

Метил-3-арил(пиридил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилаты: синтез и строение

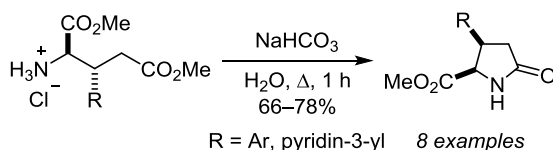
Наталья В. Городничева¹, Ольга С. Васильева¹, Евгений С. Остроглазов¹,
Руслан И. Байчурин¹, Игорь А. Литвинов², Сергей В. Макаренко^{1*}

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
наб. р. Мойки, 48, Санкт-Петербург 191186, Россия; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

² Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова –
обособленное структурное подразделение Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр
"Казанский научный центр РАН"
ул. Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: litvinov@iopc.ru

Поступило 25.07.2022

Принято после доработки 28.10.2022



Разработан удобный диастереоселективный способ получения метил-(2*R**,3*R**)-3-арил(пиридил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилатов на основе реакции нейтрализации диастереооднородных гидрохлоридов диметил-(2*R**,3*R**)-3-арил(пиридил)глутаматов.

Ключевые слова: лактамы, 5-оксопирролидин-2-карбоксилаты, 2-пирролидон, эфиры пироглутаминовой кислоты.

Известно, что лактам глутаминовой кислоты – пироглутаминовая кислота, или 5-оксопролин, играет важную роль в деятельности живых клеток организмов от архей и бактерий до человека. Одним из механизмов депонирования глутаминовой кислоты (Glu) является ее обратимая энзиматическая лактамизация с образованием пироглутаминовой кислоты (PyroGlu).¹ PyroGlu в виде N-концевого фрагмента присутствует во многих нейропептидах и гормонах. В частности, она входит в состав регуляторных пептидов: тиреолиберина² (рис. 1) и гонадолиберина.³ В сочетании с 2-пирролидоном PyroGlu проявляет нейропротекторную активность.⁴

PyroGlu и ее производные, содержащие жесткую структуру лактамного цикла, являются ключевыми хиральными предшественниками в асимметрических синтезах аналогов природных аминокислот, гетеро-

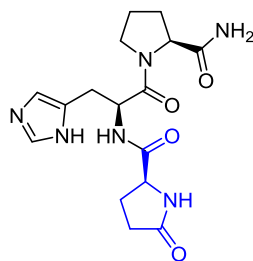


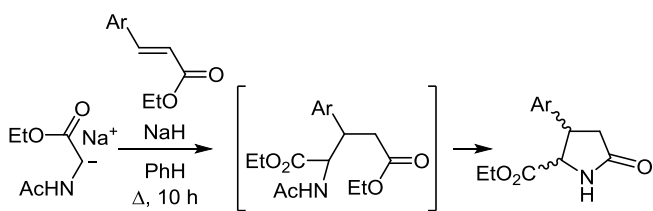
Рисунок 1. Структура тиреолиберина.

циклических соединений и других биологически активных веществ.⁵ Например, PyroGlu с успехом используется в асимметрическом синтезе широкого спектра аналогов природных соединений, таких как анатоксин А, (–)-булгединин и предшественник саиноспорамиды А.^{5b}

Исключительно важную группу производных PyroGlu представляют ее арилзамещенные эфиры, вызывающие самостоятельный интерес как перспективные потенциально биологически активные соединения, а также как удобные прекурсоры в синтезе новых малотоксичных фармакологически активных субстанций.^{5a,6} Известные примеры получения подобных веществ касаются в основном синтеза этиловых эфиров арилзамещенных PyroGlu в виде *транс*- или смеси *цис*- и *транс*-изомеров с преобладанием *транс*-формы.⁷ Например, известен метод синтеза 3-арил-2-этоксикарбонилпирролидин-5-она в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров с невысокими выходами, основанный на взаимодействии эфира N-ацетилглицина с эфирами 3-арилакриловой кислоты в присутствии NaH в сухом PhH с нагреванием реакционной массы в течение 10 ч^{7a} (схема 1).

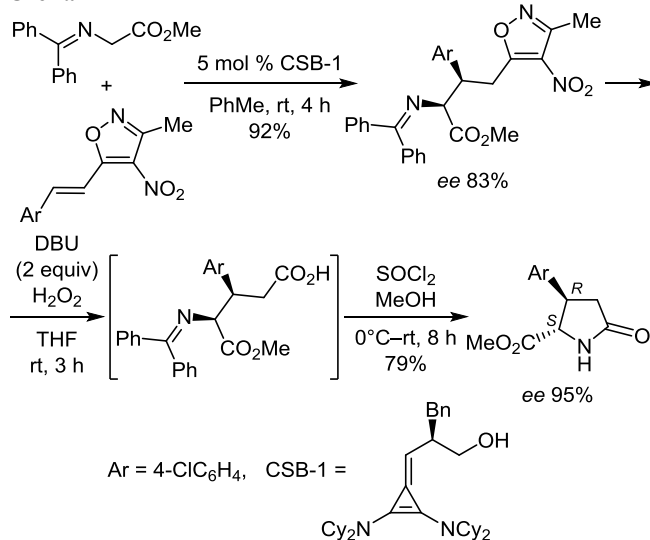
Описано также небольшое число примеров преимущественно стереоселективного синтеза *транс*- и *цис*-изомеров метиловых эфиров PyroGlu.^{6,8} В частности, известен стереоселективный метод синтеза метил-(2*S*,3*R*)-3-(4-хлорфенил)пироглутамата на основе реак-

Схема 1



ции глицинимина с α,β -ненасыщенным изоксазолом в присутствии хирального катализатора CSB-1 с последующим окислением–этерификацией–лактамизацией полученного аддукта^{6a} (схема 2).

Схема 2

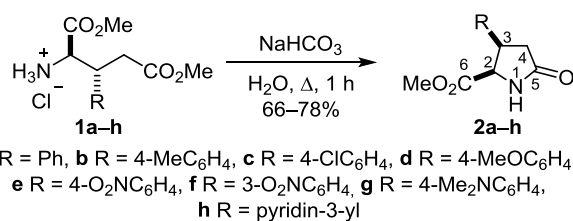


Эти методы характеризуются использованием труднодоступных и дорогостоящих реагентов, сложным аппаратным оформлением, многостадийностью и довольно часто низкими выходами целевых продуктов. Поэтому разработка новых препаративно удобных методов получения эфиров РугоGlu, содержащих (гет)арильные заместители, является перспективной областью исследований, направленных на синтез новых малотоксичных фармакологически активных субстанций. В этом отношении для синтеза эфиров (гет)арилзамещенных РугоGlu наибольший интерес представляют довольно простые и хорошо воспроизводимые реакции нейтральной гидрохлоридов диметил-3-(гет)арилглутаматов, так как образующийся в этих условиях фрагмент нейтрального эфира γ -аминокислоты в их структуре может превращаться в γ -лактам.

В связи с этим нами осуществлены реакции нейтральной диастереооднородных гидрохлоридов диметил-(2*R**,3*R**)-3-фенил-, -3-(4-метилфенил)-, -3-(4-хлорфенил)-, -3-(4-метоксифенил)-, -3-(4-нитрофенил)-, -3-(3-нитрофенил)-, -3-[4-(диметиламино)фенил]- и -3-(пиридин-3-ил)глутаматов **1a–h**, которые легко образуются этерификацией⁹ синтезированных нами ранее соответствующих кислот.¹⁰ Оказалось, что гидрохлориды диметил-(2*R**,3*R**)-3-арил(пиридин-3-ил)глутаматов **1a–h** при кипячении в водном растворе NaHCO_3 в течение 1 ч легко образуют с хорошими выходами (66–78%) соот-

ветствующие эфиры РугоGlu **2a–h**, которые формируются в результате внутримолекулярного ацилирования образующейся в условиях реакции не солевой аминогруппы (схема 3).

Схема 3



Эфиры **2a–h** – это устойчивые кристаллические вещества с четкими температурами плавления. Их строение охарактеризовано данными физико-химических методов исследования (ИК спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C НМРС и ^1H - ^{13}C НМВС).

В ИК спектрах эфиров РугоGlu **2a–h** присутствуют интенсивные уширенные полосы поглощения групп $\text{C}=\text{O}$ лактама (1694–1719 cm^{-1}) и сложного эфира (1732–1748 cm^{-1}), а также групп NH пирролидинового цикла (3179–3348 cm^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C эфиров **2a–h** присутствует один набор сигналов протонов и атомов углерода всех структурных фрагментов, что указывает на их диастереооднородность. Анализ спектров ^1H - ^{13}C НМРС и ^1H - ^{13}C НМВС позволил надежно отнести сигналы протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C эфиров **2a–h**. Например, в спектре ЯМР ^1H соединения **2a** мультиплет при 3.90–4.00 м. д. следует отнести к метиновому протону 3- CH , а дублет дублетов при 4.42 м. д. ($^3J_{2/3} = 8.4$ Гц) – к протону 2- CH . Следует отметить, что наблюдаемое расщепление сигнала при 4.42 м. д. ($J = 0.9$ Гц) обусловлено спин-спиновым взаимодействием протонов 2- CH и NH , что подтверждает наличие соответствующих кросс-пиков в спектрах DQF-COSY соединений **2a,c**. Аналогичная картина спектров наблюдается для всех соединений **2a–h**.

Отметим, что значения КССВ сигналов протонов 2,3- CH ($^3J_{2/3} = 8.4$ –8.5 Гц) в спектрах ЯМР ^1H эфиров РугоGlu **2a–h** свидетельствуют об их *цис*-расположении относительно плоскости лактамного цикла, что соответствует (2*R**,3*R**)-конфигурации хиральных центров. Эти данные хорошо согласуются с приведенными в литературе значениями КССВ ($^3J_{2/3} = 7.5$ –8.5 Гц) для *цис*-расположенных протонов 2,3- CH в молекулах подобных структур.^{6с,7а,8а}

В спектрах NOESY (время смешения 0.5–1.5 с) соединений **2a,c** наблюдаются кросс-пики, обусловленные ЯЭО между протонами 2,3- CH , а также протонами 2- CH и NH , что косвенно подтверждает *цис*-ориентацию протонов 2,3- CH относительно лактамного цикла (рис. 2). Одновременное наличие кросс-пиков между *орто*-протонами бензольного цикла и протонами 3,4- CH лактама может свидетельствовать о повороте бензольного цикла относительно плоскости лактамного цикла.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2a–h** присутствуют сигналы всех атомов углерода: в алифатической

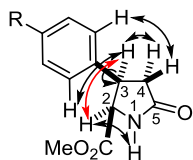


Рисунок 2. Основные корреляции в спектрах NOESY соединений **2a,c**.

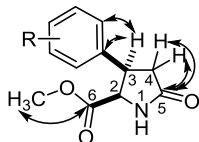


Рисунок 3. Ключевые корреляции в спектрах ^1H - ^{13}C HMBC соединений **2a,c,f,h**.

области проявляются сигналы атомов C-2,3,4 пирролидонового цикла при 60.6–61.3, 40.7–43.2, 34.3–35.2 м. д. соответственно, а также группы CH_3 сложноэфирного фрагмента при 51.6–52.0 м. д. Самыми слабopольными являются сигналы карбонильных атомов C-5 лактама (176.6–177.3 м. д.) и C-6 сложного эфира (171.7–172.1 м. д.). Корректность отнесения сигналов четвертичных атомов углерода подтверждена результатами эксперимента ^1H - ^{13}C HMBC. В спектрах ^1H - ^{13}C HMBC соединений **2a,c,f,h** наблюдаются ключевые кросс-пики между протонами группы CH_3 и атомом C-6 сложного эфира, а также между протонами группы 4-CH_2 и атомом углерода C-5 (рис. 3).

Пространственное строение полученных соединений **2a–h** изучено методом PCA на примере соединений **2a,c** (рис. 4 и 5). Соединения **2a,c** кристаллизуются в centrosymmetric моноклинных кристаллах, то есть в виде рацематов. В кристалле соединения **2a** в независимой части ячейки находится одна независимая молекула, а в кристаллах соединения **2c** – две независимые молекулы А и В, которые являются энантиомерами. Молекулы **2a,c** имеют близкое пространственное строение. Конформация лактамных циклов в молекуле соединения **2a** и в молекуле В соединения **2c** – "твист" с отклонением атомов C(2) и C(3) от плоскости N(1)–C(5)–C(4)–O(5) на 0.154(1) и –0.241(1) Å (соединения **2a**) и 0.289(1) и –0.220(1) Å (соединения **2c**) соответственно. Конформация лактамного цикла моле-

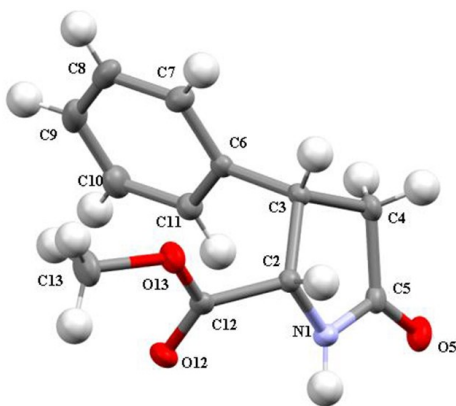


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **2a** в кристалле в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

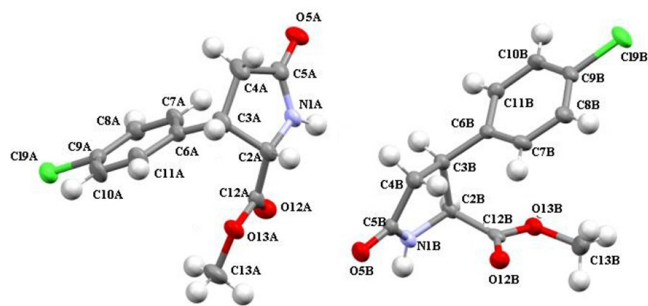


Рисунок 5. Молекулярные структуры независимых молекул А и В соединения **2c** в кристалле в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

кулы А в кристалле соединения **2c** – "C(3) конверт" с отклонением атома C(3) от базовой плоскости N(1)–C(5)–C(4)–O(5) на –0.401(1) Å. При этом наблюдается и довольно существенное отклонение атома C(2) от этой плоскости на –0.064(1) Å. Во всех трех молекулах соединений **2a,c** заместители при атомах C(2) и C(3) находятся по одну сторону от плоскости гетероцикла (*cis*-ориентация), что подтверждает принятую нами относительную конфигурацию.

Кристаллические структуры соединений **2a,c** отличаются образованием различных типов водородных связей. В кристалле молекулы соединения **2a** образуют centrosymmetric димеры, связанные водородными связями N–H...O(12). Молекулы А и В соединения **2c** за счет водородных связей N–H...O(5) образуют бесконечные зигзагообразные гетерохиральные цепочки (рис. 6). Близкая геометрия молекул **2a,c**, а также возможность образования водородных связей двух типов (за счет групп C=O лактама или сложного эфира)

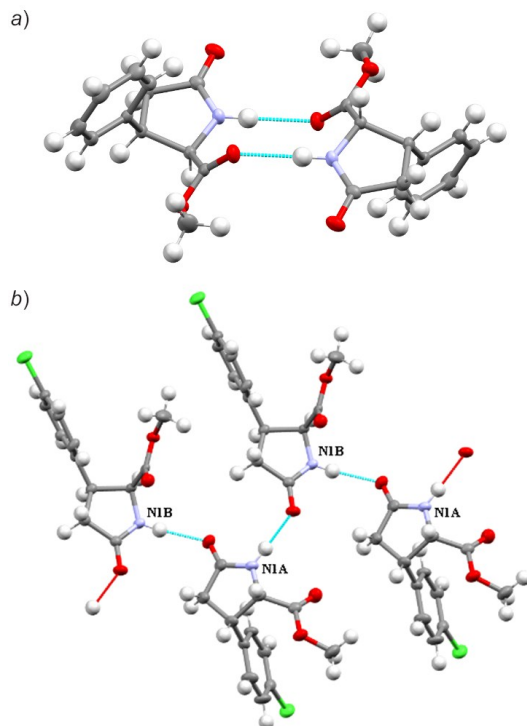


Рисунок 6. Водородные связи в кристаллах соединений а) **2a** и б) **2c**.

позволяют предположить, что соединения **2a,c** способны образовывать полиморфные кристаллы с одной и двумя независимыми молекулами, как в обсуждаемых выше кристаллах.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами разработан эффективный способ получения ранее неизвестных диастереооднородных метил-(*2R**,*3R**)-3-арил(пиридил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилатов – потенциально биологически активных соединений, содержащих распространенные фармакофоры – пирролидоновый цикл и сложноэфирную группу.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), DQF-COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C HMQC и ^1H - ^{13}C HMBC зарегистрированы на спектрометре Jeol ECH400A в ДМСО-*d*₆. Внутренний стандарт – сигнал растворителя (2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ проведен на анализаторе EuroVector EA3000. Температуры плавления определены на приборе ПТП (М).

Гидрохлориды диметил-(*2R**,*3R**)-3-арил(пиридил)глутаматов **1a–h** синтезированы по литературной методике.⁹

Получение соединений 2a–h (общая методика). К раствору 10.0 г (35 ммоль) гидрохлорида глутамата **1a–h** в 190 мл H₂O добавляют 2.90 г (35 ммоль) NaHCO₃ (pH 6–7). Реакционную смесь кипятят в течение 1 ч, затем охлаждают и упаривают при пониженном давлении (15–20 мм рт. ст.) на 2/3 первоначального объема. Выпавший кристаллический продукт отфильтровывают и сушат на воздухе.

Метил-(*2R,*3R**)-5-оксо-3-фенилпирролидин-2-карбоксилат (2a)**. Выход 5.90 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 123–125°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3348 (NH), 1732 (C=O), 1704 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.43 (1H, д, д, $^2J = 16.3$, $^3J_{3/4} = 8.7$) и 2.58 (1H, д, д, $^2J = 16.3$, $^3J_{3/4} = 10.0$, 4-CH₂); 3.13 (3H, с, OCH₃); 3.90–4.00 (1H, м, 3-CH); 4.42 (1H, д, д, $^3J_{2/3} = 8.4$, $^3J_{1/2} = 0.9$, 2-CH); 7.15–7.30 (5H, м, H Ph); 8.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.8 (C-4); 43.2 (C-3); 51.8 (OCH₃); 61.1 (C-2); 127.8 (C-4 Ph); 128.2 (C-2,6 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 138.4 (C-1 Ph); 172.0 (C-6); 177.1 (C-5). Найдено, %: C 65.61; H 5.82; N 6.23. C₁₂H₁₃NO₃. Вычислено, %: C 65.74; H 5.98; N 6.39.

Метил-(*2R,*3R**)-3-(4-метилфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат (2b)** получают из 3.00 г (10 ммоль) соединения **1b**. Выход 1.68 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110–112°C (Me₂CO). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3206 (NH), 1743 (C=O), 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.25 (3H, с, CH₃); 2.41 (1H, д, д, $^2J = 16.3$, $^3J_{3/4} = 8.7$) и 2.53 (1H, д, д, $^2J = 16.3$, $^3J_{3/4} = 9.6$, 4-CH₂); 3.19 (3H, с, OCH₃); 3.83–3.92 (1H, м, 3-CH); 4.37 (1H, д, д, $^3J_{2/3} = 8.4$, $^3J_{1/2} = 0.9$, 2-CH); 7.03 (2H, д, $^3J = 8.7$, H Ar); 7.06 (2H, д, $^3J = 8.7$, H Ar); 8.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2 (CH₃); 35.2 (C-4); 42.9 (C-3); 51.6 (OCH₃); 61.1 (C-2); 128.0 (2CH Ar); 129.2 (2CH Ar); 135.4 (C Ar); 136.7 (C Ar); 171.8 (C-6); 176.9 (C-5). Найдено, %: C 66.98; H 6.48; N 5.92. C₁₃H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 66.94; H 6.48; N 6.00.

Метил-(*2R,*3R**)-5-оксо-3-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (2c)** получают из 6.89 г (21 ммоль) соединения **1c**. Выход 3.77 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 143–145°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3187 (NH), 1744 (C=O), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.45 (1H, д, д, $^2J = 16.3$, $^3J_{3/4} = 8.7$) и 2.56 (1H, д, д, $^2J = 16.3$, $^3J_{3/4} = 9.8$, 4-CH₂); 3.20 (3H, с, OCH₃); 3.92–4.02 (1H, м, 3-CH); 4.44 (1H, д, д, $^3J_{2/3} = 8.4$, $^3J_{1/2} = 0.8$, 2-CH); 7.21 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2,6); 7.34 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-3,5); 8.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.8 (C-4); 42.6 (C-3); 51.9 (OCH₃); 60.9 (C-2); 128.7 (C-3,5 Ar); 130.1 (C-2,6 Ar); 132.4 (C-4 Ar); 137.6 (C-1 Ar); 171.8 (C-6); 176.9 (C-5). Найдено, %: C 56.62; H 4.88; N 5.32. C₁₂H₁₂ClNO₃. Вычислено, %: C 56.82; H 4.77; N 5.52.

Метил-(*2R,*3R**)-3-(4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат (2d)** получают из 6.35 г (20 ммоль) соединения **1d**. Выход 3.49 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 132–134°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3201 (NH), 1742 (C=O), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (1H, д, д, $^2J = 16.3$, $^3J_{3/4} = 8.7$) и 2.53 (1H, д, д, $^2J = 16.3$, $^3J_{3/4} = 10.0$, 4-CH₂); 3.18 (3H, с, CO₂CH₃); 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.83–3.93 (1H, м, 3-CH); 4.36 (1H, д, д, $^3J_{2/3} = 8.4$, $^3J_{1/2} = 0.7$, 2-CH); 6.82 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-3,5); 7.09 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2,6); 8.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 35.0 (C-4); 42.6 (C-3); 51.8 (CO₂CH₃); 55.5 (OCH₃); 61.2 (C-2); 114.1 (C-3,5 Ar); 129.3 (C-2,6 Ar); 130.2 (C-1 Ar); 158.9 (C-4 Ar); 172.0 (C-6); 177.1 (C-5). Найдено, %: C 62.48; H 6.19; N 5.42. C₁₃H₁₅NO₄. Вычислено, %: C 62.64; H 6.07; N 5.62.

Метил-(*2R,*3R**)-3-(4-нитрофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат (2e)** получают из 5.79 г (17 ммоль) соединения **1e**. Выход 3.47 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210–212°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3179 (NH), 1738 (C=O), 1701 (C=O), 1518, 1345 (NO₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.52 (1H, д, д, $^2J = 16.4$, $^3J_{3/4} = 8.7$) и 2.63 (1H, д, д, $^2J = 16.4$, $^3J_{3/4} = 9.7$, 4-CH₂); 3.18 (3H, с, OCH₃); 4.09–4.19 (1H, м, 3-CH); 4.53 (1H, д, д, $^3J_{2/3} = 8.5$, $^3J_{1/2} = 0.6$, 2-CH); 7.49 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2,6); 8.15 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3,5); 8.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.6 (C-4); 42.9 (C-3); 52.0 (OCH₃); 60.6 (C-2); 123.8 (2CH Ar); 129.7 (2CH Ar); 146.7 (C Ar); 147.2 (C Ar); 171.7 (C-6); 176.6 (C-5). Найдено, %: C 54.65; H 4.38; N 10.25. C₁₂H₁₂N₂O₅. Вычислено, %: C 54.55; H 4.58; N 10.60.

Метил-(*2R,*3R**)-3-(3-нитрофенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилат (2f)** получают из 1.36 г (4.20 ммоль) соединения **1f**. Выход 0.86 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 144–146°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3188 (NH), 1738 (C=O), 1695 (C=O), 1526, 1354 (NO₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.52 (1H, д, д, $^2J = 16.4$, $^3J_{3/4} = 8.7$) и 2.65 (1H, д, д, $^2J = 16.4$, $^3J_{3/4} = 9.7$, 4-CH₂); 3.17 (3H, с, OCH₃); 4.11–4.22 (1H, м, 3-CH); 4.54 (1H, уш. д, $^3J_{2/3} = 8.4$, 2-CH); 7.59 (1H, т, $^3J = 7.9$, H-5); 7.67 (1H, д, $^3J = 7.9$, H-6); 8.05–8.13 (2H, м, H-2,4); 8.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.6 (C-4); 42.6 (C-3); 52.0 (OCH₃); 60.7 (C-2); 122.9 (C-4 Ar); 123.1 (C-2 Ar); 130.4 (C-5 Ar); 134.9 (C-6 Ar); 141.0 (C-1 Ar); 148.1 (C-3 Ar); 171.8 (C-6); 176.6 (C-5). Найдено, %: C 54.69; H 4.65; N 10.37. C₁₂H₁₂N₂O₅. Вычислено, %: C 54.55; H 4.58; N 10.60.

Метил-(2*R,3*R**)-3-[4-(диметиламино)фенил]-5-оксопирролидин-2-карбоксилат (2g)** получают из 2.00 г (6.00 ммоль) соединения **1g**. Выход 1.04 г (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 195–197°C (Me₂CO). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3182 (NH), 1748 (C=O), 1704 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.36 (1H, д, ²*J* = 16.3, ³*J*_{3/4} = 8.7) и 2.50 (1H, д, ²*J* = 16.3, ³*J*_{3/4} = 10.0, 4-CH₂); 2.81 (6H, с, N(CH₃)₂); 3.20 (3H, с, OCH₃); 3.76–3.85 (1H, м, 3-CH); 4.31 (1H, д, ³*J*_{2/3} = 8.4, ³*J*_{1/2} = 0.6, 2-CH); 6.60 (2H, д, ³*J* = 8.8, H-3,5); 6.97 (2H, д, ³*J* = 8.8, H-2,6); 8.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 35.2 (C-4); 40.6 (N(CH₃)₂); 42.6 (C-3); 51.8 (OCH₃); 61.3 (C-2); 112.5 (C-3,5 Ar); 125.4 (C-1 Ar); 128.7 (C-2,6 Ar); 150.1 (C-4 Ar); 172.1 (C-6); 177.3 (C-5). Найдено, %: С 64.21; Н 7.01; N 10.44. С₁₄H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 64.11; Н 6.92; N 10.68.

Метил-(2*R,3*R**)-5-оксо-3-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксилат (2h)** получают из 8.89 г (31 ммоль) соединения **1h**. Выход 4.91 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 138–140°C (Me₂CO). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3179 (NH), 1738 (C=O), 1719 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.47 (1H, д, ²*J* = 16.4, ³*J*_{3/4} = 8.8) и 2.62 (1H, д, ²*J* = 16.4, ³*J*_{3/4} = 9.8, 4-CH₂); 3.16 (3H, с, OCH₃); 3.97–4.06 (1H, м, 3-CH); 4.48 (1H, д, ³*J*_{2/3} = 8.4, ³*J*_{1/2} = 1.0, 2-CH); 7.30 (1H, д, *J* = 7.9, *J* = 4.7, *J* = 0.6, H-4); 7.58 (1H, д, *J* = 7.9, *J* = 1.9, H-5); 8.42 (1H, д, *J* = 4.7, *J* = 1.6, H-6); 8.42–8.43 (1H, м, H-2); 8.18 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 34.3 (C-4); 40.7 (C-3); 51.9 (OCH₃); 60.8 (C-2); 123.8 (C-5 Py); 134.1 (C-3 Py); 135.4 (C-4 Py); 149.1 (C-6 Py); 149.9 (C-2 Py); 171.8 (C-6); 176.9 (C-5). Найдено, %: С 48.43; Н 6.82; N 10.29. С₁₁H₁₂N₂O₃·3H₂O. Вычислено, %: С 48.17; Н 6.61; N 10.21.

Рентгеноструктурное исследование соединений 2a,c проведено на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha)$ 0.71073 Å, ω - и ϕ -сканирование с шагом 0.5°, температура 144(2)K). Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием растворов соединений **2a,c** в MeOH. Монокристаллы подходящего размера наклеивают на стеклянный волосок в случайной ориентации. Сбор и индексирование данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием пакета программ APEX2.¹¹ Эмпирическая коррекция поглощения на основе формы кристалла, дополнительная сферическая коррекция и учет систематических ошибок проведены по программе SADABS.¹² Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXT¹³ и уточнены полноматричным МНК по *F*² программой SHELXL-2018/3¹⁴ в пакете программ WinGX-2020.1.¹⁵ Положения неводородных атомы уточнены в анизотропном приближении. Положения атомов водорода при атомах углерода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник", положения атомов водорода при атомах азота выявлены из разностных рядов электронной плотности и уточнены изотропно. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программ PLATON¹⁶ и Mercury 2020.3.¹⁷ Полный набор рентгеноструктурных данных

депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2191878 (соединение **2a**) и CCDC 2191879 (соединение **2c**)).

Файл сопроводительных материалов, содержащий ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений **2a–h**, а также спектры DQF-COSY, NOESY соединений **2a,c**, спектры ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMBC соединений **2a,c,f,h** и кристаллографические данные соединений **2a,c**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства просвещения России (проект FSZN-2020-0026) и РФФ (проект 21-15-00192).

Спектральные характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Физико-химические методы исследования нитросоединений, координационных, биологически-активных веществ и наноструктурированных материалов" Междисциплинарного ресурсного центра коллективного пользования "Современные физико-химические методы формирования и исследования материалов для нужд промышленности, науки и образования" Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена.

Рентгеноструктурное исследование выполнено в рамках Государственного задания Федеральному исследовательскому центру "Казанский научный центр РАН".

Рентгеноструктурное исследование выполнено с использованием оборудования Распределенного коллективного спектро-аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН".

Список литературы

1. Kumar, A.; Bachhawat, A. K. *Cur. Sci.* **2012**, *102*, 288.
2. Monga, V.; Meena, C. L.; Kaur, N.; Jain, R. *Cur. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2718.
3. Kochman, K. *J. Anim. Feed Sci.* **2012**, *21*, 3.
4. Луньшина, Е. В.; Ганьшина, Т. С.; Макарова, Л. М.; Погорельный, В. Е.; Мирзоян, Р. С. *Экспер. и клин. фармакол.* **2003**, *66*, 20.
5. (a) Oba, M.; Saegusa, T.; Nishiyama, N.; Nishiyama, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 128. (b) Panday, S. K.; Prasad, J.; Dikshit, D. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1581. (c) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2245.
6. (a) Bai, Y.-J.; Cheng, M.-L.; Zheng, X.-H.; Zhang, S.-Y.; Wang, P.-A. *Chem.–Asian J.* **2022**, *17*, e202200131. (b) Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Merino, I.; Flórez, J.; Barluenga, J.; García-Granda, S.; Llorca, M.-A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6554. (c) Kim, B.; Song, Y.; Lee, S. Y. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 11052.
7. (a) Pachaly, P. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 412. (b) Pachaly, P. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 429. (c) Pachaly, P. *Arch. Pharm.* **1972**, *305*, 176. (d) Pachaly, P.; Daskalakis, S.; Sin, K. S. *Arch. Pharm.* **1984**, *317*, 588. (e) Zymalkowski, F.; Pachaly, P. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1137.
8. (a) Schöllkopf, U.; Pettig, D.; Busse, U.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Synthesis* **1986**, 737. (b) Hartwig, W.; Born, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4352.

9. Vasil'eva, O. S.; Berestovitskaya, B. M.; Tyurenkov, I. N.; Ostroglyadov, E. S.; Perfilova, V. N.; Gorodnicheva, N. V.; Yaremchuk, A. I. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, 66, 1491.
10. 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**, 62, 2401.
11. *APEX2* (Version 2.1), *SAINTPlus* Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A); Bruker AXS, Inc.: Madison, 2006.
12. *SADABS*; Bruker AXS, Inc.: Madison, 1997.
13. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2015**, A71, 3.
14. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
15. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, 45, 849.
16. Spek, A. L. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1990**, A46, 34.
17. Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shield, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, 53, 226.