

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИН-2,3-ДИОНОВ РЕАКЦИЕЙ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 4-ФТОРБЕНЗОИЛПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ С ТРИПТАМИНОМ И АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ

© 2022 г. М. И. Казанцева<sup>a</sup>, Т. М. Замараева<sup>b</sup>, В. Л. Гейн<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, 614000 Россия

<sup>b</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 10 февраля 2022 г.

После доработки 22 апреля 2022 г.

Принято к печати 24 апреля 2022 г.

Кратковременное нагревание смеси триптамина, ароматического альдегида и метилового эфира 4-фторбензоилпировиноградной кислоты с последующим выдерживанием при комнатной температуре приводит к образованию 5-арил-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-4-(4-фторфенил)(гидрокси)метиленипирролидин-2,3-дионов. Структура полученных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР спектроскопии.

**Ключевые слова:** трехкомпонентная реакция, пирролидин-2,3-дионы, метил-4-(4-фторфенил)-2,4-диоксобутаноат, триптамин, ариальдегиды

**DOI:** 10.31857/S0044460X22060051, **EDN:** CLXWKG

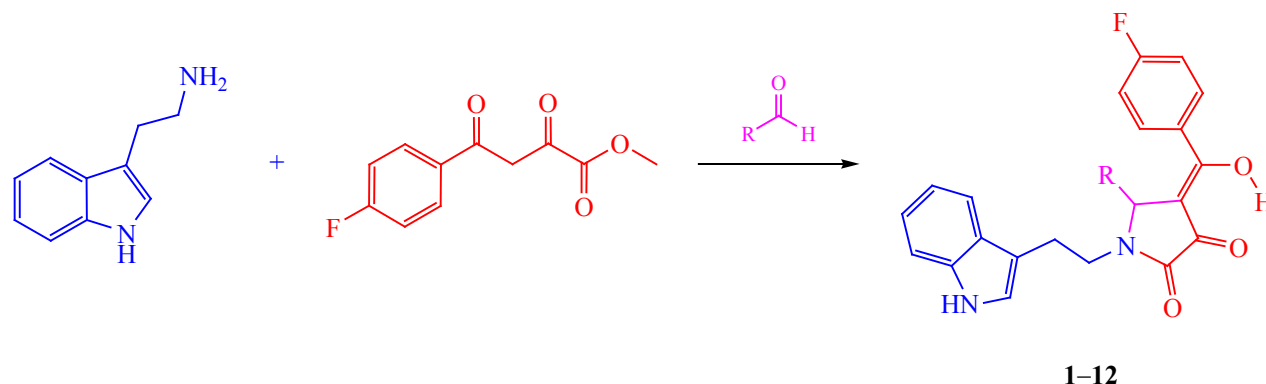
Производные пирролидин-2-онов находят широкое применение в качестве антибактериальных [1], анальгетических [2], противораковых [3], антиаритмических, гипотензивных [4], противовоспалительных [5], гомеостатических [2] и других биологически активных соединений. Кроме того, некоторые из них обладают фермент-ингибирующими свойствами [6–8]. Возможность введения различных заместителей в кольцо пирролидин-2-онов имеет решающее значение для получения новых молекул с улучшенной биологической активностью [9–11].

Диметилтриптамин в организме человека является эндогенным медиатором ЦНС – структурным аналогом серотонина, вырабатывается эпифизом во время фазы быстрого сна. Образуется диметилтриптамин из L-триптофана путем его декарбоксии-

лирования и последующего трансметилирования триптамина [12]. В растительном мире диметилтриптамин известен как компонент алкалоидов некоторых растений, например, *Mimosa tenuiflora* [13–15].

С целью получения гетероциклических производных аналогов диметилтриптамина ранее нами была изучена реакция триптамина с ароматическими альдегидами и метиловыми эфирами ацетилпировиноградной [16], бензоилпировиноградной [9], 4-хлорбензоилпировиноградной [17] кислот. В литературе есть данные о наличии антипротозойной активности у аналогичных соединений [18], а также о способности снижать развитие устойчивости микроорганизмов при использовании антибиотиков посредством ингибирования токсина высокой персистенции А [19].

Схема 1.



R = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (1), 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (2), 4-MeOCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3), 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (6), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7), Ph (8), 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (9), 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (10), 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (11), 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (12).

В продолжение исследований представляло интерес изучить протекание этой реакции при использовании в качестве  $\alpha,\gamma$ -дикарбонильной системы – метилового эфира 4-фторбензоилпировиноградной кислоты.

Нами обнаружено, что кратковременное нагревание смеси триптамина, ароматического альдегида и метилового эфира 4-фторбензоилпировиноградной кислоты до растворения реагентов в диоксане с последующим выдерживанием в течение суток при комнатной температуре приводит к образованию 5-арил-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-4-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)пирролидин-2,3-дионов **1–12** с выходом (39–59%) (схема 1).

Соединения **1–12** представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании в этиловом спирте, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах полученных соединений **1–12** присутствуют полосы, обусловленные валентными колебаниями связи C=C (1575–1630 см<sup>-1</sup>), карбонильной группы в положении 3 гетероцикла (1633–1697 см<sup>-1</sup>), лактамной карбонильной группы (1676–1718 см<sup>-1</sup>), енольной гидроксильной группы (3023–3275 см<sup>-1</sup>), связи N–H в гетероцикле (3256–3452 см<sup>-1</sup>).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **1–12**, кроме сигналов ароматических протонов (6.40–7.90 м. д.) и связанных с ними групп, присутствуют мульти-

плеты CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-протонов триптаминового фрагмента при атомах C<sup>1</sup> (2.54–2.80 и 3.78–3.90 м. д.) и C<sup>2</sup> (2.75–3.00 м. д.), синглеты протонов при атоме C<sup>5</sup> (5.29–5.90 м. д.) и NH-группы индольного цикла (10.78–10.92 м. д.), а также уширенный сигнал протона OH-группы (11.83–11.95 м. д.). В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C полученных соединений количество сигналов соответствует предложенной структуре.

Данные спектроскопии свидетельствуют о том, что полученные соединения существуют преимущественно в енольной форме, что подтверждается реакцией со спиртовым раствором хлорида железа(III): наблюдается вишневое окрашивание.

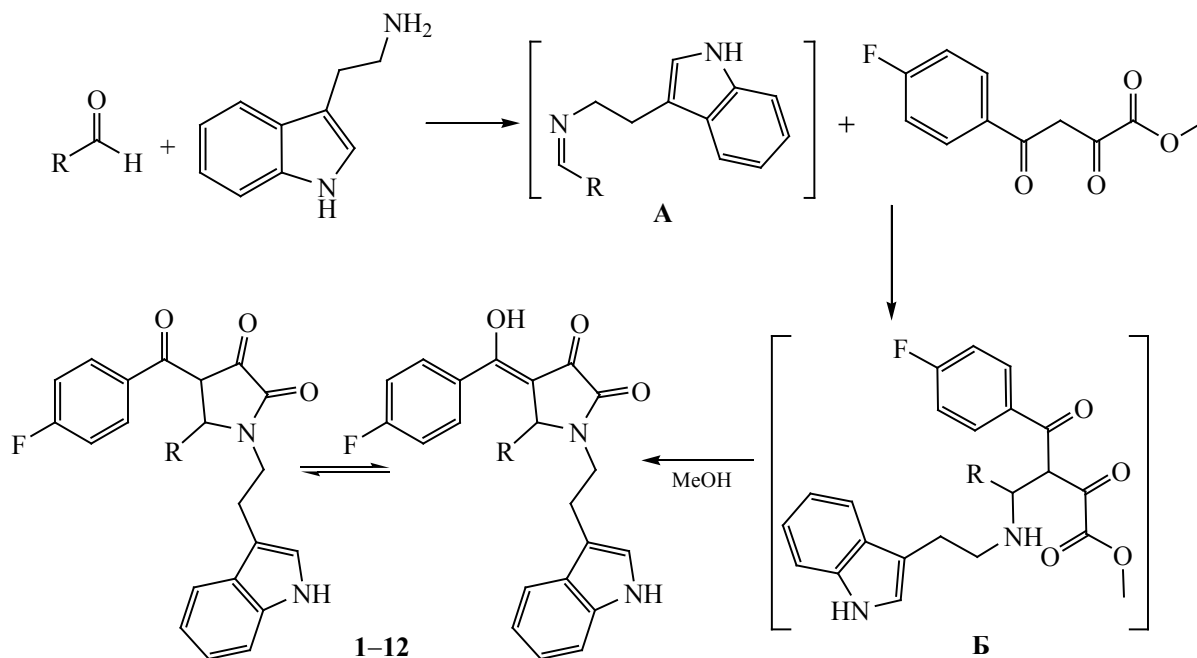
Можно предположить следующий механизм протекания данной реакции. Вероятно, на первой стадии образуется основание Шиффа **A**, с которым взаимодействует метиловый эфир 4-фторбензоилпировиноградной кислоты с образованием интермедиата **B**, который циклизуется в целевой продукт **1–12** (схема 2).

Таким образом, разработан метод получения 5-арил-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метил)пирролидин-2,3-дионов на основе трехкомпонентной реакции метилового эфира 4-фторбензоилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и триптамина.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний

Схема 2.



стандарт – ТМС. ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1 Shimadzu в таблетках KBr. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565. Ход реакций и степень чистоты синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе  $\text{CHCl}_3$ –AcOH (9:1), детектирование УФ облучением.

**1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-5-(3,4-диметоксифенил)-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метил]-пирролидин-2,3-дион (1).** К смеси 1.66 г (0.01 моль) вератрового альдегида и 1.60 г (0.01 моль) триптамина в 50 мл диоксана добавляли 2.24 г (0.01 моль) метилового эфира 4-фторбензоилпировиноградной кислоты. Смесь нагревали до растворения реагентов и выдерживали 1 сут при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 2.30 г (46%), т. пл. 205–207°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1611 (C=C), 1634 (C=O), 1710 (CON), 3102 (OH), 3378 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.73 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.96 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 3.70 с [6H,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ], 3.85 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ),

5.29 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 6.73–7.45 м [12H,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ,  $\text{C}_8\text{H}_5$ ], 10.83 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H,  $\text{C}^4\text{COH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 24.24, 41.46, 55.96, 56.10, 61.49, 111.49, 111.75, 111.91, 112.34, 115.53, 115.74, 118.57, 118.72, 120.83, 121.48, 123.28, 127.47, 128.59, 132.04, 132.13, 135.15, 136.77, 149.32, 152.72, 163.84, 165.16, 176.33, 188.14. Найдено, %: C 70.02; H 4.93; N 5.76.  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 69.59; H 5.03; N 5.60.

Соединения 2–12 получали аналогично.

**1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-5-(2,5-диметоксифенил)-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метил]-пирролидин-2,3-дион (2).** В реакции использовали 2,5-диметоксибензальдегид. Выход 2.13 г (42%), т. пл. 208–210°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1613 (C=C), 1635 (C=O), 1715 (CON), 3112 (OH), 3380 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.74 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.92 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 3.68 с [6H,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ], 3.85 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.31 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 6.78–7.35 м [12H,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ,  $\text{C}_8\text{H}_5$ ], 10.83 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H,  $\text{C}^4\text{COH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 24.03, 41.70, 55.89, 56.90, 61.50, 111.38, 111.87, 113.75, 115.00, 115.50, 115.72,

118.39, 118.71, 120.74, 121.42, 123.14, 127.50, 128.40, 131.95, 132.04, 135.20, 136.73, 149.89, 152.82, 164.34, 165.39, 168.66, 190.51. Найдено, %: C 70.01; H 4.95; N 5.73. C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 69.59; H 5.03; N 5.60.

**Метил-4-{1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-3-[(4-фторфенил)(гидрокси)метилен]-4,5-диоксопирролидин-2-ил}бензоат (3).** В реакции использовали метил-4-формилбензоат. Выход 2.45 г (50%), т. пл. 227–229°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1590 (C=C), 1644 (C=O), 1714 (CON), 3023 (OH), 3268 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.78 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.97 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 3.80 с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.88 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.39 с (1H, C<sup>5</sup>H), 6.87–7.78 м (13H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOCH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.82 уш. с (1H, C<sup>4</sup>COH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 24.17, 40.72, 52.53, 61.19, 111.30, 111.92, 115.48, 115.70, 118.51, 118.73, 119.40, 121.49, 123.31, 127.40, 128.64, 129.84, 130.07, 131.91, 132.00, 135.09, 136.77, 142.31, 163.81, 165.48, 166.29, 182.29. Найдено, %: C 69.46; H 4.57; N 5.58. C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 69.87; H 4.65; N 5.62.

**1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метилен]-5-(3-метоксифенил)пирролидин-2,3-дион (4).** В реакции использовали 3-метоксибензальдегид. Выход 2.68 г (57%), т. пл. 211–213°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1622 (C=C), 1663 (C=O), 1679 (CON), 3117 (OH), 3401 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.75 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.96 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 3.75 с [3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)], 3.86 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.33 с (1H, C<sup>5</sup>H), 6.78–7.55 м [13H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>], 10.83 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C<sup>4</sup>COH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 24.19, 41.36, 55.53, 61.08, 111.42, 111.90, 114.48, 115.51, 115.72, 118.58, 118.73, 119.87, 121.48, 123.23, 127.46, 128.15, 129.44, 131.97, 132.06, 135.17, 136.76, 151.74, 159.67, 163.69, 165.22, 166.31, 172.31, 187.96. Найдено, %: C 71.22; H 4.83; N 5.76. C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 71.48; H 4.93; N 5.95.

**1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(2-хлорфенил)-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метилен]пирролидин-2,3-дион (5).** В реакции использовали 2-хлорбензальдегид. Выход 2.80 г (59%), т. пл. 211–213°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1621 (C=C), 1668 (C=O), 1712 (CON), 3260 (OH), 3438 (NH). Спектр ЯМР

<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.80 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.00 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 3.90 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.50 с (1H, C<sup>5</sup>H), 6.85–7.90 м (13H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C<sup>4</sup>COH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 24.06, 42.01, 57.08, 111.48, 111.91, 115.46, 115.68, 118.28, 118.77, 120.05, 121.46, 123.20, 127.45, 128.26, 128.38, 130.03, 130.42, 131.92, 132.02, 132.24, 133.82, 136.75, 164.56, 168.83, 169.94, 187.51. Найдено, %: C 67.96; H 4.56; N 5.78. C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 68.29; H 4.24; N 5.90.

**1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(2,4-дихлорфенил)-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метилен]пирролидин-2,3-дион (6).** В реакции использовали 2,4-дихлорбензальдегид. Выход 1.95 г (39%), т. пл. 199–201°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1588 (C=C), 1639 (C=O), 1706 (CON), 3095 (OH), 3358 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.74 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.99 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 3.76 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.80 с (1H, C<sup>5</sup>H), 6.85–7.84 м (12H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>), 10.78 с (1H, индол-NH), 11.88 уш. с (1H, C<sup>4</sup>COH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 24.02, 42.11, 56.72, 111.03, 111.94, 115.44, 115.65, 118.23, 118.77, 120.10, 121.48, 123.26, 127.44, 128.34, 128.60, 129.33, 129.80, 130.15, 131.91, 132.01, 135.86, 136.76, 164.34, 165.72, 168.44, 188.56. Найдено, %: C 63.86; H 3.69; N 5.68. C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 63.67; H 3.76; N 5.50.

**1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(4-бромфенил)-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метилен]пирролидин-2,3-дион (7).** В реакции использовали 4-бромбензальдегид. Выход 2.76 г (53%), т. пл. 233–235°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1587 (C=C), 1645 (C=O), 1698 (CON), 3071 (OH), 3279 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.86 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.96 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 3.88 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.35 с (1H, C<sup>5</sup>H), 6.82–7.79 м (13H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>), 10.80 с (1H, индол-NH), 11.91 уш. с (1H, C<sup>4</sup>COH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 24.16, 42.21, 57.44, 111.68, 111.94, 115.57, 115.79, 118.44, 118.79, 120.12, 121.48, 123.32, 128.65, 128.89, 129.48, 130.15, 130.52, 132.42, 132.67, 164.79, 165.32, 168.99, 170.44, 190.57. Найдено, %: C 62.56; H 3.79; N 5.38. C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 62.44; H 3.88; N 5.39.

**1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метилен]-5-фенилпирролидин-2,3-дион (8).** В реакции использовали бензальдегид. Выход 2.46 г (56%), т. пл. 228–230°C.

ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1575 (C=C), 1648 (C=O), 1715 (CON), 3028 (OH), 3263 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.76 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.98 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 3.85 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.41 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 6.94–7.43 м (14H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_8\text{H}_5$ ), 10.85 с (1H, индол-NH), 11.95 уш. с (1H,  $\text{C}^4\text{CON}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 24.12, 42.41, 61.04, 110.30, 111.88, 113.51, 118.45, 118.80, 120.49, 122.72, 126.87, 127.72, 128.15, 128.33, 129.15, 129.21, 129.85, 130.12, 136.12, 158.30, 162.10, 164.19, 168.94, 189.17. Найдено, %: C 73.52; H 4.85; N 6.16.  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 73.62; H 4.81; N 6.36.

**1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-5-(2,4-диметокси-фенил)-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метиле]н]-пирролидин-2,3-дион (9).** В реакции использовали 2,4-диметоксибензальдегид. Выход 2.41 г (48%), т. пл. 116–118°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1630 (C=C), 1668 (C=O), 1689 (CON), 3082 (OH), 3375 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.75 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.00 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 3.73 с [3H,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ], 3.80 с [3H,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ], 3.83 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.79 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 6.40–7.45 м [12H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{C}_8\text{H}_5$ ], 10.92 с (1H, индол-NH), 11.91 уш. с (1H,  $\text{C}^4\text{CON}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 24.06, 41.51, 56.30, 55.66, 59.80, 99.30, 111.42, 111.88, 115.48, 115.70, 118.42, 118.71, 121.43, 123.12, 127.52, 131.94, 132.03, 135.26, 136.74, 152.12, 159.66, 161.10, 163.77, 165.30, 187.80. Найдено, %: C 69.46; H 5.05; N 5.55.  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 69.59; H 5.03; N 5.60.

**1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метиле]н]-5-(4-изопропилфенил)-пирролидин-2,3-дион (10).** В реакции использовали 4-изопропилбензальдегид. Выход 2.21 г (46%), т. пл. 205–207°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1626 (C=C), 1662 (C=O), 1685 (CON), 3063 (OH), 3381 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.18 д [6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.54 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.75 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 3.00 м [1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.80 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.30 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 6.82–7.75 м [13H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}_8\text{H}_5$ ], 10.85 с (1H, индол-NH), 11.90 уш. с (1H,  $\text{C}^4\text{CON}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 24.11, 24.18, 33.51, 41.55, 61.39, 111.36, 111.88, 115.51, 115.73, 118.51, 118.68, 121.46, 123.24, 126.98, 127.44, 128.24, 132.01, 132.11, 133.85, 136.75, 148.90, 164.15, 165.26, 167.12, 187.05. Найдено, %: C 74.65; H 5.65; N 5.84.  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 74.67; H 5.64; N 5.81.

**1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-5-(4-трет-бутил-фенил)-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метиле]н]-пирролидин-2,3-дион (11).** В реакции использовали 4-трет-бутилбензальдегид. Выход 2.13 г (43%), т. пл. 218–220°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1575 (C=C), 1646 (C=O), 1716 (CON), 3274 (OH), 3404 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.25 с [9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 2.75 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.98 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 3.78 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.30 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 6.86–7.77 м {13H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$ ,  $\text{C}_8\text{H}_5$ }, 10.85 с (1H, индол-NH), 11.90 уш. с (1H,  $\text{C}^4\text{CON}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 24.09, 31.54, 34.74, 41.60, 61.32, 111.35, 111.88, 115.51, 115.73, 118.49, 118.66, 121.46, 123.25, 125.83, 127.44, 128.02, 132.03, 132.13, 133.50, 134.18, 136.74, 151.20, 164.58, 165.26, 166.45, 187.12. Найдено, %: C 74.95; H 5.84; N 5.64.  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 74.98; H 5.89; N 5.64.

**1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-5-(4-этилфенил)-4-[(4-фторфенил)(гидрокси)метиле]н]-пирролидин-2,3-дион (12).** В реакции использовали 4-этилбензальдегид. Выход 2.85 г (61%), т. пл. 212–214°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1624 (C=C), 1669 (C=O), 1692 (CON), 3087 (OH), 3423 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.2 т [3H  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ], 2.5 к [2H  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ], 2.80 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.98 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 3.83 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 5.90 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 6.81–7.78 м [13H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{C}_2\text{H}_5)$ ,  $\text{C}_8\text{H}_5$ ], 10.80 с (1H, индол-NH), 11.93 уш. с (1H,  $\text{C}^4\text{CON}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 15.69, 24.13, 28.22, 41.48, 61.38, 111.38, 111.89, 115.49, 115.71, 118.54, 118.70, 119.77, 121.47, 123.23, 127.45, 128.21, 128.42, 131.98, 132.08, 133.77, 135.15, 136.76, 144.27, 164.38, 165.32, 166.12, 186.16. Найдено, %: C 74.39; H 5.42; N 5.87.  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 74.34; H 5.38; N 5.98.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Замараева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование» (2022 год).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saurav K., Kannabiran K. // Saudi J. Biol. Sci. 2012. Vol. 19. N 1. P. 81. doi 10.1016/j.sjbs.2011.07.003
2. Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Янкин А.Н. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 2. С. 218; Gein V.L., Kasimova N.N., Chaschina S.V., Starkova A.V., Yankin A.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 2. P. 202. doi 10.31857/S0044460X20020067
3. Ramachandran G., Karthikeyan N.S., Giridharan P., Sathiyanaayanan K.I. // Org. Biomol. Chem. 2012. Vol. 10. N 28. P. 5343. doi 10.1039/c2ob25530h
4. Malawska B., Kulig K., Filipek B., Sapa J., Maciąg D., Zygmunt M., Antkiewicz-Michaluk L. // Eur. J. Med. Chem. 2002. Vol. 37. N 3. P. 183. doi 10.1016/s0223-5234(01)01321-6
5. Ikuta H., Shirota H., Kobayashi S., Yamagishi Y., Yamada K., Yamatsu I., Katayama K. // J. Med. Chem. 1987. Vol. 30. N 11. P. 1995. doi 10.1021/jm00394a011.
6. Coutrot P., Claudel S., Didierjean C., Grison C. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. N 2. P. 417. doi 10.1016/j.bmcl.2005.09.068.
7. Baures P.W., Eggleston D.S., Erhard K.F., Cieslinski L.B., Torphy T.J., Christensen S.B. // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. N 22. P. 3274. doi 10.1021/jm00074a007
8. Heinrich D.M., Flanagan J.U., Jamieson S.M.F., Silva S., Rigoreau L.J.M., Trivier E., Raynham T., Turnbull A.P., Denny W.A. // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 62. P. 738. doi 10.1016/j.ejmech.2013.01.047
9. Гейн В.Л., Варкентин Л.И., Казанцева М.И., Дмитриев М.В., Янкин А.Н. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 11. С. 1673; Gein V.L., Varkentin L.I., Kasantseva M.I., Dmitriev M.V., Yankin A.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 11. P. 2156. doi 10.1134/S1070363219110057
10. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // Polycyclic Aromatic Compd. doi 10.1080/10406638.2019.1602061
11. Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Гейн В.Л. // ЖОХ. 2016. Т. 52. № 2. С. 222; Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V., Gein V.L. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 2. P. 206. doi 10.1134/S107042801602007X
12. Dai L., Shu P., Wang Z., Li Q., Yu Q., Shi Y., Rong L. // Synthesis. 2017. N 49. P.637. doi 10.1055/s-0036-1588605
13. Hong A.Y., Vanderwall C.D. // Tetrahedron. 2017. N 73. P. 4160. doi 10.1016/j.tet.2016.11.004
14. Guistiano M., Pelliccia S., Sangaletti L., Meneghetti F., Amato J., Novellino E., Tron Gian C. // Tetrahedron Lett. 2017. N 58. P. 4264. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.076
15. Singh V.K., Dubey R., Upadhyay A., Sharma L.K., Singh R.K.P. // Tetrahedron Lett. 2017. N 58. P. 4227. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.003
16. Насакин О.Е., Казанцева М.И., Варкентин Л.И., Гейн В.Л. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 1048; Nasakin O.E., Kasantseva M.I., Varkentin L.I., Gein V.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 6. P. 1270. doi 10.1134/S1070363218080167
17. Гейн В.Л., Казанцева М.И., Варкентин Л.И., Замараева Т.М., Янкин А.Н., Белецкий Е.В., Новикова В.В. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 8. С. 1216; Gein V.L., Kasantseva M.I., Varkentin L.I., Zamaraeva T.M., Yankin A.N., Beletskii E.V., Novikova V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 8. P. 1426. doi 10.1134/S1070363220080083
18. Yaxue Z., Qing W., Qingqing M., Dazhong D., Huaiyu Y., Guangwei G., Dawei L., Weiliang Z., Huchen Z. // Bioorg. Med. Chem. 2012. N 20. P. 1240. doi 10.1016/j.bmc.2011.12.035.
19. Tongqing L., Ning Y., Hongbo L., Jianfeng P., Luhua L. // Med. Chem. Lett. 2016. doi 10.1021/acsmedchemlett.5b00420

# Synthesis of Pyrrolidine-2,3-dione Derivatives by Reacting Methyl 4-(4-Fluorophenyl)-2,4-dioxobutanoate with Tryptamine and Aromatic Aldehydes

M. I. Kazantseva<sup>a</sup>, T. M. Zamaraeva<sup>b</sup>, and V. L. Gein<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, 614000 Russia

<sup>b</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received February 10, 2022; revised April 22, 2022; accepted April 24, 2022

Short-term heating of a mixture of tryptamine, aromatic aldehyde, and methyl 4-(4-fluorophenyl)-2,4-dioxobutanoate, followed by keeping for a day at room temperature, leads to the formation of 5-aryl-1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-[(4-fluorophenyl)(hydroxy)methylene]pyrrolidine-2,3-diones. Structure of the obtained compounds was confirmed by IR and NMR spectroscopy methods.

**Keywords:** three-component reaction, pyrrolidine-2,3-diones, methyl 4-(4-fluorophenyl)-2,4-dioxobutanoate, tryptamine, arylaldehydes