

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ  
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA**

Հայաստանի քիմիական հանդես  
Химический журнал Армении 75, № 1, 2022 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.461.4  
DOI: 10.54503/0515-9628-2022.75.1-98

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ  
N-АМИНОМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
5-ОКСОПИРРОЛИДИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ  
И ЦИКЛИЧЕСКИХ ИМИДОВ**

**А. Г. АГАБАБЯН, Н. З. АКОПЯН, С. С. ОВАКИМЯН, Н. А. ПАГУТЯН,  
К. Г. НАВОЯН, Г. А. ПАНОСЯН и Г. А. ГЕВОРГЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
E-mail: hasagababyan@gmail.com

Поступила 17.11.2021

Взаимодействием 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты, фталимида либо этосукцимида с формальдегидом и различными вторичными и циклическими аминами, а также аминами с первичными ароматическими группами синтезированы соответствующие N-аминометильные производные. Исследована антиоксидантная активность синтезированных соединений. Согласно полученным результатам, для большинства производных 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты и фталимида характерна слабая либо умеренная активность (16-42%). 1-[[4-(Диэтиламиноэтоксикарбонил)фениламино]метил]-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота, 2-[[2-гидрокси-1-гидроксиметил-2-(4-нитрофенил)этиламино]метил]изоиндол-1,3-дион и 1-[(2-гидрокси-4-нитрофениламино)метил]-3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион оказались сильными антиоксидантами – процент разницы от контроля 56, 72 и 61% соответственно.

Табл. 1, библиограф. ссылок 13.

Создание новых малотоксичных лекарственных средств является приоритетной задачей современной органической и фармацевтической химии. В этом отношении особый интерес представляют структурные аналоги генетически связанных между собой нейромедиаторов центральной нервной системы животных и человека –  $\gamma$ -аминомасляной

(ГАМК), глутаминовой (Glu) кислот и ее лактама – 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты.

Глутаминовая кислота и 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота играют исключительно важную роль в обмене веществ живых организмов. Наряду с глутаминовой кислотой 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота входит в состав ряда нейропептидов и пептидных гормонов, выполняет функцию депонирования глутамата, осмопротектора и связана с деятельностью ряда нейропептидов [1-3].

5-Оксопирролидин-2-карбоновая кислота (пироглутаминовая кислота, 5-оксопролин) структурно близка к пролину, а замещенные пироглутаминовые кислоты легко могут быть внедрены в скелет биоактивных пептидов с целью модифицировать их вторичную структуру и предопределить взаимодействие с биологической мишенью [4].

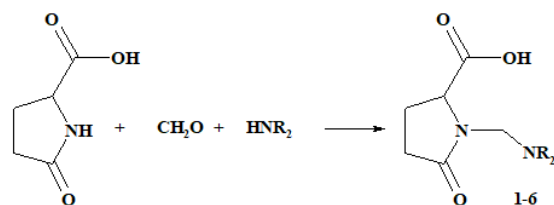
Известно, что 5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота, являясь естественной составляющей эпидермиса и других тканей, обладает высокой гидратирующей способностью, благодаря чему в виде Na соли получила применение в составе косметических средств. Показано также, что пироглутамат магния обладает нейропротекторными, антигипертензивными, седативными и антидепрессивными свойствами [5]. Большие перспективы для целенаправленного синтеза веществ, содержащих фрагменты этих структур, открывают функционализированные пирролидон-карбоксилаты [6].

Известно, что циклические имиды 1,4-дикарбоновых кислот, такие как сукцинимиды, фталимиды и родственные соединения, обладают структурными особенностями (группа  $-CO-N(R)-CO-$  имидного цикла), что обуславливает их биологическую активность. Они являются физиологически активными веществами широкого спектра действия, обладающими противосудорожной, противотуберкулезной, противовирусной, противоопухолевой и другими видами активности.

Из литературных данных, посвященных N-аминометильным соединениям, можно прийти к выводу, что они могут служить пролекарствами для лекарств с первичной ароматической аминогруппой. Биологической активности N-замещенных производных 5-оксопролина посвящено весьма ограниченное число работ, в частности, нет сведений об антиоксидантных свойствах подобных соединений. Было интересно получить N-аминометильные производные 2-пирролидон-5-карбоновой кислоты и циклических имидов с целью изучения их биологической активности.

Нами впервые осуществлен синтез N-аминометильных производных 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (**1 – 6**), исходя из различных вторичных и циклических аминов (диэтиламин, пиперидин, мор-

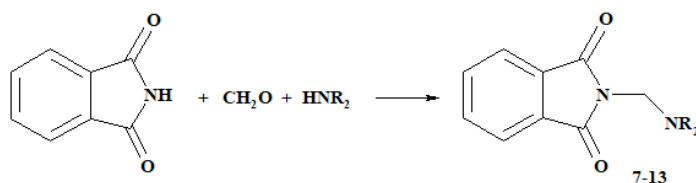
фолин), а также первичных ароматических аминов (новокаин, 4-аминоацетофенон, 2-амино-5-нитрофенол). Изучены оптимальные условия



$\text{NR}_2 = \text{NEt}_2$  (1),  $\text{NC}_3\text{H}_9$  (2),  $\text{NC}_4\text{H}_9\text{O}$  (3),  $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-CO-Me-4}$  (4),  $\text{NH-C}_6\text{H}_3\text{-(OH-2)(NO}_2\text{-4)}$  (5),  $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-COOCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$  (6)

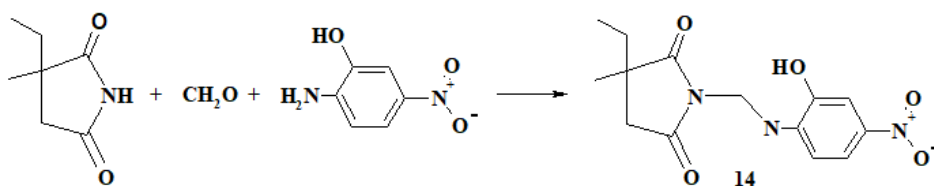
проведения реакции (кипячение в этаноле, 3-4 ч., слабоосновная или нейтральная среда).

Осуществлено также N-аминометилирование фталимида некоторыми аминами с первичными ароматическими группами (а именно, 4-аминогипшуровая кислота, анестезин, новокаин, 4-аминоацетофенон, D-(-)-*трео*-1-(п-нитрофенил)-2-аминопропан-1,3-диол), 2-аминобензамид, 2-амино-5-нитрофенол), получены N-основания Манниха (7 – 13).



$\text{NR}_2 = \text{NHC}_6\text{H}_4\text{-CO-Me-4}$  (7),  $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-COOEt}$  (8),  $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-COOCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$  (9),  $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-CO-NHCH}_2\text{COOH}$  (10),  $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}_2$  (11),  $\text{NH-C}_6\text{H}_3\text{-(OH-2)(NO}_2\text{-4)}$  (12),  $\text{NHCH(CH}_2\text{OH)CH(OH)-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-4}$  (13)

Аналогичным путем синтезировано N-аминометильное производное противосудорожного препарата этосуксимида, содержащее остаток 2-амино-5-нитрофенола (14).



Исходя из факта образования липидных перекисей во всех тканях при различных патологиях, представляет несомненный интерес изучение влияния синтезированных соединений 1 – 14 на изменение перекисного окисления липидов.

Исследования антиоксидантной активности проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 180-200 г. Вещества растворяли в

1 мл ДМСО и вводили подопытным животным в дозе 0.3 мг на крысу, а контрольным животным вводили 1 мл ДМСО. После декапитации изолированный головной мозг промывали физраствором, очищали от кровеносных сосудов и гомогенизировали в трис-НСl буфере (рН 7.4). Уровень липидных перекисей определяли в неферментативной (аскорбатзависимой) системе переокисления по выходу конечного продукта – малонового диальдегида (МДА), образующего с тиобарбитуровой кислотой комплексное соединение в виде розового хромогена, интенсивность окраски которого регистрировалась спектрофотометрически (при длине волны 535 нм) и соответствовала количеству образовавшейся перекиси. Об антиоксидантной активности (АОА) соединений судили по процентным изменениям количества МДА в опытных пробах по сравнению с контрольными из расчета на 1 г предварительно определенного количества белка [7-9].

Согласно результатам исследования соединений **1-14**, для большинства производных 2-пирролидон-5-карбоновой кислоты **1-5** и фталимида **7-12** характерна слабая либо умеренная активность (16-36, 26-42% соответственно). Соединения **6, 13** и **14** оказались сильными антиоксидантами – уменьшают количество МДА по сравнению с контролем на 56, 72 и 61% соответственно. Результаты исследований приведены в табл.

**Результаты изучения антиоксидантной активности соединений 1-14\* (табл.)**

Соединения	Опыт, мг/г белка	Уменьшение количества МДА по сравнению с контролем, %
<b>1</b>	14.10±0.15	26
<b>2</b>	12.33±0.18	35
<b>3</b>	12.25±0.17	35.5
<b>4</b>	16.0±0.15	16
<b>5</b>	12.2±0.4	36
<b>6</b>	8.35±0.15	56
<b>7</b>	11.0±0.3	42
<b>8</b>	11.5±0.11	39.5
<b>9</b>	12.2±0.08	36
<b>10</b>	12.0±0.12	37
<b>11</b>	12.5±0.15	34
<b>12</b>	14.10±0.2	26
<b>13</b>	5.37±0.12	72
<b>14</b>	7.48±0.2	61

\* Контроль – 19.0±0.14 мг/г белка

На основании полученных данных можно заключить, что синтезированные N-основания Манниха весьма перспективны в плане поиска новых антиоксидантных соединений.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “FT-IR NEXUS”. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе “Mercury-300 Varian”, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на приборе “Boetius”. ТСХ проведена на пластинках “Silufol-254” в системе бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3), проявитель – пары йода.

Синтез 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты осуществлен из глутаминовой кислоты по [10]. Этосуксимид (3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион) получен по [11]. Эти соединения получены в виде рацематов.

**Общая методика получения N-аминометильных производных 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты, фталимида и этосуксимида (1-14).**

Смесь 0.015 моля 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты, фталимида либо этосуксимида, 3.6 мл (0.02 моля) 25%-ного формалина и 0.015 моля амина<sup>1</sup> в этаноле кипятят с обратным холодильником 2.5 ч. Выпавший после стояния осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, затем – холодным этанолом. Из маточного раствора после стояния получают еще некоторое количество продукта. Все соединения **1-14** – кристаллические вещества. Перекристаллизовывают из этанола или смеси этанол-вода (1:1).

**1-Диэтиламинометил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (1).** Выход 2,5 г (78%), т.пл. 117-120°C.  $R_f$  0.29. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1709 (COOH); 1612 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 1.08 т (6H, J = 7.2, 2CH $_3$ ), 2.01-2.42 м (4H, CH $_2$ CH $_2$ ), 2.60-2.76 м (4H, 2CH $_2$ CH $_3$ ), 4.09 д (1H, J = 12.5, NCH $_2$ ), 4.15-4.20 м (1H, CH), 4.21 д (1H, J = 12.1, NCH $_2$ ), OH шир. Найдено, %: C 56.01; H 8.54; N 13.12. C $_{10}$ H $_{18}$ N $_2$ O $_3$ . Вычислено, %: C 56.06; H 8.47; N 13.07.

**5-Оксо-1-пиперидин-1-илметилпирролидин-2-карбоновая кислота (2).** Выход 1.9 г (55%), т.пл. 173-175°C.  $R_f$  0.19. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1698 (COOH); 1652 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 1.44-1.54 м (2H,  $\gamma$ -CH $_{\text{пипер.}}$ ), 1.56-1.64 м (4H,  $\beta$ -CH $_{2\text{пипер.}}$ ), 2.03-2.40 м (4H, CH $_2$ CH $_2$ CH), 2.54-2.66 м (4H,  $\alpha$ -CH $_{2\text{пипер.}}$ ), 4.02 д (1H, J = 12.1, NCH $_2$ ), 4.06 (1H, д, J = 12.1, NCH $_2$ ), 4.16-4.20 м (1H, CH), 10.14 ш (1H,

---

<sup>1</sup> При получении соединений **6** и **9** в реакцию вводили основание, полученное отщеплением HCl из новокаина.

ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 22.6; 23.2; 24.3 (2C); 28.9; 50.5 (2C); 60.3; 62.9; 173.1; 173.4. Найдено, %: С 58.28; Н 8.07; N 12.32.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 58.39; Н 8.02; N 12.38.

**1-Морфолин-4-илметил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (3).** Выход 2.0 г (59%), т.пл. 149-152°C.  $R_f$  0.14 ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1701 (COOH); 1646 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.98-2.11 м (1H) и 2.20-2.41 м (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.42-2.47 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.50-3.60 м (4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.75 д (1H,  $J = 12.1$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 4.07 д (1H,  $J = 12.1$ ,  $J = 7.1$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 4.11-4.22 м (1H, CH), 10, 20 ш (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 22.5; 29.0; 50.5 (2C); 58.7; 63.1; 65.8 (2C); 173.0; 174.2. Найдено, %: С 52.71; Н 7.00; N 12.34.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 52.62; Н 7.07; N 12.27.

**1-[(4-Ацетилфениламино)метил]-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (4).** Выход 2.9 г (69%), т.пл. 209-212°C.  $R_f$  0.50. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3404 (NH), 1722 (COOH); 1675 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$ ), 1625 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\zeta$ : 1.98-2.07 м (1H), 2.19-2.31 м (2H) и 2.31-2.43 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.40 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.11 дд (1H,  $J = 8.5$ , 3.5, CH), 4.32 дд (1H,  $J = 14.1$ , 6.2,  $\text{NCH}_2$ ), 5.12 дд (1H,  $J = 14.1$ , 7.0,  $\text{NCH}_2$ ), 6.63-6.68 м (2H) и 7.65-7.70 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.97 уш.т (1H,  $J \sim 6.6$ , NH), 12.55 ш (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_c$ , м.д.: 22.2; 25.3; 29.1; 48.8; 56.2; 111.3 (2C); 126.2; 129.8 (2C); 150.5; 172.8; 173.5; 193.8. Найдено, %: С 60.73; Н 5.89; N 10.07.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 60.86; Н 5.84; N 10.14.

**1-[(2-Гидрокси-4-нитрофениламино)метил]-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (5).** Выход 2.3 г (53%), т.пл. 190-192°C.  $R_f$  0.79. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3376с. (NH), 3250-3140 (OH), 1735 (COOH), 1704, 1661 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$ ); 1540.5 и 1463 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\zeta$ : 1.95-2.08 м (1H) и 2.13-2.42 м (3H  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.12 дд (1H,  $J = 8.2$ , 2.5, CH), 4.49 дд (1H,  $J = 13.9$ , 6.2,  $\frac{1}{2} \text{NCH}_2$ ), 5.08 дд (1H,  $J = 13.9$ , 6.2,  $\frac{1}{2} \text{NCH}_2$ ), 6.63 дд (1H,  $J = 6.9$ , 6.2, NH), 6.73 д (1H,  $J = 8.8$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ - 6), 7.49 д (1H,  $J = 2.4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ - 3), 7.62 дд (1H,  $J = 8.8$ , 2.4,  $\text{C}_6\text{H}_3$ - 5), 10.05 ш ( $\text{OH}_{\text{аром.}}$ ), 12.35 ш (COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_c$ , м.д.: 22.5; 29.0; 48.7; 56.6; 107.9; 108.0; 117.3; 137.0; 142.0; 143.1; 172.9; 173.8. Найдено, %: С 48.89; Н 4.39; N 14.27.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 48.82; Н 4.44; N 14.23.

**1-[[4-(Диэтиламиноэтоксикарбонил)фениламино]метил]-5-оксо-пирролидин-2-карбоновая кислота (6).** Выход 3.0 г (54%), т.пл. 186-188°C.  $R_f$  0.15. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3275 (NH), 1699 (COOH и  $\text{CO}_{\text{сложноэф.}}$ ), 1654 ( $\text{CO}_{\text{амид}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\zeta$ : 1.04 т (6H,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.96-2.42 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59 к (4H,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.76 т (2H,  $J = 6.3$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 4.09 дд (1H,  $J_1 = 8.4$ ,  $J_2 = 3.2$ , CH), 4.21 т (2H,  $J = 6.3$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 4.31 уш.д (1H,  $J = 13.7$ ,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 5.11 уш.д (1H,  $J = 13.7$ ,

NCH<sub>2</sub>N), 6.62-6.67 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2,5), 6.90 уш.с (1H, NH), 7.67-7.72 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>c</sub>, м.д.: 11.6 (2CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>); 29.1 (CH<sub>2</sub>); 47.0 (2CH<sub>2</sub>); 48.8 (CH<sub>2</sub>); 50.7 (CH<sub>2</sub>); 56.3 (CH); 61.4 (CH<sub>2</sub>); 111.3 (2CH); 118.7 (C); 130.6 (2CH); 150.4 (C); 165.1 (C=O); 173.0 (C=O); 173.5 (C=O). Найдено, %: C 60.53; H 7.15; N 11.17. C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 60.46; H 7.21; N 11.13.

**2-[(4-Ацетилфениламино)метил]изоиндол-1,3-дион (7).** Выход 2.9 г (66%), т.пл. 165-166°C (165-165.5°C [12]). R<sub>f</sub> 0.80. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3366 (NH), 1778 и 1709 (CO<sub>фт.</sub>); 1655 (C=O<sub>кетон</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub>), δ, м.д., Гц: 2.38 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.07 д (2H, J = 7.1, CH<sub>2</sub>), 6.84-6.89 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2,6), 7.21 т (1H, J = 7.1, NH), 7.65-7.70 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3,5), 7.73-7.79 (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-5,6-фт.), 7.80-7.86 (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4,7-фт.). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>c</sub>, м.д.: 25.3 (CH<sub>3</sub>), 45.9 (CH<sub>2</sub>), 111.3 (2 CH), 122.8 (2 CH), 126.5, 129.7 (2 CH), 131.4 (2 CH), 133.7 (2 CH), 150.0 (N-C), 167.1 [(2 C=O)N], 193.7 (C=O<sub>Me</sub>). Найдено, %: C 69.30; H 4.84; N 9.59. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 69.38; H 4.79; N 9.52.

**4-[(1,3-Диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)амино]бензойной кислоты этиловый эфир (8).** Выход 4.2 г (87%), т.пл. 176-177°C (176.5°C [12]). R<sub>f</sub> 0.84. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3383 (NH), 1778 и 1709 (CO<sub>фт.</sub>); 1686 (CO<sub>сложноэф.</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub>), δ, м.д., Гц: 1.32 т (3H, J = 7.1, CH<sub>3</sub>), 4.20 к (2H, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>), 5.07 д (2H, J = 7.1, NCH<sub>2</sub>), 6.83-6.88 (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2,6), 7.11 уш.т (1H, J = 7.1, NH), 7.69-7.74 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3,5), 7.74-7.80 м (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-5,6-фт.), 7.81-7.87 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4,7-фт.). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>c</sub>, м.д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>), 46.0 (NCH<sub>2</sub>), 58.9 (OCH<sub>2</sub>), 111.3 (2C), 118.4, 122.8 (2C), 130.5 (2C), 131.4 (2C), 133.7 (2C), 149.8, 165.1 [N(CO)<sub>2</sub>], 167.1 (OCO). Найдено, %: C 66.72; H 4.88; N 8.69. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 66.66; H 4.97; N 8.64.

**4-[(1,3-Диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)амино]бензойной кислоты 2-диэтиламиноэтиловый эфир (9).** Выход 3.0 г (50%), т.пл. 132-135°C. R<sub>f</sub> 0.49. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3383 (NH), 1778 и 1707 (CO<sub>фт.</sub>); 1687 (CO<sub>сложноэф.</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub>), δ, м.д., Гц: 1.01 т (6H, J = 7.1, 2CH<sub>3</sub>), 2.54 к (4H, J = 7.1, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.70 т (2H, J = 6.4, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.17 т (2H, J = 6.4, OCH<sub>2</sub>), 5.07 д (2H, J = 7.1, NCH<sub>2</sub>NH), 6.83-6.88 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2,6), 7.13 т (1H, J = 7.1, NH), 7.68-7.73 м (2H, J = 7.1, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3,5), 7.74-7.80 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-5,6-фт.), 7.82-7.88 (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4,7-фт.). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>c</sub>, м.д.: 11.8 (2CH<sub>3</sub>), 46.0 (NCH<sub>2</sub>), 47.0 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 50.8 (NCH<sub>2</sub>), 61.6 (OCH<sub>2</sub>), 111.3 (2C), 118.3, 122.8 (2C), 130.5 (2C), 131.4 (2C), 133.7 (2C), 149.8, 165.1 (N(CO)<sub>2</sub>), 167.1 (OCO). Найдено, %: C 66.90; H 6.31; N 10.69. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 66.82; H 6.37; N 10.63.

**4-[(1,3-Диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)амино]бензоил-амино}уксусная кислота (10).** Выход 4.5 г (85%), т.пл. 220-222°C

(разл.) (211°C (разл.) [13]).  $R_f$  0.82. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3327 ( $\text{NH}_{\text{аром}}$ ), 1789 и 1709 ( $\text{CO}_{\text{фт.}}$ ), 1726 ( $\text{COOH}$ ); 1654.7 ( $\text{C=O}_{\text{амид}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 3.86 д (2H,  $J = 5.8$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 5.07 д (2H,  $J = 7.1$ ,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 6.83-6.88 м, (3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -3,5 и  $\text{NH}_{\text{аром}}$ ), 7.62-7.67 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -2,6), 7.73-7.79 (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -5,6-фт.), 7.81-7.87 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -4,7-фт.), 8.04 т (1H,  $J = 5.8$ ,  $\text{NH-CO}$ ), 12.00 ш.с (1H,  $\text{COOH}$ ). Найдено, %: C 61.08; H 4.34; N 11.84.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 61.19; H 4.28; N 11.89.

**2-[(1,3-Диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)амино]бензамид (11).** Выход 2.6 г (59%), т.пл. 129-132°C.  $R_f$  0.77. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3416 с. ( $\text{NH}_{\text{аром}}$ ), 3175 ( $\text{NH}_{2\text{амид}}$ ) 1771 и 1717 ( $\text{CO}_{\text{фт.}}$ ); 1668 ( $\text{CO}_{\text{амид}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 5.23 д (2H,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2$ ), 6.59 ддд (1H,  $J = 7.8$ , 7.1, 1.2,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -4), 6.88 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.14 дд (1H,  $J = 8.4$ , 1.0,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -6), 7.25 ддд (1H, 1H,  $J = 8.4$ , 7.1, 1.5,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -5), 7.58 дд (1H,  $J = 7.8$ , 1.5,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -3), 7.61 уш.с. (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.73-7.79 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -5,6-фт.), 7.80-7.86 (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -4,7-фт.), 9.06 т (1H,  $J = 7.5$ ,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_c$ , м.д.: 45.7 ( $\text{CH}_2$ ), 111.3, 115.0, 115.5, 122.8 (2C), 131.4, 131.8, 133.7, 147.1, 167.1, 170.9. Найдено, %: C 65.19; H 4.38; N 14.19.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 65.08; H 4.44; N 14.23.

**2-[(2-Гидрокси-4-нитрофениламино)метил]изоиндол-1,3-дион (12).** Выход 2.5 г (53%), т.пл. 215-219°C.  $R_f$  0.66. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3411 ( $\text{NH}$ ), 3315 ( $\text{OH}$ ), 1767, 1773 и 1698 ( $\text{CO}_{\text{фт.}}$ ); 1538 и 1466 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 5.19 д (2H,  $J = 7.5$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 6.26 уш.т., (1H,  $J = 7.2$ ,  $\text{NH}$ ), 6.97 д (1H,  $J = 8.9$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -6), 7.50 д (1H,  $J = 2.4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -3) 7.65 дд (1H,  $J = 8.9$ , 2.4,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -5), 7.76-7.87 (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -фт.), 10.19 с (1H,  $\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_c$ , м.д.: 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 107.6, 108.0, 116.7, 122.9 (2C), 131.3, 133.9 (2C), 137.8, 140.7, 143.4, 167.0. Найдено, %: C 57.45; H 3.60; N 13.47.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 57.51; H 3.54; N 13.41.

**2-[[2-Гидрокси-1-гидроксиметил-2-(4-нитрофенил)этиламино]метил]изоиндол-1,3-дион (13).** Выход 3.5 г (63%), т.пл. 135-138°C.  $R_f$  0.56. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3332 ( $\text{NH}$ ), 1768 и 1699 ( $\text{CO}_{\text{фт.}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 3.43-3.54 м (2H), 3.69-3.78 (1H), 4.53 д (1H,  $J = 7.1$ ), 4.57 с (2H), 4.79 уш.д (1H,  $J = 3.7$ ), 4.83-4.88 (1H), 5.08 д (1H,  $J = 6.2$ ), 7.30-7.34 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NO}_2)$ -2,5), 7.58-7.65 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -5,6-фт.,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NO}_2)$ -3,5), 7.69-7.75 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ -4,7-фт.). Найдено, %: C 58.31; H 4.58; N 11.38.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 58.22; H 4.61; N 11.32.

**1-[(2-Гидрокси-4-нитрофениламино)метил]-3-метил-3-этилпирролидин-2,5-дион (14).** Выход 2.6 г (56%), т.пл. 190-193°C.  $R_f$  0.81. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3430 ( $\text{NH}$ ), 3267 ( $\text{OH}$ ), 1764 и 1683 ( $\text{CO}_{\text{фт.}}$ ); 1536 и 1457 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\text{ц}$ : 0.74 т (3H,  $J = 7.4$ ,



$\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.22 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43-1.69 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.42 д (1H, J = 18.2,  $\text{CH}_2$ ), 2.55 д (1H, J = 18.2,  $\text{CH}_2$ ), 4.96 д (2H, J = 7.4,  $\text{NCH}_2$ ), 6.11 т (1H, J = 7.4, NH), 6.85 д (1H, J = 8.9,  $\text{C}_6\text{H}_3$ -6), 7.52 д (1H, J = 2.5,  $\text{C}_6\text{H}_3$ -3), 7.64 дд (1H, J = 8.9, 2.5,  $\text{C}_6\text{H}_3$ -5), 10.18 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{с}}$ , м.д.: 7.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 43.3 ( $\text{CCH}_3$ ), 46.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 107.9 (CH), 108.1 (CH), 116.6 (CH), 137.9, 140.5, 143.4, 174.8 (CO), 181.4 (CO). Найдено, %: C 54.66; H 5.64; N 13.73.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 54.72; H 5.58; N 13.67.

**5-ՕՔՍՈՊՐՈԼԻՆ-2-ԿԱՐԲՈՆԱԹՔԻ ԵՎ ՑԻԿԼԻԿ ԻՄԻԴԱԿՆԵՐԻ  
N-ԱՄԻՆՈՄԵԹԻԼ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻԼԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ  
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Հ. Գ. ԱՂԱԲԱԲՅԱՆ, Ն. Զ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ս. Ս. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Ն. Հ. ՊԱՀՈՒՏՅԱՆ,  
Կ. Հ. ՆԱՎՈՅԱՆ, Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ**

Միներգվել են 5-օքսոպիրոլիդին-2-կարբոնաթթվի, ֆտալիմիդի և էտո-սուքսիմիդի համապատասխան N-ամինոմեթիլ ածանցյալները: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը: Միացությունների մեծ մասն ունեն թույլ կամ միջին ակտիվություն, իսկ 1-{[4-(դիէթիլամինոէթերոքսիկարբոնիլ)ֆենիլամինո]մեթիլ}-5-օքսոպիրոլիդին-2-կարբոնաթթուն, 2-{[2-հիդրօքսի-1-հիդրօքսիմեթիլ-2-(4-նիտրոֆենիլ)էթիլ-ամինո]մեթիլ}իզոինոլ-1,3-դիոնը և 1-[(2-հիդրօքսի-4-նիտրոֆենիլամինո)-մեթիլ]-3-մեթիլ-3-էթիլպիրոլիդին-2,5-դիոնը օժտված են բարձր հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ, համապատասխանաբար՝ 56, 72 և 61 %:

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF  
N-AMINOMETHYLDERIVATIVES OF 5-OXOPYRROLIDINE-  
2-CARBOXYLIC ACID AND CYCLIC IMIDES**

**A. G. AGABABYAN, N. Z. HAKOBYAN, S. S. HOVAKIMYAN, N. H. PAHUTYAN,  
K. H. NAVOYAN, H. A. PANOSYAN and G. A. GEVORGYAN**

The Scientific Technological Centre  
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia  
E-mail: hasagababyan@gmail.com

By the interaction of 5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid, phthalimide or etho-suximide with formaldehyde and various secondary and cyclic amines, as well as primary aromatic amines the corresponding N-aminomethyl derivatives were synthesized. The antioxidant activity of the synthesized compounds was studied. According to the results obtained, most of the derivatives of 2-pyrrolidone-5-carboxylic acid and phthalimide are characterized by weak or moderate activity (16-42%). 1-[(4-(diethylaminoethoxy-carbonyl)phenylamino)methyl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid, 2-{[2-

hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(4-nitrophenyl)ethylamino)methyl}isoindole-1,3-dione and 1-[(2-hydroxy-4-nitrophenylamino)methyl]-3-methyl-3-ethylpyrrolidine-2,5-dione turned out to be strong antioxidants – percentage of difference from control is equal to 56, 72 and 61%, respectively.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kumar A., Bachhawat A.K. // Curr. Sci., 2012, 102, 2, p. 288.
- [2] Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С., Дубовцева Е.Ю. // Изв. Росс. Гос. педагогического ун-та им. А.И. Герцена, т. 4, № 8, 2004, с. 160.
- [3] Liss D.B., Paden M.S., Schwarz E.S., Mullins M.E. // Clin. Toxicol., 2013, 51, pp. 817.
- [4] Stefaniucci A., Novellino E., Costante R., Mollica A. // Heterocycles, 2014, v. 89, № 8, p. 801.
- [5] Громова О.А., Торишин И.Ю., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Рудаков К.В. // Журнал неврологии и психиатрии, 2016, 12, с. 96.
- [6] Берестовицкая В.М., Тюренков И.Н., Остроглядов Е.С., Васильева О.С. // II Междисциплинарный Симпозиум по Мед. Орг. и Биол. Химии., МОБИ-Хим, 2015, с. 33.
- [7] Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Понукалина Е.Ф., Афанасьева Г.А., Бизенкова М.Н., Барсуков В.Ю., Морозова О.Л., ПолUTOва Н.В., Жевак Т.Н. // Фундаментальные исследования. Медицинские науки, 2009, № 5, с. 122.
- [8] Халатян М.М., Овакимян С.С., Мелконян А.Г., Топузян В.О. // Доклады НАН РА, 2019, т. 119, № 2, с. 157.
- [9] Lowry D.H., Razenbough N.J., Farr A.L., Rohdall R.J. // J.Biol.Chem., 1980, v. 193, p. 265.
- [10] Hardegger E., Ott H. // Helv.Chim.Acta, 1955, 36, p. 312.
- [11] Sircar S.S.G. // J.Chem.Soc., 1927, p. 1252.
- [12] Winstead M.B., Heine H. // J.Am.Chem.Soc., 1955, v. 77, № 7, p. 1913.
- [13] Heine H., Winstead M.B., Blair R.P. // J.Am.Chem.Soc., 1956, v. 78, № 3, p. 672.