

## СИНТЕЗ И ТЕРМОХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ ПОЛУЧЕНИЯ N-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)-АЦЕТАМИДА

И.П. Кодониди, А.С. Чиряпкин, А.В. Морозов, Л.П. Смирнова, А.В. Ивченко, О.М. Жилина

Иван Панайотович Кодониди, Людмила Павловна Смирнова, Александр Владимирович Ивченко, Оксана Михайловна Жилина

Кафедра органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, пр. Калинина, 11, Пятигорск, Российская Федерация, 357532

E-mail: kodonidiip@mail.ru, lpsmirn@yandex.ru, a.v.ivchenko@pmedpharm.ru, sharenko\_oks@mail.ru

Андрей Владимирович Морозов

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, пр. Калинина, 11, Пятигорск, Российская Федерация, 357532

E-mail: andrewmorozov@mail.ru

Алексей Сергеевич Чиряпкин \*

Фармацевтический факультет, Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, пр. Калинина, 11, Пятигорск, Российская Федерация, 357532

E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru \*

*Ноотропные препараты составляют обширную группу лекарственных средств, которые применяют в ходе терапии различных нарушений работы центральной нервной системы. Одним из широко используемых ноотропных лекарственных средств является пирацетам, представляющий собой циклическое производное  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Синтез новых производных пирацетама, обладающих высокой ноотропной активностью, является перспективным направлением создания новых нейропротекторных препаратов. Целью данной работы является оптимизация метода синтеза и компьютерный расчет термодинамических параметров, объясняющих выходы реакции получения N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида. Ацилирование 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида (пирацетама) осуществлялось его взаимодействием с различными ангидридами органических кислот, отличающихся между собой длиной углеродной цепи. Для определения термодинамических свойств молекул был использован метод теории функционала плотности UB3LYP с базисными наборами 6-311G\*\*. Результирующий колебательный анализ изучаемых термодинамических характеристик осуществлялся в программе Orca. Для каждой стадии механизма реакции были рассчитаны значения энтальпии, энтропии и энергии Гиббса. Определение посторонних примесей в продуктах реакции осуществлялось методом ВЭЖХ с использованием системы UltiMate 3000 (фирма «Dionex», США) со спектрофотометрическим детектором, охватывающим рабочий диапазон длин волн в области от 190 до 900 нм. Сбор и обработка данных проводилась путем системы обработки хроматографических данных Chromeleon, версия 7, «Dionex», США. Оптимизирована методика синтеза N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида. Выходы N-ациламидов пирацетама, в определенной мере, объясняются расчетами значений термодинамических характеристик методами компьютерной химии (энтальпия, энтропия, энергия Гиббса, константа равновесия). Спектральными методами исследования доказано строение полученных соединений, а с помощью ВЭЖХ определена их высокая чистота, что подтверждает целесообразность использования предлагаемого метода получения.*

**Ключевые слова:** пирацетам, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамид, синтез диамидов, ноотропы, термодинамические характеристики, реакция ацилирования, энтальпия, энтропия, энергии Гиббса

**SYNTHESIS AND THERMOCHEMICAL MODELING OF REACTION MECHANISM FOR PRODUCING N-ACYL DERIVATIVES OF 2-(2-OXO-1-PYRROLIDINE-1-YL) – ACETAMIDE**

**I.P. Kodonidi, A.S. Chiriapkin, A.V. Morozov, L.P. Smirnova, A.V. Ivchenko, O.M. Zhilina**

Ivan P. Kodonidi, Lyudmila P. Smirnova, Alexander V. Ivchenko, Oksana M. Zhilina

Department of Organic Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of Volgograd State Medical University, Kalinin ave., 11, Pyatigorsk, 357532, Russia

E-mail: kodonidiip@mail.ru, lpsmirn@yandex.ru, a.v.ivchenko@pmedpharm.ru, sharenko\_oks@mail.ru

Andrey V. Morozov

Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of Volgograd State Medical University, Kalinin ave., 11, Pyatigorsk, 357532, Russia

E-mail: andrewmorozov@mail.ru

Alexey S. Chiriapkin\*

Pharmaceutical Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of Volgograd State Medical University, Kalinin ave., 11, Pyatigorsk, 357532, Russia

E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru \*

*Nootropic drugs are an extensive group of drugs that are used in the treatment of various disorders of the central nervous system. One of the widely used nootropic medicines is a piracetam, which is a cyclic derivative of  $\gamma$ -aminobutyric acid. Synthesis of new derivatives of the piracetam with a high nootropic activity is a promising direction of creation of new neuroprotective drugs. The aim of this work is to optimize the synthesis method and the computer calculation of the thermodynamic parameters, explaining the yields of the reaction to obtain N-acyl derivatives of 2-(2-oxo-1-pyrrolidine-1-yl) - acetamide. The acylation of 2-(2-oxo-1-pyrrolidine-1-yl) - acetamide (piracetam) was made by his interaction with anhydrides of organic acids, which are differed in a long carbon chain. The UB3LYP density functional theory method with 6-311G\*\*basis sets was used to determine the thermodynamic properties of molecules. The resulting vibrational analysis of the studied thermodynamic characteristics was carried out in the Orca program. The values of enthalpy, entropy and Gibbs energy were calculated for each stage of the reaction mechanism. Determination of impurities in the reaction products was carried out by HPLC using the UltiMate 3000 system (Dionex, USA) with a spectrophotometric detector covering the operating wavelength range in the region from 190 to 900 nm. The collection and processing of data were carried out by the system for processing chromatographic data Chromeleon, version 7, using Dionex, USA. The obtained values of the yields of N-acylamides of piracetam to some extent are explained by the calculations of the thermodynamic characteristics of computational methods of computer chemistry (enthalpy, entropy, Gibbs energy, equilibrium constant). Spectral methods of research proved the structure of the compounds and their high purity was determined using HPLC, which confirms the feasibility of using the proposed method of preparation.*

**Key words:** piracetam, 2-(2-oxo-1-pyrrolidine -1-yl) – acetamide, diamide synthesis, thermodynamic properties, acylation reaction, enthalpy, entropy, Gibbs energy

**Для цитирования:**

Кодониди И.П., Чиряпкин А.С., Морозов А.В., Смирнова Л.П., Ивченко А.В., Жилина О.М. Синтез и термодинамическое моделирование механизма реакции получения N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2020. Т. 63. Вып. 2. С. 38–44

**For citation:**

Kodonidi I.P., Chiriapkin A.S., Morozov A.V., Smirnova L.P., Ivchenko A.V., Zhilina O.M. Synthesis and thermochemical modeling of reaction mechanism for producing N-acyl derivatives of 2-(2-oxo-1-pyrrolidine-1-yl) – acetamide. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]. 2020. V. 63. N 2. P. 38–44

## ВВЕДЕНИЕ

Ноотропные лекарственные средства (ноотропы) широко используются для терапии различных заболеваний центральной нервной системы [1, 2]. Это обусловлено их способностью стимулировать умственную деятельность, повышать когнитивные функции центральной нервной системы, нормализовать обменные процессы и улучшать микроциркуляцию в тканях головного мозга [3-6]. Существующие методики синтеза рацетамов представляют сложные процессы, требующие использование дорогих реактивов и катализаторов. Для рацетамов, содержащих асимметрические атомы углерода, следует осуществлять селективный синтез активного конфигурационного изомера, что представляет собой сложный технологический процесс [7-9]. Таким образом, целенаправленный поиск новых высокоэффективных и экономически выгодных методик синтеза модифицированных производных пирацетама является целесообразным [10, 11].

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

*Синтетическая часть*

Ацилирование 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида (пирацетама) осуществлялось его взаимодействием с различными ангидридами органических кислот, отличающихся между собой длиной углеродной цепи.

*Общий метод синтеза.* Реакционную смесь (0,01 моль) 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида растворяли в избытке соответствующего ангидрида (I) при добавлении 0,1 мл концентрированной серной кислоты и нагревали в течение 30 мин при температуре 70-80 °С. Контроль прохождения реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). После охлаждения реакционной смеси целевой продукт осаждали диэтиловым эфиром.

**N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-ацетамид (Va).** Перекристаллизацию вещества Va осуществляли из этилового спирта 96%. Продукт реакции представляет собой белое кристаллическое вещество без запаха. Выход продукта 91%.  $C_8H_{12}N_2O_3$ .  $T_{пл.} = 152-154$  °С (перекристаллизация из этанола). УФ-спектр,  $\lambda_{max}$ : 210 нм. ИК-спектр: 1651, 1700, 1735  $cm^{-1}$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ), 400 МГц,  $\delta$ , м.д.: 1,98 (к, 2H,  $CH_2$ ); 2,17 (т, 3H,  $CH_3$ ); 2,23 (д, 2H,  $CH_2$ ); 2,57 (с, 2H,  $CH_2$ ); 4,18 (с, 2H,  $CH_2$ ); 10,91 (с, 1H, NH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ), 100 МГц,  $\delta$ , м.д.: 17,7, 30,4, 39,7, 47,1, 47,8, 168,9, 169,1, 174,7.

**N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-пропионамид (Vb).** Перекристаллизацию вещества Vb осуществляли из этилового спирта 96%.

Продукт реакции представляет собой белое кристаллическое вещество без запаха. Выход продукта составляет 77,6%.  $C_9H_{14}N_2O_3$ .  $T_{пл.} = 138-140$  °С (перекристаллизация из этанола). УФ-спектр,  $\lambda_{max}$ : 211 нм. ИК-спектр: 1657, 1686, 1714  $cm^{-1}$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ), 400 МГц,  $\delta$ , м.д.: 1,05 (т, 3H,  $CH_3$ ); 1,98 (с, 2H,  $CH_2$ ); 2,27 (д, 2H,  $CH_2$ ); 2,48 (с, 2H,  $CH_2$ ); 3,35 (с, 2H,  $CH_2$ ); 4,23 (с, 2H,  $CH_2$ ); 10,88 (с, 1H, NH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ), 100 МГц,  $\delta$ , м.д.: 17,9, 30,1, 30,3, 39,8, 47,2, 47,9, 169,2, 170,8, 174,7.

**N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-бутирамид (Vc).** Перекристаллизацию вещества Vc осуществляли из изопропилового спирта. Полученное соединение представляет собой белое кристаллическое вещество без запаха. Выход продукта составляет 58,5%.  $C_{10}H_{16}N_2O_3$ .  $T_{пл.} = 114-116$  °С (перекристаллизация из пропанола-2). УФ-спектр,  $\lambda_{max}$ : 209 нм. ИК-спектр: 1679, 1700, 1722  $cm^{-1}$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ), 400 МГц,  $\delta$ , м.д.: 0,87 (т, 3H,  $CH_3$ ); 1,57 (к, 2H,  $CH_2$ ); 1,97 (д, 2H,  $CH_2$ ); 2,29 (с, 2H,  $CH_2$ ); 2,53 (с, 2H,  $CH_2$ ); 3,42 (с, 2H,  $CH_2$ ); 4,25 (с, 2H,  $CH_2$ ); 10,87 (с, 1H, NH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ), 100 МГц,  $\delta$ , м.д.: 17,6, 30,4, 38,7, 39,8, 45,2, 47,1, 47,8, 169,4, 170,2, 175,1.

*Расчетная часть.* Оптимизация геометрии всех структур проводилась с использованием метода молекулярной механики MM+ посредством программы NucleusChem 8.0.9 [12]. Для дальнейших расчетов применялся неограниченный метод Хартри-Фока в базисе 3-21G\*, а для определения термодинамических свойств молекул был использован метод теории функционала плотности  $ub3lyp$  [13] с базисными наборами 6-311G\*\* [14]. Результирующий колебательный анализ изучаемых термодинамических характеристик осуществлялся в программе Ogsa. Для каждой стадии механизма реакции были рассчитаны значения энтальпии, энтропии и энергии Гиббса. Расчет энтальпии  $\Delta H$  вычислялся по формуле  $\Delta H = \sum \Delta H_f \text{ прод.} - \sum \Delta H_f \text{ исх.}$ , а значения энтропии по формуле  $\Delta S = \sum \Delta f \text{ прод.} - \sum \Delta f \text{ исх.}$  Вычисления энергии Гиббса производилось по формуле  $\Delta G = \Delta H - \Delta S \cdot T$ , а константы равновесия реакций по формуле  $K = \exp(-\Delta G/RT)$  [15].

*Аналитическая часть.* Определение посторонних примесей в продуктах реакции осуществлялась методом ВЭЖХ [16-18] с использованием системы UltiMate 3000 (фирма «Dionex», США) со спектрофотометрическим детектором, охватывающим рабочий диапазон длин волн в области от 190 до 900 нм. Сбор и обработка данных проводилась путем системы обработки хроматографических данных Chromeleon, версия 7, «Dionex», США.

Центрифугирование проб перед ВЭЖХ анализом проводилось на центрифуге лабораторной с принадлежностями SIGMA 2-16P, производства «Сигма Лаборцентрифуген ГмбХ», Германия. Все растворы проб перед помещением их в прибор центрифугировались при  $8000 \text{ мин}^{-1}$ , в течение 3 мин.

Контроль уровня pH растворов осуществлялся с использованием pH-метра pH-150МИ, ООО «Измерительная техника», г. Москва, Россия.

**Методика.** Содержание посторонних примесей в анализируемых образцах проводили в следующих условиях хроматографирования: колонка Phenomenex Luna C<sub>18</sub> с зернением сорбента 5 мкм (США). Подвижная фаза: изократический режим ацетонитрил: 0,05 М кислота фосфорная (pH = 3) (10:90) время анализа 5 мин. Температура колонки 25 °С, температура образца 15 °С, объем пробы 20 мкл. Длина волны 210 нм.

**Приготовление испытуемого раствора.** 0,0500 г субстанции (точная навеска) растворяли в спирте этиловом 95% в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. 1 мл полученного раствора фильтровали через Nylon Membrane, 0,2 μm 25 mm Syringe Filters, Phenomenex, США. Полученный фильтрат центрифугировали в течение 3 мин, после чего проводили анализ.

**Приготовление раствора стандартного образца примеси.** 0,0500 г стандартного образца пирасетама растворяли в спирте этиловом 95% в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. Далее 1,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и доводили до метки спиртом этиловым 95%. 1,0 мл фильтровали через Nylon Membrane, 0,2 μm 25 mm Syringe Filters, Phenomenex, США. Полученный фильтрат центрифугировали в течение 3 мин, после чего проводили анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез целевых продуктов проводился взаимодействием 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида с ангидридами карбоновых кислот. Выбор исходных ангидридов, которые отличаются между собой длиной углеродной цепи, основан на результатах молекулярного конструирования.

Реакция протекает в условиях кислотного катализа [19]. Оптимизация условий ацилирования 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида осуществлялась путем подбора условий реакции, позволяющих получить целевые продукты с высоким выходом при использовании каталитических количеств серной кислоты [20].

Экспериментальные данные свидетельствуют о целесообразности проведения реакции N-ацилирования в избытке исходного ангидрида при нагревании путем дробного прибавления к реакционной смеси каталитического количества серной кислоты. В этом случае достигается наибольший выход продукта реакции и упрощается его выделение (табл. 1). Выбор серной кислоты оправдан тем, что позволяет проводить процесс в условиях кислотного катализа, и в отличие от хлорной кислоты она является значительно менее токсичной и взрывоопасной. Все это позволяет расширить область применения серной кислоты в реакциях ацилирования производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида и для синтеза субстанций лекарственных препаратов, требующих формирования диамидного фрагмента.

С целью объяснения выхода целевого продукта, осуществлены термодинамические расчеты значения энтальпии и энтропии для процесса взаимодействия пирасетама с исследуемыми ангидридами. Известно, что выход продукта реакции указывает на реакционную способность исходных ангидридов и соответственно на полноту прохождения реакций. Для поэтапного моделирования образования N-ациламидов пирасетама рассматривается известный механизм реакции ацилирования, содержащий четыре стадии ее прохождения (схема 1).

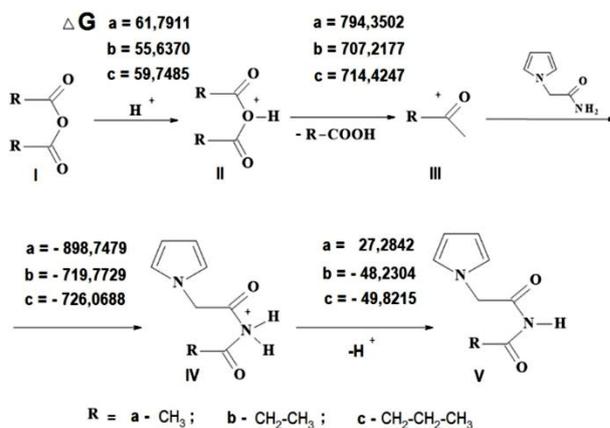


Схема 1. Механизм реакции синтеза N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида и расчетные характеристики энергий Гиббса

Scheme 1. Reaction mechanism of the synthesis of N-acyl derivatives of 2-(2-oxo-1-pyrrolidine-1-yl)-acetamide and the calculated characteristics of Gibbs energies

Из значений энтропии и энтальпии следует, что наиболее энергетически выгодно прохождение реакции N-ацилирования 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида уксусным ангидридом, а наименее выгодно – с масляным ангидридом, что хорошо согласуется с экспериментальным выходом целевых

продуктов. В дальнейшем был осуществлен поэтапный расчет энтальпии для каждого этапа реакций N-ацелирования.

Данные компьютерных вычислений свидетельствуют, что общие энергии энтальпии и энтропии реакции N-ацелирования 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида (табл. 2) совпадают с суммарными значениями, рассчитанными для каждой стадии отдельно (табл. 3). Из этого следует, что предложенный метод расчета термодинамических характеристик реакции синтеза N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида является корректным.

Таблица 1

Значение энергии Гиббса и константы равновесия для исследуемых реакций

Table 1. Value of the Gibbs energy and constants of equilibrium for the studied reactions

№ реакции	$\Delta G$ , кДж/моль	K (константа равновесия)	Выход продукта
Va	-13,2790	347,401	91,0%
Vb	-3,6031	4,891	77,6%,
Vc	-1,1552	1,663	58,5 %.

Таблица 2

Значения энтропий и энтальпий для исследуемых реакций

Table 2. Entropy and enthalpy values for the studied reactions

№	Ацилирующий реагент	$\Delta H$ , кДж/моль	$\Delta S$ , КДж/моль·К
Va	$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	-15,3224	-0,0075
Vb	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{CO})_2\text{O}$	-5,1486	-0,0057
Vc	$(\text{C}_3\text{H}_7\text{CO})_2\text{O}$	-1,7171	-0,0021

Полученные результаты компьютерного расчета по стадиям предполагаемого механизма реакции приведены в табл. 3.

Мы сочли целесообразным проанализировать энергии Гиббса, характеризующие возможность самопроизвольного течения процесса каждой стадии механизма реакции. Легкость протекания N-ацелирования зависит от значения энергии Гиббса ( $\Delta G$ ) при температуре 273 К. В результате осуществленных расчетов суммарных значений энергии Гиббса, приведенных в табл. 1, можно судить о полноте прохождения реакции N-ацелирования 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида, так как для образования целевых продуктов суммарная энергия Гиббса меньше нуля.

На первых стадиях механизма протонирования гетероатома кислорода молекулы ангидрида (I) и образования карбонилат катиона (II) энергии

Таблица 3

Поэтапные значения энтальпии, энтропии и энергии Гиббса реакции N-ацелирования 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида

Table 3. Stepwise values of enthalpy, entropy and Gibbs energy of N-acylation reaction of 2-(2-oxo-1-pyrrolidine-1-yl)-acetamide

№ стадии	$\Delta H$ Va, кДж/моль	$\Delta H$ Vb, кДж/моль	$\Delta H$ Vc, кДж/моль
1	61,7911	55,6370	59,7485
2	794,3502	707,2177	714,4247
3	-898,7479	-719,7729	-726,0688
4	27,2842	-48,2304	-49,8215
Сумма	-15,3224	-5,1486	-1,7171
№ стадии	$\Delta S$ Va, кДж/моль·К	$\Delta S$ Vb, кДж/моль·К	$\Delta S$ Vc, кДж/моль·К
1	0,0010	0,0027	0,0032
2	0,0706	0,0810	0,0884
3	-0,0797	-0,0901	-0,0940
4	0,0006	0,0007	0,0003
Сумма	-0,0075	-0,0057	-0,0021
№ стадии	$\Delta G$ Va, кДж/моль	$\Delta G$ Vb, кДж/моль	$\Delta G$ Vc, кДж/моль
1	61,5284	54,8911	58,8621
2	775,0727	685,1041	690,2802
3	-877,0055	-695,1680	-700,3869
4	27,1254	-48,4303	-49,9106
Сумма	-13,2790	-3,6031	-1,1552

Гиббса положительные, что подразумевает нагревание реакционной среды. Процесс образования соответствующего катиона для уксусного ангидрида, возможно, требует затраты незначительно большего количества энергии. В тоже время атака карбонилат катионом неподеленной пары электронов амидного атома азота 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида, согласно вычисленной энергии, должна протекать самопроизвольно. На этой стадии для аддукта IV-a, приводящего к образованию целевого диамида V-a, энергия Гиббса значительно меньше, в сравнении с формированием других интермедиатов, а это, возможно, приводит к значительному увеличению выхода целевого продукта. Сопоставляя между собой величины энергий Гиббса каждого этапа механизма и выход продукта реакции, мы наблюдали тенденцию к увеличению выхода целевых продуктов по мере ее уменьшения.

Наиболее четко эта зависимость наблюдается при сравнении расчетных суммарных энергий Гиббса и констант равновесия с экспериментальными выходами N-ацильных производных.

Из приведенных значений констант равновесий (табл. 1) следует, что по мере удлинения уг-

леводородной цепи в молекулах ангидридов снижается величина константы равновесия, а следовательно, и выход целевого продукта должен уменьшаться. Эти выводы хорошо согласуются с экспериментальными данными, приведенными в табл. 1. Таким образом, наблюдается закономерность между удлинением углеродной цепи исходных ангидридов, термодинамическими характеристиками прохождения реакции ацилирования, константами равновесия данных взаимодействий и выходами целевых N-ацилпроизводных 2-оксо-1-пирролидинацетамида.

По-видимому, на ход реакции еще оказывают влияние и стерические эффекты ее прохождения, связанные с длиной углеродной цепи соответствующего ангидрида: при ее удлинении, имеет место уменьшение выхода.

Достоверность фармакологических исследований зависит от чистоты исследуемых соединений, поэтому эту характеристику синтезированных соединений определяли методом ВЭЖХ. Как следует из представленных в табл. 4 данных, для всех изучаемых соединений характерным является наличие пика родственной примеси – пирацетама, при чистоте основного пика, превышающего 98%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Тюренков И.Н., Перфилова В.Н.** Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов. Волгоград: Изд-во ВолГМУ. 2008. 227 с.
2. **Фардиева Р.М., Залялутдинова Л.Н.** Применение ноотропов при интеллектуальной недостаточности у детей. *Совр. пробл. науки и образования*. 2013. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8899> (дата обращения: 03.04.2019).
3. **Жилюк В.И., Мамчур В.И., Павлов С.В.** Роль функционального состояния митохондрий нейронов коры большого мозга в механизме ноотропного действия препаратов с нейропротекторными свойствами у крыс с аллоксановой гипергликемией. *Экспер. и клин. фармакол.* 2015. Т. 78. № 2. С. 10 - 14. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-2-10-14.
4. **Морозова О.Г.** Ноотропы в комплексной терапии хронической церебральной ишемии: механизмы воздействия и терапевтические возможности прамирацетама. *Междун. невролог. журн.* 2013. № 5.59. С. 143 - 148. DOI:10.22141/2224-0713.5.59.2013.85570.
5. **Uhlenhuth E.H., Starcevic V., Warner T.D., Matuzas W., McCarty T., Roberts B., Jenkusky S.** A general anxiety-prone cognitive style in anxiety disorders. *J. Affect. Disord.* 2002. V. 70. N 3. P. 241–249. DOI: 10.1016/S0165-0327(01)00457-8.
6. **Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Müller W.E.** Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress. *Br. J. Pharmacol.* 2005. V. 147. N 2. P. 199–208. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706459.

Таблица 4

Процент содержания целевых соединений в анализируемых образцах согласно результатам метода ВЭЖХ

Table 4. Percentage of target compounds in analyzed samples according to HPLC results

Соединение	Чистота по ВЭЖХ
Va	98,39%
Vb	98,00%
Vc	99,43%

#### ВЫВОДЫ

Оптимизирована методика синтеза N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида. Выходы N-ациламидов пирацетама, в определенной мере, объясняются расчетами значений термодинамических характеристик методами компьютерной химии (энтальпия, энтропия, энергия Гиббса, константа равновесия). Согласно полученным значениям констант равновесия химических реакций следует, что по мере увеличения длины углеродной цепи исходного ангидрида снижается выход продукта реакции. Спектральными методами исследования доказано строение полученных соединений, и с помощью ВЭЖХ определена их высокая чистота, что подтверждает целесообразность использования предлагаемого метода получения.

#### REFERENCES

1. **Tyurenkov I.N., Perfilova V.N.** Cardiovascular and cardioprotective properties of GABA and its analogues. Volgograd: Publishing House VolGМУ. 2008. 227 p. (in Russian).
2. **Fardieva R.M., Zalyalyutdinova L.N.** The application of the nootropics in mental deficiency in children. *Sovr.Probl. Nauiki Obrazov.* 2013. N. 2. (in Russian) URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8899> (date accessed: 03.04.2019). (in Russian).
3. **Zhyliuk V.I., Mamchur V.I., Pavlov S.V.** Role of functional state of neuronal mitochondria of cerebral cortex in mechanisms of nootropic activity of neuroprotectors in rats with alloxan hyperglycemia. *Eksp. Klin. Farmakol.* 2015. V. 78. N. 2. P. 10 – 14 (in Russian). DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-2-10-14.
4. **Morozova O.G.** Nootropics in the complex treatment of chronic cerebral ischemia: mechanisms of action and therapeutic potential of pramiracetam. *Mezhd. Neurolog. Zhurn.* 2013. N. 5.59. С. 143 – 148 (in Russian). DOI:10.22141/2224-0713.5.59.2013.85570.
5. **Uhlenhuth E.H., Starcevic V., Warner T.D., Matuzas W., McCarty T., Roberts B., Jenkusky S.** A general anxiety-prone cognitive style in anxiety disorders. *J. Affect. Disord.* 2002. V. 70. N 3. P. 241–249. DOI: 10.1016/S0165-0327(01)00457-8.
6. **Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Müller W.E.** Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress. *Br. J. Pharmacol.* 2005. V. 147. N 2. P. 199–208. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706459.

7. 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.
8. Raju V., Somaiah S., Sashikanth S., Laxminarayana E., Mukkanti K. An asymmetric synthesis of Levetiracetam. *Ind. J. Chem.* 2014. V. 53B. P. 1218-1221.
9. Babu C., Reddy R., Mukkanti K., Suresh K., Madhusudhan G., Nigam S. Enantioselective Synthesis of Antiepileptic Agent, (–)-Levetiracetam, through Evans Asymmetric Strategy. *J. Chem.* 2013. N 176512. DOI: 10.1155/2013/176512.
10. Чиряпкин А.С., Глушко А.А., Кодониди И.П. Изучение сродства N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида к сайту связывания NMDA-рецептора методом молекулярного докинга. *Juvenis Scientia.* 2019. № 3. С. 4-6. DOI: 10.32415/jscientia.2019.03.01.
11. Кодониди И.П., Чиряпкин А.С., Аненко Д.С. Компьютерное изучение спектра биологической активности N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск: РИА-КМВ. 2018. Вып. 73. С. 20-24.
12. Teppen B.J. HyperChem release 2: molecular modeling for the personal computer. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1992. V. 32. P. 757–759.
13. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys.* 1994. V. 98. N 45. P. 11623–11627. DOI: 10.1021/j100096a001.
14. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Стрoение молекул. Ростов-на-Дону: Феникс. 1997. 560 с.
15. Белик В.В., Киенская К.И. Физическая и коллоидная химия. М.: Изд. центр «Академия». 2015. 288 с.
16. Шаповалова Е.Н., Пирогов А.В. Хроматографические методы анализа. М.: МГУ. 2007. 109 с.
17. Arellano C., Gandia P., Lafont T., Jongejan R., Chatelut E. Determination of unbound fraction of imatinib and N-desmethyl imatinib, validation of an UPLC–MS/MS assay and ultrafiltration method. *J. Chromat. B.* 2012. N 907. P. 94-100. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.09.007.
18. Feng S., Zhao Q., Jiang J., Hu P. Determination of phenylephrine in human plasma using ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromat. B.* 2013. N 915-916. P. 28-32. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.12.019.
19. Polya J.B., Spotswood T.M. Amides II. Acylation of amides to diacylimines. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas.* 1958. V. 67. N 12. P. 927-941. DOI: 10.1002/recl.19480671202.
20. Davidson D., Skovronek H. The Acylation of Amides. *J. Am. Chem. Soc.* 1958. V. 80. N 2. P. 376-379. DOI: 10.1021/ja01535a032.
7. Berestovitskaya V.M., Tyurenkov I.N., Vasileva O.S., Perfilova V.N., Ostroglyadov E.S., Bagmetova V.V. Race-tams: methods of synthesis and biological activity. SPb.: Asterion. 2016. 287 p. (in Russian).
8. Raju V., Somaiah S., Sashikanth S., Laxminarayana E., Mukkanti K. An asymmetric synthesis of Levetiracetam. *Ind. J. Chem.* 2014. V. 53B. P. 1218-1221.
9. Babu C., Reddy R., Mukkanti K., Suresh K., Madhusudhan G., Nigam S. Enantioselective Synthesis of Antiepileptic Agent, (–)-Levetiracetam, through Evans Asymmetric Strategy. *J. Chem.* 2013. N 176512. DOI: 10.1155/2013/176512.
10. Chiryapkin A.S., Glushko A.A., Kodonidi I.P. Study of the affinity of N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidine acetamide to the binding site of NMDA receptor by molecular docking method. *Juvenis Scientia.* 2019. N 3. P. 4-6. DOI: 10.32415/jscientia.2019.03.01. (in Russian).
11. Kodonidi I.P., Chiryapkin A.S., Anenko D.S. Computer analysis of the spectrum of biological activity of N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidine acetamide. Development, research and marketing of new pharmaceutical products: collection of scientific papers. Pyatigorsk: RIA-KMV. 2018. N. 73. P. 20-24. (in Russian).
12. Teppen B.J. HyperChem release 2: molecular modeling for the personal computer. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1992. V. 32. P. 757–759.
13. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys.* 1994. V. 98. N 45. P. 11623–11627. DOI: 10.1021/j100096a001.
14. Minkin V.I., Simkin B.Y., Minyaev R.M. Structure of molecules. Rostov-on-don: Phoenix. 1997. 560 p. (in Russian).
15. Belik V.V., Kienskaya K.I. Physical and colloid chemistry. M.: Publishing center "Academy". 2015. 288 p. (in Russian).
16. Shapovalova E. N., Pirogov A.V. Chromatographic methods of analysis. M.: Moscow State University. 2007. 109 p. (in Russian).
17. Arellano C., Gandia P., Lafont T., Jongejan R., Chatelut E. Determination of unbound fraction of imatinib and N-desmethyl imatinib, validation of an UPLC–MS/MS assay and ultrafiltration method. *J. Chromat. B.* 2012. N 907. P. 94-100. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.09.007.
18. Feng S., Zhao Q., Jiang J., Hu P. Determination of phenylephrine in human plasma using ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromat. B.* 2013. N 915-916. P. 28-32. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.12.019.
19. Polya J.B., Spotswood T.M. Amides II. Acylation of amides to diacylimines. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas.* 1958. V. 67. N 12. P. 927-941. DOI: 10.1002/recl.19480671202.
20. Davidson D., Skovronek H. The Acylation of Amides. *J. Am. Chem. Soc.* 1958. V. 80. N 2. P. 376-379. DOI: 10.1021/ja01535a032.

Поступила в редакцию 05.06.2019

Принята к опубликованию 25.12.2019

Received 05.06.2019

Accepted 25.12.2019