

**СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
2-АРИЛ-5-ОКСОПИРРОЛИДИНА**

**С. П. ГАСПАРЯН, М. В. АЛЕКСАНИЯН, Г. К. АРУТЮНЯН,
Р. В. ПАРОНИКЯН и Г. М. СТЕПАНЯН**

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

Поступило 31 X 2017

Осуществлен синтез N-замещенных 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновых кислот и 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрилов внутримолекулярной циклизацией в условиях межфазного катализа специально полученных производных фенилглицина. Конденсацией N,N-диметил-4-((4-толилимино)метил)анилина с янтарным ангидридом синтезирована 2-(4-(диметиламино)фенил)-5-оксо-1-(4-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота. Согласно результатам биологических исследований, некоторые из синтезированных нами соединений обладают умеренными антибактериальными свойствами.

Библ. ссылок 20.

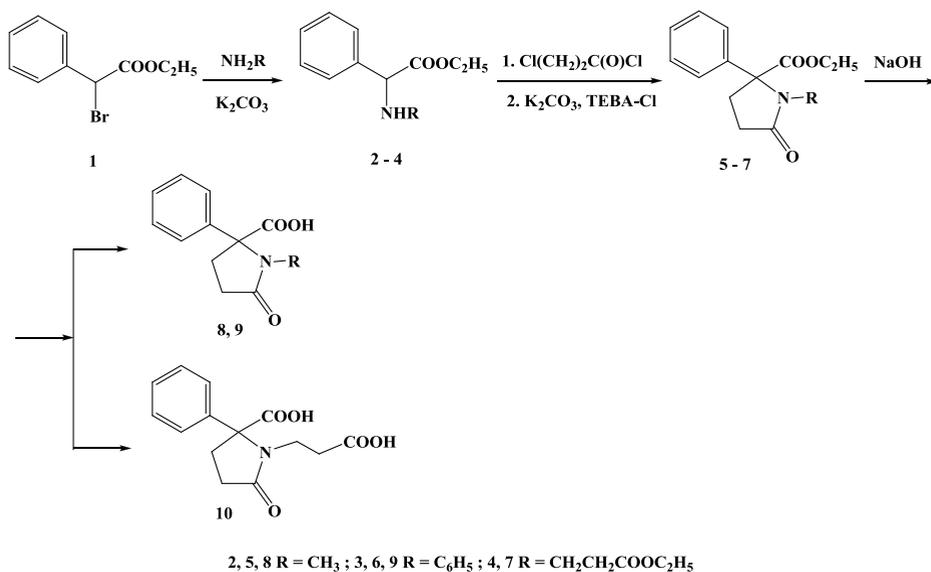
Природные и синтетические моноциклические γ -лактамы обладают широким спектром биологического действия. Согласно литературным данным, в зависимости от характера заместителей пирролидинового кольца они проявляют различную биологическую, в частности, анальгетическую [1,2], адrenoлитическую [3], противоопухолевую [4,5] и противотуберкулезную активность [6]. Имеются также сообщения, посвященные исследованию *in vitro* ингибирующей активности замещенных пирролидинов по отношению к дипептидилпептидазе IV (DPP-IV) [7,8] и пролилолигопептидазе (POP) [9]. Ряд аналогов последних является анти-ВИЧ-1 агентами [10], а некоторые проявляют ингибирующие свойства по отношению к вирусу гепатита С [11].

В настоящей работе осуществлен синтез производных 5-оксо-2-фенилпирролидина по ранее предложенному нами методу [12], согласно которому, соответствующие производные фенилглицина подвергаются

внутримолекулярной циклизации в условиях межфазного катализа (МФК). Представлены также результаты исследований антибактериальной активности синтезированных нами 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновых кислот и 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрилов. В литературе опубликовано лишь несколько работ, в которых реакции внутримолекулярной циклизации проводились в присутствии различных оснований, в частности, 10% спиртового раствора едкого кали [13], триэтиламина [14], алкоголята или гидрида натрия [15,16].

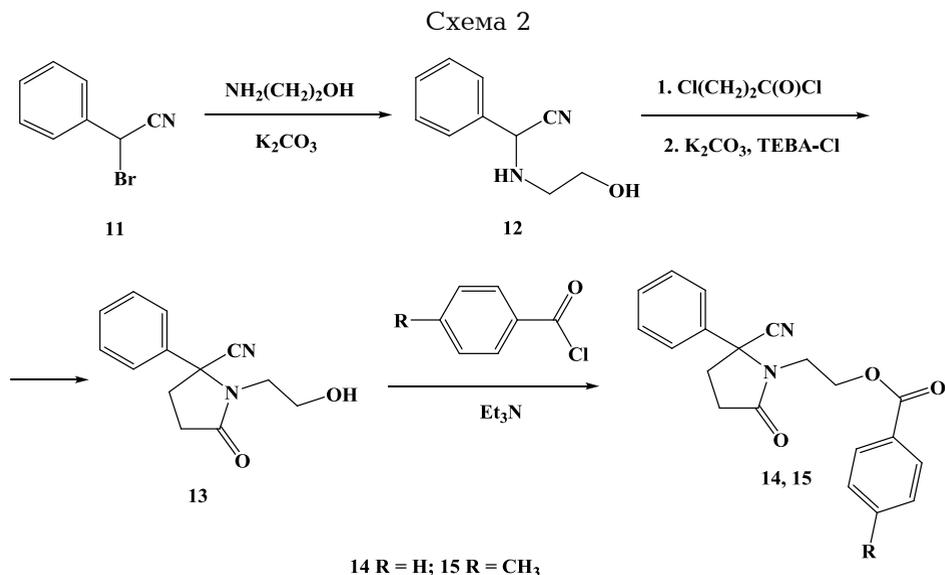
В первую очередь нами было осуществлено взаимодействие этилового эфира α -бромфенилуксусной кислоты с метиламином, анилином и этиловым эфиром β -аланина. Далее полученные соединения **2-4** после ацилирования хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты подвергнуты внутримолекулярной циклизации в условиях МФК в ацетонитриле в присутствии карбоната калия и межфазного катализатора – хлорида триэтилбензиламмония (ТЕВА-Cl). Полученные с высокими выходами этиловые эфиры N-замещенных 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновых кислот **5-7** подвергнуты далее гидролизу гидроксидом натрия в метаноле, приводящему к соответствующим карбоновым кислотам **8-10** (схема 1).

Схема 1

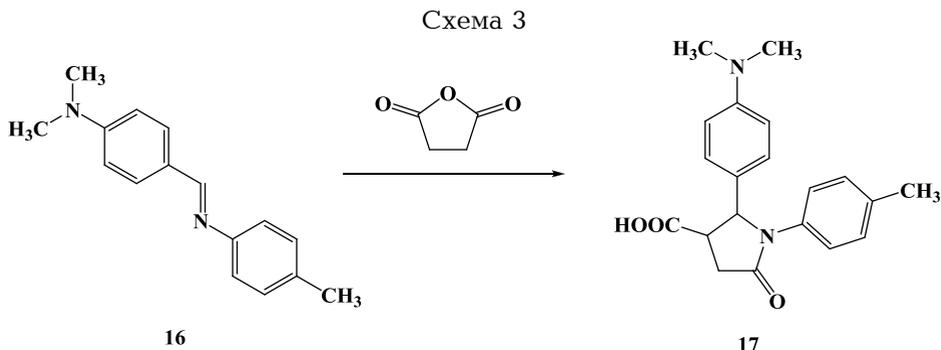


Соединение **6** ранее было синтезировано Катерджи взаимодействием этилового эфира 2-фенил-2-(фениламино)уксусной (**3**) и бромпропионовой кислот в присутствии PCl₃ и последующей внутримолекулярной циклизацией полученного продукта в присутствии 10% спиртового раствора KOH [13].

Аналогичным образом взаимодействием α -бромфенилацетонитрила с 2-аминоэтанолом был синтезирован продукт нуклеофильного замещения **12**. Далее действием хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией межфазным катализатором ТЕВА-С1 был выделен 1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (**13**). Ацилирование полученного соединения **13** как бензоил-, так и толуилхлоридами в присутствии триэтиламина привело к 2-(5-оксо-2-фенил-2-цианпирролидин-1-ил)этилбензоату (**14**) и 2-(5-оксо-2-фенил-2-цианпирролидин-1-ил)этил-4-метилбензоату (**15**) по схеме 2.



Другое же производное 2-фенилпролина (2-(4-(диметиламино)фенил)-5-оксо-1-(4-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**17**)), было получено по методу Костанолы [17], согласно которому, заранее синтезированное из 4-диметиламинобензальдегида и 4-толуидина соединение **16** вовлечено в реакцию с янтарным ангидридом (схема 3).



Антибактериальная активность синтезированных производных 5-оксо-2-фенилпирролидина **8-10,13-15,17** исследована по методу "диффузии

в агаре" [18] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использованы музейные штаммы – грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella Flexneri* 6858, *Echerichia Coli* 055). Растворы испытуемых соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. На чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов наносили растворы соединений в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использован лекарственный препарат фуразолидон [19].

Согласно проведенным исследованиям, все изученные вещества обладают антибактериальной активностью. 2-Фенилпирролидин-2-карбоновые кислоты **9** и **10** проявляют умеренную активность, подавляя рост всех использованных штаммов в зоне диаметром 17-18 мм, а 1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (**13**) и его ацилированные производные **14,15** обладают слабым антибактериальным действием (d = 10-13 мм), по активности значительно уступая контрольному препарату фуразолидону (d = 24-25 мм).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR", спектры ЯМР ^1H , ^{13}C растворов веществ в ацетон- d_6 , ДМСО- d_6 и ДМСО- d_6/CCl_4 , 1:3 – на приборе Varian "Mercury-300VX" при 303К с частотой 300.078 и 75.46 МГц, соответственно. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно внутреннего ТМС для растворов ДМСО- d_6/CCl_4 1/3. Ход реакций и чистоту веществ контролировали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV-254" в системах элюентов ацетон – гексан, 1:2 (А), ацетон – гексан, 1:1 (Б), ацетон – гексан, 2:1 (В), ацетон – нонан, 2:1 (Г), ацетон – петролейный эфир, 1:1 (Д), ацетон – нонан, 1:1 (Е), проявление – парами йода.

Общая методика получения этиловых эфиров 2-4. К смеси 2.4 г (0.01 моля) этилового эфира 2-бром-2-фенилуксусной кислоты, 2.8 г (0.02 моля) сухого K_2CO_3 в 20 мл хлороформа при 40-45°C добавляют 0.01 моля метиламина, анилина или этилового эфира β -аланина и при той же температуре перемешивание продолжают 2 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат промывают водой, сушат хлоридом кальция, отгоняют хлороформ.

Этиловый эфир 2-(метиламино)-2-фенилуксусной кислоты (2). Вязкая, некристаллизующаяся жидкость, выход 52%, R_f 0.50 (А). Спектр ЯМР ^1H ,

δ , м.д., Γ ц: 1.20 к (3H, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.30 с (3H, NCH_3); 2.50 с (1H, NH); 4.10 к (2H, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.25 с (1H, CH); 7.20-7.40 м (5H, C_6H_5).

Этиловый эфир 2-фенил-2-(фениламино)уксусной кислоты (3), выход 98%, т.пл. 81-82°C, что соответствует литературным данным [20].

Этиловый эфир 3-(2-этокси-2-оксо-1-фенилэтиламино)пропановой кислоты (4). Вязкая жидкость, которая переведена в гидрохлорид, выход 69%, т.пл. 199-200°C (гидрохлорид), R_f 0.42 (A). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ ц: 1.23 т (3H, $J = 7.1$, CH_3); 1.24 т (3H, $J = 7.1$, CH_3); 2.80-3.10 м (4H, 2CH_2); 4.08 к (2H, $J = 7.1$, OCH_2); 4.13-4.33 м (2H, OCH_2); 5.17 с (1H, CH); 7.36-7.48 м (3H) и 7.56-7.63 м (2H, C_6H_5); 10.02 ш.с (1H) и 11.21 ш.с (1H, NH и HCl). Найдено, %: C 57.21; H 7.33; N 4.14. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 57.05; H 7.02; N 4.44.

Общая методика получения этиловых эфиров 2-фенил-5-оксо-пирролидин-2-карбоновых кислот 5-7. К смеси 0.01 моля соответствующего соединения **2-4**, 1.05 г (0.01 моля) триэтиламина в 30 мл ацетона при 0-5°C прикапывают 1.3 г (0.01 моля) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты и перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Ацетон отгоняют, к остатку прибавляют 100 мл эфира, промывают разбавленным раствором HCl, водой, сушат над Na_2SO_4 . Растворитель удаляют, к остатку добавляют 4.0 г (0.03 моля) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (5 ммоль) ТЕВА-Cl в 20 мл ацетонитрила, перемешивают при 40-45°C 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой, сушат хлоридом кальция и отгоняют.

Этиловый эфир 1-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5). Вязкая, некристаллизующаяся жидкость, выход 85%, R_f 0.47 (B). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ ц: 1.35 т (3H, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.80 с (3H, NCH_3); 2.20-3.00 м (4H, CH_2CH_2); 4.30 к (2H, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 7.10-7.50 м (5H, C_6H_5).

Этиловый эфир 1,2-дифенил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (6) получен с выходом 95%, вязкая, некристаллизующаяся жидкость [13].

Этиловый эфир 5-оксо-1-(3-оксопропил-3-этокси)-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (7). Вязкая и некристаллизующаяся жидкость, выход 68%, R_f 0.37 (B). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ ц: 1.20 и 1.35 тт (6H, $J = 7.0$, 2CH_3); 2.30-2.90 м (6H, 3- CH_2 , 4- CH_2 и CH_2COO); 3.40-3.60 м (2H, CH_2N); 4.05 и 4.25 кк (4H, $J = 7.0$, $2\times\text{COOCH}_2$); 7.10-7.50 м (5H, C_6H_5).

Общая методика получения 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновых кислот 8-10. Смесь 0.01 моля соответствующего соединения **5** или **6**, 0.4 г (0.01 моля) NaOH в 30 мл метанола кипятят 4 ч (в случае соединения **7** используют 0.8 г (0.02 моля) NaOH в 50 мл метанола). Метанол отгоняют, остаток растворяют в 20 мл воды, раствор промывают эфиром, подкисляют 0.1 N HCl, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола.

1-Метил 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновая кислота (8). Выход 72%, т.пл. 127-128°C, R_f 0.41 (В). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.90 с (3H, CH_3); 2.10-3.20 м (4H, 3- CH_2 , 4- CH_2); 7.40 с (5H, C_6H_5); 11.50 с (1H, COOH). Найдено, %: С 65.90; Н 6.20; N 6.05. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.74; Н 5.98; N 6.39.

1,2-Дифенилпирролидин-5-оксо-2-карбоновая кислота (9). Выход 55%, т.пл. 248-250°C, что соответствует литературным данным [15].

1-(2-Карбоксиэтил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновая кислота (10). Выход 55%, т.пл. 215-217°C, R_f 0.34 (В). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.19-2.38 м (4H), 2.41-2.52 м (1H), 2.74-2.83 м (1H) и 3.18-3.34 м (2H, $4\times\text{CH}_2$); 7.27-7.42 м (5H, C_6H_5); 12.20 ш.с (2H, $2\times\text{COOH}$). Найдено, %: С 60.39; Н 5.80; N 5.23. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 60.64; Н 5.45; N 5.05.

2-(2-Гидроксиэтиламино)-2-фенилацетонитрил (12). Получают аналогично общей методике синтеза соединений **2-4** из смеси 1.95 г (0.01 моля) 2-бром-2-фенилацетонитрила, 0.6 г (0.01 моля) 2-аминоэтанола и 2.8 г (0.02 моля) сухого K_2CO_3 в 20 мл хлороформа. Вязкая жидкость, выход 85%, т.пл. 115-117°C (оксалат), R_f 0.56 (Г). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.66-2.78 м (2H, NCH_2); 3.54 т (2H, $J = 5.3$, CH_2O); 4.97 с (1H, CH); 7.29-7.41 м (3H) и 7.49-7.55 м (2H, C_6H_5); 8.03 ш.с (4H, OH , NH , $(\text{COOH})_2$). Найдено, %: С 54.39; Н 5.15; N 10.65. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}\cdot(\text{COOH})_2$. Вычислено, %: С 54.13; Н 5.30; N 10.52.

1-(2-Гидроксиэтил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (13). К раствору 3.17 г (0.018 моля) соединения **12** в 30 мл 1,2-дихлорэтана при 20-22°C параллельно из двух капельных воронок прикапывают 2.6 г (0.02 моля) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты и 0.72 г (0.018 моля) NaOH в 5 мл воды, и при той же температуре перемешивание продолжают 4 ч. Органический слой отделяют, промывают разб. HCl , водой, сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, остаток растворяют в 20 мл ацетонитрила, добавляют 4.0 г (0.03 моля) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (5 ммоль) ТЕВА-Cl и перемешивают при 40-45°C 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой, сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из CCl_4 . Выход 69%, т.пл. 108-110°C, R_f 0.36 (А). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1688 ($\text{C}=\text{O}$); 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 3442 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.36-2.46 м (1H), 2.53-2.67 м (2H) и 2.81 ддд (1H, $J = 13.1$, $J = 8.1$, $J = 5.2$, $2\times\text{CH}_2$); 2.90-3.00 м (1H) и 3.26-3.47 м (3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.33 уш.т (1H, OH); 7.40-7.55 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.3 (CH_2); 35.9 (CH_2); 43.7 (NCH_2); 57.3 (OCH_2); 64.8 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$); 118.6 (CN); 125.3 ($2\times\text{CH Ph}$); 128.7 ($2\times\text{CH Ph}$); 128.9 (CH Ph); 136.5 (C Ph); 173.5 (CO). Найдено, %: С 68.09; Н 5.87; N 12.23. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.81; Н 6.13; N 12.17.

Общая методика получения N-замещенных 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрилов (14,15). К смеси 2.30 г (0.01 моля) соединения **13** и 1.05 г

(0.01 моля) триэтиламина в 30 мл 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре прикапывают 0.01 моля бензоил- или толуилхлорида и перемешивают 2 ч. Органический слой отделяют, промывают разб. раствором Na_2CO_3 , водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из этанола.

2-(2-Циано-5-оксо-2-фенилпирролидин-1-ил)этилбензоат (14). Выход 80%, т.пл. 84-85°C, R_f 0.40 (Д). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1712 (C=O); 2237 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.41-2.51 м (1H), 2.55-2.73 м (2H) и 2.81-2.89 м (1H, 2CH₂); 3.30 дт (1H, $J = 14.6$, $J = 5.7$) и 3.71 дд (1H, $J = 14.6$, $J = 6.6$, $J = 5.7$, NCH₂); 4.21-4.33 м (2H, OCH₂); 7.38-7.47 м (5H), 7.52-7.59 м (3H) и 7.91-7.95 м (2H, 2×C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.2 (CH₂); 36.0 (CH₂); 39.9 (NCH₂); 60.5 (OCH₂); 64.6 (C≡N); 118.4 (CN); 125.3 (2×CH Ph); 127.7 (2×CH Ph); 128.9 (2×CH Ph); 129.0 (CH Ph); 129.1 (2×CH Ph); 129.4; 132.3 (CH Ph); 135.9; 164.7 (CO); 173.6 (CO). Найдено, %: C 71.54; H 5.80; N 8.17. C₂₀H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 71.84; H 5.43; N 8.38.

2-(5-Оксо-2-фенил-2-цианпирролидин-1-ил)этил 4-метилбензоат (15). Выход 76%, т.пл. 130-134°C, R_f 0.56 (Г). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1609 (аром.); 1708 (C=O); 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.38-2.48 м (1H), 2.54-2.71 м (2H) и 2.80-2.88 м (1H, 2CH₂); 2.42 с (3H, CH₃); 3.27 дт (1H, $J = 14.6$, $J = 5.8$) и 3.69 дт (1H, $J = 14.6$, $J = 6.2$, NCH₂); 4.24 дд (2H, $J = 6.2$, $J = 5.8$, OCH₂); 7.20-7.25 м (2H) и 7.78-7.83 м (2H, C₆H₄); 7.38-7.48 м (3H) и 7.50-7.55 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0 (CH₃); 28.3 (CH₂); 36.0 (CH₂); 39.9 (NCH₂); 60.3 (OCH₂); 64.6 (C≡N); 118.4 (CN); 125.3 (2×CH Ph); 126.7; 128.4 (2×CH Ph); 128.9 (2×CH Ph); 129.0 (CH Ph); 129.2 (2×CH Ph); 135.9; 142.6; 164.7; 173.6. Найдено, %: C 72.32; H 5.51; N 8.23. C₂₁H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: C 72.40; H 5.79; N 8.04.

N,N-Диметил-4-((4-толилимину)метил)анилин (16). Смесь 1.49 г (0.01 моля) 4-(диметиламино)бензальдегида и 1.07 г (0.01 моля) 4-толуидина в 20 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 4 ч. По охлаждении образовавшийся осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Выход 66%, т.пл. 118-120°C, R_f 0.65 (Е). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.35 с (3H, CH₃); 3.07 с (6H, N(CH₃)₂); 6.68-6.73 м (2H), 6.98-7.03 м (2H), 7.08-7.13 м (2H) и 7.65-7.70 м (2H, Ar); 8.27 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 80.45; H 7.73; N 11.54. C₁₆H₁₈N₂. Вычислено, %: C 80.63; H 7.61; N 11.75.

2-(4-(Диметиламино)фенил)-5-оксо-1-(4-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота (17). Смесь 2.38 г (0.01 моля) соединения **16** и 1.0 г (0.01 моля) янтарного ангидрида в 20 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником 36 ч. По охлаждении образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из бензола. Выход 26%, т.пл. 193°C, R_f 0.47 (Е). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1601 (аром.); 1634 (аром.); 1718 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.25 с (3H, CH₃); 2.71 дд (1H, $J = 16.5$, $J = 5.6$, CH₂ (а)) и 2.80 дд (1H, $J = 16.5$, $J = 9.1$, CH₂ (б)); 2.90 с (6H, N(CH₃)₂); 2.93 ддд (1H, $J = 9.1$, $J = 5.6$, $J = 4.4$, NCH₂); 5.34 д (1H,

$J = 4.4$, NCH); 6.56-6.61 м (2H), 6.97-7.01 м (2H), 7.02-7.07 м (2H) и 7.22-7.27 м (2H, Ar); 12.49 ш. (1H, COOH). Найдено, %: С 71.15; Н 6.33; N 8.41. $C_{20}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 70.99; Н 6.55; N 8.28.

2-ԱՐԻԼ-5-ՕՔՍՈՊԻՐՐՈԼԻՂԻՆԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱԲԱԿՏԵՐԻԱԿԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Մ. Վ. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ, Գ. Կ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Իրականացվել է *N*-ստեղակալված 2-ֆենիլ-5-օքսոպիրրոլիդին-2-կարբոնաթթուների և 2-ֆենիլ-5-օքսոպիրրոլիդին-2-կարբոնիտրիլների սինթեզ, որը կայանում է ֆենիլգլիցինի համապատասխան ածանցյալների ստացման և միջֆազային կատալիզի պայմաններում ներմոլեկուլային ցիկլիզացիայի մեջ: *N,N*-Դիմեթիլ-4-((4-տոլիլիմինո)մեթիլ)անիլինի և սաթթվաթթվի անհիդրիդի կոնդենսացիայի արդյունքում սինթեզվել է 2-(4-(դիմեթիլամինո)ֆենիլ)-5-օքսո-1-(4-տոլիլ)պիրրոլիդին-3-կարբոնաթթու: Կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել են զգալի հակաբակտերիալ հատկությունները օժտված միացություններ:

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 2-ARYL-5-OXO-PYRROLIDINE DERIVATIVES

S. P. GASPARYAN, M. V. ALEKSANYAN, G. K. HARUTYUNYAN,
R. V. PARONIKYAN and H. M. STEPANYAN

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

Synthesis of *N*-substituted 2-phenyl-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acids and 2-phenyl-5-oxopyrrolidine-2-carbonitriles was carried out. The synthesis consisted of the preparation of corresponding phenylglycine derivatives and intramolecular cyclization under phase-transfer catalytic conditions. 2-(4-(Dimethylamino)phenyl)-5-oxo-1-(4-tolyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid was synthesized by the condensation of *N,N*-dimethyl-4-((4-tolylimino)methyl)aniline with succinic anhydride. As a result of biological studies, compounds with moderate antibacterial properties have been identified.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Wu Y.-H., Lobeck W.G., Feldkamp R.F. // J. Med. Chem., 1962, v.5, №4, p.762.
- [2] Bowman R.E., Collier H.O.J., Lockhart I. M., Schneider C., Webb N.E., Wright M. // J. Med. Chem., 1973, v.16, №10, p.1181.
- [3] Schipper E., Boehme W.R., Graeme M.L., Siegmund E., Chinery E. // J. Med. Pharm. Chem., 1961, v.4, №1, p.79.
- [4] Xun Li, Yalin Li, Wenfang Xu. // Bioorg. Med. Chem., 2006, v.14, №50, p.1287.
- [5] Oh S., Moon H.-I., Son I.-H., Jung J.-Ch. // Molecules, 2007, v.12, №5, p.1125.
- [6] Xin He, Alian A., Stroud R., Ortiz de Montellano P.R. // J. Med. Chem., 2006, v.49, №21, p.6308.

- [7] *Fukushima H., Hiratate A., Takahashi M., Mikami A., Saito-Hori M., Munetomo E., Kitano K., Chonan S., Saito H., Suzuki A., Takaoka Y., Yamamoto K.* // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, v.16, №7, p.4093.
- [8] *Miyamoto Y., Banno Y., Yamashita T., Fujimoto T., Oi S., Moritoh Y., Asakawa T., Kataoka O., Takeuchi K., Suzuki N., Ikedo K., Kosaka T., Tsubotani Sh., Tani A., Funami M., Amano M., Yamamoto Y., Aertgeerts K., Yano J., Maezaki H.* // *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, v.19, №1, p.172.
- [9] *Kanai K., Aranyi P., Bocskei Z., Ferenczy G., Harmat V., Simon K., Batori S., Naray-Szabo G., Hermecz I.* // *J. Med. Chem.*, 2008, v.51, №23, p.7514.
- [10] *Imamura Sh., Ishihara Y., Hattori T., Kurasawa O., Matsushita Y., Sugihara Y., Kanzaki N., Iizawa Y., Baba M., Hashiguchi Sh.* // *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, v.52, №1, p.63.
- [11] *Gopalsamy A., Chopra R., Lim K., Ciszewski G., Shi M., Curran K.J., Sukits S.F., Svenson K., Bard J., Ellingboe J.W., Agarwal A., Krishnamurthy G., Howe A.Y.M., Orłowski M., Feld B., O'Connell J., Mansour T.S.* // *J. Med. Chem.*, 2006, v.49, №11, p.3052.
- [12] *Мартыросян А.О., Гаспарян С.П., Оганесян В.Е., Мнджоян Ш.Л., Алексанян М.В., Никущенко М.Н., Бабаян Г.Ш.* // *ХГС*, 2000, №36, т.4, с. 488.
- [13] *Chatterjee B.G., Venkateswara R.V., Roy S.K., Chawla H.P.S.* // *Tetrahedron*, 1967, v.23, №1, p. 493.
- [14] *Chatterjee B.G., Nyss N.L.* // *Z. Naturforsch.*, 1970, 25b, p.665.
- [15] *Martin T.A., Comer W.T., Combs C.M., Corrigan J.R.* // *J. Org. Chem.*, 1970, v.35, №11, p. 3814.
- [16] *Anderson D.W., Campbell M.M., Malik M.* // *Tetrahedron Lett.*, 1990, v.31, №12, p. 1755.
- [17] *Castagnoli N.J.* // *J. Org. Chem.*, 1969, v.34, №10, p.3187.
- [18] *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н.Миронова и др. М., Медицина, 2012, с. 509.*
- [19] *Маиковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.*
- [20] *Chatterjee B.G., Rao V.V., Mazumdar B.N.G.* // *J. Org. Chem.*, 1965, v.30, №12, p. 4101.