103777N
3. *Monga V., Meena C., Kaur N., Jain R.* // *Curr. Med. Chem.* 2008. Vol. 15. N 26. P. 2718. doi 10.2174/092986708786242912.
4. *Машиковский М. Д.* Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2012. 1216 с.
5. Пат. СССР 797219 (1979) // С. А. 1996. Vol. 124. 278178.
6. *Gouliakov A., Mønster J., Vedsø M., Senning A.* // *Org. Prep. Proced. Int.* 1995. Vol. 27. N 3. P. 273. doi 10.1080/00304949509458465
7. Pat. US 4696943 A1 (1985) // С. А. 1986. Vol. 105. 018467.
8. Пат. РФ 2440981 (2010).
9. *Zeller E., Stief H.-J., Pflug B., Sastre-y-Hernández M.* // *Pharmacopsychiatry.* 1984. Vol. 17. N 6. P. 188. doi 10.1055/s-2007-1017435
10. *Nakamura K.* // *CNS Drug Rev.* 2002. Vol. 8. N 1. P. 70. doi 10.1111/j.1527-3458.2002.tb00216.x
11. *Берестовицкая В.М., Тюренков И.Н., Васильева О.С., Перфилова В.Н., Остроглядов Е.С., Багметова В.В.* Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. СПб: Астерион, 2016. 287 с.
12. *Городничева Н.В., Остроглядов Е.С., Васильева О.С., Пелипко В.В., Комарова О.В., Берестовицкая В.М.* // *ЖОХ.* 2016. Т. 86. № 7. С. 1141; *Gorodnicheva N.V., Ostroglyadov E.S., Vasileva O.S., Pelipko V.V., Komarova O.V., Berestovitskaya V.M.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N 7. P. 1619. doi 10.1134/S1070363216070148
13. *Васильева О.С., Остроглядов Е.С., Городничева Н.В., Макаренко С.В., Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Александрова С.М.* // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. № 7. С. 1081; *Vasil'eva O.S., Ostroglyadov E.S., Gorodnicheva N.V., Makarenko S.V., Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Aleksandrova S.M.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 7. P. 1374. doi 10.1134/S1070363218070046
14. *Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов 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
15. *Городничева Н.В., Остроглядов Е.С., Васильева О.С., Макаренко С.В.* // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. № 7. С. 1140; *Gorodnicheva N.V., Ostroglyadov E.S., Vasil'eva O.S., Makarenko S.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 5. P. 1541. doi 10.1134/S1070363219070260

Synthesis and Structure of 4-Aryl(hetaryl)-2-pyrrolidone-3,5,5-tricarboxylic Acids Amides

N. V. Gorodnicheva, E. S. Ostroglyadov, O. S. Vasil'eva, R. I. Baichurin, and S. V. Makarenko*

Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia

*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Received June 3, 2021; revised July 12, 2021; accepted July 13, 2021

Diastereohomogeneous triamides of 4-het(aryl)-2-pyrrolidone-3,5,5-tricarboxylic acids were synthesised by the ammonolysis reactions of the corresponding trimethyl 1-acetyl-4-aryl(hetaryl)-2-pyrrolidone-3,5,5-tricarboxylates. Structure of the synthesized substances was studied by means of IR, ^1H NMR, ^{13}C { ^1H }, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMQC and $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC spectroscopy methods.

Keywords: 2-pyrrolidone, alkyl-2-pyrrolidone-3,5,5-tricarboxylate, ester, ammonolysis, amide