

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИНСТИТУТ ТОНКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ГАСПАРЯН СААК ПАРУЙРОВИЧ

**ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ И
ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 2-АРИЛ- И
2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНОВ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора химических наук по специальности

02.00.10 – «Биоорганическая химия»

ЕРЕВАН – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АРИЛ- И 2-ПИРИМИДИНИЛ-ПИРРОЛИДИНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	8
1.1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АРИЛ-5-ОКСОПИРРОЛИДИНОВ	10
1.2. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АРИЛПИРРОЛИДИНОВ	24
1.2.1. Синтез и свойства 2-арилпирролидинов, полученных реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения	55
1.3. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-ПИРИМИДИНИЛ-ПИРРОЛИДИНОВ – С-АЗАНУКЛЕОЗИДОВ.....	70
1.4. ВИЧ ИНФЕКЦИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ АНТИ-ВИЧ ПРЕПАРАТОВ.....	76
ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ И ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 2-АРИЛ- И 2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	80
2.1. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛ-ПИРРОЛИДИНОВ.....	81
2.1.1. Разработка новых методов синтеза производных 2-фенилпролина	81
2.1.2. Синтез фенилзамещенных аналогов пирролобензодиазепина.....	85
2.1.3. Синтез различных функционализированных 2-фенилпролинов	88
2.1.3.1. Синтез N-замещенных 2-фенилпирролидинов.....	88
2.1.3.2. Синтез 2-арилпирролидинкарбонитрилов на основе реакции Штреккера	89
2.1.3.3. Синтез 2-арил-4-хлорзамещенных пирролидинов.....	93
2.1.3.4. Синтез карбоксамидов 2-арилпирролидинов.....	100
2.1.3.5. Синтез аминотетильных производных 2-арилпирролидинов	103
2.2. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНОВ	107
2.2.1. Синтез индолил- и фурилпроизводных пирролидина.....	107

2.2.2. Синтез пиримидинилпроизводных пирролидина	110
2.3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛ- И 2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНОВ.....	123
2.3.1. Антибактериальная активность синтезированных соединений.....	124
2.3.2. Противоопухолевая активность синтезированных соединений	129
2.3.3. Противовирусная (анти-ВИЧ-1) активность синтезированных соединений	131
2.3.3.1. Анти-ВИЧ исследования синтезированных соединений <i>in vitro</i>	132
2.3.3.2. Исследования синтезированных соединений методом докинга	137
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	144
ВЫВОДЫ.....	196
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	199
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	224

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. К настоящему времени наука добилась значительных успехов в борьбе со многими, в том числе и с когда-то считавшимися неизлечимыми особо опасными инфекционными болезнями как чума, оспа, проказа и др. Но, несмотря на бурное развитие органического синтеза, эра передаваемых (заразных) болезней далеко не завершена. В последнее время наблюдается рост заболеваемости как уже известными (туберкулез, малярия, синдром приобретенного иммунодефицита), так и различными респираторными инфекционными заболеваниями, в связи с чем исследования в области биоорганической и фармацевтической химии должны быть нацелены на борьбу с периодически возникающими патогенными микроорганизмами и вызываемыми ими инфекционными болезнями.

Современная химиотерапия располагает большим арсеналом лекарственных препаратов совершенно различного строения, такими как пептидные антибиотики, аналоги оснований нуклеиновых кислот, витаминов и др. Вместе с тем, многие используемые препараты токсичны, недостаточно избирательны, подвержены инаktivации в организме и проявляют побочные эффекты.

Важная роль аминокислот в процессах жизнедеятельности с давних пор стимулировала исследования по проведению поиска лекарственных средств как среди природных аминокислот, так и их синтетических аналогов. Известны различные природные и синтетические моноциклические γ -лактамы, обладающие широким спектром биологического действия. В зависимости от характера заместителей в кольце, различные производные пирролидина проявляют высокую биологическую, в частности, анальгетическую, адренолитическую, противоопухолевую и противотуберкулезную активности. Имеются сообщения об ингибирующей активности замещенных пирролидинов по отношению к дипептидилпептидазе и пролилполигопептидазе. Ряд аналогов являются анти-ВИЧ агентами, некоторые проявляют ингибирующие свойства к вирусу гепатита С, а также применяются для коррекции сахарного диабета и ожирения.

Таким образом, замещенные пирролидины и его производные являются широко распространенными структурными фрагментами многих природных и модифицированных биологически активных молекул. Следовательно, поиск высокоэффективных препаратов в ряду этого класса гетероциклов является весьма актуальным и перспективным.

Настоящая диссертационная работа является продолжением систематических научных исследований проводимых в “Лаборатории синтеза антибиотиков” Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна (ИТОХ) Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной Академии Наук Республики Армения (НТЦ ОФХ НАН РА). Она посвящена разработке новых доступных методов синтеза 2-арил-, 2-гетерилпирролидинов и изучению связи между химической структурой и биологической активностью.

Цель работы. Изыскание новых биологически активных соединений в ряду 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов, а именно:

- разработка новых доступных методов синтеза 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов и их новых производных, содержащих различные фармакофорные группы, исследование методов модификации пирролидинового кольца;
- исследование структурных и конформационных особенностей новых соединений;
- изучение связи между химической структурой и биологической активностью в ряду исследованных соединений и выявление структурных фрагментов, ответственных за проявляемую ту или иную активность;
- обобщение результатов проведенных исследований, разработка и введение в практику принципиально новых синтетических подходов по получению ряда биологически активных гетероциклических соединений.

Научная новизна. Разработаны новые методы синтеза производных 2-арил-, 2-гетерилпирролидинов и 2-арилазетидинкарбонитрилов, основанные на получении функционализированных производных 2-арил(гетерил)глицина с их последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях межфазного катализа.

Конденсацией замещенных индолов и 6-аминопиримидинов с пирролидиноном или метиловым эфиром пироглутаминовой кислоты в присутствии трёххлористого фосфора, впервые синтезированы 3-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1*H*-индолы и замещенные по пиримидиновому и пирролидиновому кольцам пирролидинилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы.

Разработан принципиально новый метод синтеза ранее недоступных 5,6-замещенных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов взаимодействием производных 6-аминопиримидинов с различными 5-гидроксипирролидин-2-онами.

Разработаны оптимальные условия селективного восстановления нитрильной и сложноэфирной групп до аминометильной и оксиметильной, соответственно, боргидридом натрия в каталитических системах: металлокомплексы CoCl_2 или CuCl_2 – хлорид триэтилбензиламмония; мезо-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфиринаы кобальта или меди; CoCl_2 – полиэтиленгликоль (ПЭГ), позволившие уменьшить количество используемого восстановителя.

Впервые осуществлен синтез ранее неизвестных 4-хлорпроизводных 2-арилпирролидинов на основе двух альтернативных стратегий, включающих введение атома хлора в состав одного из реагентов или путем прямого хлорирования.

Рентгеноструктурными исследованиями установлено, что в кристаллической структуре этилового эфира 1-бензоил-2-фенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты присутствуют четыре возможные стереоизомеры – (2*R*,4*R*), (2*R*,4*S*), (2*S*,4*R*), (2*S*,4*S*), а 2-арил-4-хлорпирролидинкарбонитрилы – рацемические смеси лишь двух стереоизомеров – (2*R*,4*S*) и (2*S*,4*R*).

Обнаружено, что при проведении реакции 6-амино-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона с хлорангидридами замещенных бензойных кислот и хлористым тионилом происходит двойное включение бензоильного фрагмента, то есть ацилирование енамина сопровождается конденсацией, причем эти процессы протекают одновременно. Аналогичная реакция с хлористым тионилом приводит к образованию 2,4-диметил-9,10-дигидро-2H-пиримидо[5,4-d]пирроло[1,2-b][1,2,6]тиадиазин-1,3(4H,8H)-дион-6-оксида. В результате осуществленных превращений получены две новые гетероциклические системы – пиримидо[5,4-e]-пирроло[1,2-c]пиримидина и пиримидо[5,4-d]пирроло[1,2-b][1,2,6]тиадиазина.

Практическая ценность. Разработан новый метод синтеза производных 2-арилпирролидинов, содержащих структурные элементы таких антибиотиков, как *ампициллин*, обладающий широким спектром антибактериального действия, *саркомицин*, обладающий противоопухолевым действием, *амидиномицин*, обладающий противовирусным действием, *ловирид*, являющимся представителем ингибиторов ненуклеозидного типа фермента *обратная транскриптаза* (NNRTI) вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). На основе разработанных нами методов впервые синтезированы также 2-гетерил- (индолил-, фурил- и пиримидинил-)пирролидины.

Изучение антибактериальных, противоопухолевых и анти-ВИЧ свойств 2-арил-, 2-гетерилпирролидинов позволило установить ряд закономерностей между их химическим строением и биологическим действием и создать рациональную базу для дальнейшего целенаправленного синтеза более избирательно действующих и высокоактивных соединений.

- **Антибактериальная активность:**

среди исследованных соединений сравнительно высокой антибактериальной активностью обладают 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны, в ряду которых обнаружены производные, не уступающие по активности известному антибактериальному препарату фуразолидону;

установлены закономерности изменений антибактериальных свойств соединений в зависимости от размеров и электронных свойств заместителей, что создает надежные предпосылки для получения более активных препаратов в ряду замещенных 2-арилпирролидинов и 2-пиримидинилпирролидинов.

- **Противоопухолевая активность:**

выявлены новые низкотоксичные 2-фенилпирролидин-2-карбоновые кислоты и их карбоксамиды, проявляющие умеренную противоопухолевую активность;

выявлены закономерности взаимосвязи противоопухолевой активности и функциональными группами (карбоксильная, карбоксамидная, нитрильная, аминотетильная) в положении 2 пирролидинового кольца.

- **Анти-ВИЧ активность:**

синтезированы высокоактивные циклические и ациклические производные 2-арилпирролидинов, являющиеся новыми структурными аналогами NNRTI ВИЧ – *ловирида*;

в ряду 2-арилпирролидинов выявлены закономерности изменений противовирусной активности соединений, в зависимости от объема и электронных свойств заместителей в различных положениях пирролидинового кольца, что создает возможность для получения более мощных ингибиторов фермента *обратная транскриптаза*;

аналогичные закономерности изменений противовирусной активности наблюдаются в ряду 2-пиримидинилпирролидинов с различными заместителями в 1-ом и 6-ом положениях пиримидинового кольца.

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 28-и статьях, 3-х тезисах докладов международных конференций.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались на: IV Республиканской конференции “Органический синтез” (Ереван, 1998 г.); II Международной конференции по органической химии “Advances in Heterocyclic Chemistry” GeoHet-2011 (Тбилиси, 2011 г.); II Международной конференции молодых ученых “Chemistry Today” ICYC-2012 (Тбилиси, 2012 г.); III Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) “Успехи в области органической и фармацевтической химии” (Ереван, 2012 г.); X Юбилейной годичной научной конференции Российско-Армянского (Славянского) университета (Ереван, 2015 г.).

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 223 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (330 библиографических ссылок) и приложения. Содержит 4 таблицы и 27 рисунка.

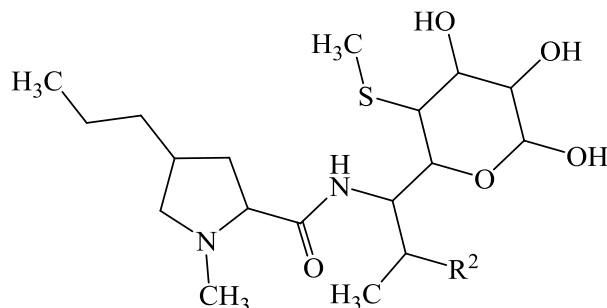
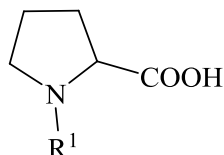
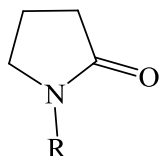
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АРИЛ- И 2-ПИРИМИДИНИЛ-ПИРРОЛИДИНОВ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

За двухвековую историю органической химии создано более десяти миллионов новых соединений, синтез которых приобретает все более широкий размах, что диктуется прежде всего необходимостью решения фундаментальных задач, например выявления связи химической структуры веществ с их реакционной способностью. Но не в меньшей степени быстрое развитие органической химии обеспечивается практическими потребностями общества. Одной из таких потребностей является наличие арсенала доступных, надежных и эффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний человека.

Важная роль аминокислот в процессах жизнедеятельности с давних пор стимулировала исследования по проведению поиска лекарственных средств, как среди природных аминокислот, так и их синтетических аналогов. В результате широких фундаментальных исследований такие природные аминокислоты, как глутаминовая кислота, метионин, гистидин, цистеин, а также препараты, являющиеся смесью аминокислот, прочно вошли в арсенал лекарственных средств и активно используются в терапии при лечении больных с заболеваниями различной этиологии. Существенное влияние на целенаправленные исследования новых лекарственных средств среди аминокислот и их производных, оказало развитие исследований по биохимии клетки и организма – в норме и в патологии. Так, изучение метаболических процессов, протекающих в нервных тканях показало, что первичным продуктом ферментативного расщепления глутаминовой кислоты является γ -аминомасляная кислота (ГАМК). При этом было установлено, что метаболические процессы в мозге нормально функционирующего организма поддерживают концентрацию ГАМК на стабильном уровне, а изменение концентрации – приводит к нарушению нервной деятельности [1]. Эти данные послужили основанием для применения ГАМК в терапии с целью лечения различных форм сосудистых заболеваний головного мозга, эндогенных депрессий и алкогольных полиневритов. Использование ГАМК для лечения невропсихических заболеваний открыло перспективы для создания новых эффективных лекарственных средств с избирательным действием на центральную нервную систему (ЦНС) среди соединений, близких по структуре ГАМК, в том числе и среди веществ, продуктами ее метаболизма. Дальнейшие работы по синтезу структурных ГАМК привели к получению пирролидон-2-ацетамида (*пирацетама*) – представителя новой группы лекарственных средств психотропных препаратов – “*ноотропов*” [2,3]. *Пирацетам* применяют и при лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму, инсульт, атеросклеротическое поражение сосудов мозга у старых людей, при умственной отсталости у детей.

Среди синтетических производных пирролидина выделяются две группы биологически активных веществ – психотропные и антигипертензивные лекарственные средства. В качестве антигипертензивных (сердечно-сосудистых) средств в 1980-х годах в практику вошли два лекарственных препарата – *каптоприл* и *эналаприл*.



пирацетамы;

каптоприл, эналаприл;

линкомицин, клиндамицин

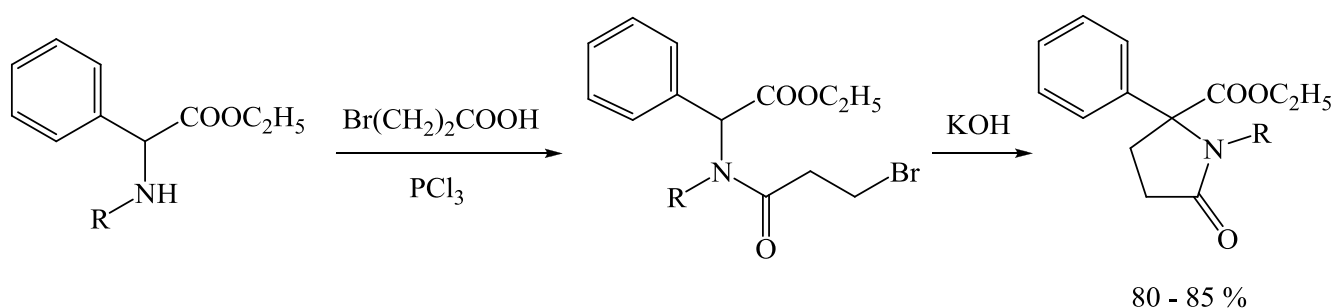
$R = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2, (\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2, \text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$; $R^1 = \text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{SH}, \text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{COC}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $R^2 = \text{OH}, \text{Cl}$.

Из других известных препаратов в ряду производных пирролидина являются *линкомицин*, выделенный из культуральной жидкости *S. lincolnensis*, и его полусинтетическое производное – *клиндамицин*. Они представляют собой модифицированную аминокислоту, конденсированную со сложным аминсахаром и проявляют антибактериальную активность, подавляя синтез белка у грамположительных и анаэробных бактерий [4].

Известны различные природные и синтетические моноциклические γ -лактамы, обладающие широким спектром биологического действия. Согласно литературным данным, в зависимости от характера заместителей пирролидинового кольца, они проявляют высокую биологическую, в частности, анальгетическую [5,6], адренолитическую [7], противоопухолевую [8,9] и противотуберкулезную активности [10]. С другой стороны, в литературе имеются сообщения, посвященные выявлению и исследованию *in vitro* ингибирующей активности замещенных пирролидинов по отношению к дипептидил пептидазе IV (DPP-IV) [11,12] и пролил олигопептидазе (POP) [13]. Кроме того, ряд аналогов являются анти-ВИЧ-1 агентами [14], а некоторые – проявляют ингибирующие свойства к вирусу гепатита С [15].

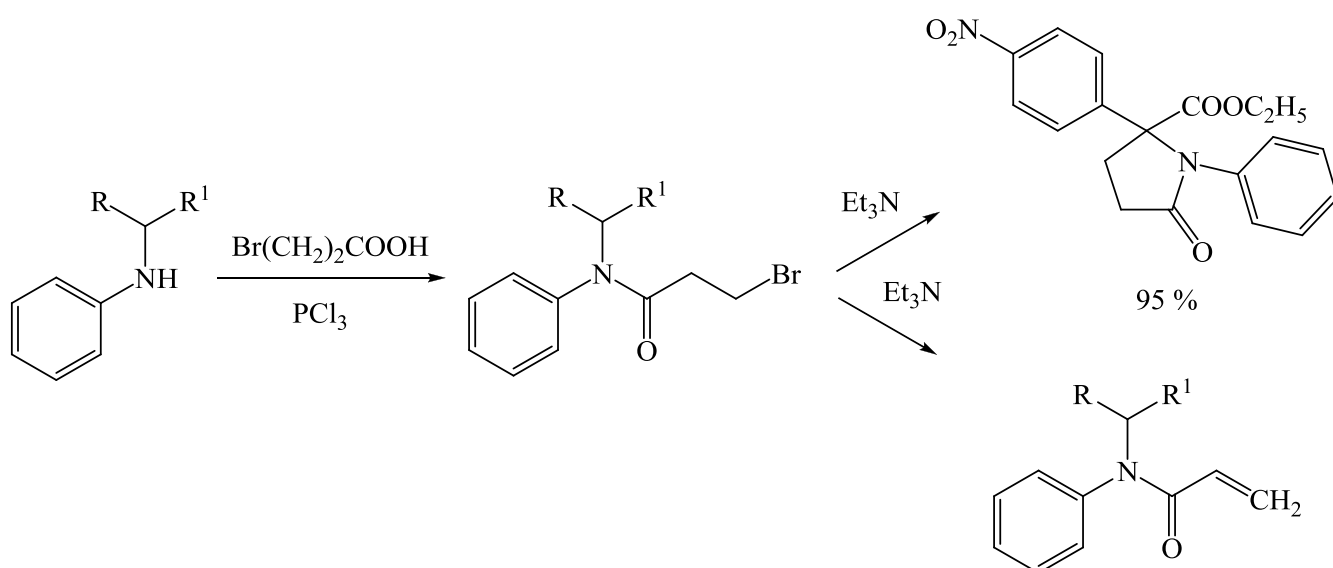
1.1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АРИЛ-5-ОКСОПИРРОЛИДИНОВ

Первое упоминание об 2-арил-5-оксопирролидинах в литературе появилось в конце 1960-х годов в работе Катерджи и сотр. [16]. Синтез был осуществлен исходя из этил 2-фенил-2-арил-аминоацетатов, взаимодействие которых с 2-бромпропионовой кислотой в присутствии PCl_3 и дальнейшая внутримолекулярная циклизация в присутствии 10 %-ного спиртового раствора KOH привели к получению соответствующих этиловых эфиров 5-оксо-2-фенил-1-арилпирролидин-2-карбоновых кислот.



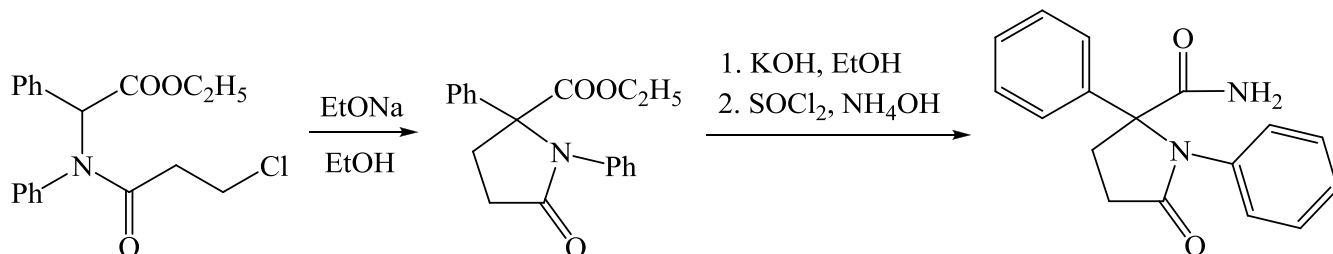
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, n\text{-ClC}_6\text{H}_4, n\text{-BrC}_6\text{H}_4$.

Ими также была исследована реакция внутримолекулярной циклизации арилзамещенных аминокислот в присутствии другого основания – триэтиламина. Однако, в указанных условиях было получено лишь одно соединение – этил 5-оксо-2-(4-нитрофенил)-1-фенилпирролидин-2-карбоксилат с 95 %-ным выходом. Остальные β -бромпропиониламиды подверглись дегидробромированию с образованием соответствующих акрилоиламидов [17].

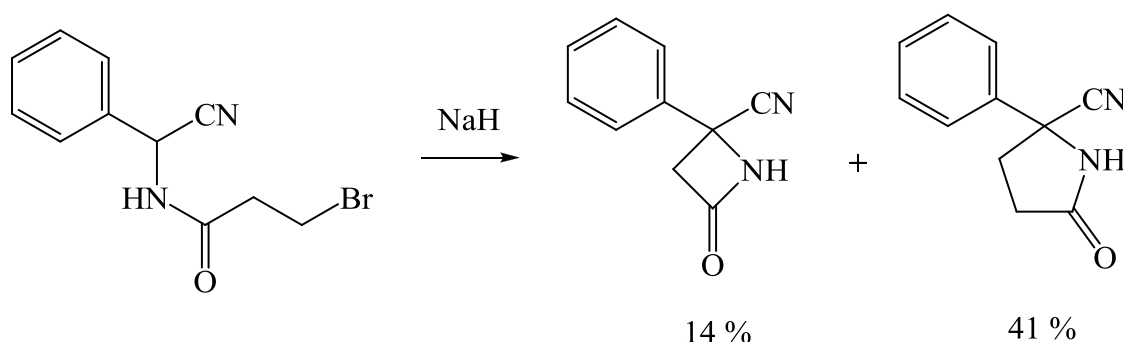


$\text{R} = n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, o,n\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{COOC}_2\text{H}_5$.

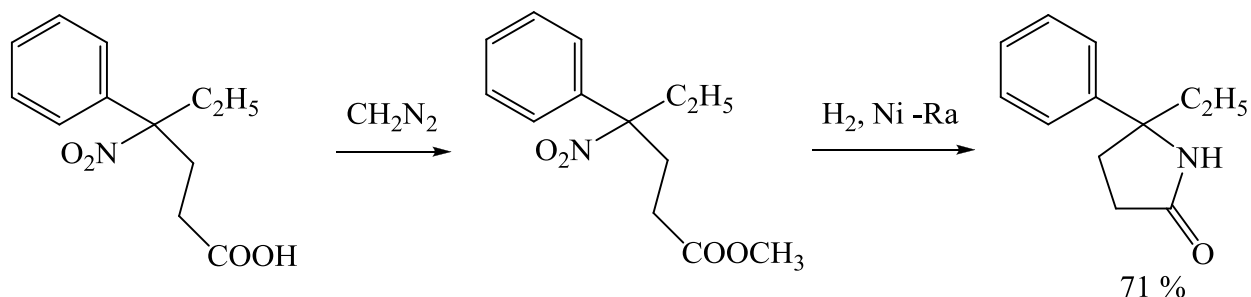
Мартин и др., используя в качестве промежуточного соединения этиловый эфир N-(3-хлорпропионил)-N,2-дифенилглицина, циклизацию проводили с помощью алкоголята натрия. В итоге был получен этил 5-оксо-1,2-дифенилпирролидин-2-карбоксилат, который далее гидролизован и превращен в амид [18].



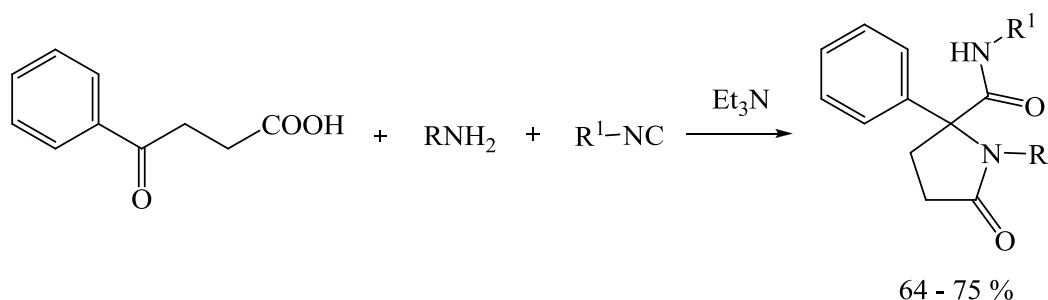
Авторами работы [19], циклизацией 3-бром-N-(циано(фенил)метил)пропанамида гидридом натрия была получена смесь 4-оксо-2-фенил-2-азетидинкарбонитрила и 5-оксо-2-фенил-2-пирролидинкарбонитрила с выходами 14 % и 41 %, соответственно.



Синтез 5-этил-5-фенил-2-пирролидона осуществлен Бавином на основе 4-нитро-4-фенилгексановой кислоты, которая сначала была этерифицирована диазометаном. Гидрирование полученного соединения при 70 °С в присутствии катализатора никеля Ренея и дальнейшее нагревание привело к 5-этил-5-фенил-2-пирролидону с выходом 71 % [20].

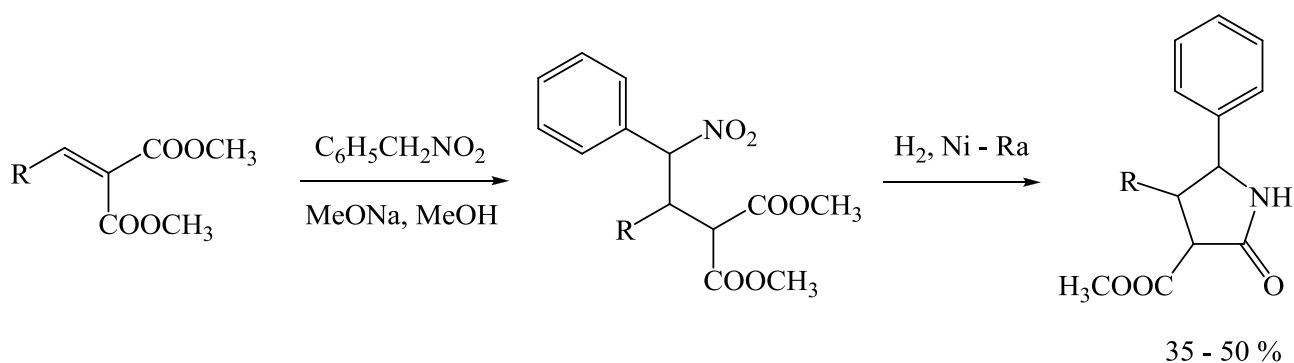


Уги и соавторы одностадийным внутримолекулярным синтезом и без побочных продуктов получили различные замещенные γ -лактамы. Для этого смесь 3-бензоилпропионовой кислоты, соответствующего амина и изоцианида кипятили в присутствии триэтиламина [21].



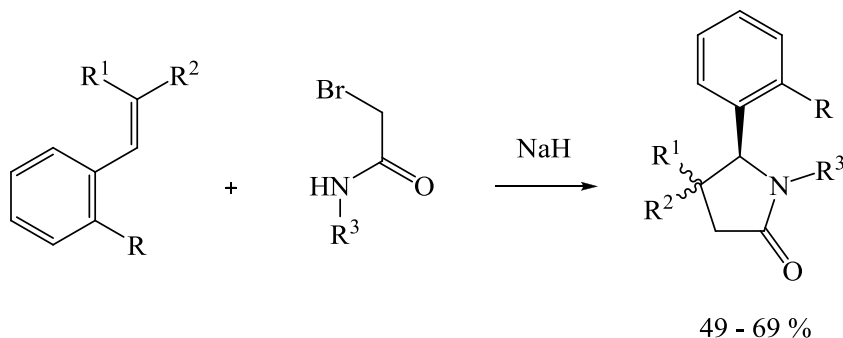
$R = C_3H_7, CH_2C_6H_5; R^1 = CH_3, C(CH_3)_3.$

Для синтеза соединений, сочетающих в молекуле пирролидин и фармакофорные пиридин или бензимидазол, то есть арил(гетерил)замещенные пирролидонкарбоксилаты, Никоноров и др. [22] в качестве исходных веществ использовали 2-фенил-, 2-*n*-нитрофенил-, 2-пирид-3-ил- и 2-*N*-метилбензимидазол-2-ил-1,1-диметоксикарбонилэтены. Проведена конденсация Михаэля последних с фенилнитрометаном в присутствии метилата натрия. Гидрирование полученных нитробутаноатов водородом на никелевом катализаторе Реня при атмосферном давлении сопровождалось внутримолекулярным ацилированием с образованием 3-метоксикарбонил-4-арил-(гетерил)-5-фенил-2-пирролидонов.



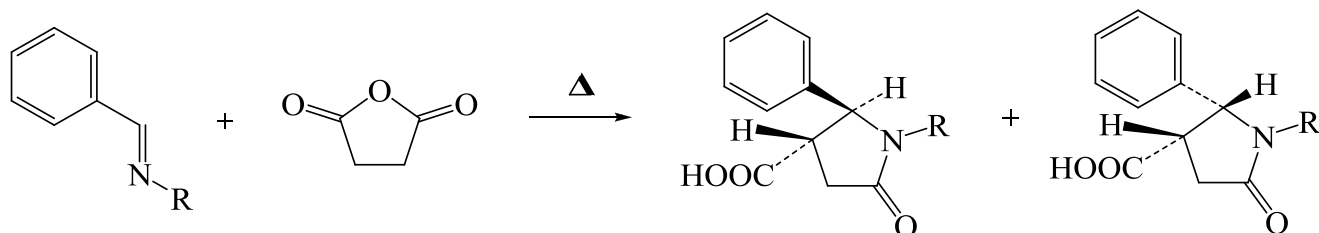
$R = C_6H_5, n-NO_2C_6H_4, n-NH_2C_6H_4, \text{пирид-3-ил, 1-метилбензимидазол-2-ил.}$

Новую диастереоселективную тандем-реакцию аза-Михаэля внутримолекулярного нуклеофильного замещения провели Комессе и др. [23]. Эта реакция между *N*-замещенными α -бром-ацетамидами и акцепторами Михаэля была проведена при помощи гидрида натрия и обеспечила образование соответствующих тризамещенных γ -лактамов с хорошими выходами и с высокой диастереоселективностью.



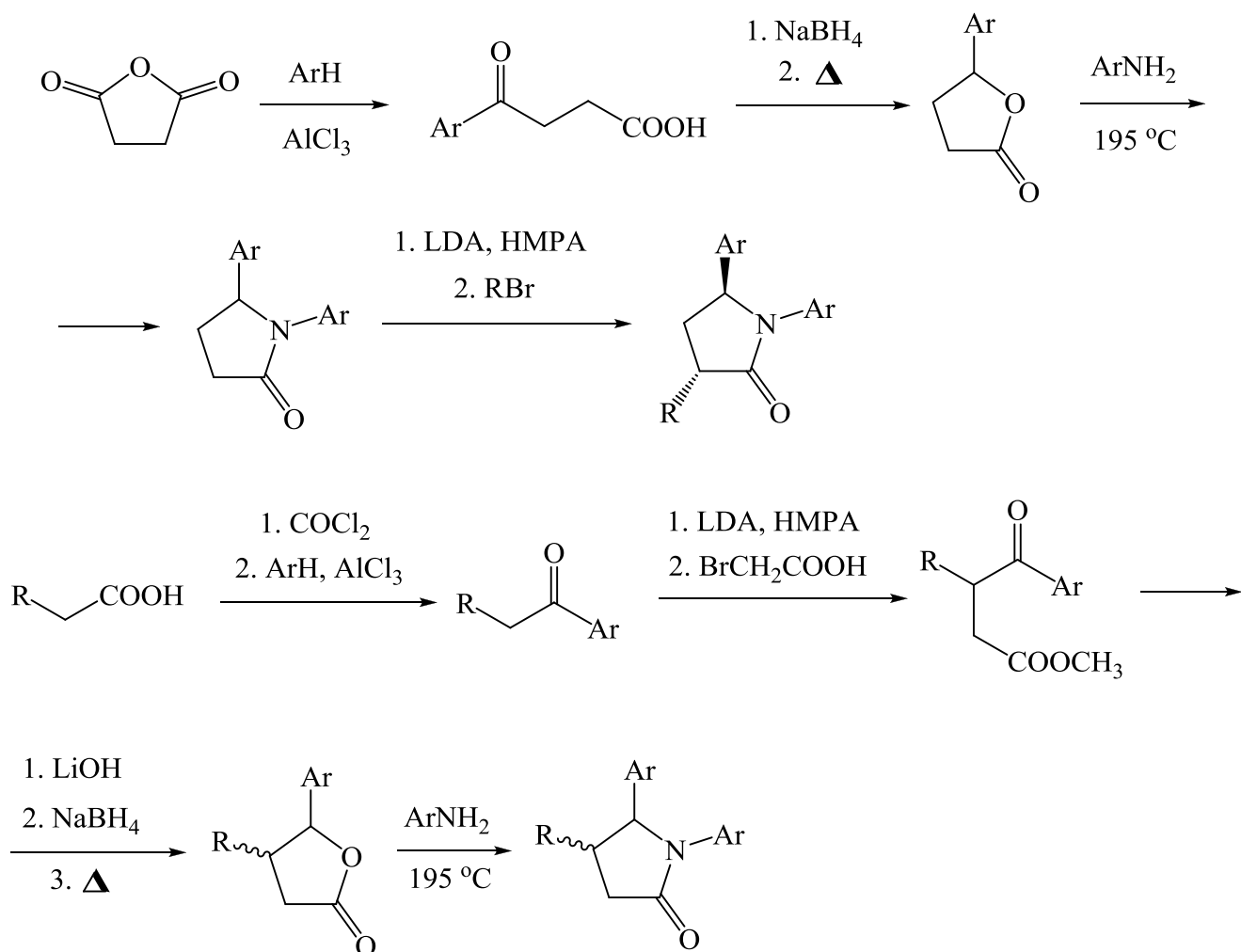
$R = H, NO_2; R^1 = CN, COOC_2H_5; R^2 = CN, COOC_2H_5; R^3 = \text{изо-Pr, Bu, мет-Бу, Ph, Bn.}$

Другой способ синтеза 2-фенилпирролидонов предложен Костанолли [24], который основан на конденсации бензилиденметанаминов или бензилиденанилинов с янтарным ангидридом. Согласно спектральным данным получается смесь двух *транс*- и *цис*-стереоизомеров, которые были разделены перекристаллизацией.



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$.

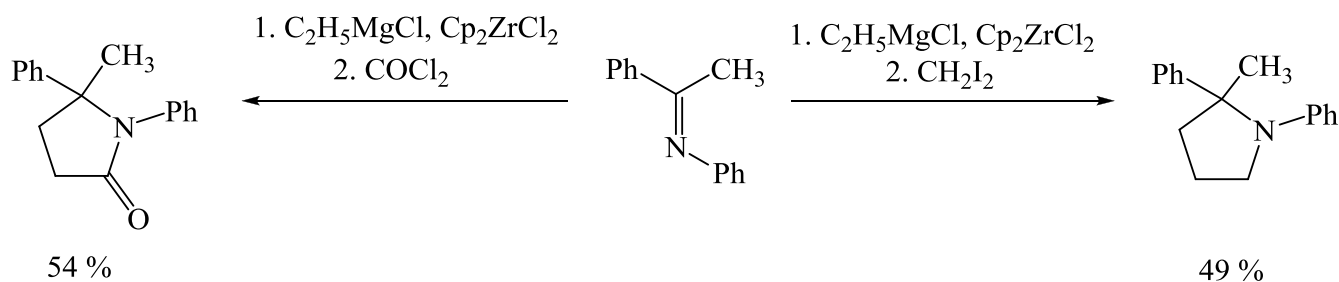
В поисках эффективных ингибиторов абсорбции холестерина Дугаром и др. [25] был синтезирован и исследован ряд γ -лактамов, проявляющие умеренную ингибирующую активность поглощения холестерина.



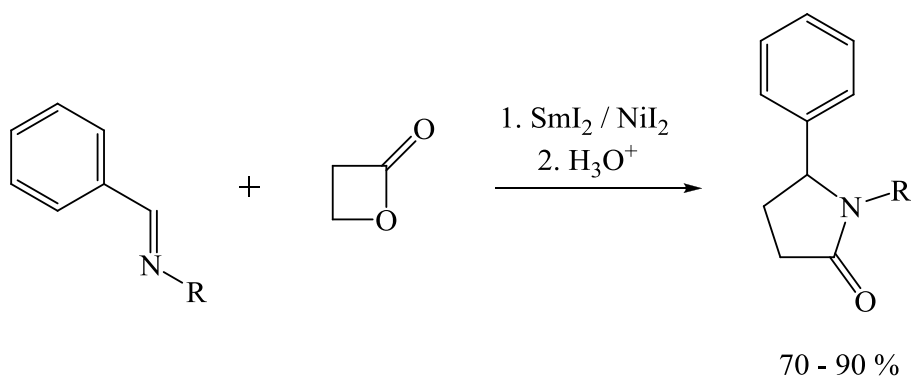
LDA (диизопропиламид лития), HMPA (гексаметилфосфорамида).

$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n$; $\text{Ar} = n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; $n = 2-4$.

Совершенно иной путь синтеза 2-фенилпирролидонов описан в работе Сзимониака и др. [26], где исследована Zr-катализируемая реакция $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgCl}$ и иминов с последующим взаимодействием с различными электрофилами. При использовании в качестве электрофила фосгена или, еще лучше, метилхлорформиата был синтезирован 5-метил-1,5-дифенилпирролидин-2-он с выходом 54 %, а при использовании диодметана получен 2-метил-1,2-дифенилпирролидин с выходом 49 %.

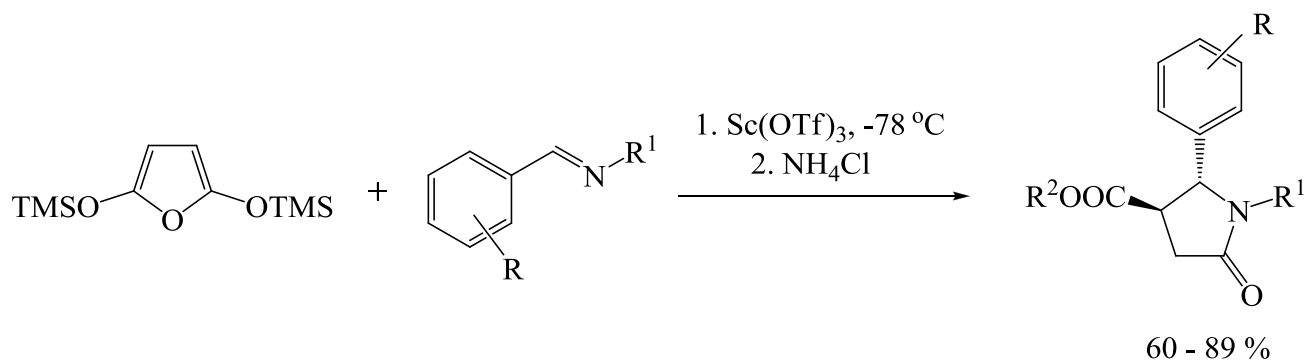


β -Лактоны вступают в реакцию с замещенными имидами в присутствии системы $\text{SmI}_2/\text{NiI}_2$ с образованием соответствующих пирролидинов [27].



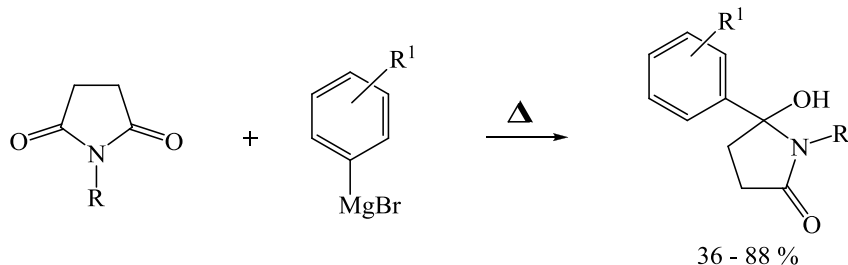
$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, *изо*- C_3H_7 , C_5H_{11} , циклопентил, циклогептил.

В работе Помакотра и др. [28] реакцией 2,5-бис(триметилсилилокси)фурана и различных иминов, используя трифторметансульфонат скандия $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ в качестве катализатора, осуществлен диастереоселективный синтез β -карбокси- γ -лактамовых производных с помощью Мукайам-альдольной реакции.



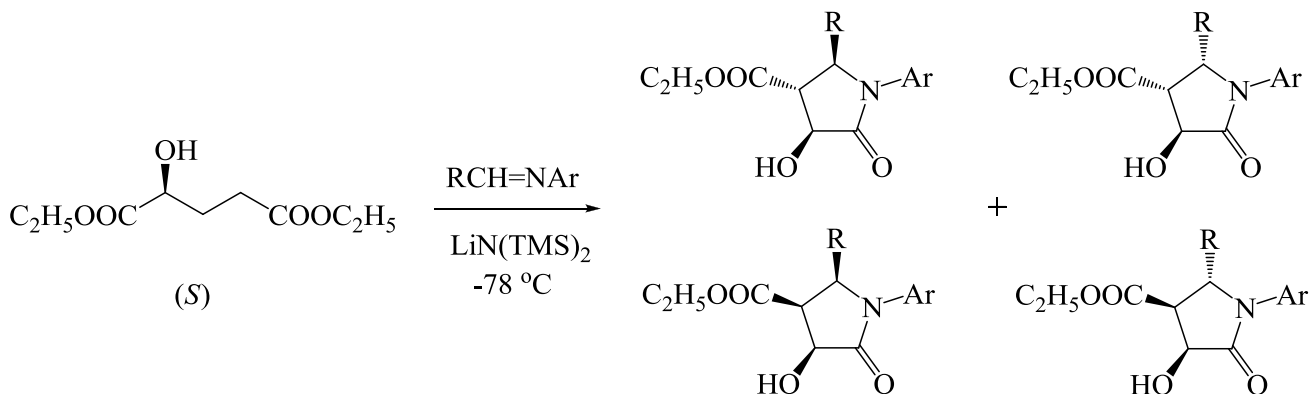
$\text{R} = \text{H}$, 4- CH_3 , 3- CH_3O , 4- CH_3O , 3,4-(CH_3O) $_2$, 4- Cl , 4- NO_2 ; $\text{R}^1 = \text{Ph}$, Bn ; $\text{R}^2 = \text{H}$, C_2H_5 .

Взаимодействием N-алкилсукцинимидов и соответствующих арильных реагентов Гриньяра, Хоулиханом и др. был получен ряд N-алкил-3-[*m*-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-2-пирролидинонов и исследованы снотворные свойства. Более активным соединением среди них оказался N-метил-5-[*m*-(трифторметил)фенил]-5-гидрокси-2-пирролидон, который по активности был на уровне *метаквалона* [29].



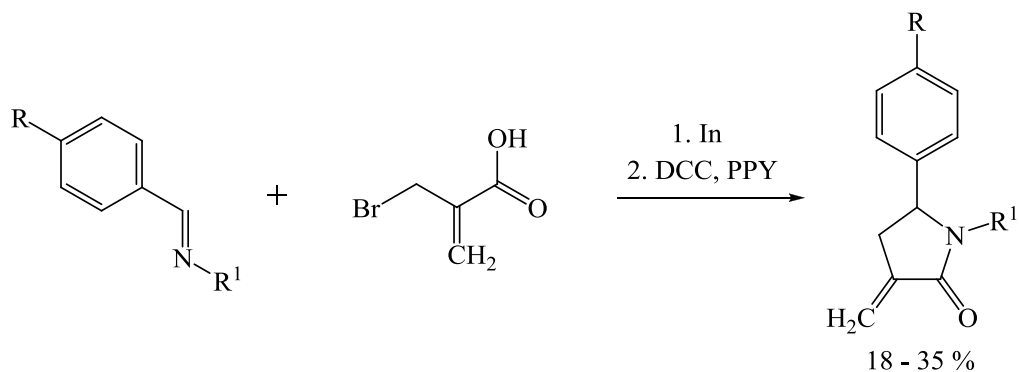
R = H, alk; R¹ = H, CH₃, *m*-CF₃, *n*-CF₃, Cl.

В работе Ха и др. [30] взаимодействием енолят дианиона диэтилового эфира (*S*)-янтарной кислоты, генерируемым с помощью гексаметилсилазида лития при -78 °C, с N-арилиминами синтезированы диастереоизомеры соответствующих 1,2-диарилпирролидонов.



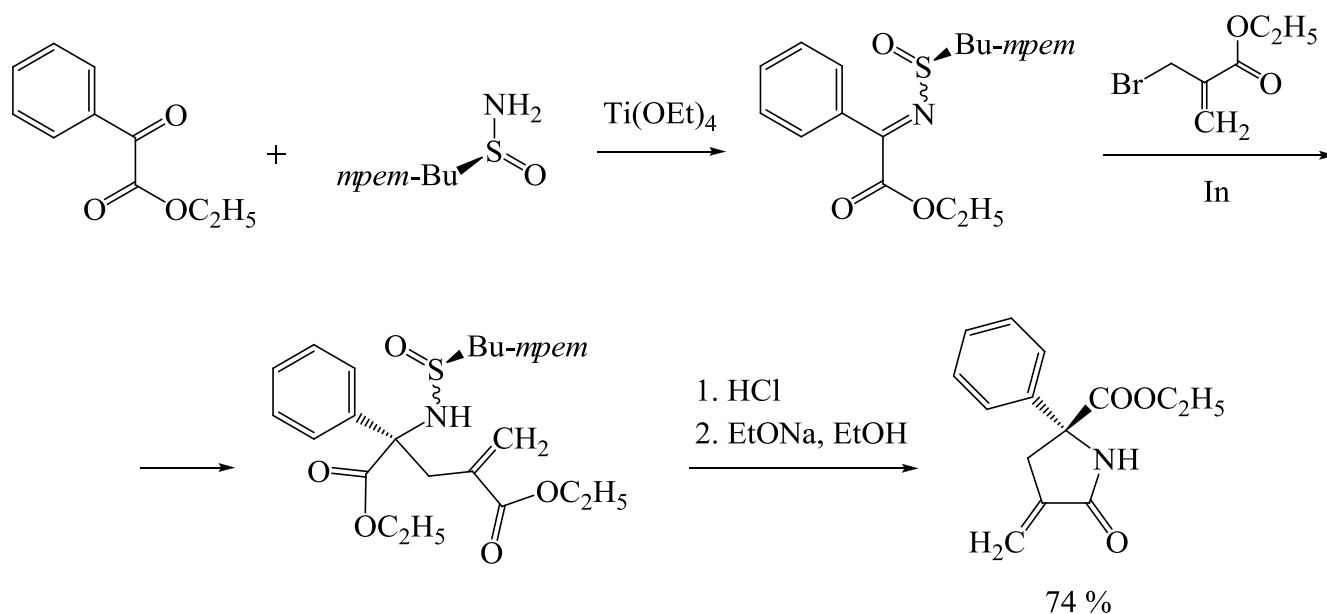
R = C₆H₅, *n*-CH₃OC₆H₄; Ar = *n*-CH₃OC₆H₄.

Для синтеза γ -бутиролактамов, содержащих α -метиленовый заместитель, Юсом и др. осуществлена реакция 2-(бромметил)акриловой кислоты с альдимидами в присутствии порошка индия. Дальнейшая обработка дициклогексилкарбодиимидом (DCC) и каталитическим количеством 4-пирролидинопиридином (PPY) приводит к целевым продуктам [31].

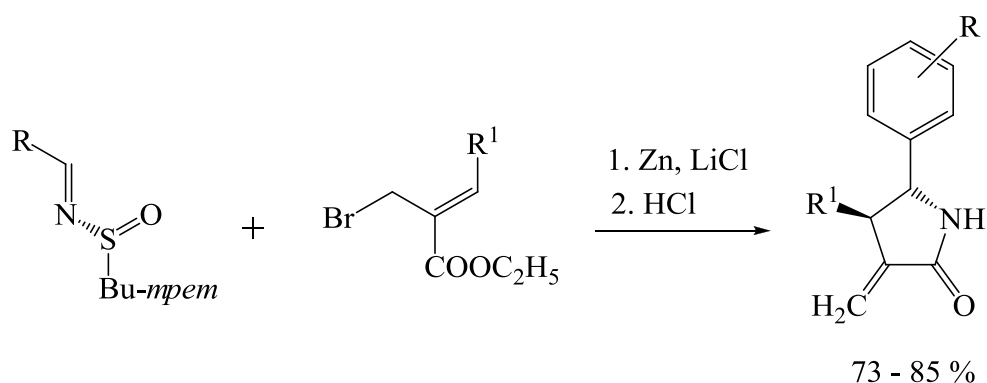


R = H, Cl; R¹ = C₆H₅, C₆H₅CH₂.

Недавно, теми же авторами было проведено стереоселективное аллилирование *N*-*трет*-бутансульфинилкетимина, полученного реакцией *трет*-бутансульфинамида с этил 2-оксо-2-фенилацетатом с помощью $\text{Ti}(\text{OEt})_4$. Самый высокий выход продукта реакции аллилирования с этил 2-(бромметил)акрилатом был достигнут при проведении реакции без растворителя, в присутствии индия. Далее аминодиэфир был легко преобразован в α -метилена- γ -бутиролактам двухступенчатым процессом – удалением *трет*-бутансульфинильной группы в кислой среде и последующей внутримолекулярной циклизацией свободного амина в присутствии этилата натрия [32].

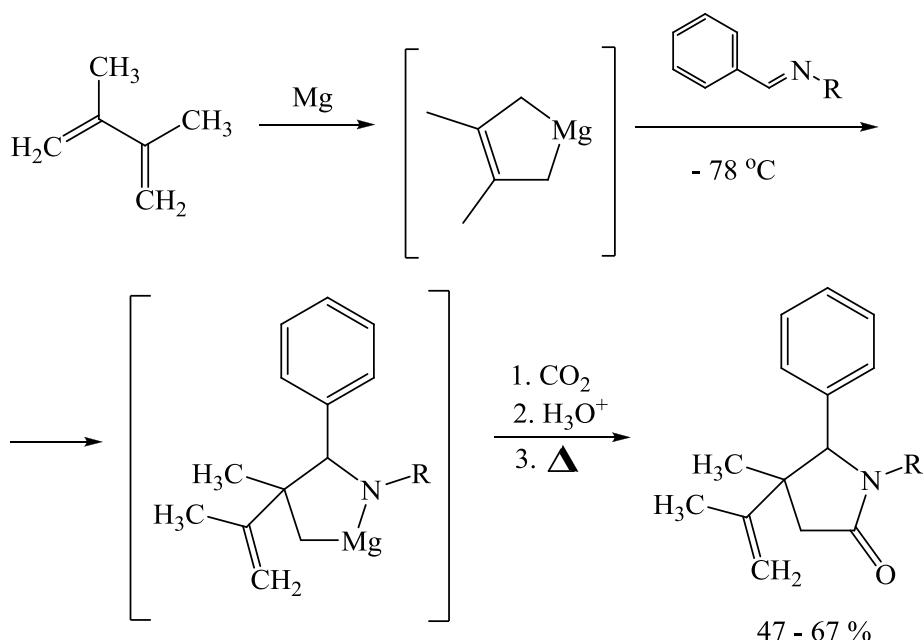


Подобный одностадийный асимметрический синтез γ -лактамных соединений, содержащих α -метиленовую группу, осуществлен Лином и др. [33] по типу аза-Барбье аллилирования (*R*)-*N*-*трет*-бутансульфинил иминов β,γ -дизамещенными аллил бромидами в присутствии Zn. Использование LiCl оказало значительное влияние на энантиоселективность и наилучший результат был получен при использовании пятикратного количества LiCl (образование *транс*-изомеров – 99 %).



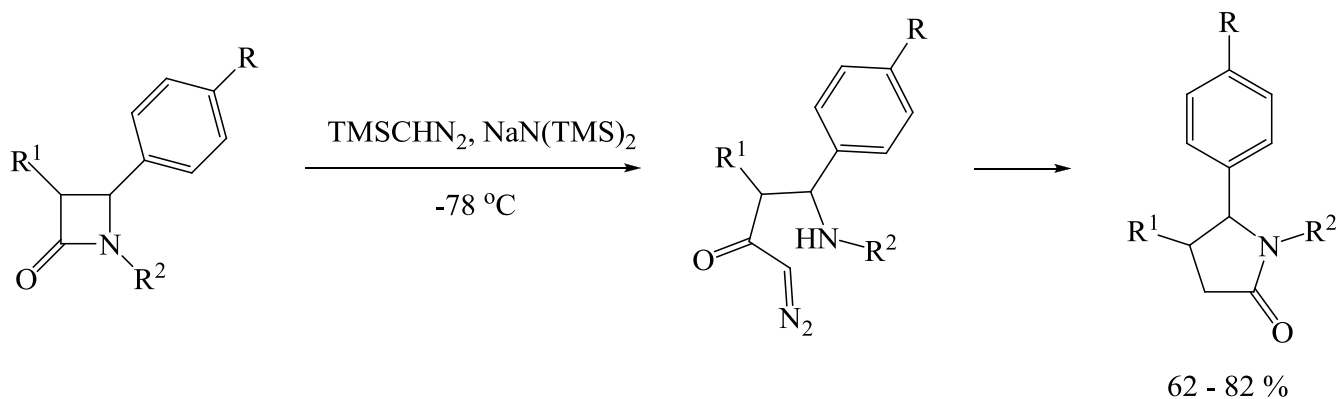
$\text{R} = \text{H}, o\text{-CH}_3, n\text{-CH}_3, n\text{-OCH}_3, n\text{-Br}, n\text{-F}, n\text{-CF}_3, o,n\text{-(CH}_3\text{O)}_2$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3$.

В работе Риеке и др. [34] описана реакция между диеном и имидами с использованием магниевого комплекса 2,3-диметил-2-бутен-1,4-диола. Первоначально этот комплекс реагирует с соответствующим имином при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, далее – с CO_2 при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ с образованием магниевой соли γ -аминокислоты. Кислотный гидролиз и последующее нагревание до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ последнего приводит к β -((1-метилэтилен)метил)- γ -фенил-N-замещенным лактамам.



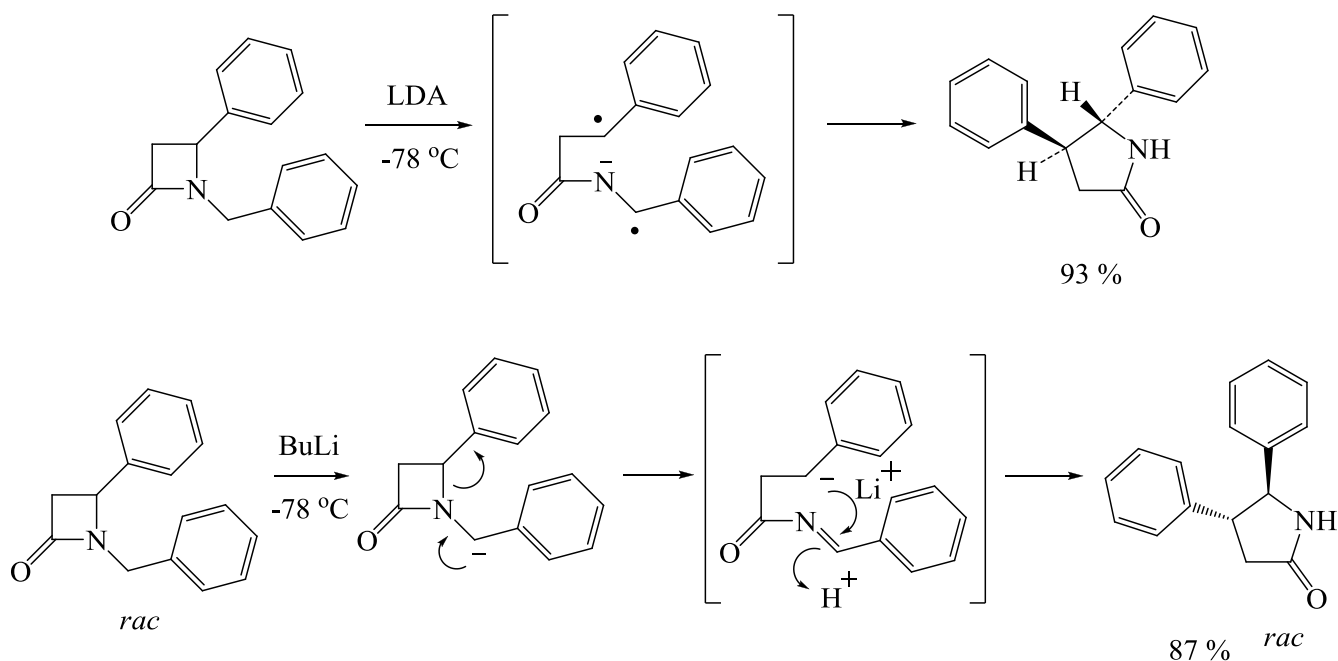
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$.

Ха и др. [35] разработали стереоспецифический метод синтеза преобразованием β -лактамов в γ -лактамы путем раскрытия четырехчленного кольца анионом TMSCHN_2 с последующей фотолитической перегруппировкой Вольфа и циклизацией. Образование диазо-кетонов было достигнуто расщеплением β -лактамов добавлением $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ к смеси карбоксилированных β -лактамов и TMSCHN_2 . Полученные диазокетоны далее были облучены ксеноновой УФ-лампой для фотолиза и перегруппировки в кетены, которые спонтанно циклизуются в γ -лактамы.

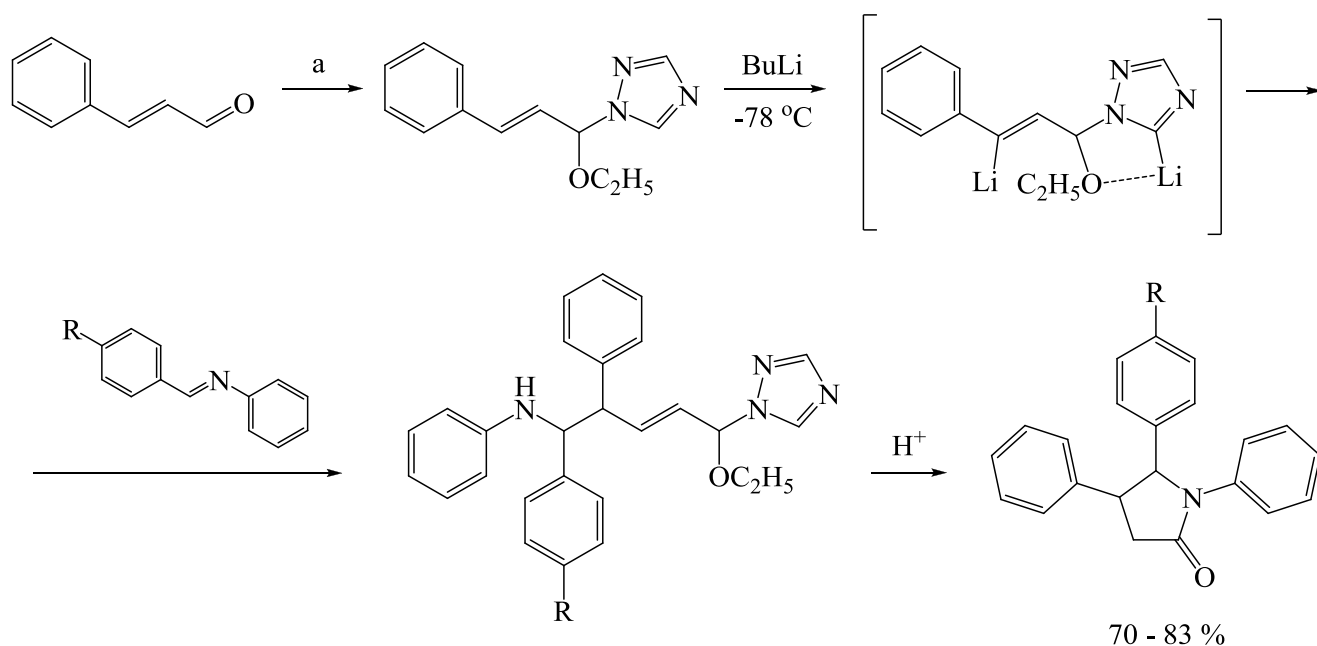


$\text{R} = \text{H}, \text{OCH}_3; \text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{изо-C}_3\text{H}_7; \text{R}^2 = \text{Бок}, \text{COOC}_2\text{H}_5, \text{Cbz}$.

В обзорной статье Росси и др. [36] особое внимание уделено разработке эффективных и удобных методов синтеза 2-пирролидонов с двумя арильными группами в смежных положениях. Рацемический *транс*-4,5-дифенил-2-пирролидон был получен с 93 %-ным выходом в результате расширения кольца азетидинона, индуцированного диизопропиламидом лития (LDA). При использовании в этой же реакции *n*-бутиллития, образуется рацемический 4,5-дифенил-2-пирролидон с 87 %-ным выходом.

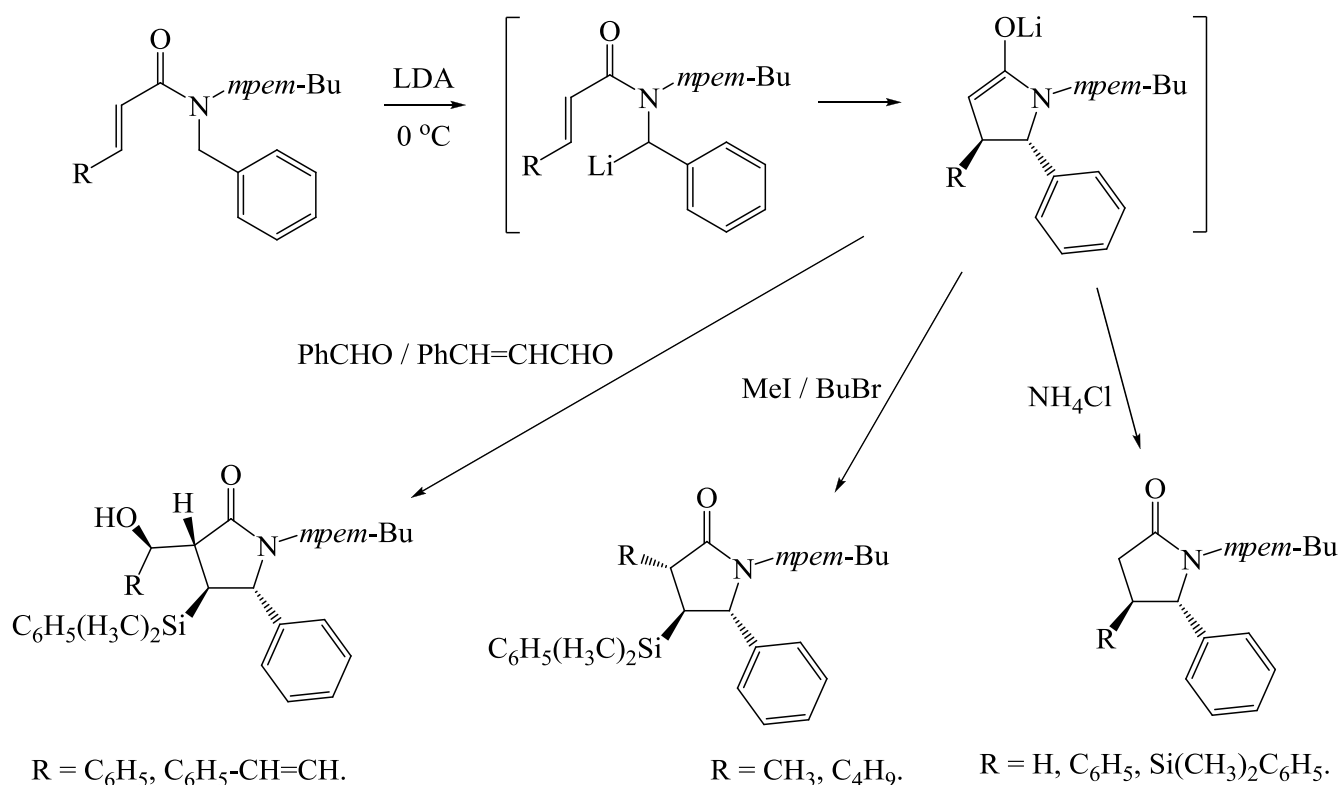


Депротонированием 1,2,4-триазола 2 экв бутиллития с последующей реакцией с альдимидами и кислотной обработкой полученных соединений выделены 1,4-дифенил-5-арил-2-пирролидиноны с высокими выходами [36].

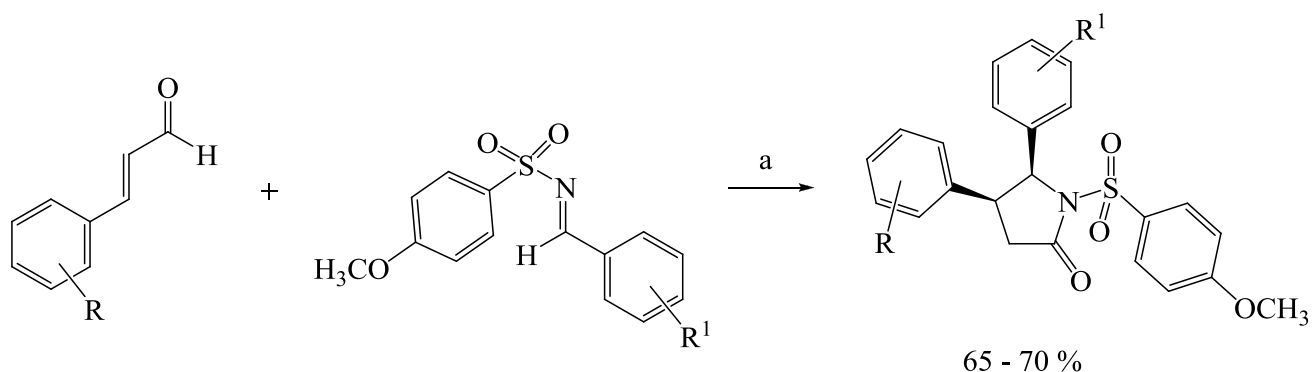


(a) триазол, $(\text{EtO})_3\text{CH}$, H^+ . $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}$.

3,4-Диарил-5-фенил-2-пирролидиноны были синтезированы реакцией 5-эндо-триг циклизации производных лития, полученных взаимодействием замещенных акриламидов с диизопропиламидом лития (LDA) [36].



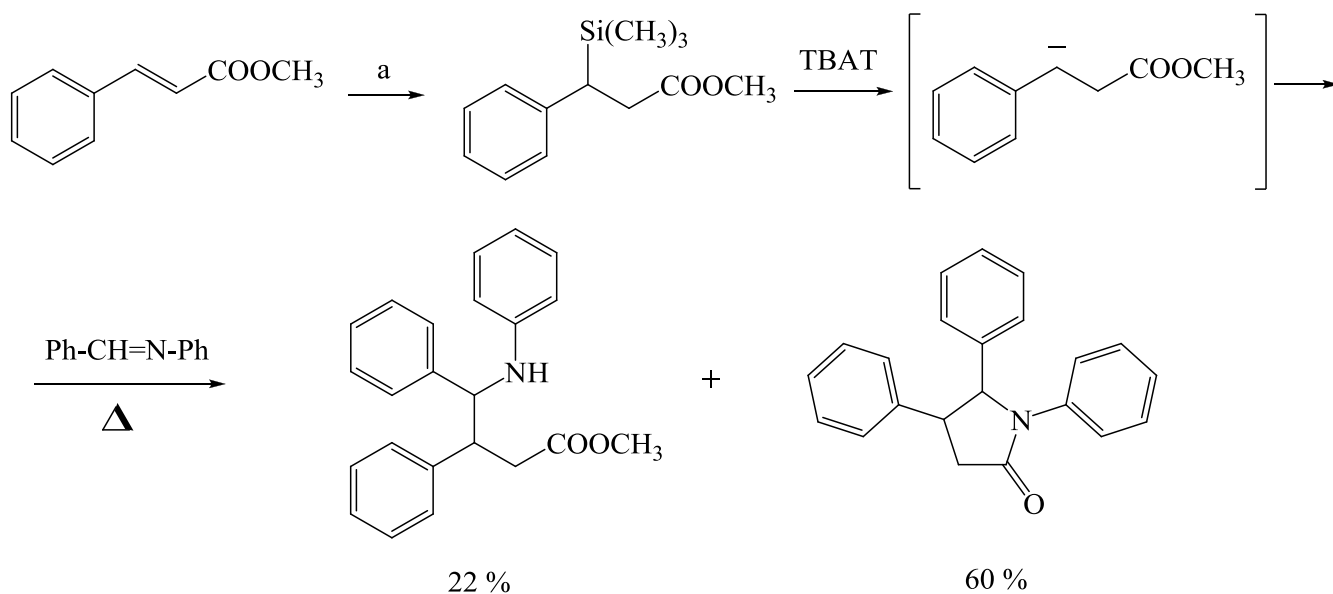
Различные *цис*-1-арилсульфонил-4,5-диарил-2-пирролидиноны были получены с хорошими выходами взаимодействием коричневого альдегида и электрофильных иминов в присутствии 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-хлороимидазола (ImesCl) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ). Лактамы образуются с хорошей селективностью в виде *цис*-диастереомеров [36].



(a) ImesCl, ДБУ, 60 °C. R = H, *m*-CF₃, *n*-CF₃, *n*-C(O)CH₃; R¹ = *n*-CH₃, *m*-OCH₃.

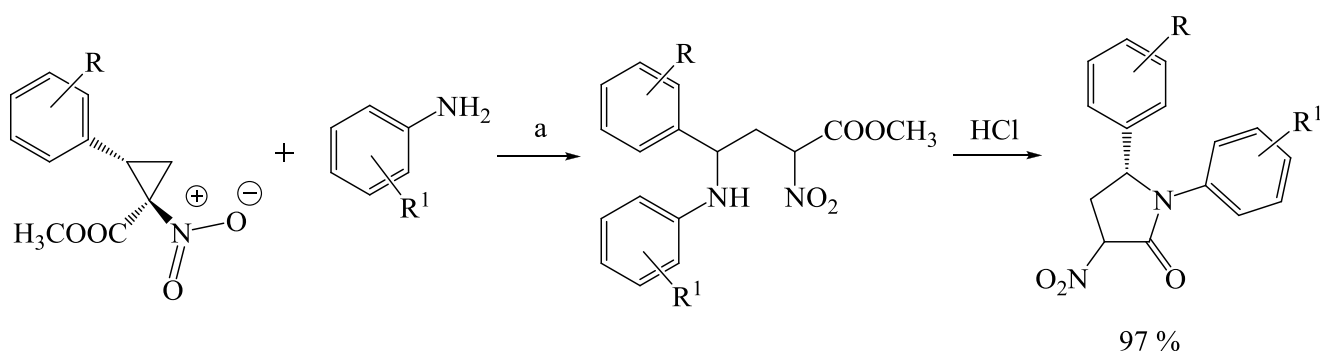
Фрай и др. [37] 1,4,5-трифенил-2-пирролидинон синтезировали из метилового эфира коричной кислоты. Электрохимическим путем или с помощью магния, метиловый эфир коричной кислоты силилируют в β-положение с образованием метил β-триметилсилил пропионата, который далее реагирует с источником фтора – тетрабутиламмоний трифенилдифторсиликатом

(ТВАТ) в присутствии различных электрофилов, в частности N-бензилиденанилином, в результате чего получают смеси аддуктов.



(a) Mg или $2e^-$, Mg анод, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$.

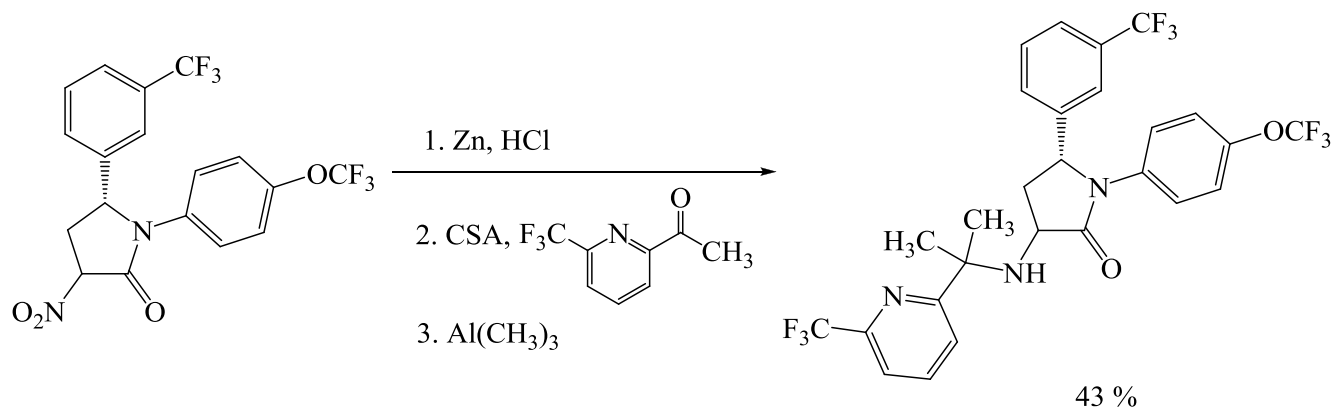
С целью синтеза 3-нитропроизводных пирролидина Маттсоном и др. [38] были проведены интересные исследования с использованием борната мочевины для активации нитроциклопропан карбоксилата. Реакцией с ароматическими аминами были синтезированы соответствующие γ -амино- α -нитроэфиры, которые далее под действием HCl переведены в лактамы с 97 %-ным выходом в виде одного диастереомера (нитро- и фенильная группы имеют *транс*- ориентацию).



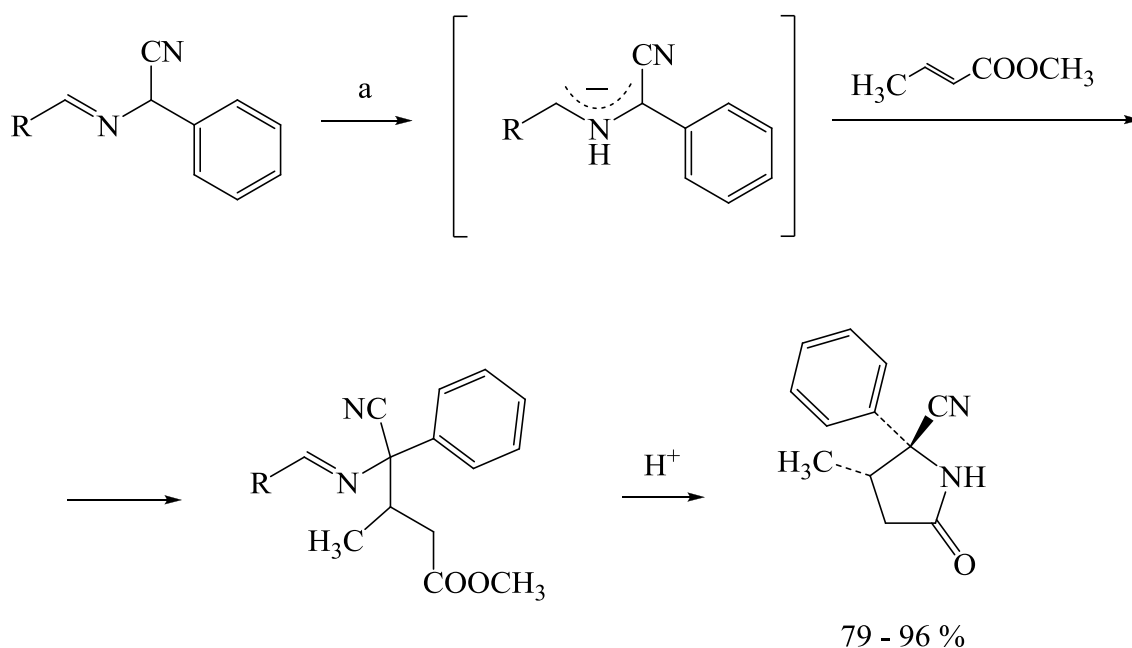
(a) борнат мочевины, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

$R = \text{H}$, *m*- CF_3 , $R^1 = \text{H}$, *n*- OCF_3 .

Восстановлением с помощью Zn/HCl одного из нитропроизводных – 1-(4-(трифторметокси)-фенил)-5-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-она и конденсацией полученного амина с 1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этанолом, с последующим добавлением триметилалюминия, было синтезировано другое производное пирролидона с выходом 43 % [38].



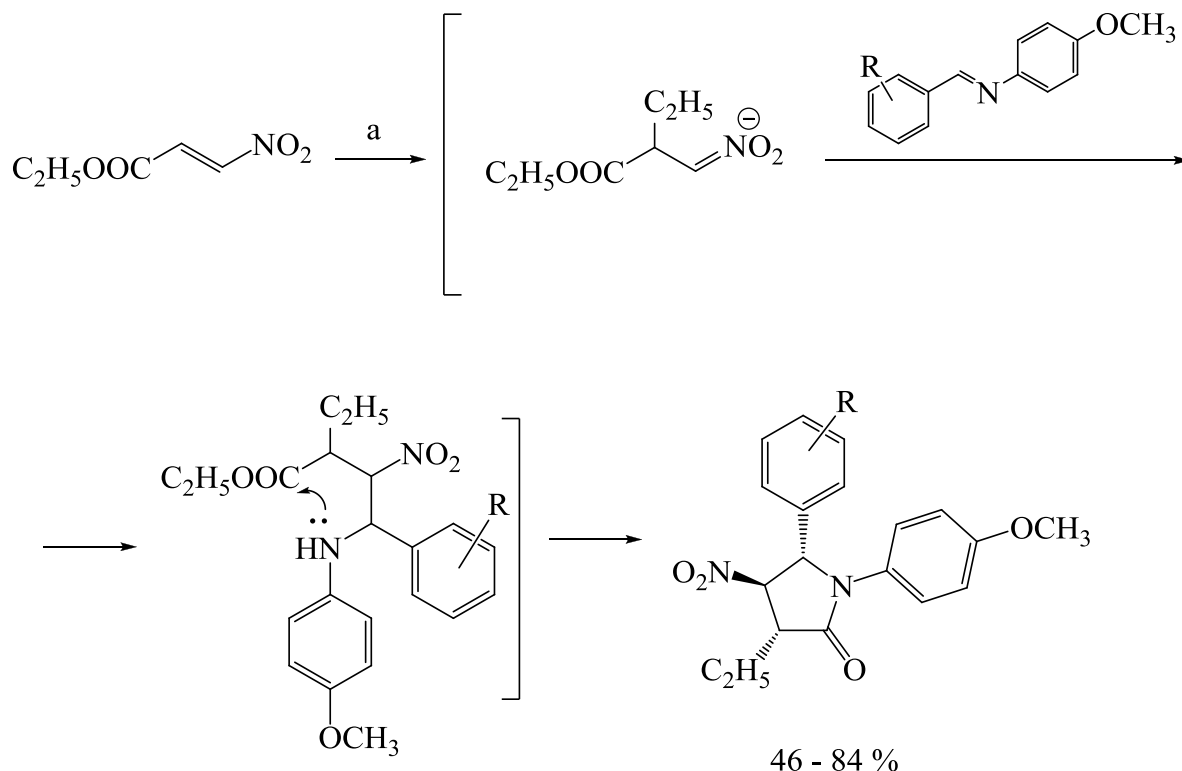
В статье Цуге и др. [39] описан синтез 3-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрила реакцией присоединения по Михаэлю. 2-Азааллил анионы, полученные воздействием 1,8-диаз-бицикло[5.4.0]ундец-7-еном (ДБУ) на N-(1-цианоалкил)имины, подвергают присоединению по Михаэлю с *транс*-метил кротоном. Далее аддукты превращают в лактам посредством гидролитической циклизации – нагреванием в присутствии *n*-TsOH или HCl. При этом образуется один стереоизомер, где метильная и фенильная группы находятся в *цис*-положениях друг к другу.



(a) ДБУ, -78 °C.

R = C₂H₅, C₃H₇, C₆H₅.

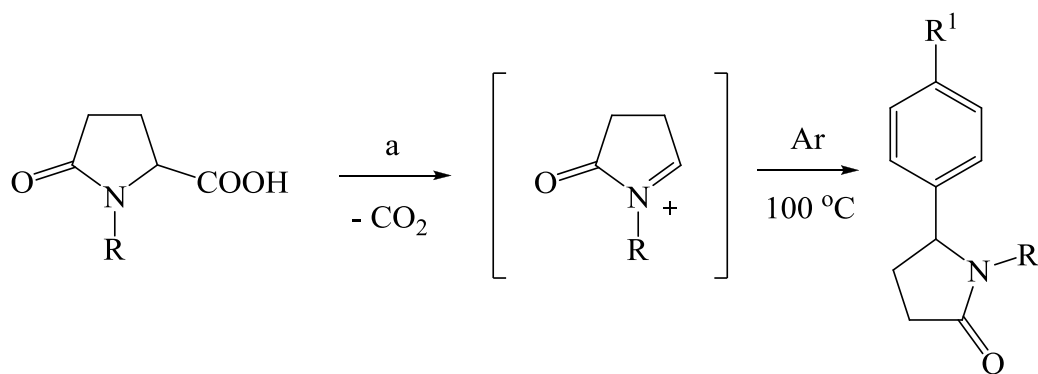
Андерсон и др. присоединением диэтилцинка к нитроакрилату в присутствии трифторметансульфоната меди Cu(OTf)₂, взаимодействием полученного аддукта с замещенными N-*n*-метоксифенил бензальiminaми и последующей внутримолекулярной лактамизацией получили ряд 1-(*n*-метоксифенил)-3,5-тризамещенных 4-нитропирролидин-2-онов с выходами 46-84 % [40].



(a) $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Zn}$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, -78°C .

$\text{R} = \text{H}$, 2- CH_3 , 3- CH_3 , 4- CH_3 , 2- CH_3O , 4- CH_3O , 4- NO_2 , 4- CF_3 , 4- Cl , 3,5- Cl_2 , 2- Br , 2- Br -5- F .

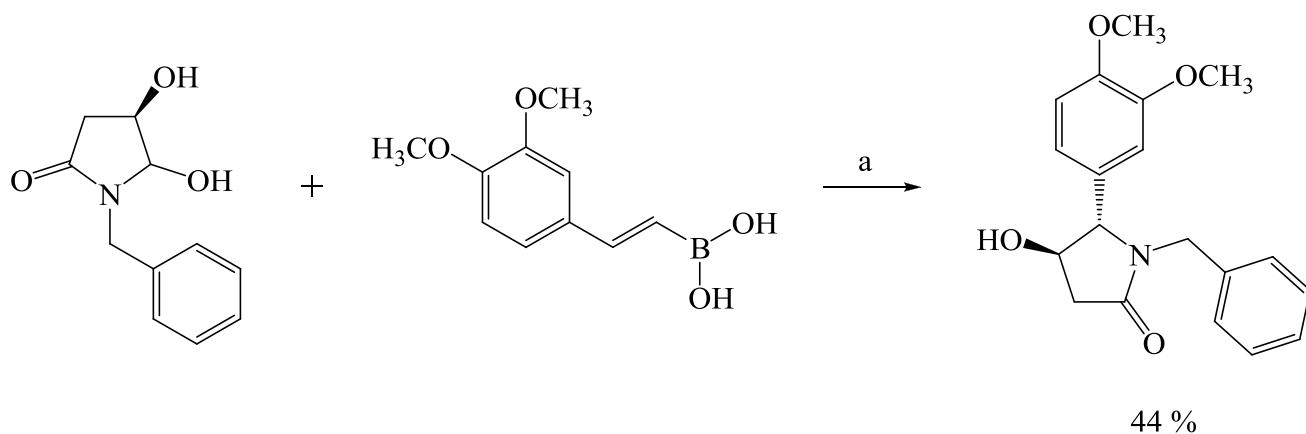
В работе Риго и др. [41], взаимодействием пироглутаминовых кислот с ацил-активирующим реагентом ($\text{P}_2\text{O}_5/\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) получены ацильные иминиевые соли, которые сразу вступают в реакцию с ароматическими соединениями с образованием соответствующих 5-арил-2-пирролидинов с хорошими выходами.



(a) P_2O_5 , $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, 60°C .

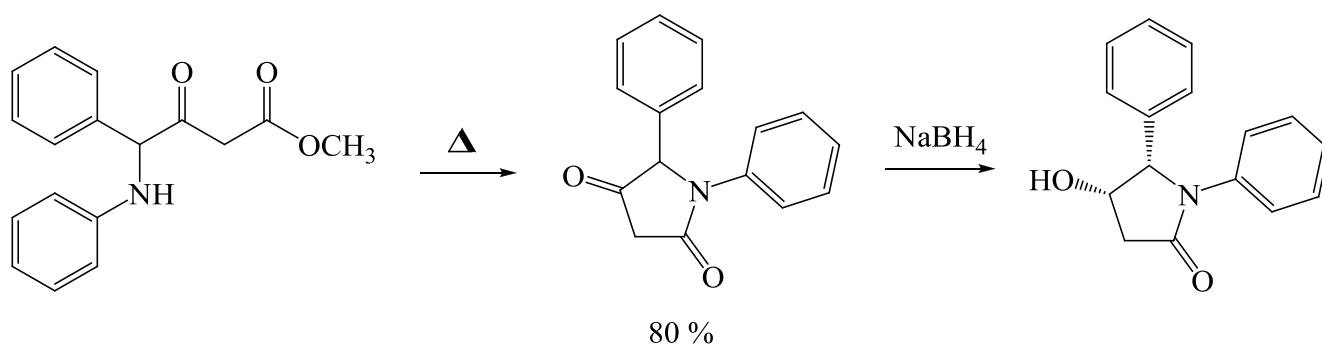
$\text{R} = \text{H}$, CH_3 ; $\text{R}^1 = \text{H}$, CH_3 , OCH_3 .

Пайном и др. диастереоселективный синтез (4*S*,5*R*)-1-бензил-5-(3,4-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-пирролидин-2-она был осуществлен взаимодействием 3,4-диметоксифенилборной кислоты с 1-бензил-4,5-дигидрокси-2-пирролидоном в нитрометане [42].

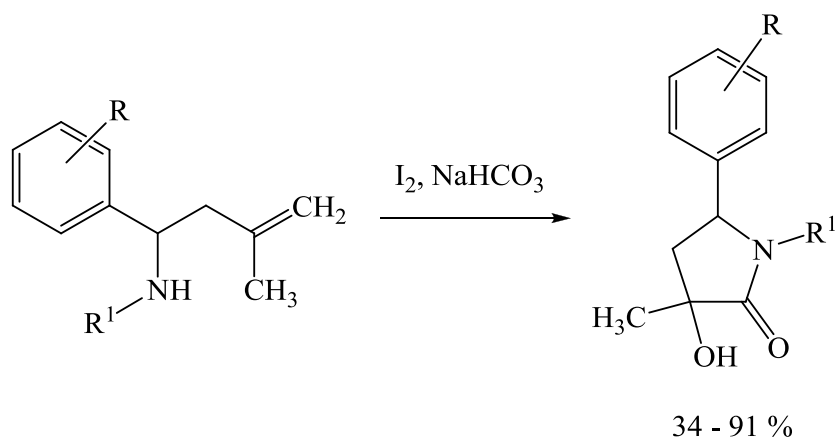


(a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeNO_2 .

В работе Паломо и др. [43] циклизацией γ -амино- β -кетоефира кипячением в толуоле, с 80 %-ным выходом был синтезирован γ -лактам, восстановление которого боргидридом натрия с количественным выходом приводит к гидроксипроизводному в виде *цис*-изомера.



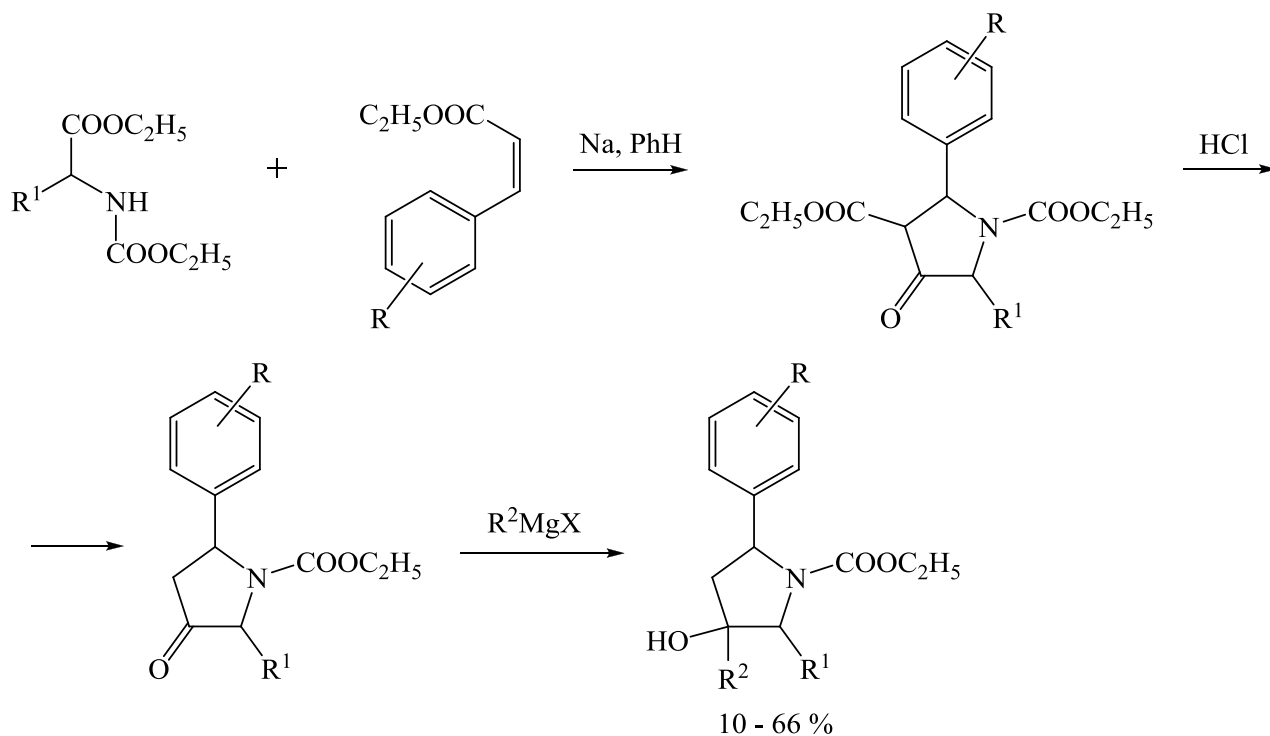
1,3,5-Замещенные пирролидин-2-оны, в виде смесей диастереоизомеров (в соотношении 1:1), были синтезированы Фосси и др., циклизацией 3-метил замещенных гомоаллиламинов с помощью иода [44].



$\text{R} = \text{H}, m,n\text{-Me}_2, o\text{-Br}, n\text{-NO}_2$; $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Pr}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}_2(o\text{-MePh}), \text{CH}_2(n\text{-ClPh}), \text{CH}_2(n\text{-MeOPh})$.

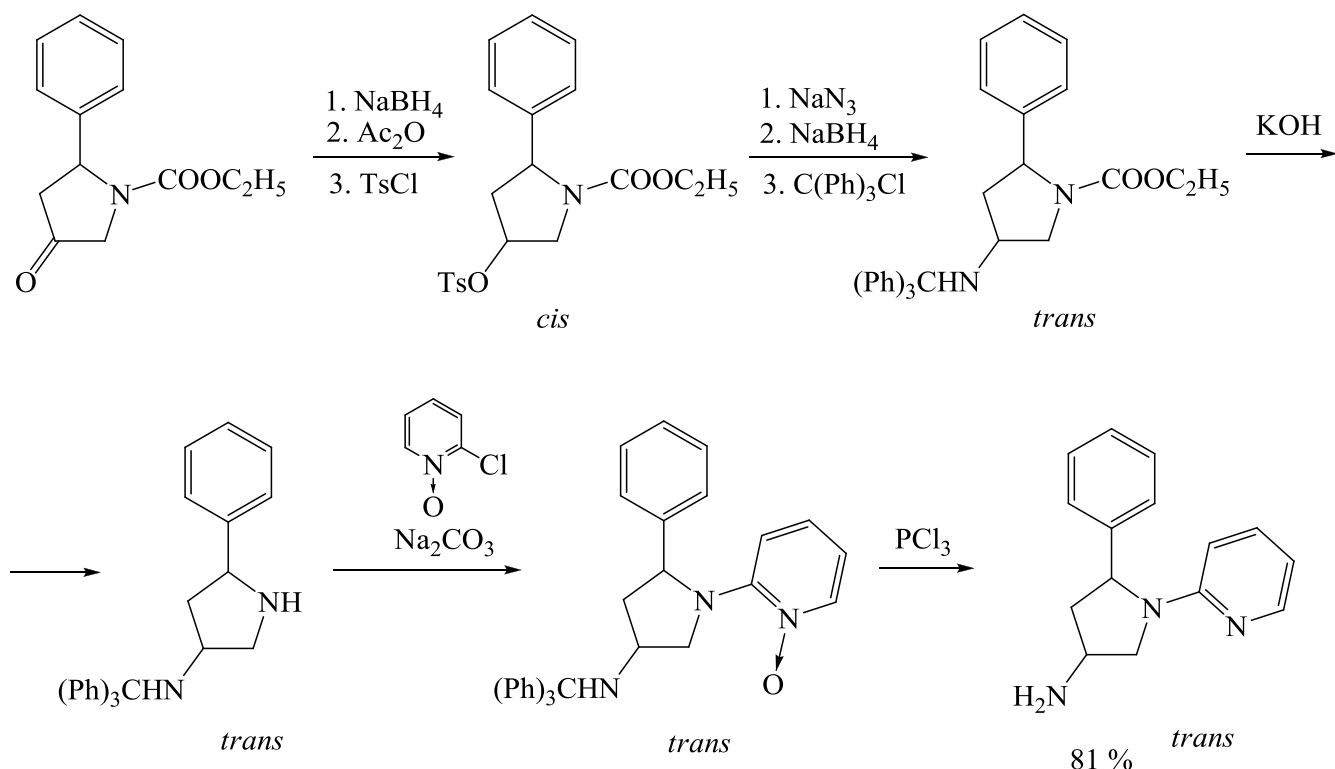
1.2. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АРИЛПИРРОЛИДИНОВ

Первое упоминание об 2-арилпирролидинах в научной литературе появилось в начале 1960-х годов в работах Фельдкамп и др. [45,46], где представлен синтез различных эфиров 3-замещенных-3-гидрокси-1-пирролидинкарбоновых кислот и их скрининг в качестве гипнотических средств. Конденсацией сложных эфиров N-алкоксикарбониламино кислот с этиловыми эфирами α,β -ненасыщенных карбоновых кислот в присутствии металлического натрия получены алкил-этил-4-оксо-3-пирролидинкарбоксилаты, которые далее были гидролизированы и декарбоксилированы до соответствующих эфиров 3-оксо-1-пирролидинкарбоновых кислот. На конечном этапе, кетогруппу в 3-ем положении этих кетоэфиров подвергали селективному взаимодействию с соответствующими реагентами Гриньяра, в результате чего были получены целевые 3-гидроксизамещенные продукты.

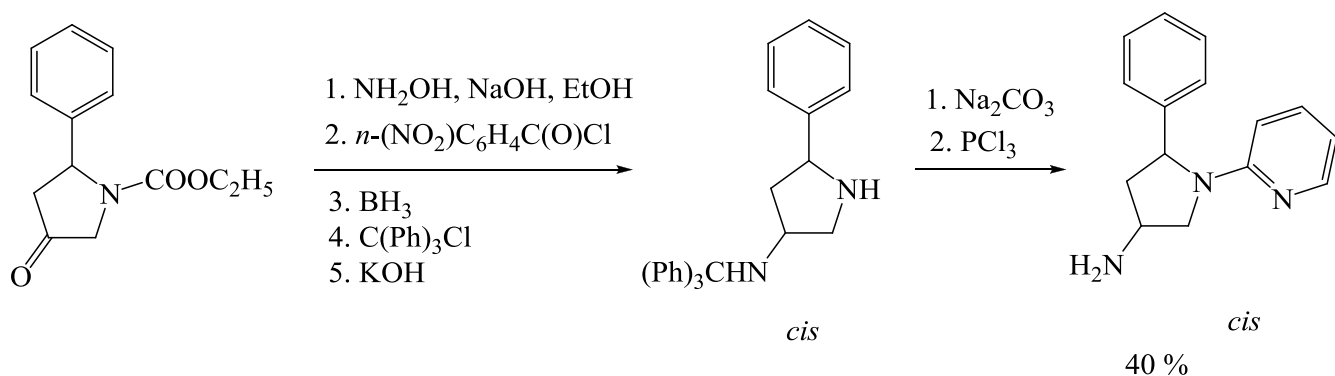


$R = H, n\text{-CH}_3O, n\text{-Cl}$; $R^1 = H, \text{CH}_3$; $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-ClC}_6\text{H}_4, m,n\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$.

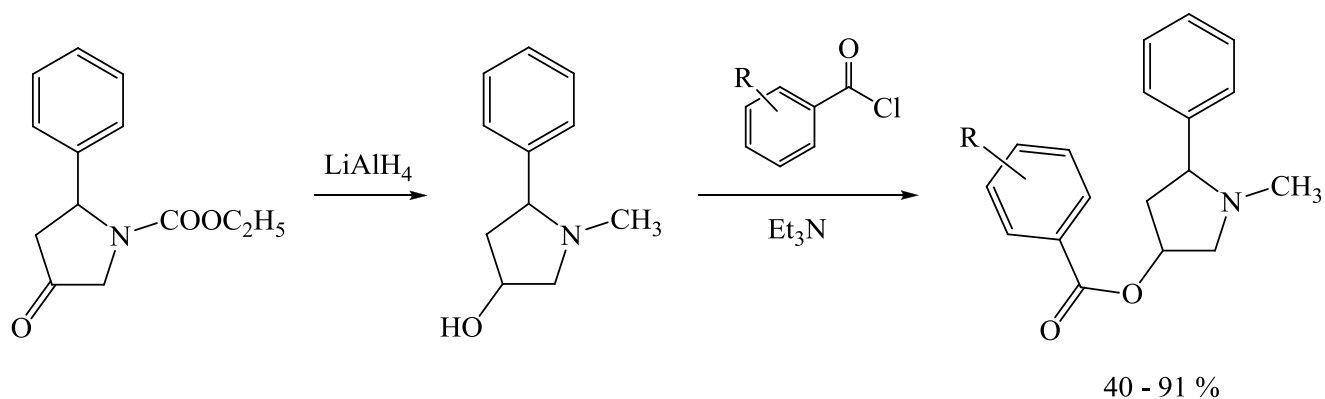
Ханна синтезировал 3-амино-5-фенил-1-(2-пиридил)пирролидин двумя разными методами. Восстановлением 5-фенил-1-этоксикарбонил-3-пирролидона боргидридом натрия сначала было получено *цис*-гидроксипроизводное, которое далее преобразовано в тозилат. Реакцией последнего с азидом натрия и последующим гидрированием боргидридом натрия получено соединение, взаимодействие которого с трифенилхлорметаном и гидролизом N-этоксикарбонильной группы, путем нагревания с KOH, было выделено N-тритильное соединение. Дальнейшая конденсация его с 2-хлорпиридин N-оксидом и последующее взаимодействие с PCl_3 приводит к целевому *транс*-аминопроизводному [47].



По второму методу 5-фенил-1-этоксикарбонил-3-пирролидон был преобразован в оксим *n*-нитробензоата, который последующей обработкой бораном, трифенилметил хлоридом и гидролизом KOH также переведен в *N*-тримитил соединение. Последующие стадии были проведены аналогично первому методу, однако в этом случае было получено *цис*-аминопроизводное [47].

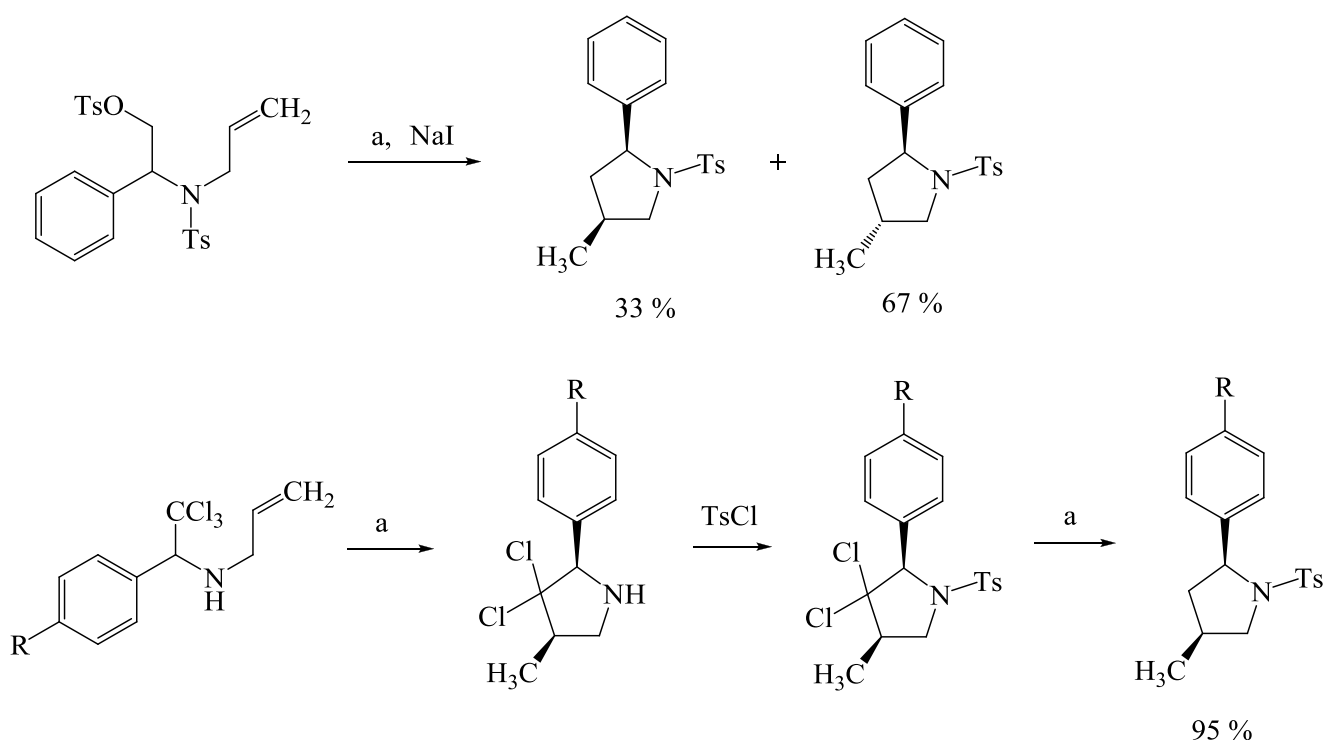


Вернером и др. [48] на базе этил 4-оксо-2-фенил-1-пирролидинкарбоксилата был синтезирован ряд 3-ароилокси-1-метил-5-фенилпирролидинов и исследованы их анальгетические и местноанестезирующие свойства, с изучением взаимосвязи структура – активность. В итоге выстроен ряд заместителей в ароматическом фрагменте, ответственных за эти свойства.



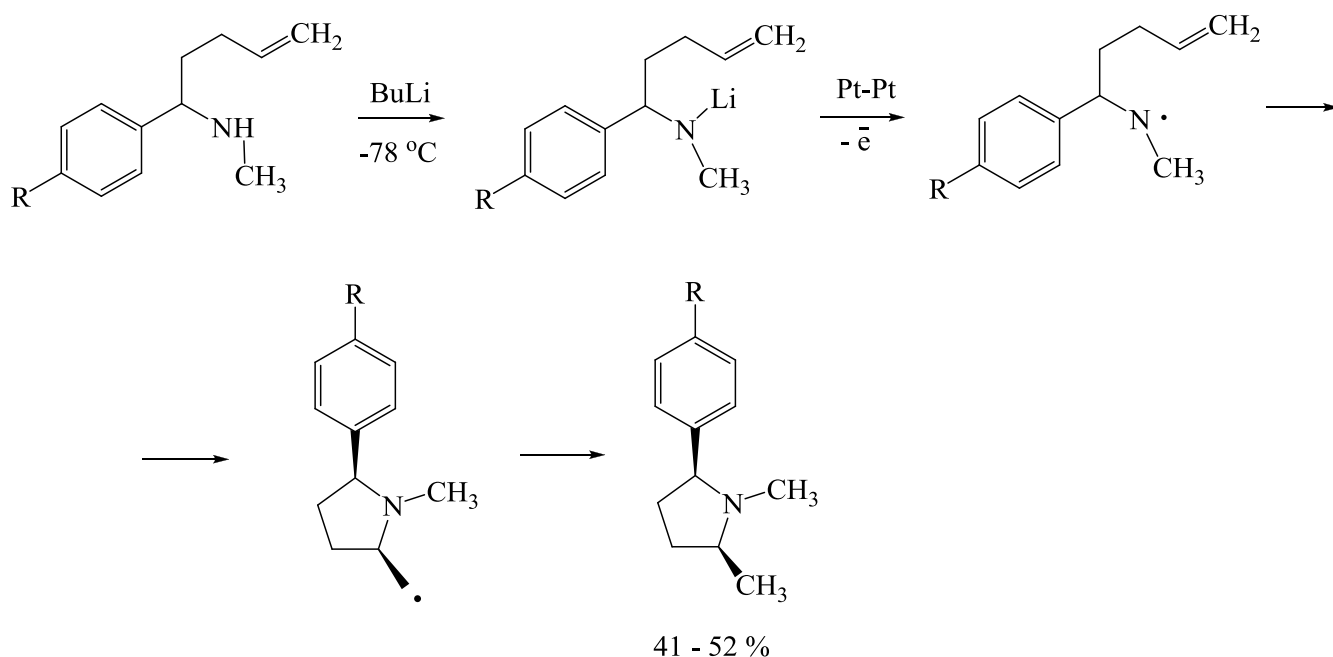
R = H, *n*-CH₃O, 3,4,5-(CH₃O)₃, *n*-Cl, *n*-NO₂, *n*-NH₂, 2,4-Cl₂.

В исследованиях Ватанабе и др. [49] *цис*-2,4-дизамещенные пирролидины были синтезированы циклизацией аллил-2,2,2-трихлорэтиламинопроизводных через дихлорметил радикалы, путем взаимодействия с гидридом трибутил олова в радикальных условиях. Радикальные циклизации тозилатов гидридом трибутил олова и иодида натрия в присутствии азобисизобутиронитрила (AIBN) ранее были проведены не стереоселективно (соотношение двух стереоизомеров 33:67). Для улучшения стереоселективности была использована трихлорметильная группа (легко генерируемая в дихлорметильный радикал). Взаимодействием гидрида трибутил олова и аллил-2,2,2-трихлорэтиламинопроизводных авторами были синтезированы исключительно *цис*-2,4-дизамещенные-3,3-дихлор-4-пирролидины с высокими выходами.



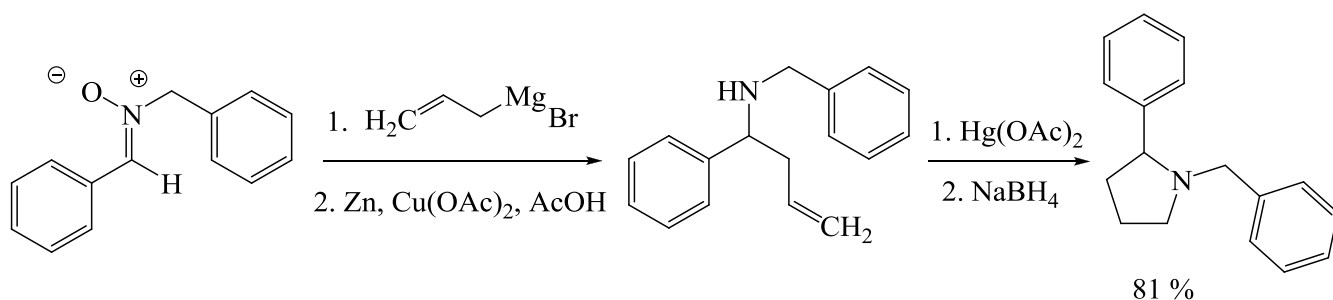
(a) Bu₃SnH, AIBN, 80 °C. R = H, Cl.

В работе Токуда и др. [50] *цис*-1-метил-2,5-дизамещенные пирролидины были синтезированы стереоселективной циклизацией нейтральных аминильных радикалов, генерируемых анодным окислением алкениламидами лития.

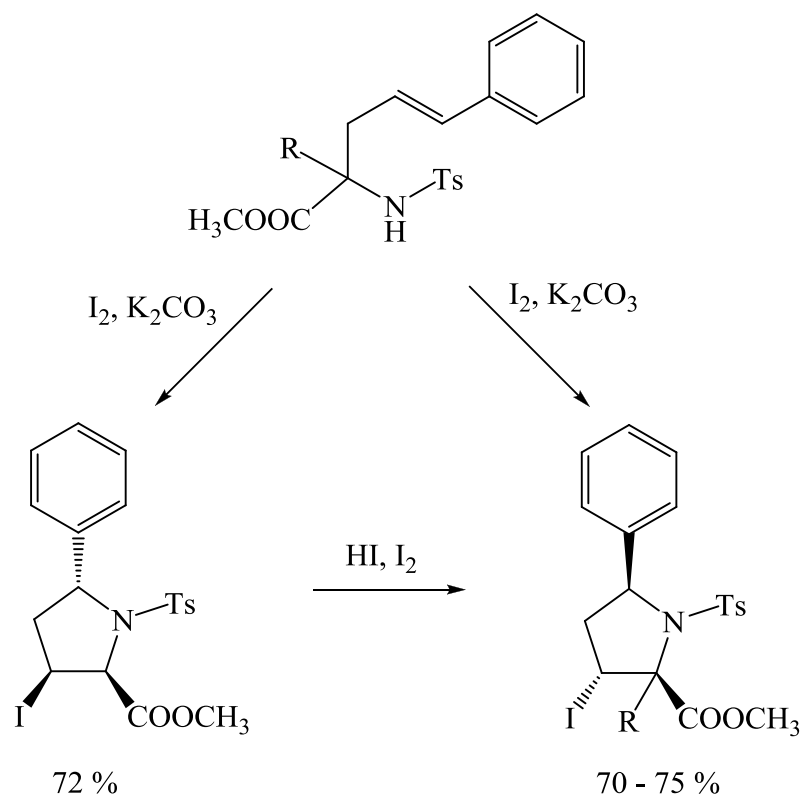


R = H, CH₃, CH₃O.

В исследованиях Дхавале и др. [51] было проведено внутримолекулярное аминмеркурирование α -фенилзамещенного γ -алкениламина, полученного 1,3-присоединением аллилмагний-бромид к бензальдегиднитрону, с последующим восстановительным отщеплением N-O связи с помощью ацетата цинка. Дальнейшие реакции γ -алкениламина с ацетатом ртути и восстановительного демеркурирования боргидридом натрия привели к 5-эндо-триг производному с выходом 81 %.

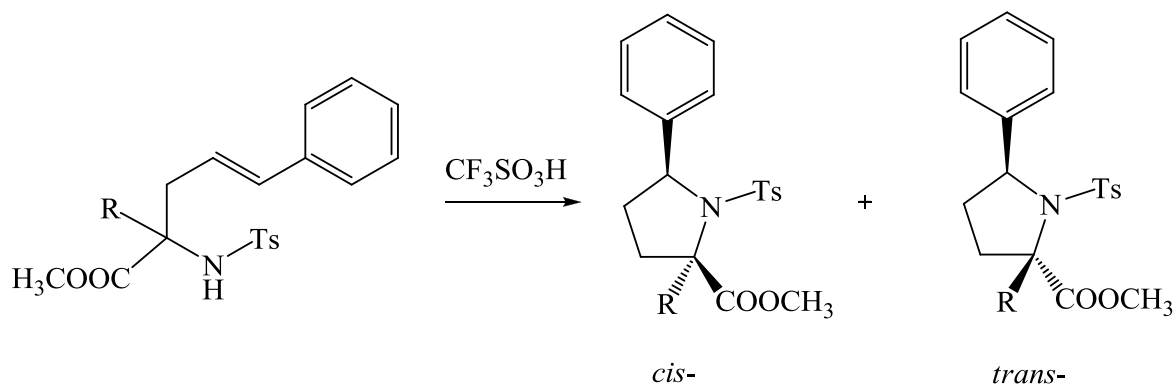


Интересные результаты были получены Кнайтом и др. при изучении реакции 5-эндо циклизации С-аллильных сульфаниламидов глицина с использованием избытка йода в присутствии безводного карбоната калия [52,53].



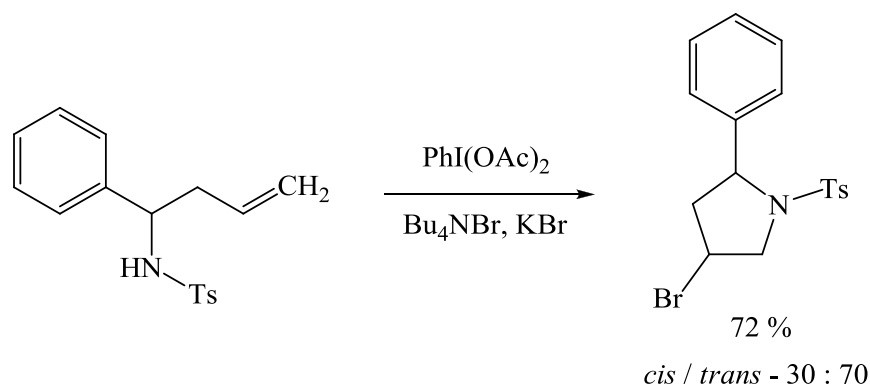
R = H, CH₃.

Теми же авторами были проведены реакции циклизации соответствующих сульфаниламидов с использованием трифторметансульфоновой кислоты при 0 °С. В таких условиях 2-арил-пирролидины были получены почти с количественными выходами [54].

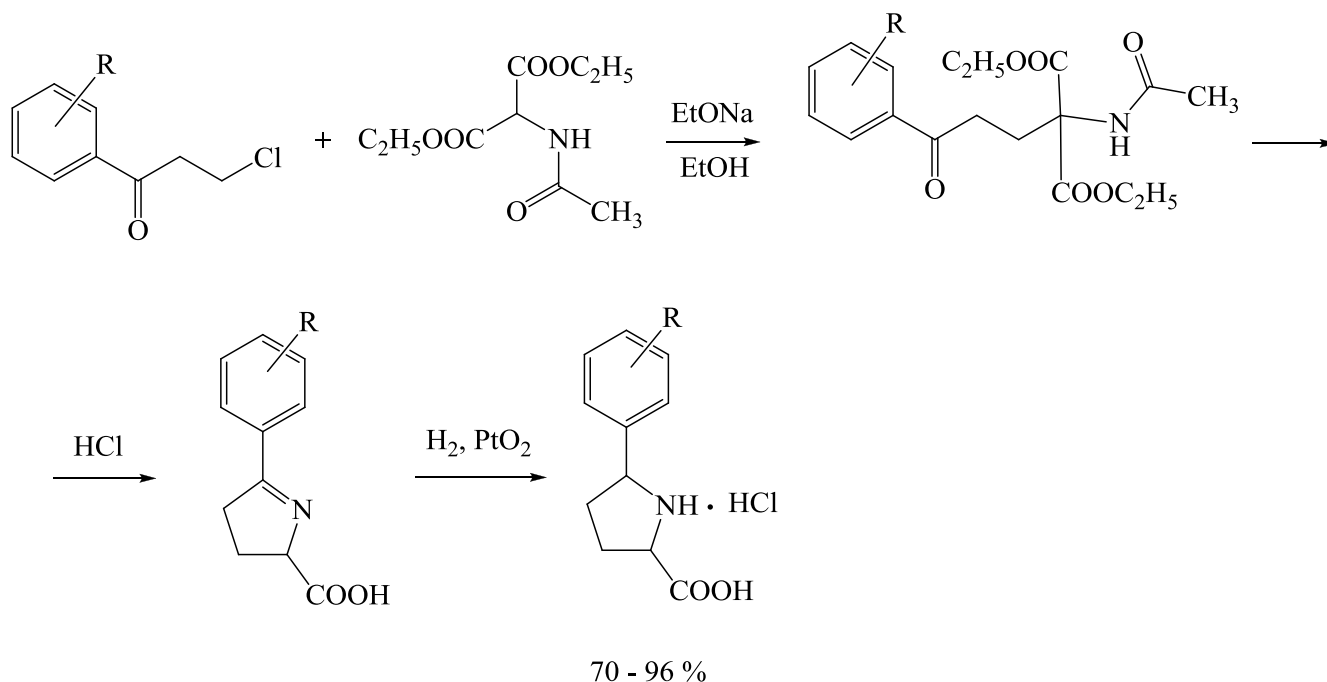


R = H, CH₃.

В работе Фан и др. [55] для индукции внутримолекулярной окислительной бромоциклизации сульфаниламидов применили диацетоксиодбензол (PhI(OAc)₂) с использованием в качестве источника брома KBr.

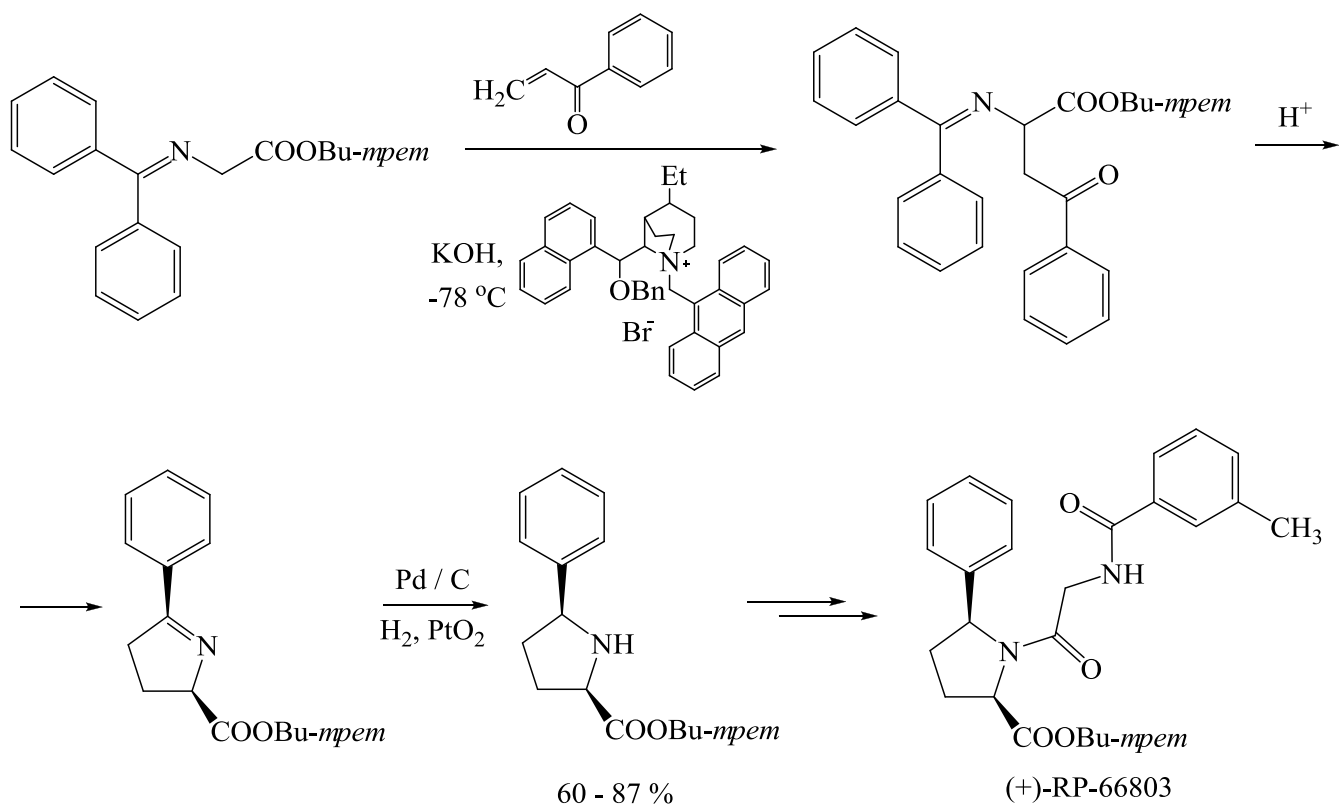


Гершон и др. для синтеза 2-арилпирролидинов в качестве исходных веществ использовали 3-хлоропропиофеноны, полученные ацилированием соответствующего производного бензола β-хлоропропионил хлоридом с помощью хлорида алюминия в сероуглероде. Полученные соединения без очистки были подвергнуты конденсации с этиловым эфиром ацетамидомалоновой кислоты в присутствии алкоголята натрия и кислотному гидролизу с образованием 2-(арил)-1-пирролин-5-карбоновых кислот. Последующее гидрирование над катализатором Адамса при 3-4 атм водородом приводит к соответствующим аналогам пролина, которые были исследованы на антибактериальные и противоопухолевые свойства [56].

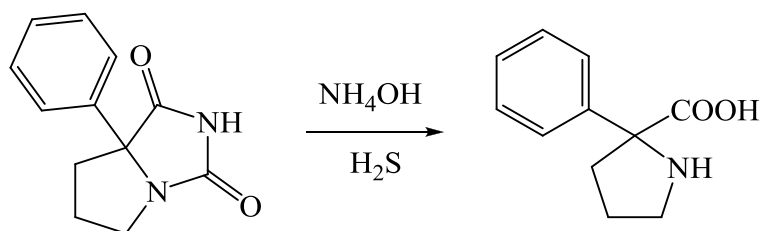


R = *n*-CH₃, *n*-CH₃O, *n*-F, *n*-Cl, *n*-Br, *n*-NH₂, *o,n*-F₂, *o,n*-Cl₂.

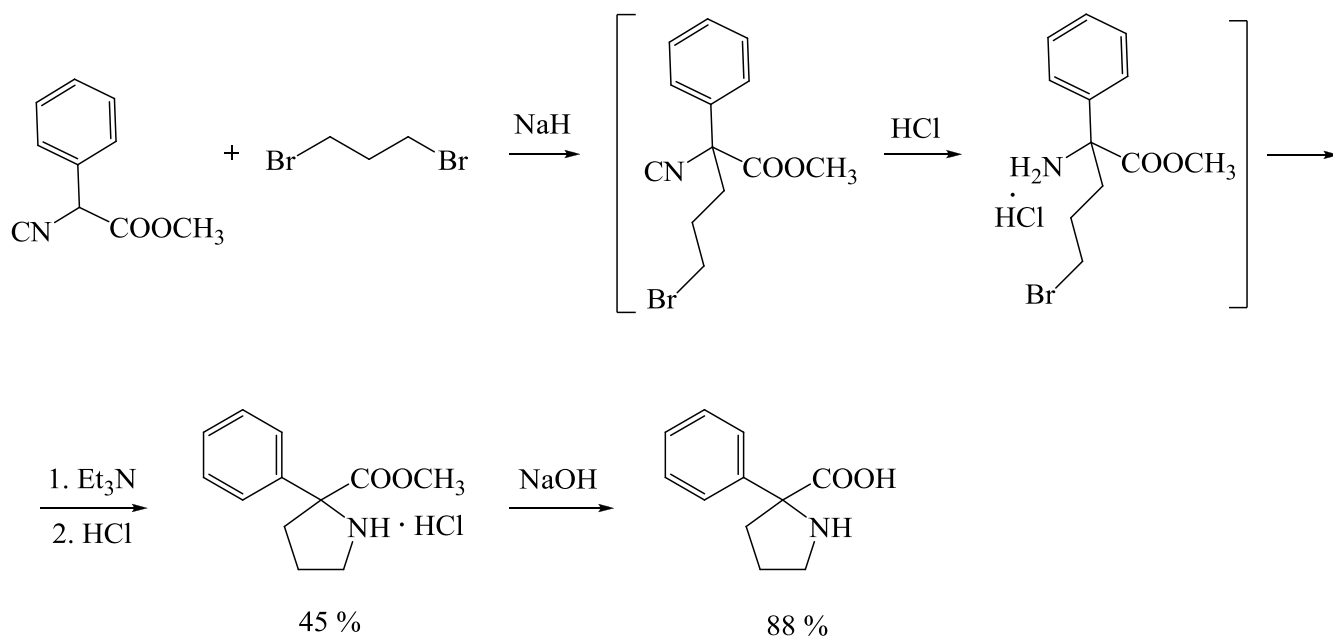
Лиго и др. [57] описали высокостереоселективный трехстадийный энантиоселективный синтез *цис*-5-замещенных эфиров пролина. Синтез включает асимметричное МФК (РТС) присоединение по Михаэлю имина глицина к фенилвинилкетону, последующий кислотный гидролиз, циклизацию и каталитическое гидрирование с помощью Pd/C или PtO₂. Этим методом синтезировано соединение (+)-RP-66803 – непептидный антагонист холецистокинина.



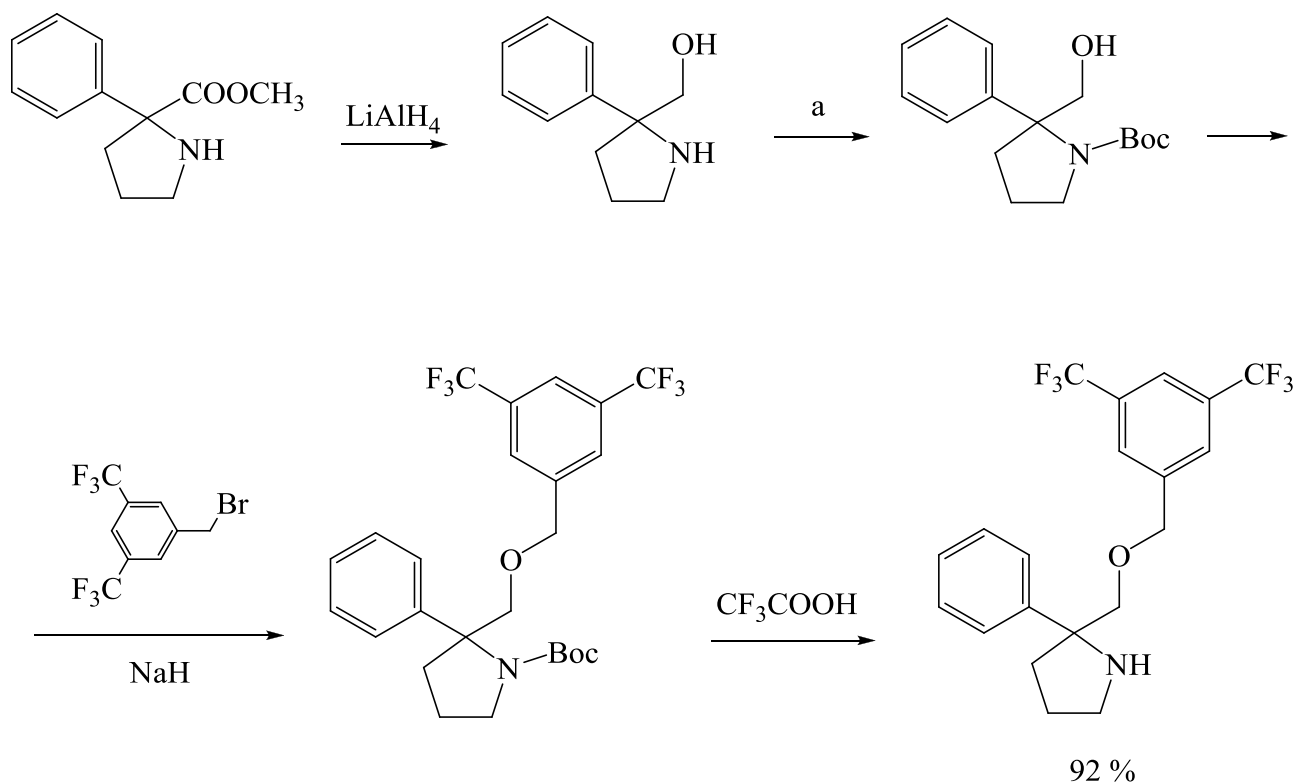
Путем гидролиза гидантоинов, используя в качестве основания гидроксид аммония насыщенный сероводородом, в автоклаве и при температуре 100–105 °С, Смиссманом и др., с 60 %-ным выходом была синтезирована аминокислота – 2-фенилпролин [58].



В работе Ясуо и др. [59] синтез различных α -замещенных α -иминокислот был проведен реакцией метильных α -замещенных α -изоцианоацетатов с алкил дибромидами в присутствии гидрида натрия. Таким способом был синтезирован, в частности, метил 5-бром-2-изоциано-2-фенилпентаноат, при обработке которого соляной кислотой изоциановая группа была превращена в аминогруппу. Дальнейшая циклизация в присутствии триэтиламина и гидролиз едким натрием также привела к 2-фенилпролину.

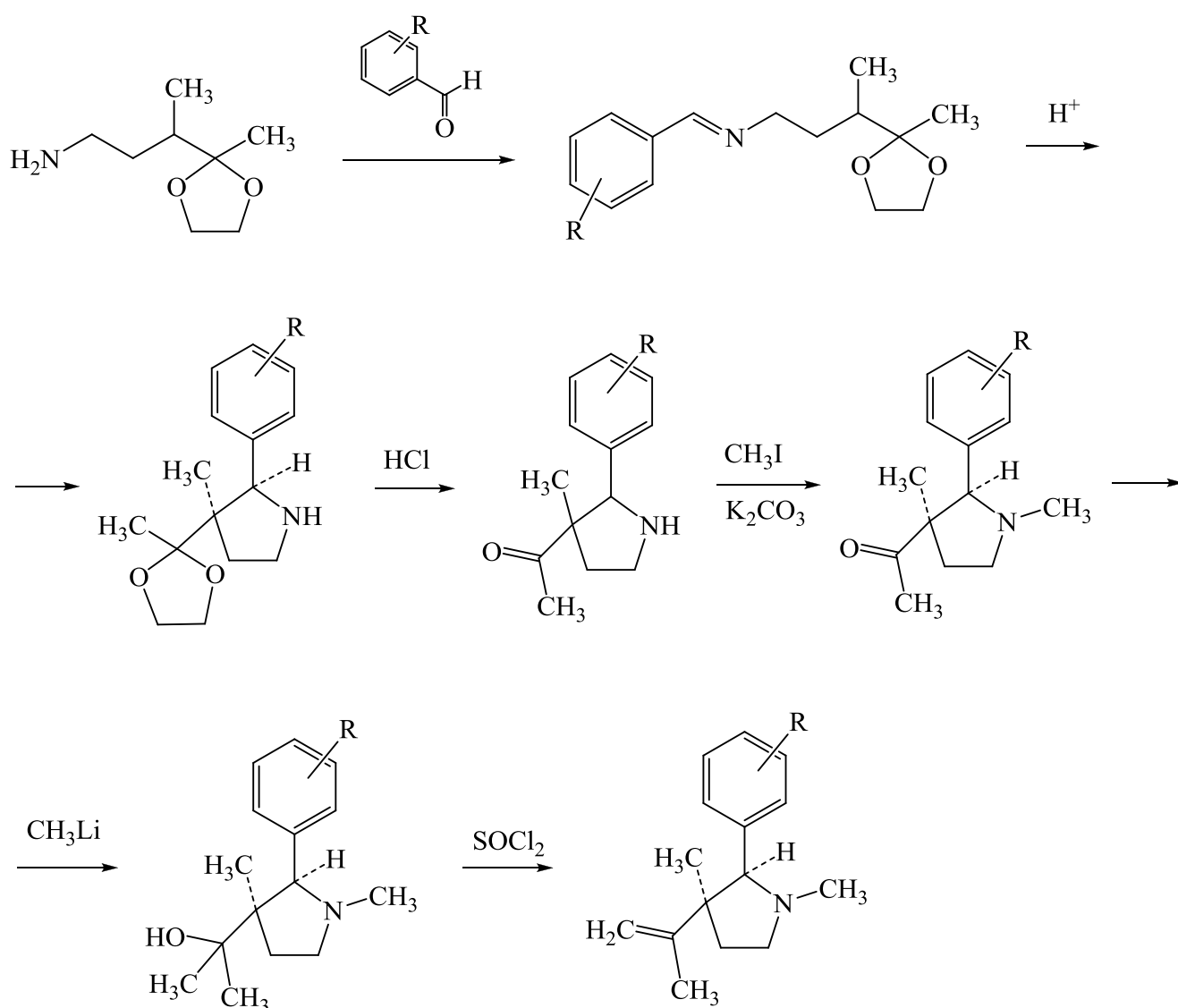


Гарисоном и др. из упомянутого выше пирролидинкарбоксилата был синтезирован соответствующий аминоэфир в качестве антагониста человеческого рецептора NK-1. Сначала восстановлением сложноэфирного фрагмента был получен соответствующий аминспирт, превращенный в N-Бок-производное. Добавлением NaH к смеси N-Бок-производного и 3,5-бис(трифторметил)бензилбромида и дальнейшим удалением защитной группы трифторуксусной кислотой был выделен целевой аминоэфир [60].



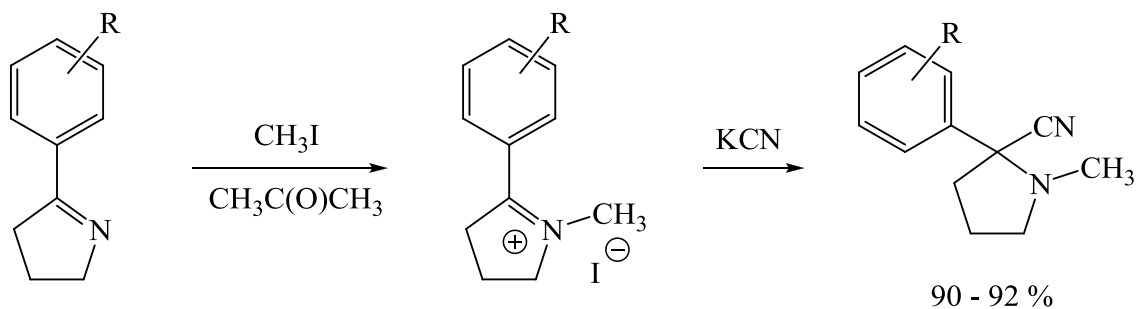
(a) Бок₂O.

Бошом и др. [61] были синтезированы *цис*-2-арил-3-изо-пропенил-1,3-диметилпирролидины. Синтез основан на кислотнo-индуцированной внутримолекулярной циклизации между солью иминия и кетальной группой в α -положении. Конденсацией аминокетала, полученного с помощью синтеза Габриэля из 5-хлор-3-метил-2-пентанона, и соответствующего альдегида были выделены соответствующие имины, дальнейшая обработка которых сухим HCl, с последующим кислотным гидролизом и метилированием привели к 3-ацетилпирролидинам. В конечном итоге, с помощью реакции с метиллитием и дальнейшей дегидратацией, они были превращены в изопропенил производные.



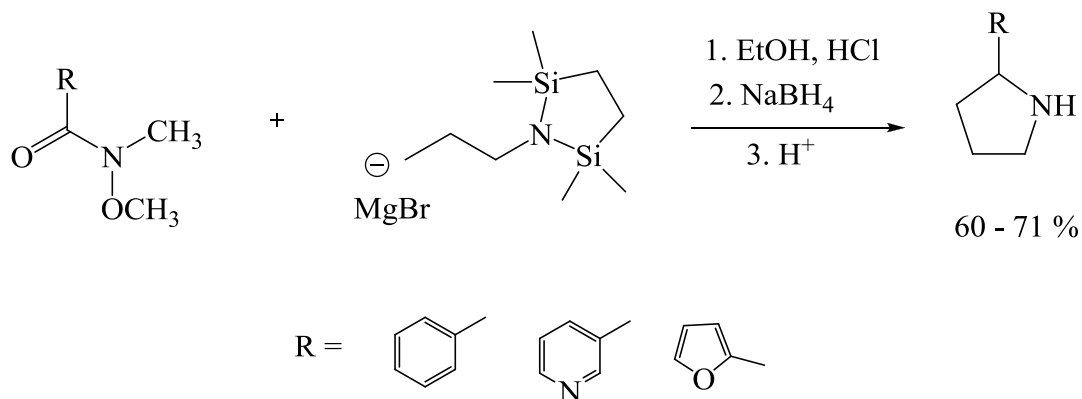
$R = 3,4,5-(CH_3O)_3; 4-Cl$.

В работе Берща и др. 1-метил-2-арил-2-пирролидинкарбонитрилы были синтезированы из 2-арилпирролинов, взаимодействие которых сначала с иодистым метилом и далее с цианистым калием обеспечили получение конечных продуктов [62].

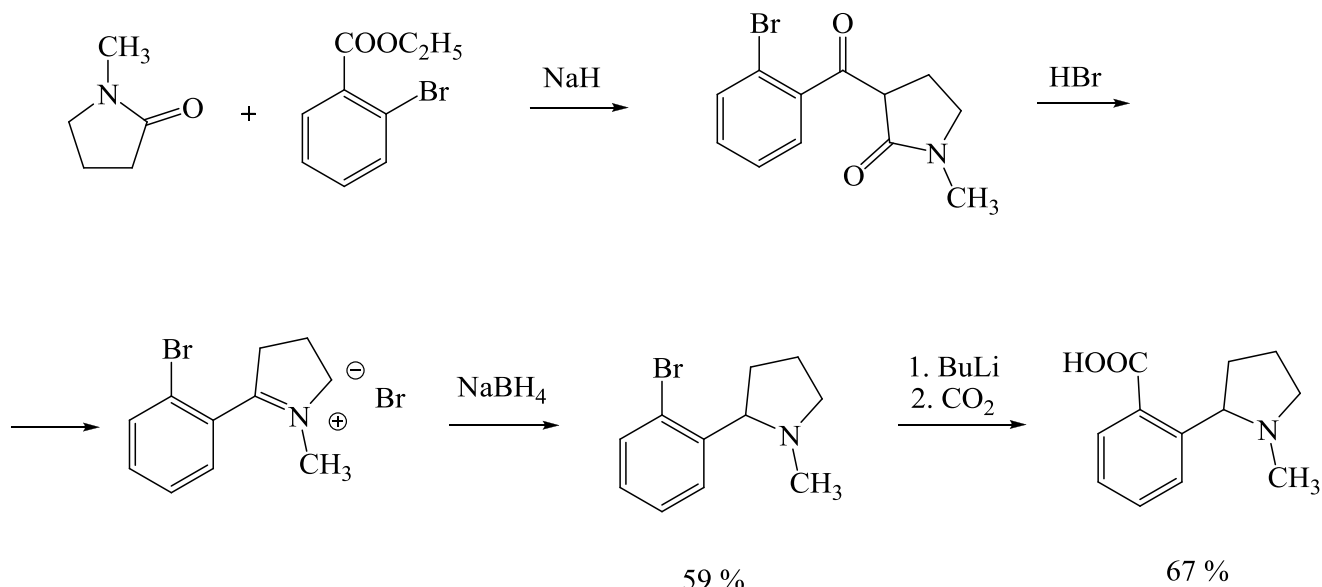


R = H, 4-CH₃O, 3,4-(CH₃O)₂, 2,3,4-(CH₃O)₃.

Де Бернардисом и др. был разработан новый реактив Гриньяра с первично-аминозащищенной группой – 2,2,5,5-тетраметил-1-аза-2,5-дисилациклопентан-1-пропилмагнийбромид, синтезированный из соответствующего аминозащищенного пропил бромистого и магния. Реакция этого реагента с N-метокси-N-метил амидами, с последующей циклизацией и восстановлением иминов приводит к ряду пирролидинов [63].

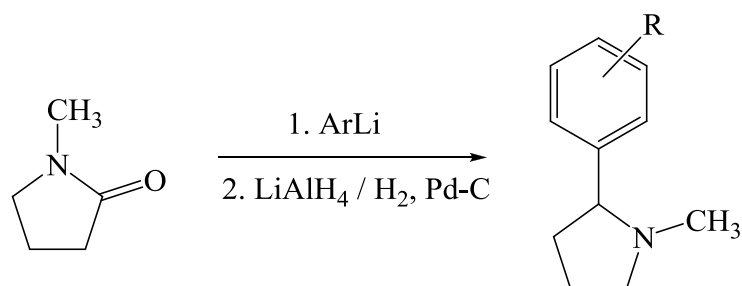


Следующий синтез относится к (*S*)-*Dihydroshihunine*, который представляет собой натуральный аминокислотный продукт, выделенный из лозы *Ayahuasca*, *Banisteriopsis cippi* (Malpighiaceae), а также из *B. tenuiflora* и *Rhoiptelea chiliantha* [64]. Синтез *рац*-*Dihydroshihunine*-а был осуществлен Лиитом и сотрудниками на основе N-метилпирролидона, взаимодействие которого с ариловым эфиром в присутствии гидрида натрия приводит к пирролидон-кетону. При дальнейшем кипячении с HBr происходит декарбоксилированная перегруппировка с образованием пирролиниумовой соли. Последующим восстановлением боргидридом натрия, а затем взаимодействием с BuLi и CO₂ выделен *рац*-*Dihydroshihunine* с выходом 67 % [65].



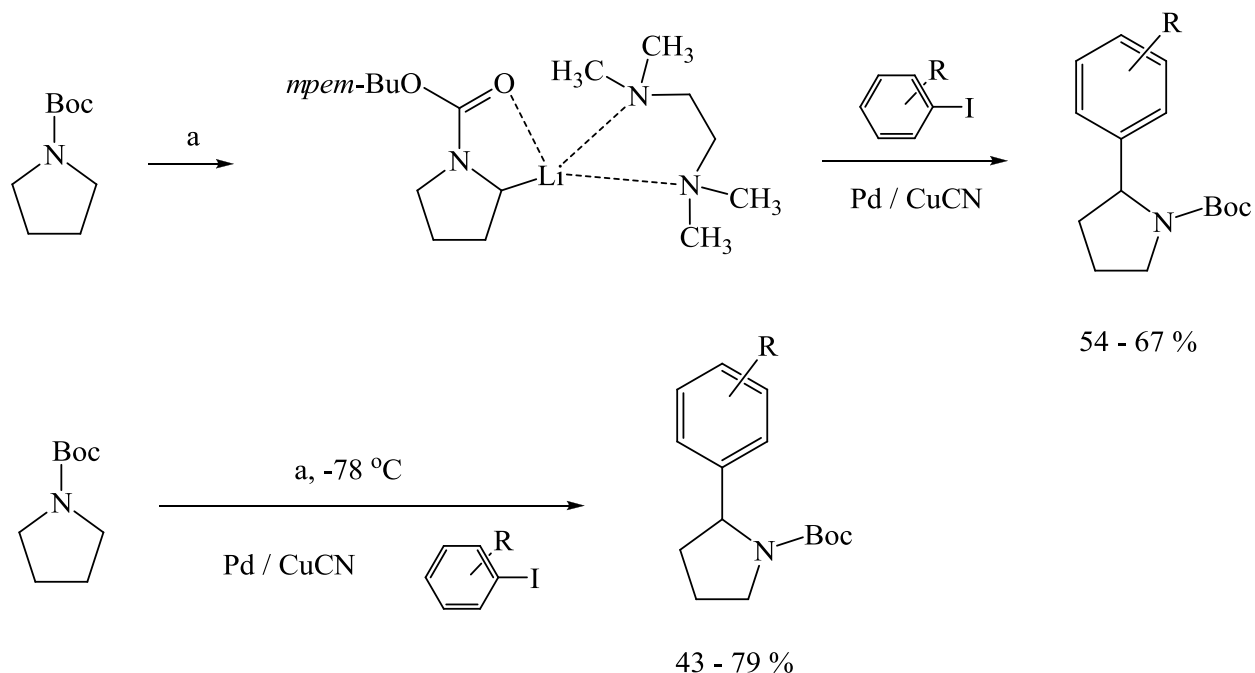
rac-Dihydroshihunine

Эллиотом и др. был синтезирован ряд 2-фенилпирролидинов в качестве потенциальных лигандов никотинацетилхолиновых рецепторов (nAChR) и исследована взаимосвязь между структурой и активностью. N-Метилпроизводные были синтезированы добавлением ариллитиевого реагента к N-метилпирролидинону и дальнейшим восстановлением аминалов с использованием LiAlH_4 или $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ [66].



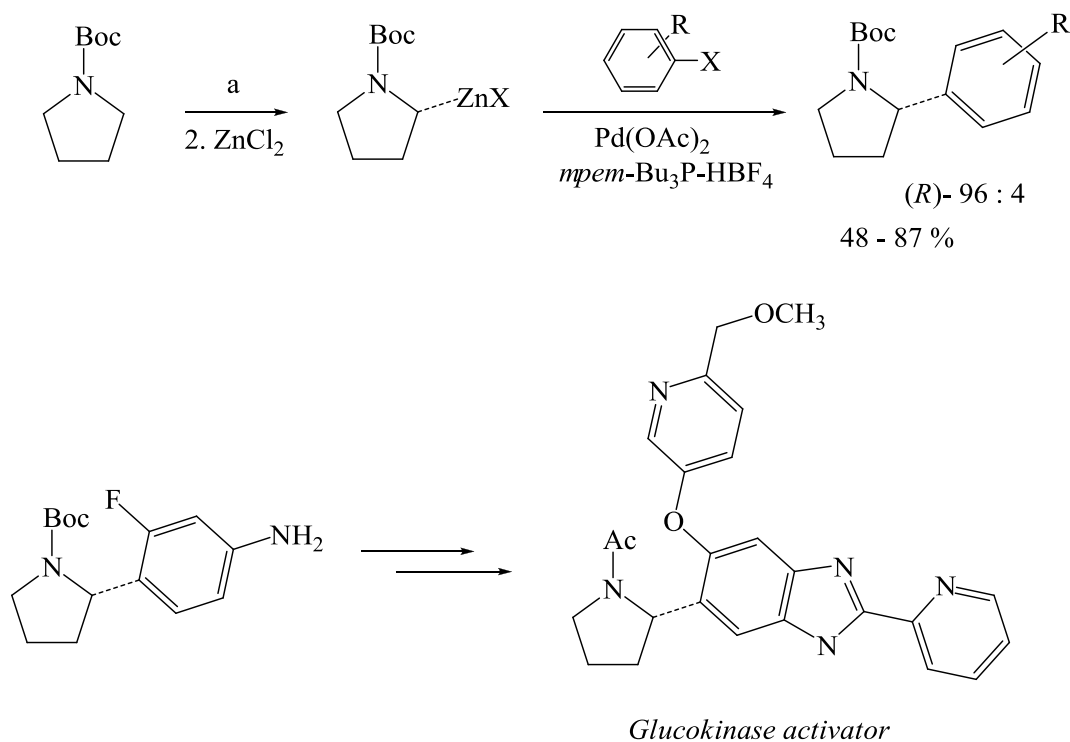
$\text{R} = \text{H}, o\text{-CH}_3, m\text{-CH}_3, n\text{-CH}_3, o\text{-CH}_3\text{O}, m\text{-CH}_3\text{O}, n\text{-CH}_3\text{O}, m,n\text{-(CH}_3\text{O)}_2, m\text{-Cl}, n\text{-Cl}, m,n\text{-Cl}_2, n\text{-Br}.$

Диетером и др. было сообщено об арилировании пирролидина методом литиирования N-Бок-пирролидина *втор*-BuLi / TMEDA (N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин) с последующим взаимодействием образовавшегося литий пирролидина с арилиодидами в присутствии Pd и цианида меди [67]. Для повышения выходов 2-арилпирролидинов авторами использованы более мягкие палладиевые лиганды, такие как AsPh_3 и PPh_3 [68].



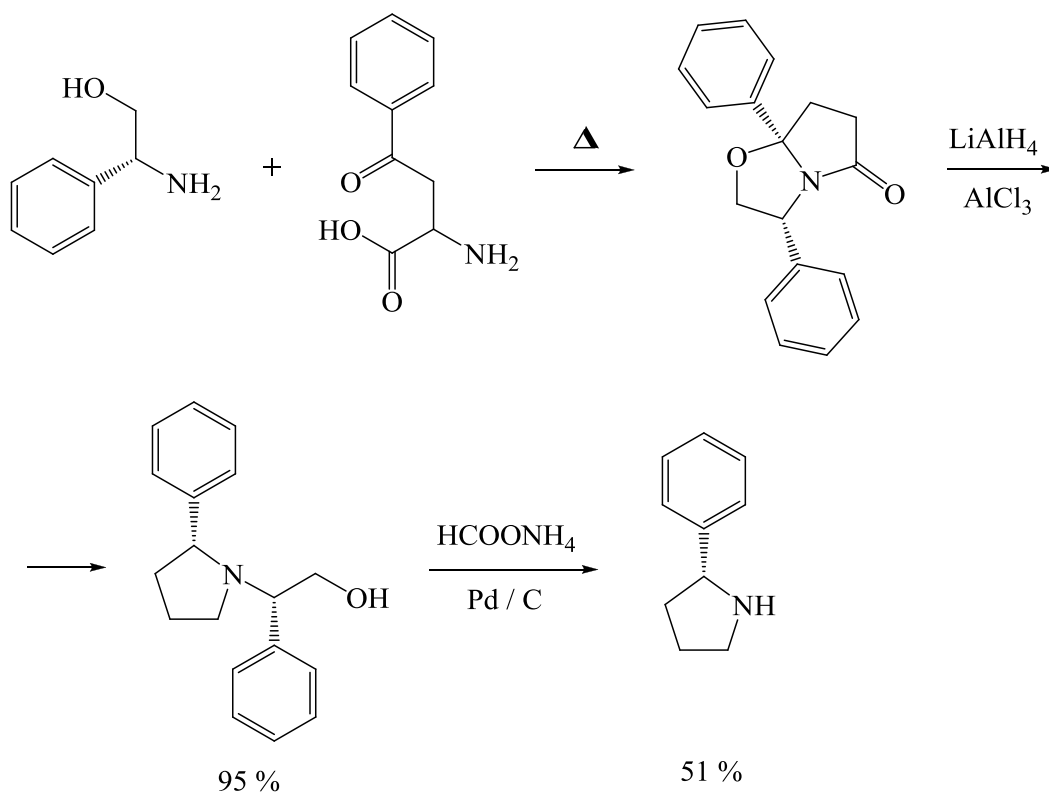
(a) *втор*-BuLi, TMEDA. R = H, *o*-CH₃, *n*-CH₃, *n*-CH₃O.

В 2006 г. Кампос и др. провели литиирование N-Бок пирролидина, используя *втор*-BuLi / (-)-спартеин, а затем трансметаллированием хлоридом цинка получили цинкорганическое производное. Палладий-катализируемая реакция связывания по Негиши с высокими выходами привела в основном к (*R*)-изомерам 2-арилпирролидинов в соотношении 96:4 [69,70]. С помощью этой новой методики авторы смогли осуществить масштабный синтез активатора глюкокиназы [71].



(a) *втор*-BuLi, (-)-спартеин. R = H, *o*-CH₃, *o*-CH₃O, *m*-C(O)CH₃, *n*-F, *n*-N(CH₃)₂, *n*-COOCH₃, *n*-SO₂CH₃, *n*-CN, *n*-NH₂, *o*-F-*n*-NH₂; X = Cl, Br.

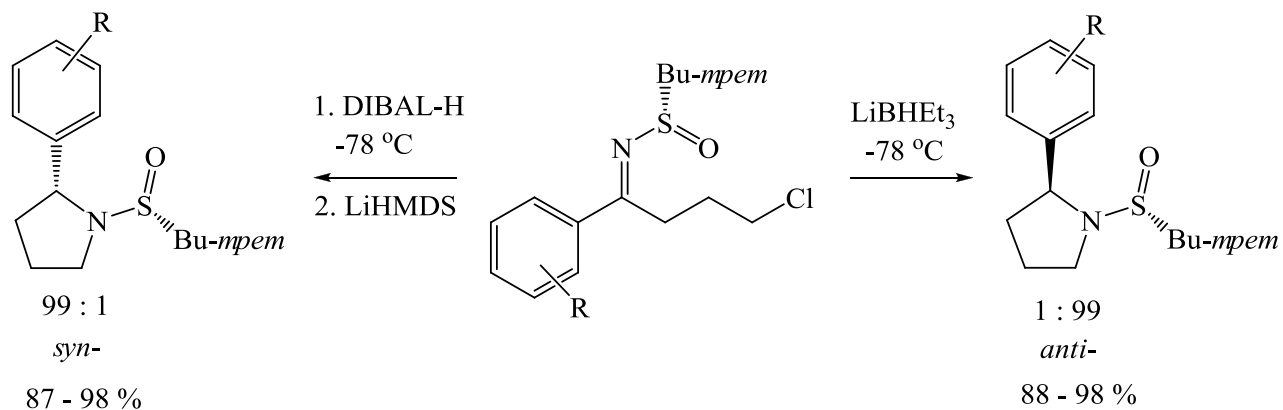
Для синтеза 2-арилпирролидинов были исследованы различные методы в качестве альтернативы литирующего-арилирования N-Бок пирролидина. Реакцией γ -кетокислоты и (*R*)-фенилглицинола, дальнейшей обработкой полученного бициклического лактама смесью хлористого алюминия и алюмогидрида лития, и последующим отщеплением фенилглицинола Мейерс и др. осуществили синтез 2-фенилпирролидина [72].



Аналогичным методом Хигашиямой [73] и Савойя [74] были синтезированы 2-арилпирролидины.

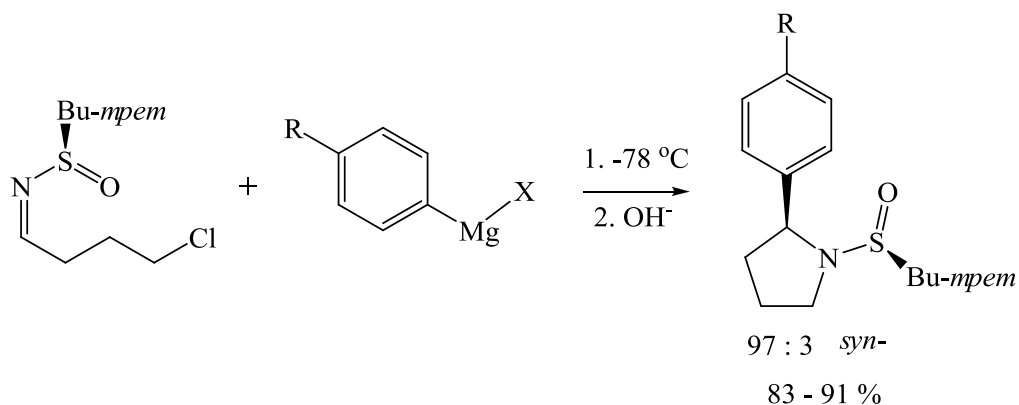
Альтернативными методами синтеза 2-арилпирролидинов являются также реакции, катализируемые переходными металлами. Бухвальд и др. сообщили о катализируемом титаном восстановлении 2-фенил-1-пирролина [75]. Сеймс и др. использовали рутениевый катализатор для осуществления арилирования пирролидина путем активации C–N связи с получением 2,5-диарилпирролидинов. Тот же катализатор был использован для декарбонилирования-арилирования метилового эфира пролина [76,77].

Де Кимпе и др. [78] сообщили о восстановительной циклизации γ -хлор-N-тионилкетимина с использованием LiBHET_3 . Одновременно Редди и др. сообщили о восстановительной реакции того же кетимина с LiBHET_3 с высоким выходом (94 %) и улучшенной диастереоселективностью (99:1). Кроме того, было установлено, что восстановительная циклизация с использованием ди-*изо*-бутилалюминий гидрида (DIBAL-H) и далее – литийгексаметилдисилазида (LiHMDS) с 92 %-ным выходом приводит к получению противоположного диастереомера с той же степенью селективности [79].



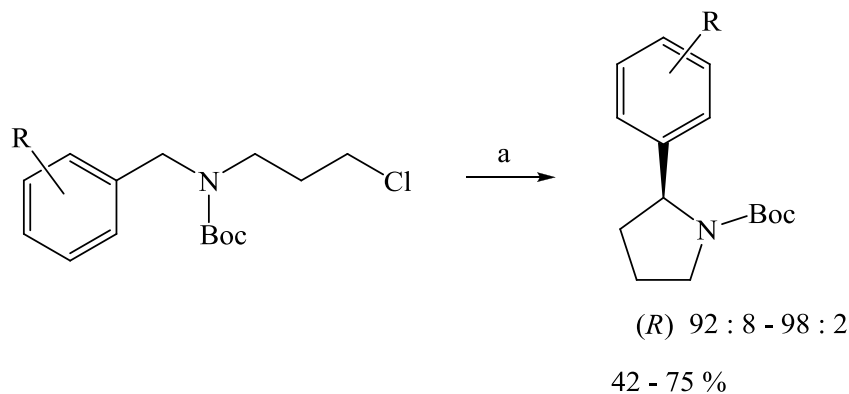
R = H, *n*-CH₃, *n*-CH₃O, *m*-CH₃O, *n*-*mpem*-BuO, *n*-OH, *n*-F, *n*-Cl, *n*-Br.

В качестве альтернативы, Редди и др. разработали несколько иной метод, в котором исходное соединение, взаимодействуя с магнийорганическими галогенидами циклизуется с образованием пирролидинового кольца [80].



R = H, CH₃, CH₃O, *mpem*-Bu, Br; X = Cl, Br.

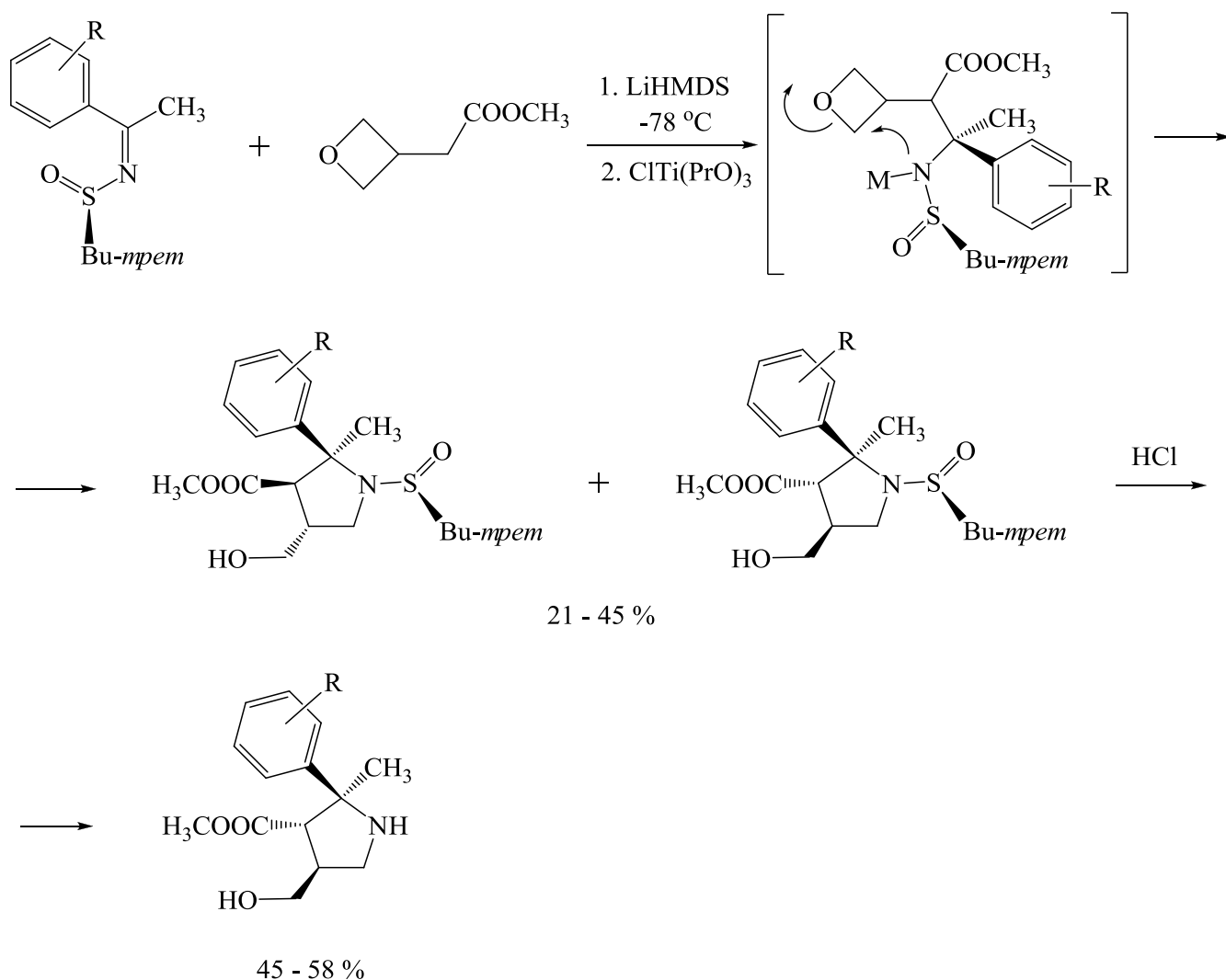
Биик и др. представили реакцию замыкания цикла в 2-арилпирролидин литиированием ациклического N-Бок амина с использованием *втор*-BuLi / (-)-спартеина. В итоге был получен ряд 2-арилпирролидинов с энантиоселективностью 92:8 – 98:2 [81].



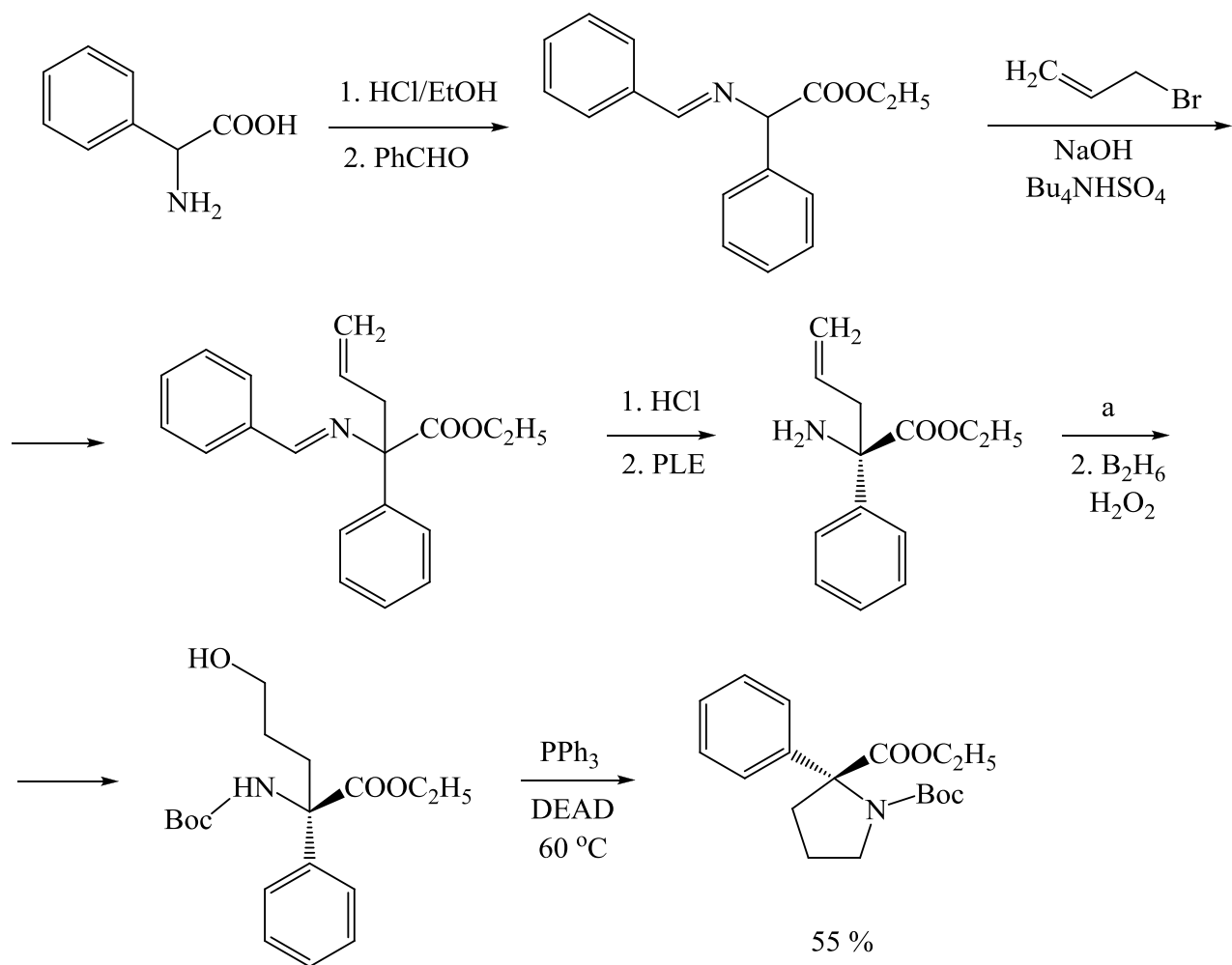
(a) *втор*-BuLi, (-)-спартеин, -78 °C.

R = H, *n*-CH₃, *n*-CH₃O, *m*-CH₃O, *n*-F, *n*-Cl.

Для синтеза нерацемических производных β -пролина Гилберт и др. недавно сообщили о новой домино реакции. Добавлением титанового енолята метил-2-(оксетан-3-ил)ацетата к хиральным *трет*-бутансульфинилкетиминам при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующим внутримолекулярным раскрытием цикла оксетана получены полизамещенные пирролидиновые системы с тремя смежными стереогенными центрами. В качестве основания был использован гексаметилдисилазид лития (LiHMDS). В конечном итоге, хиральную *трет*-бутансульфинильную защитную группу удаляют в кислых условиях, обеспечивая получение N-H производных β -пролина [82].

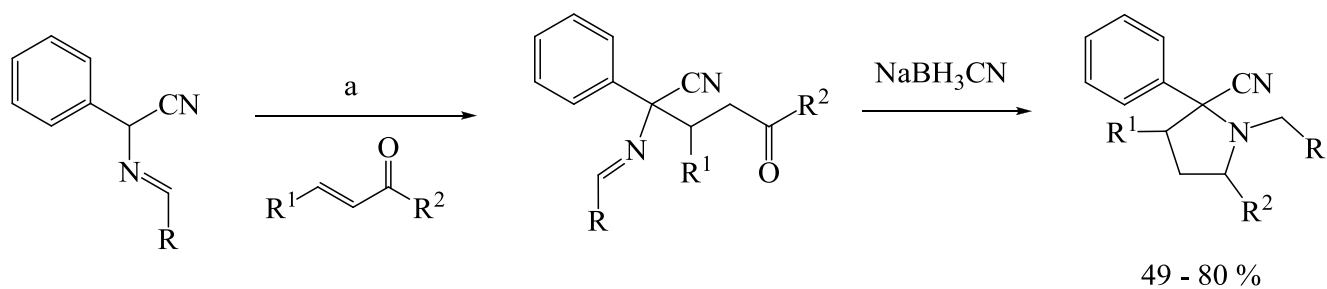


В исследовании Бетсбруга и др. [83], этиловый эфир Бок-(*R*)- α -фенилпролина был синтезирован с использованием циклизации Мицунобу. Конденсация этилового эфира фенилглицина с бензальдегидом, аллилирование в условиях межфазного катализа с последующим кислотным гидролизом и взаимодействием с ферментом эстеразы печени свиньи (PLE) приводит к этиловому эфиру α -аллилфенилглицина. Дальнейшей Бок – защитой, гидроборированием и окислением двойной связи, циклизацией с помощью трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата (DEAD) был синтезирован целевой продукт с 55 %-ным выходом.



(a) Бок₂О.

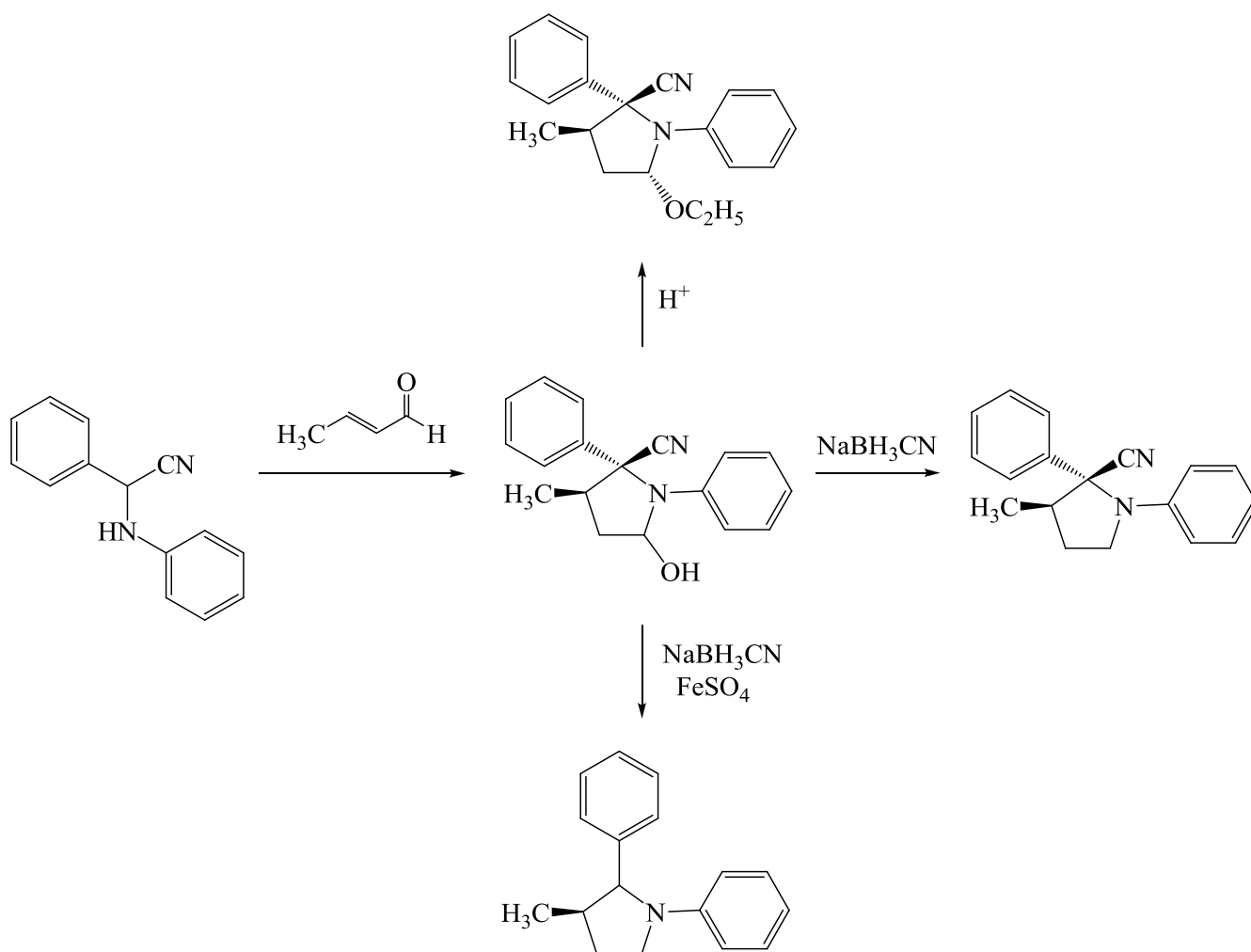
Опатз и др. синтезировали полизамещенные пирролидины исходя из α-аминонитрилов, α-депротонированием которых с помощью 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) были получены стабильные карбанионы, дальнейшим присоединением которых к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям и восстановительной циклизацией полученных δ-кето-α-аминонитрилов с цианоборогидридом натрия (NaBH₃CN) были образованы полизамещенные пирролидины [84].



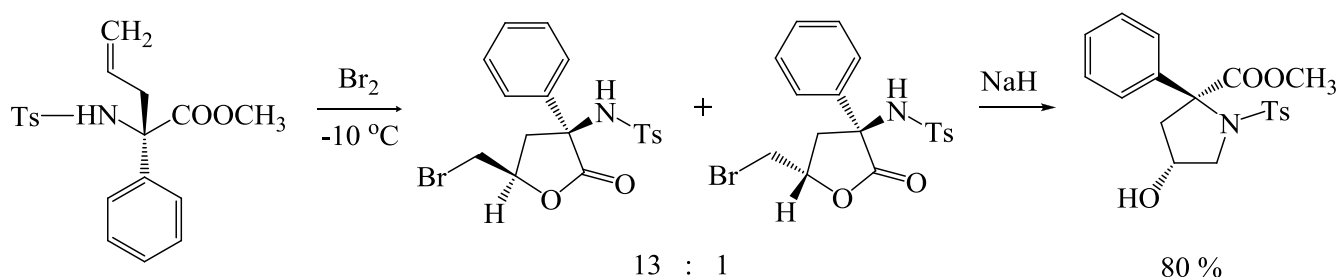
(a) ДБУ.

R = Ph, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, CHPh₂, 4-MeOC₆H₄CH₂; R¹ = H, Me, Ph; R² = H, Me, Et.

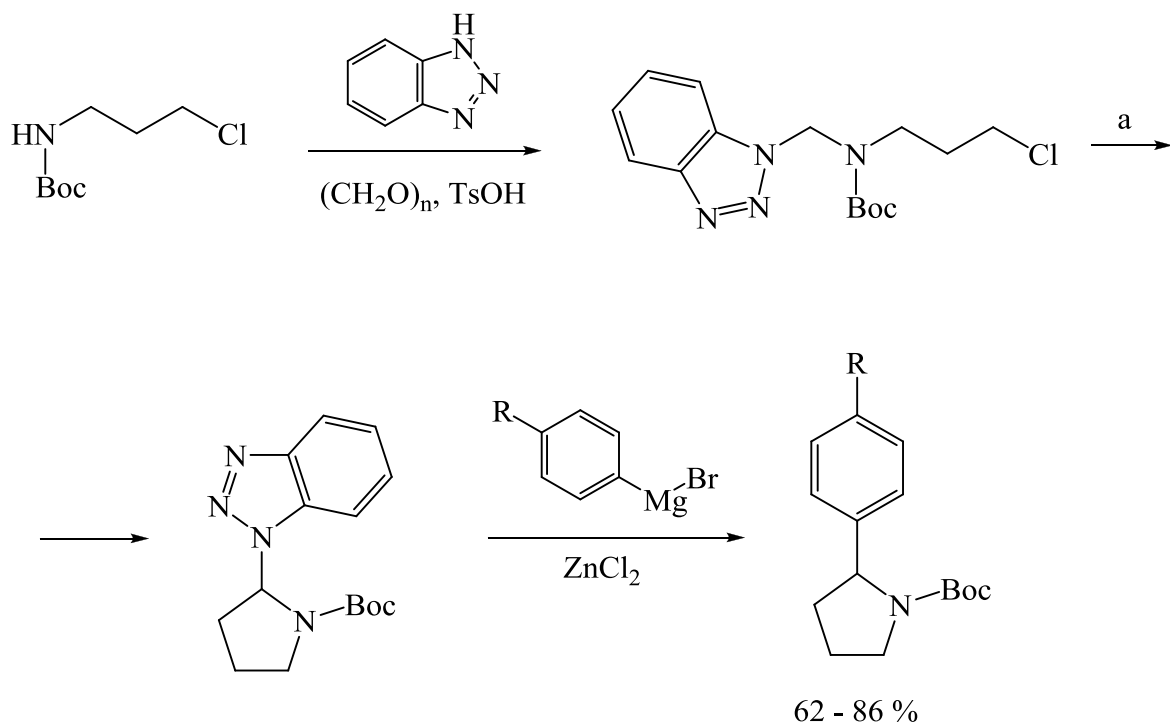
Путем добавления 2-анилино-2-фенилацетонитрила к кротоновому альдегиду в этанольном КОН ими так же был синтезирован 5-окси-3-метил-1,2-дифенил-2-пирролидинкарбонитрил, подвергнутый в дальнейшем некоторым превращениям [84].



Маеда и др. в своей работе сообщили о высокостереоселективном синтезе (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-фенилпролина путем разработки хиральных синтезов производных 2-аллил-2-фенилглицина с последующей стереоселективной циклизацией с использованием брома. Реакция сульфониламида быстро протекает при добавлении брома с образованием γ -лактона, который далее был легко преобразован в метиловый эфир (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-фенилпролина с 80 %-ным выходом [85].



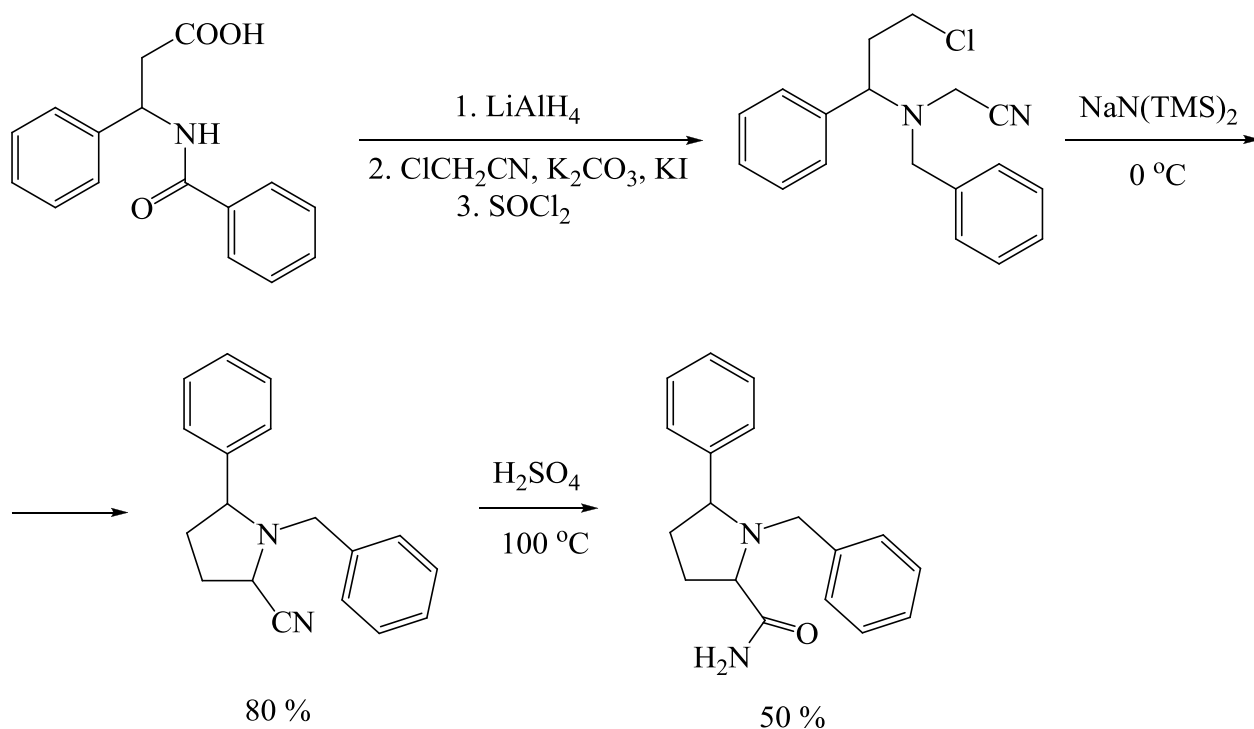
Как уже было описано выше, 2-замещенные-N-Бок-пирролидины, синтезированы двумя общими методами: путем прямого электрофильного замещения во 2-ое положение N-Бок-пирролидинового кольца и путем внутримолекулярной циклизации арилметил- или аллил-(3-хлорпропил)-N-Бок-аминов в присутствии *втор*-BuLi или *n*-BuLi. Катрицкий и др. [86] предложили иной подход – путь нуклеофильного замещения бензотриазольного фрагмента в молекуле N-Бок-пирролидина. Кипячением N-Бок-3-хлорпропиламина с бензотриазолом и параформальдегидом в присутствии *n*-TsOH в толуоле полученный N-Бок-N-(бензотриазол-1-илметил)-3-хлорпропил-амин внутримолекулярной циклизацией с помощью *n*-BuLi и взаимодействием с цинкорганическими реагентами, привело к образованию целевых продуктов с высокими выходами.



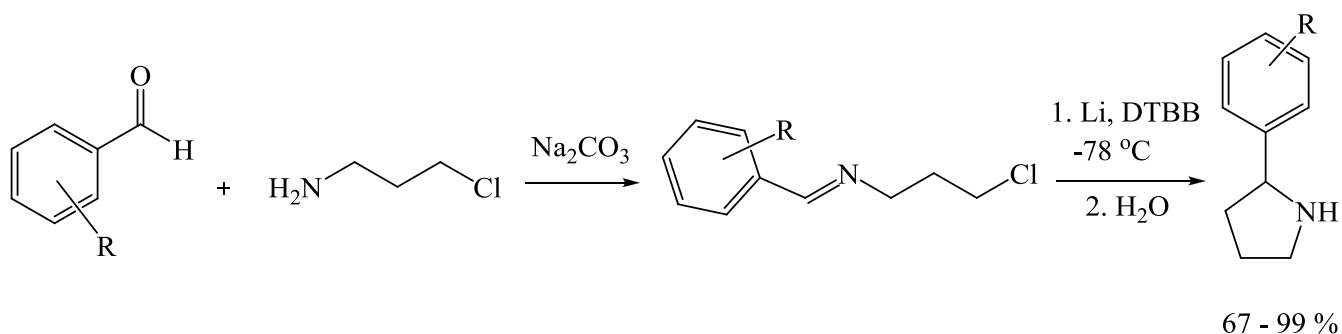
(a) *n*-BuLi, - 78 °C.

R = H, CH₃, CH₃O, Cl.

В работе [87] Ачини представил синтез 1-бензил-5-фенил-2-пирролидинкарбонитрила карбанионным замыканием цикла 2-бензил(3-хлор-1-фенилпропил)аминоацетонитрила с помощью гексаметилдисилазида натрия. Последующими реакциями гидрирования 3-фенил-3-фенилкарбоксамидопропионовой кислоты, алкилирования хлорацетонитрилом, хлорирования гидроксильной группы полученного соединения хлористым тионилем и циклизации в условиях реакции Фриделя-Крафтса был синтезирован 1-бензил-5-фенил-2-пирролидинкарбонитрил, который в дальнейшем с помощью конц. H₂SO₄ был превращен в соответствующий карбоксамид.

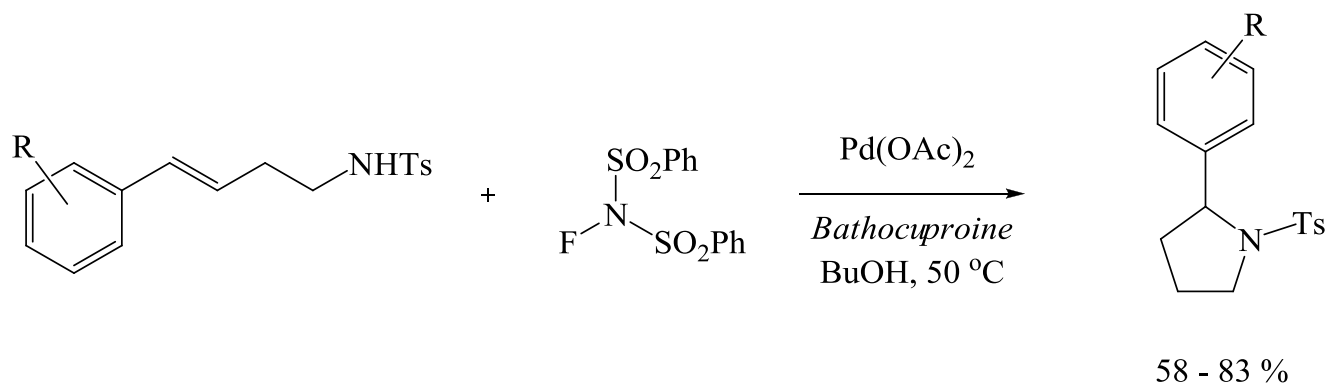


В работе Фоубело и др. [88] для синтеза пирролидинового кольца предложен другой подход. Взаимодействием 3-хлорпропиламина с замещенными альдегидами и карбонатом натрия были получены соответствующие γ -хлоримины. Последующая реакция N-(3-хлорпропил) иминов с избытком лития и каталитического количества 4,4-ди-*tert*-бутилбифенила (DTBB) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и дальнейший гидролиз водой приводит к ожидаемым 2-арилпирролидинам.



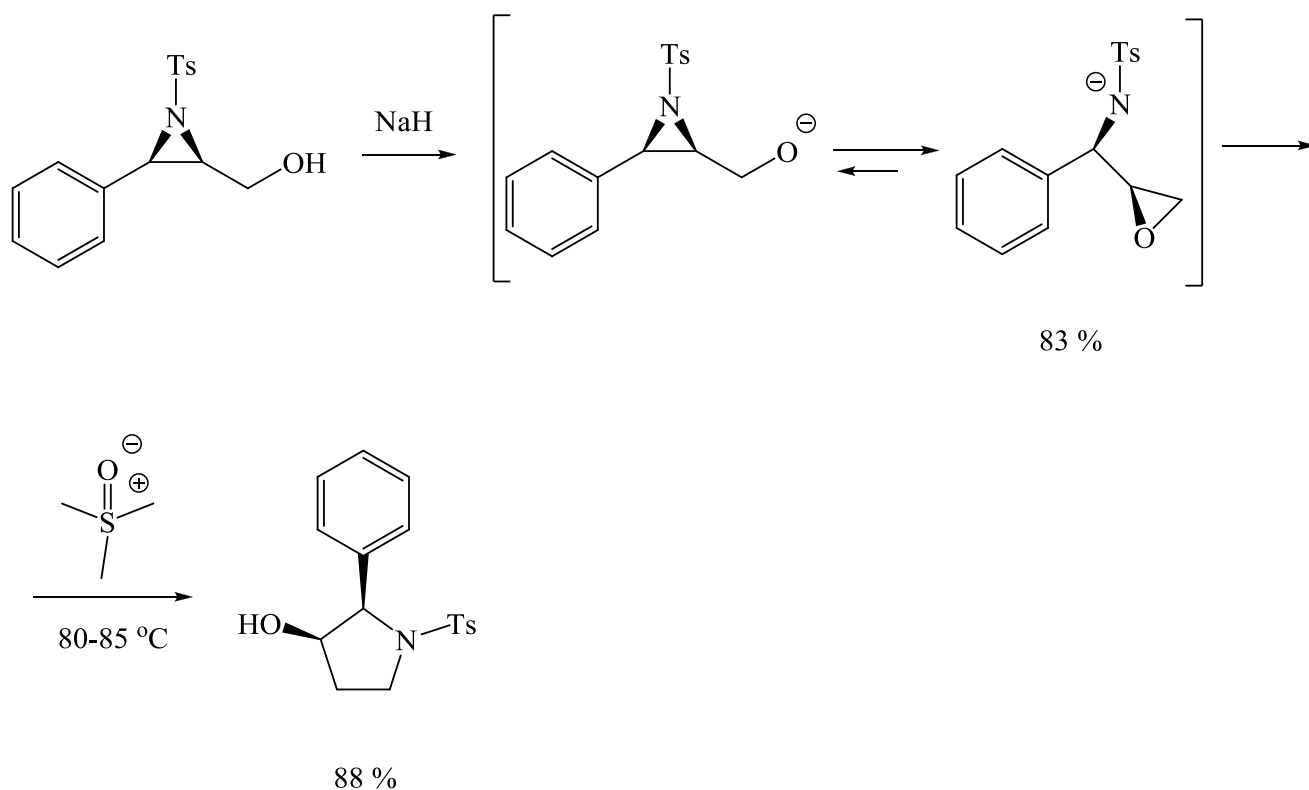
R = H, 2-CH₃, 2,5-(CH₃)₂, 2,4,6-(CH₃)₃, 4-CH₃O, 3,4-(CH₃O)₂, 3,5-(CH₃O)₂.

Лиу и др. было сообщено о палладий-катализируемом меж- и внутримолекулярном гидроаминировании стиролов с окислением в *n*-BuOH. В реакции использованы лиганд 2,9-диметил-4,7-дифенил-1,10-фенантролин (Bathocuproine) и N-фторбензолсульфонимид в качестве окислителя [89].

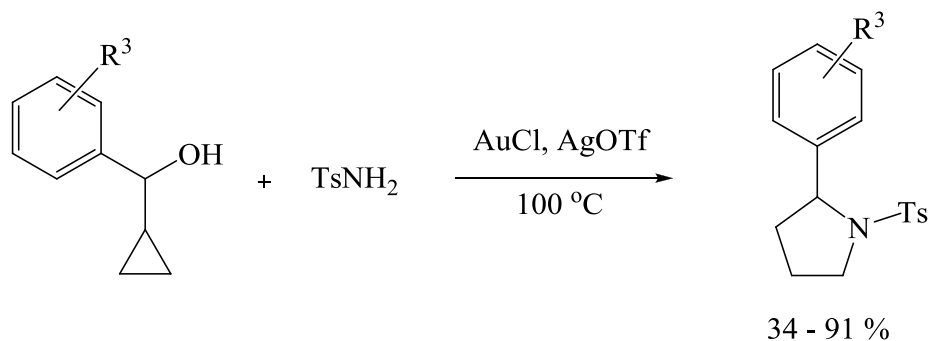
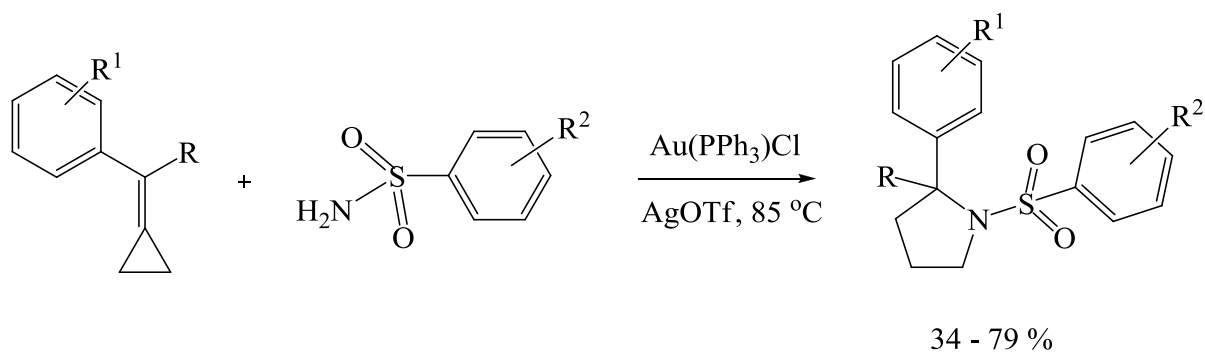


R = H, *n*-CH₃, *m*-CH₃, *n*-CH₃O, *n*-F, *n*-Cl, *n*-Br.

Борханом и др. предложен эффективный способ синтеза пирролидинов на основе перегруппировки 2,3-азиридин-1-ола по аза-Пэйну. Перегруппировка аза-Пейна в основных условиях реакции способствует образованию эпоксидных аминов. Последующей нуклеофильной атакой диметилсульфоксоний метилица на эпоксид был синтезирован бис-анион, который замыканием кольца приводит к целевому пирролидину [90].

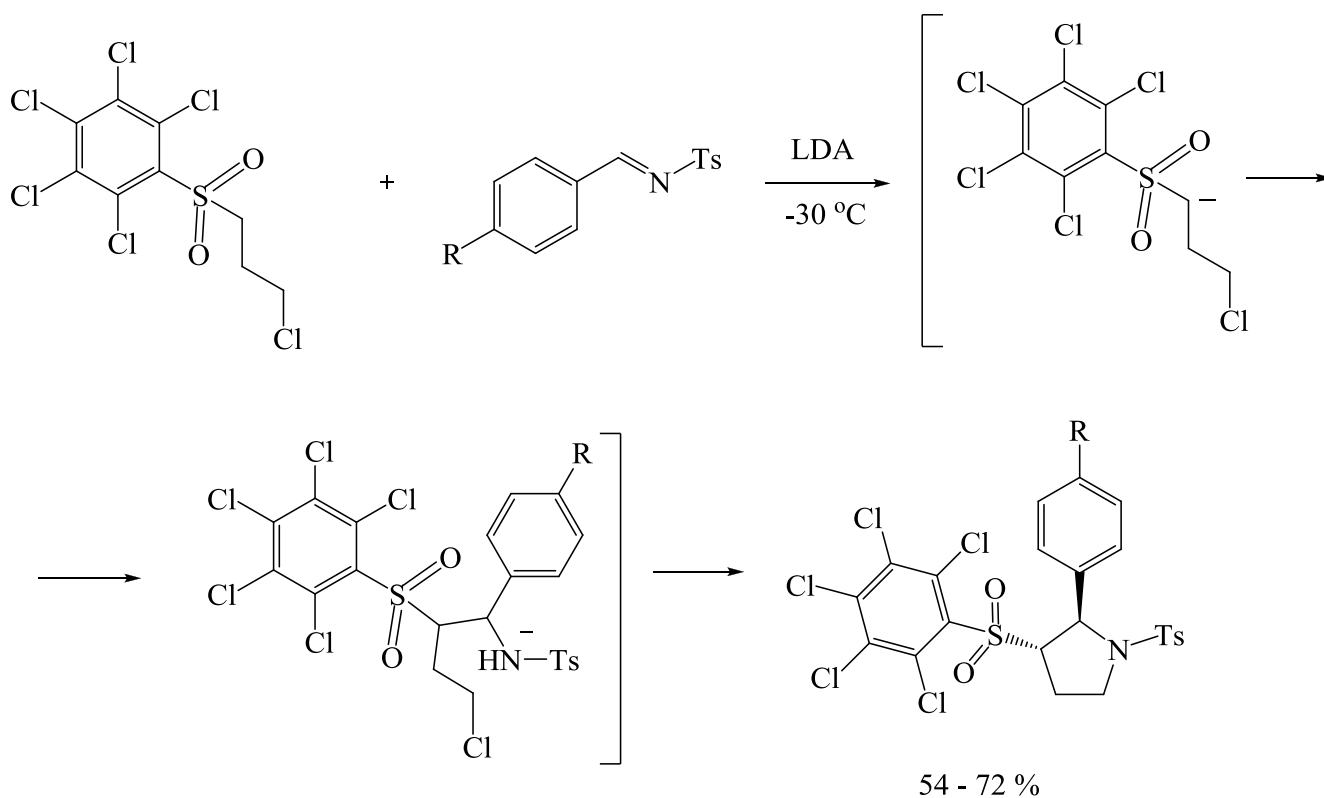


Альтернативный металло-катализируемый метод синтеза 2,2-дизамещенных пирролидинов был предложен Ши, Чаном и др. [91,92], который включает открытие кольца метиленициклопропанов, катализируемое золотом. Взаимодействие циклопропаналкенов или циклопропилметанолов с сульфонидами при помощи Au(PPh₃)OTf, полученный из эквимольных количеств Au(PPh₃)Cl и AgOTf (Tf – трифторметансульфонат), приводит к 1,2-дизамещенным пирролидинам.



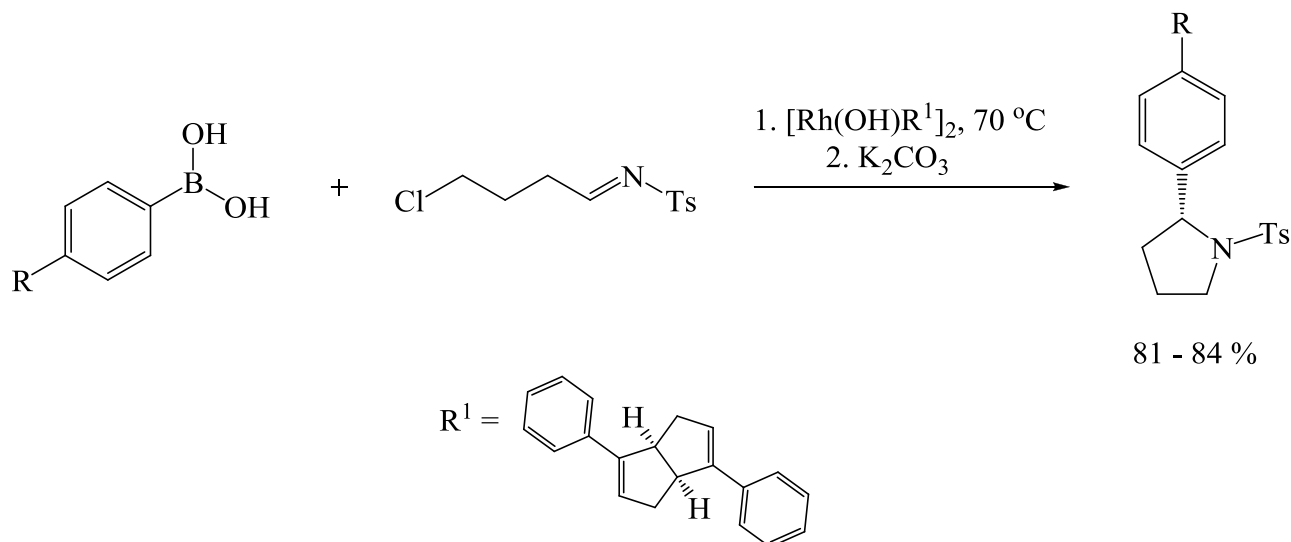
$R = H, CH_3$; $R^1 = H, o\text{-}CH_3, m\text{-}CH_3, n\text{-}CH_3, n\text{-}CH_3O, n\text{-}C_2H_5, n\text{-}Cl$; $m\text{-}Br$; $R^2 = H, o\text{-}NO_2, m\text{-}NO_2, n\text{-}NO_2$; $R^3 = n\text{-}CH_3, 3,5\text{-(}CH_3)_2, n\text{-}мет\text{-}C_4H_9, o\text{-}CH_3O, n\text{-}CH_3O, n\text{-}F, n\text{-}Cl$.

В исследованиях Макошы и др. [93], 2-(арил)-3-[(пентахлорфенил)сульфонил]-1-тозилпирролидины были синтезированы реакцией [пентахлор[(3-хлорпропил)сульфонил]бензола с замещенными имидами с использованием диизопропиламида лития (LDA) в ТГФ при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.



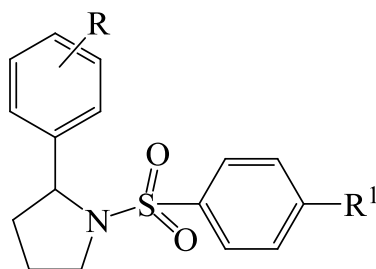
$R = H, CH_3, CF_3, Cl, Br$.

Лином и др. была разработана родий-катализируемая реакция асимметричного присоединения арилбороновых кислот к алифатическим N-тозилиминам с использованием хирального родиевого-диен комплекса. Этот бицикло[3.3.0]октадиен оказался превосходным лигандом для этой трансформации и его сочетание с активным родий-гидроксидным комплексом обеспечил результативный синтез 2-арилпирролидинов с высокой энантиоселективностью – 99 % [94].



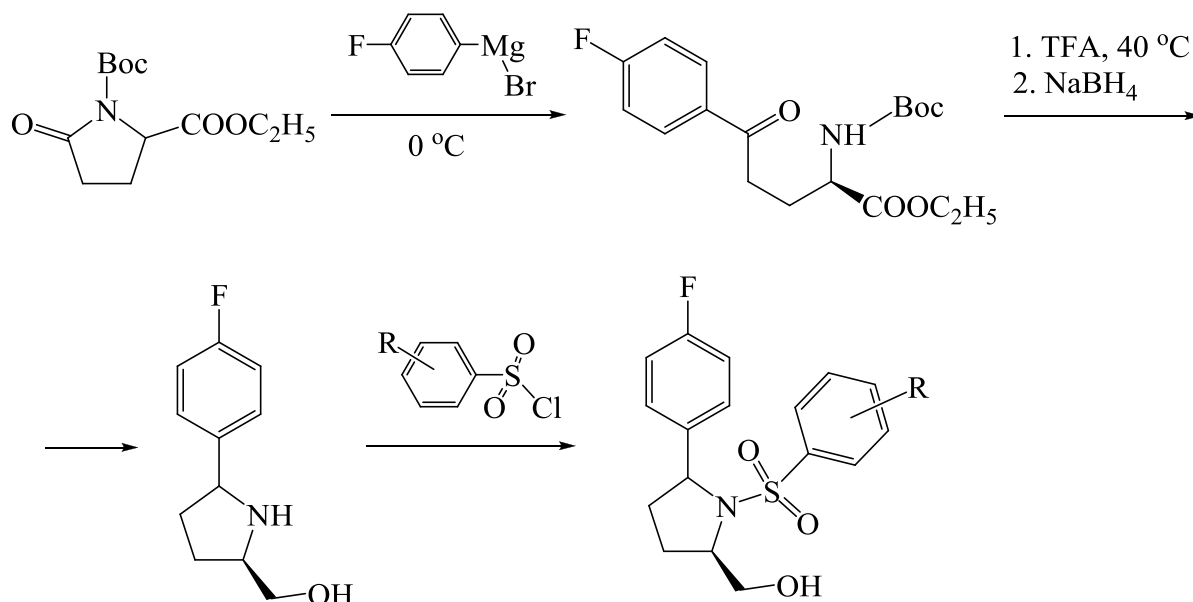
R = H, F, Br.

Гофманом и сотр. запатентованы новые 1-аренсульфонил-2-арилпирролидины в качестве антагонистов или агонистов метаботропных глутаматных рецепторов, которые могут быть использованы при лечении заболеваний ЦНС [95].



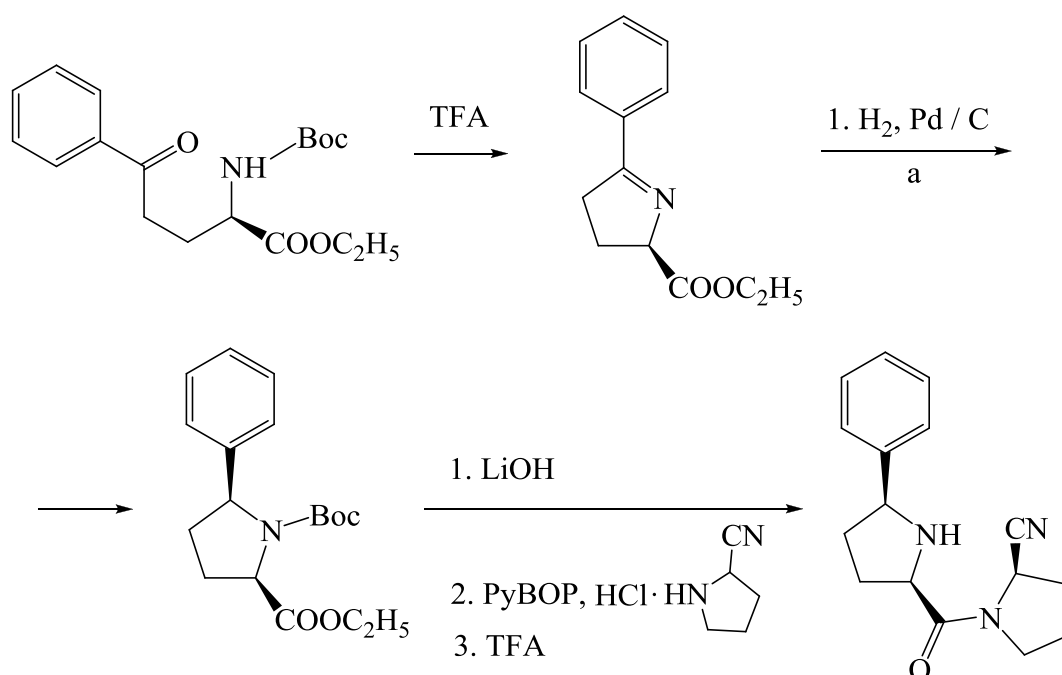
R = H, *o*-, *m*-, *n*-Alk, *o*-, *m*-, *n*-AlkO, *n*-CF₃, *o*-, *m*-, *n*-Hal, *m*-, *n*-Hal₂, *m*-Hal-*n*-N(CH₃)₂; R¹ = H, CH₃, C₂H₅, CH₃O, Cl, CN, CF₃.

Вермой и др. синтезированы α-арилпирролидин сульфаниламиды в качестве антагонистов TRPA1 (переходный рецепторный потенциал анкиринов 1). Реакцией этилового эфира N-Бок пироглутамата с реактивом Гриньяра был получен соответствующий кетон. Дальнейшее снятие БОК защитной группы, циклизация и восстановление боргидридом натрия приводит к аминок спирту, взаимодействие которого с арилсульфонилхлоридами – к соответствующим целевым продуктам [96].



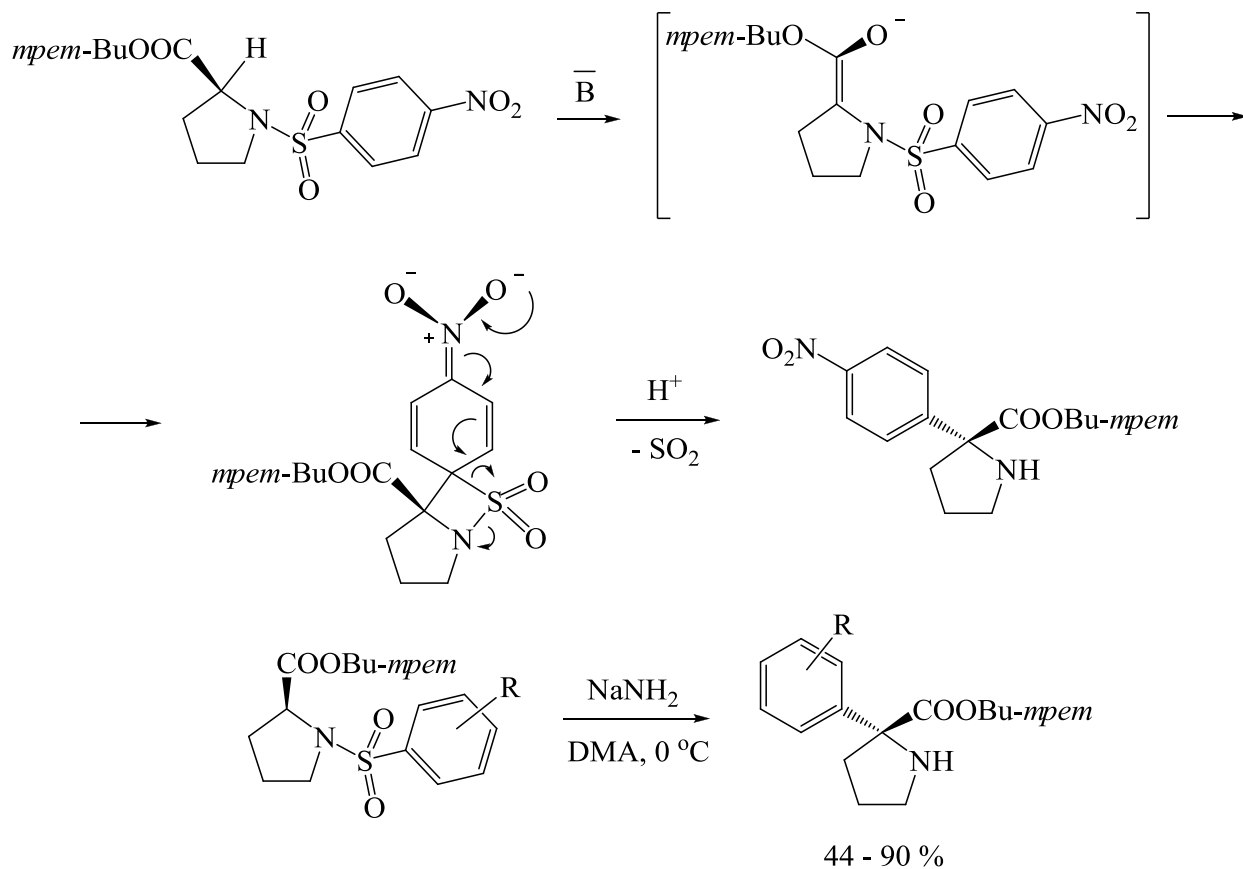
$\text{R} = \text{H}, 3,5\text{-Me}_2, 4\text{-F}, 3\text{-Me-4-F}, 3,5\text{-Me}_2\text{-4-F}, 3\text{-Cl-4-F-5-Me}, 2,5\text{-Cl}_2\text{-4-F}.$

Ряд (5-замещенных пирролидинил-2-карбонил)-2-цианпирролидин аналогов был синтезирован в качестве ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) для лечения сахарного диабета и ожирения. Пей и др. [97], как и в предыдущей работе, реакцией этилового эфира N-Бок пироглутамата с реактивом Гриньяра получили соответствующий кетон и после удаления Бок-группы образовавшийся амин одновременно подвергли внутримолекулярной циклизации с получением имида. Дальнейшим гидрированием двойной связи, защитой азота Бок-группой, гидролизом эфирной группы, взаимодействием полученной кислоты с 2-цианопирролидином в присутствии бензотриазол-1-илокситриспирролидинфосфоний гексафторфосфата (PyBOP) и удалением Бок-группы был получен конечный продукт.



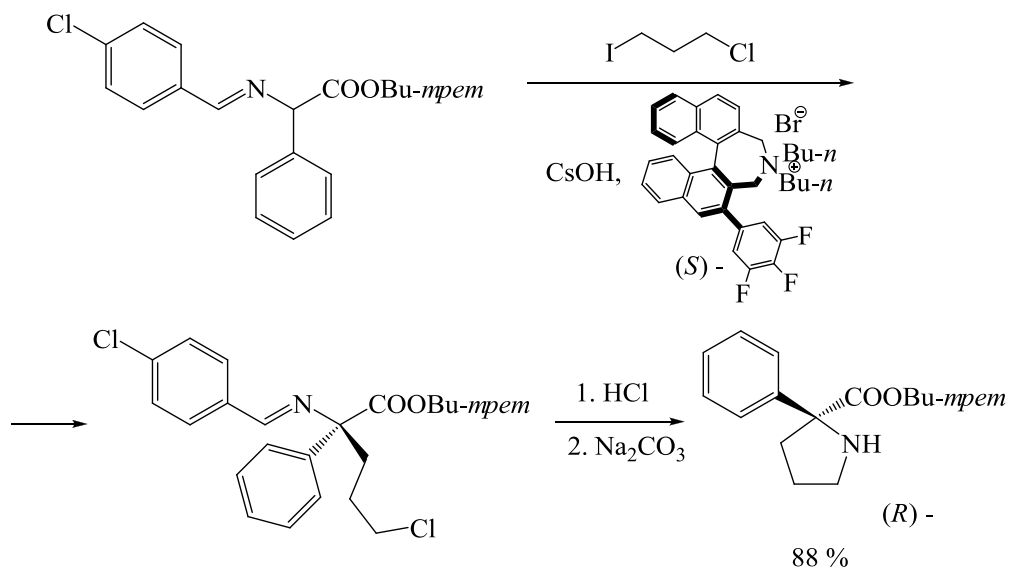
(a) Boc_2O , DMAP, Et_3N .

Таглаубе и др., в качестве путей синтеза 2,2-дизамещенных пирролидинов, сообщили о перегруппировке эфиров N-арилсульфонилпролина с помощью амида натрия в N,N-диметил-ацетамиде (DMA). В результате 2-арильные пролины были получены только с электроноакцепторными заместителями в арильной части [98].

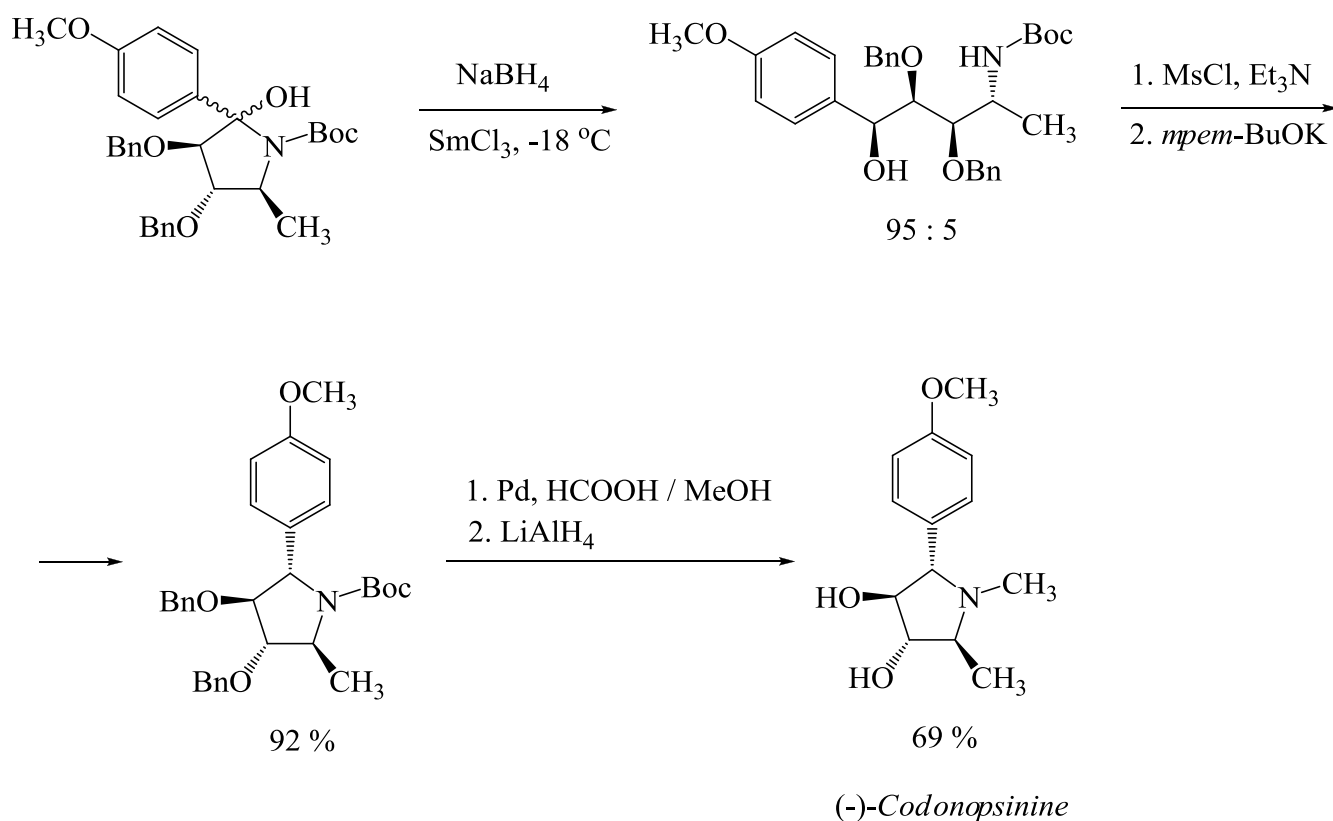


R = *p*-NO₂, *m*-CF₃, *p*-NO₂, *o*-CH₃O-*p*-NO₂, *n*-CN, *o*-NO₂.

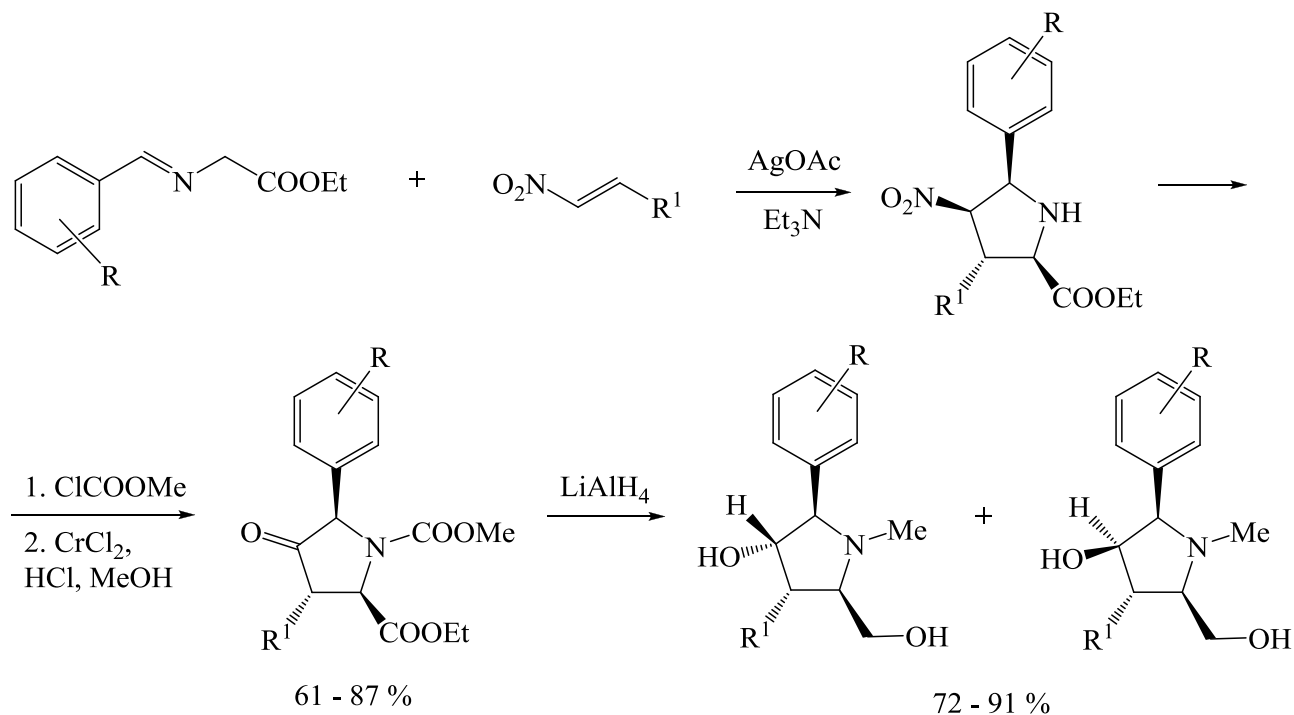
Маруокой и др., путем асимметричного межфазового C-алкилирования производного α-замещенных аминокислот с использованием гидроксида цезия и хирального межфазного катализатора и последующего внутримолекулярного N-алкилирования был осуществлен каталитический асимметрический синтез 2-фенилпролина [99].



Новый и эффективный способ синтеза дигидропирролидинового алкалоида (-)-*Codonopsinine* описан в работе Иода и др. [100]. *Codonopsinine* – антибиотик, выделенный из *Codonopsis clematidea*, обладает гипотензивной активностью, не оказывая воздействия на ЦНС. N-Бок лактам, полученный из *D*-винной кислоты в несколько стадий, был восстановлен NaBH_4 в присутствии SmCl_3 с образованием, в основном, только одного стереоизомера (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3-ди(бензилокси)-1-(4-метоксифенил)-4-N-бок-аминопентан-1-ола. Дальнейшие реакции мезилирования, циклизации *tert*-BuOK, восстановления LiAlH_4 в ТГФ и удаления защитных бензильных групп привели к целевому продукту (-)-*Codonopsinine*.

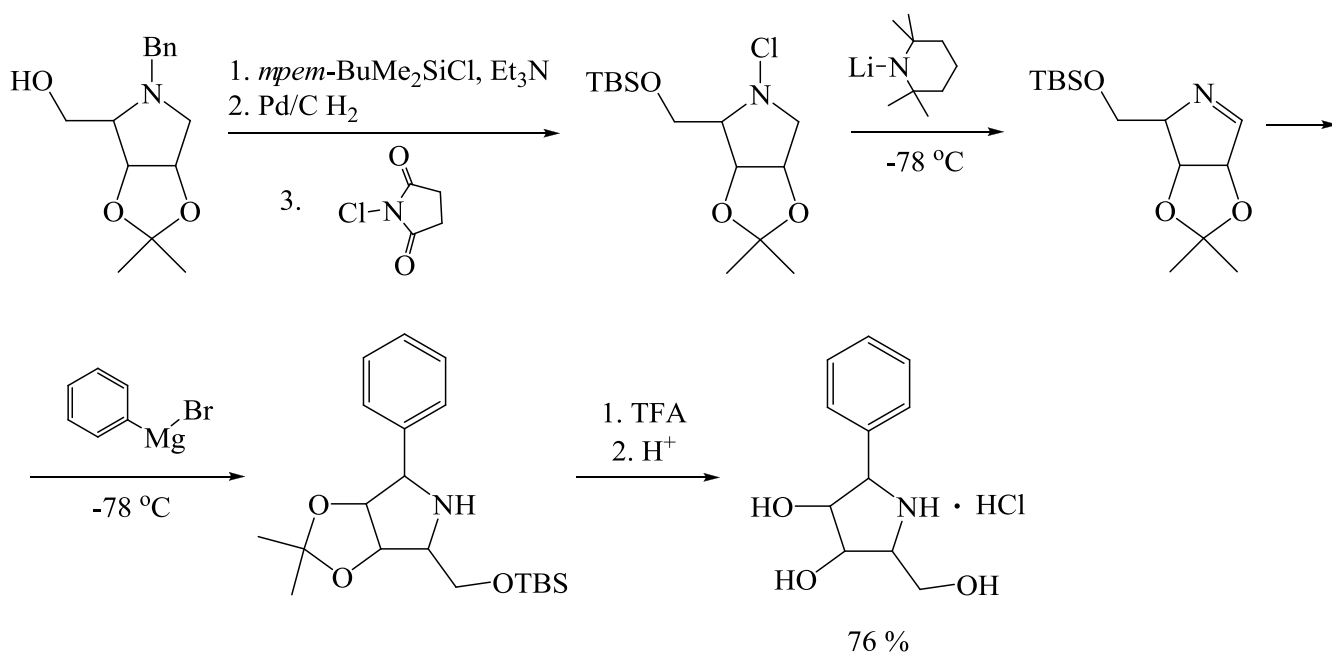


Совершенно иной способ синтеза производных вышеуказанного алкалоида (-)-*Codonopsinine* основан на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в сочетании с Нейф реакцией. Пак и др. 1,3-диполярным циклоприсоединением азометиновых илидов к нитроэтиленам в присутствии AgOAc и Et_3N получили нитропирролидины. Дальнейшей защитой аминной группы пирролидинового цикла метилхлорформиатом и кипячением с хлоридом хрома (II) были образованы соответствующие кетоны с хорошими выходами. Восстановление 4-оксопирролидинов алюмогидридом лития приводит к смеси диастереомерных N-метил-2-гидроксиметил-4-гидроксипирролидинов, которые были разделены с помощью колоночной хроматографии [101].

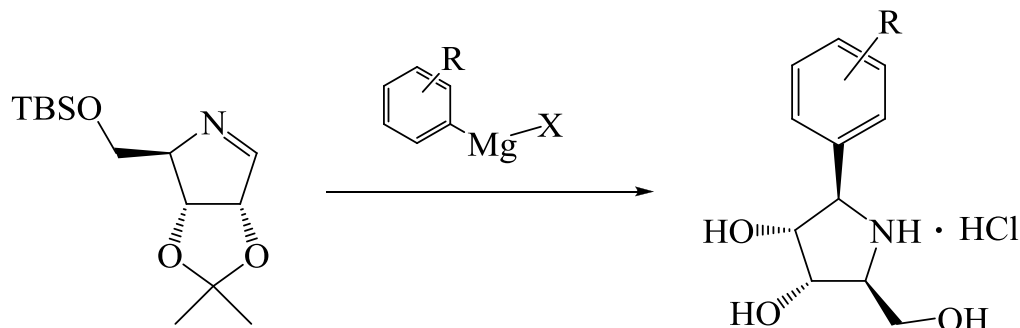


$\text{R} = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 3,4\text{-(MeO)}_2, 4\text{-Cl}, 2,4\text{-Cl}_2$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-MePh}$.

Встречающиеся в природе полигидроксилированные пирролидины проявляют разнообразную биологическую активность, в частности, ингибирование гликозидазы, противовирусную и противодиабетическую активности. Один из представителей аналогов ингибиторов класса N-гликогидролазы – 1,4-дидезокси-1,4-имино-1-(S)-фенил-D-рибитол был синтезирован Горенштейном и др. [102]. Ключевой стадией синтеза является реакция защищенного рибозил имина с металлизированным арильным производным. Синтезированное соединение является мощным конкурентным ингибитором – $0.03 \mu\text{M}$ в отношении нуклеозидов гидролазы из трипаносомы *Crithidia fasciculata*.

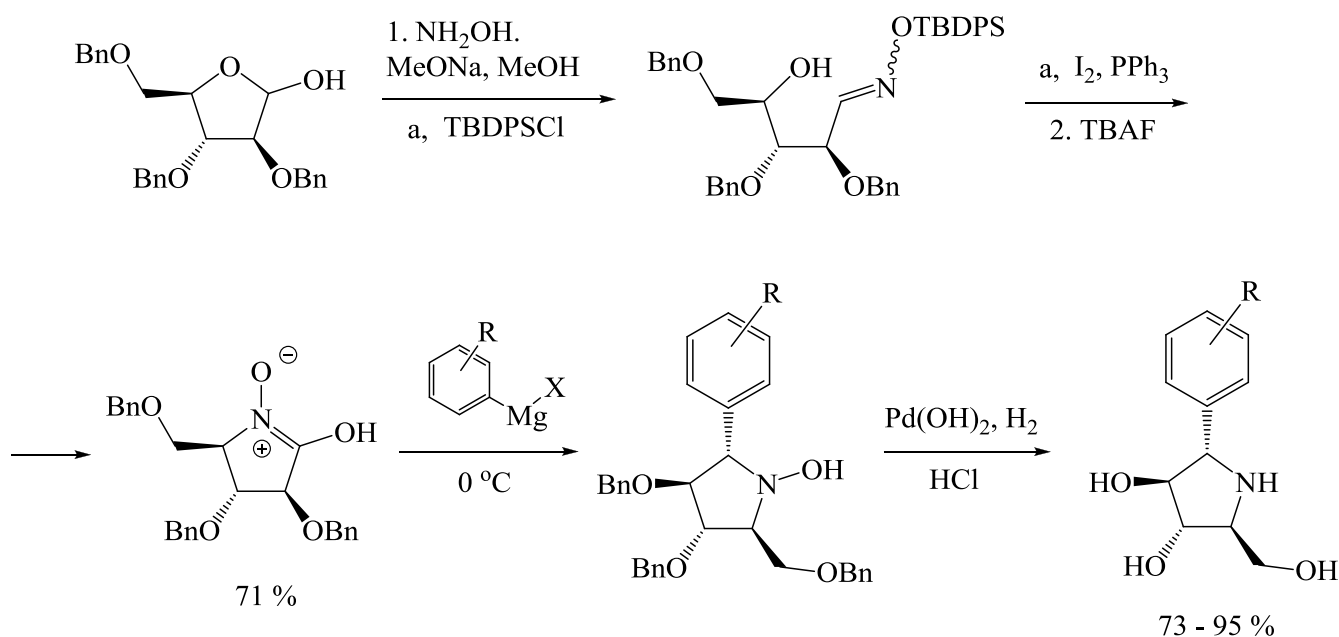


Тайлером и др. был проведен аналогичный синтез ряда 1,4-дидезокси-1,4-имино-*D*-рибитолов с ароматическими заместителями и испытаны в качестве потенциальных ингибиторов протозойных нуклеозидов гидролазы. Синтезированные аналоги оказали ингибирование в диапазоне $0.2 \pm 22 \mu\text{M}$ в отношении двух типов изоферментов протозойных нуклеозидов гидролазы [103,104].



$R = n\text{-Br}, n\text{-CN}, n\text{-NH}_2, m,n\text{-(NH}_2)_2$.

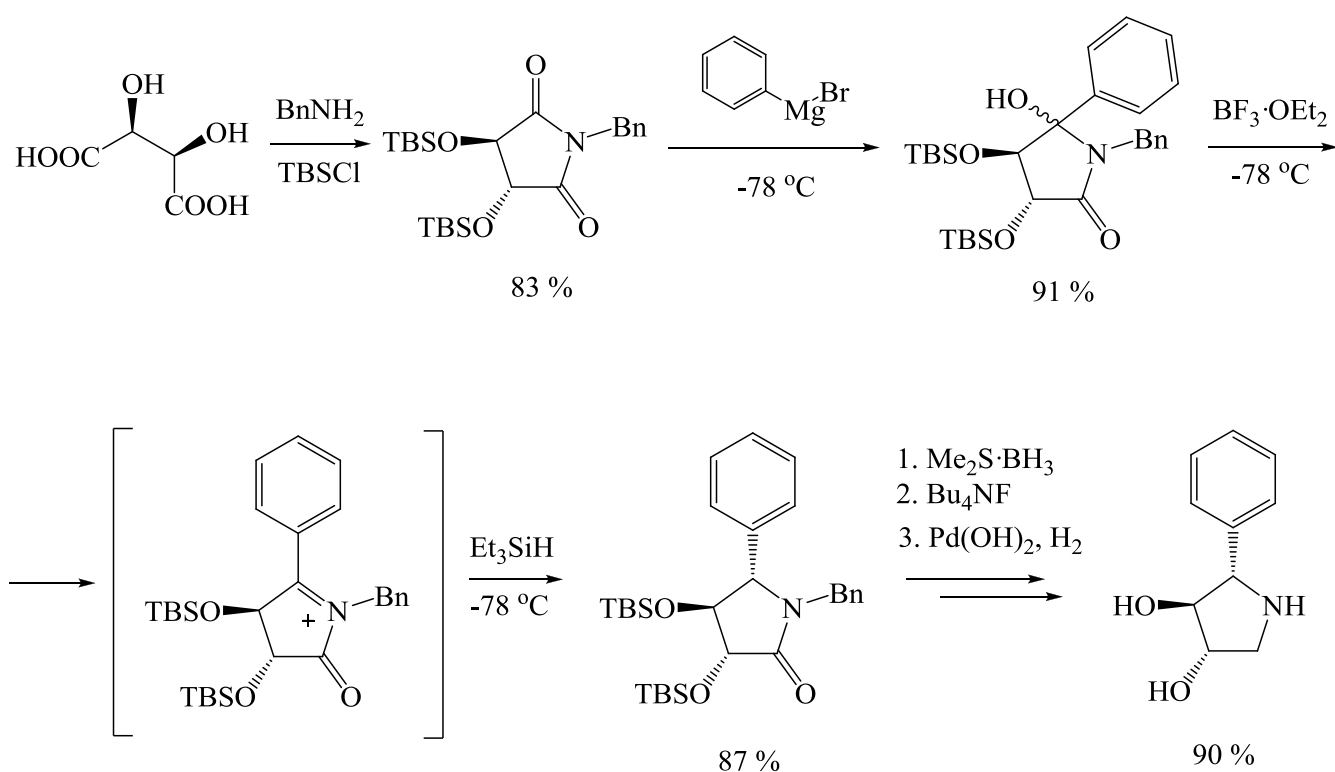
Ченг, Гани и др. также провели синтез 2-арилполигидроксилированных пирролидинов с различными заместителями и исследовали ингибирующую активность этих соединений в отношении различных гликозидаз. Полигидроксилированные пирролидины были получены взаимодействием соответствующих арилреагентов Гриньяра и энантио-чистого триоксибензил циклического нитрона, полученного из 2,3,5-триоксибензил-*D*-арабинофуранозы. Среди синтезированных веществ выявлены соединения, которые проявляют высокую ингибирующую активность в отношении α -глюкозидазы, в пределах IC_{50} $0.5\text{--}1.1 \mu\text{M}$ [105,106].



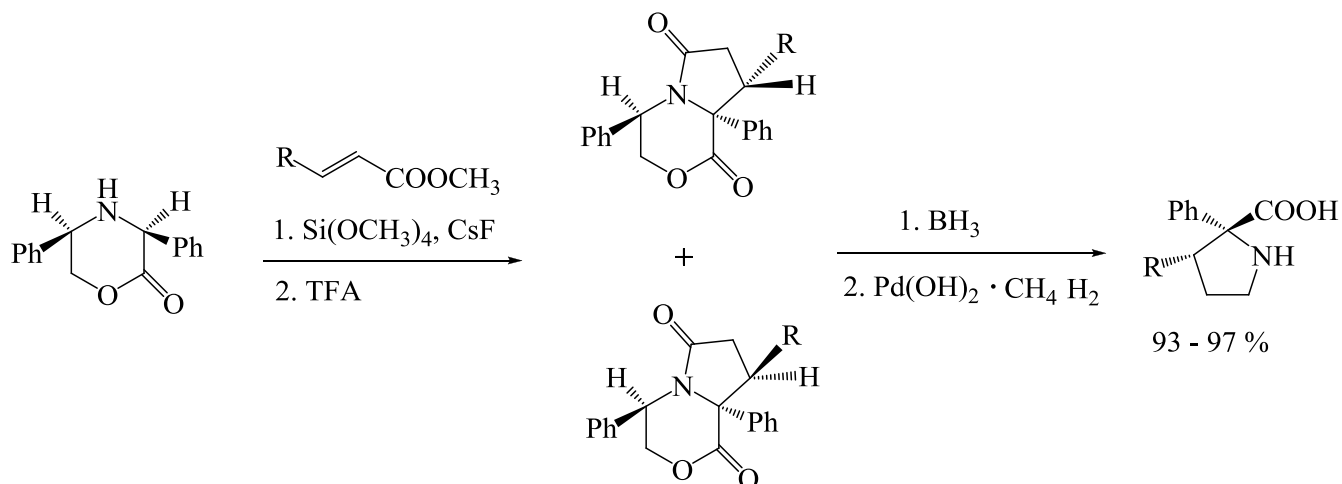
(a) имидазол.

$R = \text{H}, n\text{-MeO}, m\text{-MeO}, n\text{-OH}, n\text{-OH-}n\text{-MeO}, m,n\text{-(MeO)}_2, o,n\text{-(MeO)}_2$.

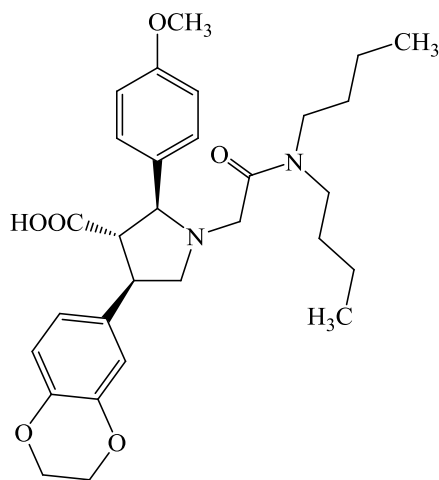
Новый метод синтеза полизамещенных пирролидинов был разработан Лии и др. [107]. Стратегия синтеза включает в себя присоединение реактивов Гриньяра к сукцинимиду и стереоконтролируемое восстановление циклических амидолов с помощью триэтилсилана. Преобразование *L*-винной кислоты в бис-OBTS защищенный N-бензилсукцинимид было осуществлено взаимодействием *L*-винной кислоты и бензиламина, с последующим взаимодействием диолов с *трет*-бутилдиметилсилилхлоридом (TBSCl). Дальнейшими реакциями с реагентом Гриньяра, удалением гидроксильной группы (в С-5 положении) эфирным BF_3 , восстановлением триэтилсиланом, удалением карбонильной группы (в С-2 положении) с помощью комплекса $(\text{CH}_3)_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$, удалением *трет*-бутилдиметилсилильных групп фторидом тетрабутиламмония (TBAF) и N-бензильной группы с помощью $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{H}_2$ был получен 3,4-дигидрокси-2-фенилпирролидин.



В работе Харвуда и др. [108] производные α -фенилпролина были синтезированы исходя из (3*S*,5*R*)-3,5-дифенилморфолин-2-она. Взаимодействие последнего с метилакрилатами в присутствии системы фторид цезия/тетраалкоксисилан приводит к смеси изомерных продуктов присоединения по Михаэлю, с дальнейшим преобразованием в соответствующие лактамы с использованием метанольного раствора трифторуксусной кислоты. В конечном итоге восстановлением с $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ полученных лактамов и избавлением от морфолиновой части с помощью обычных методов гидрогенизации были синтезированы суп-дизамещенные производные 2-фенилпролина с высокими выходами.

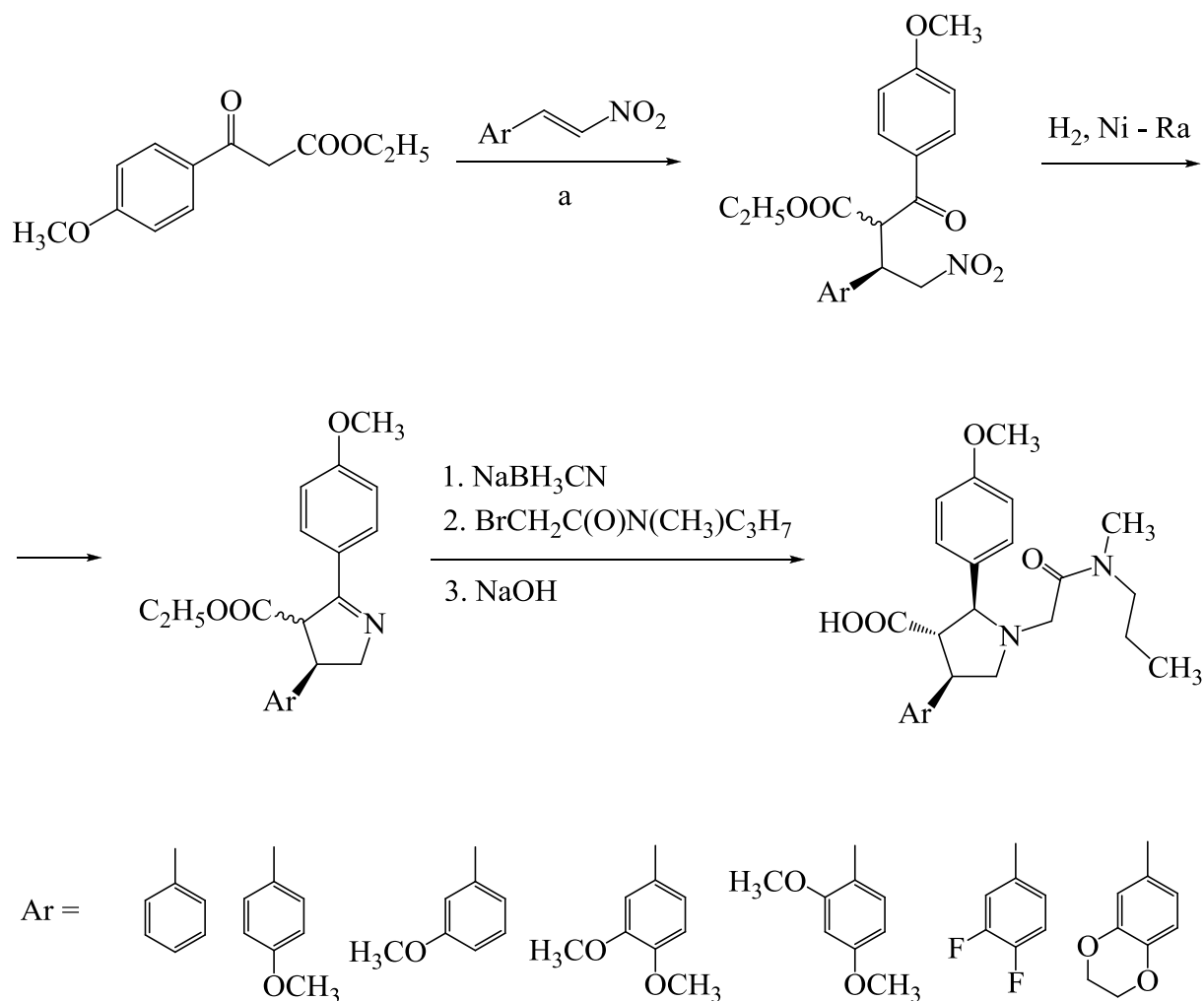


Таскером, Джае и др. [109,110], в поисках новых антагонистов рецептора эндотелина (ЕТ) был разработан синтез производных (2*R**,3*R**,4*S**)-1-(*N,N*-дибутилацетамидо)-4-(1,3-бенздиоксол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты – *Atrasentan*, являющийся мощным антагонистом – путем связывания с подтипами рецепторов ЕТ_А и ЕТ_В с аффинностью (IC₅₀) 0,4 и 520 нМ, соответственно.



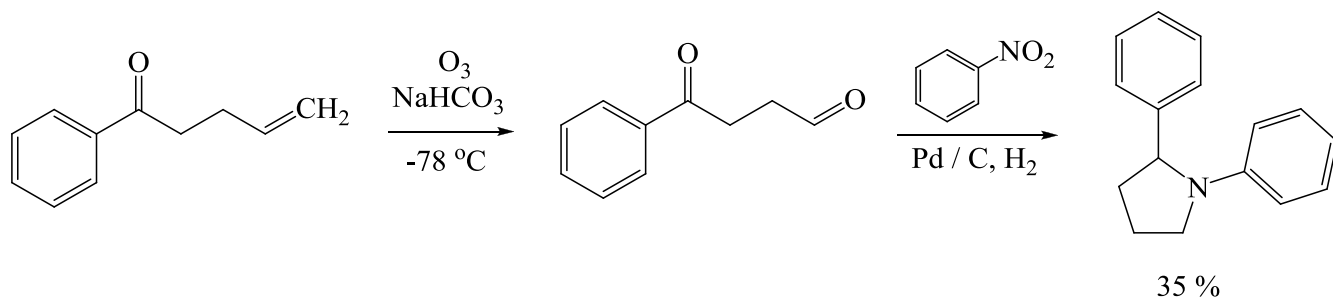
Atrasentan

Реакцией эквимольной смеси β-кетозфира *n*-метоксибензолпропионовой кислоты и соответствующих замещенных стиролов с каталитическим количеством 1,8-дизабицикло-[5.4.0]-ундец-7-ена (ДБУ) были получены нитрокетоны в виде смеси диастереомеров. Нитрогруппу восстанавливали никелем Ренея до промежуточных аминокетонов, которые подверглись спонтанной циклизации в пирролины, с последующим восстановлением цианоборогидридом натрия до пирролидинов в виде смеси четырех диастереомеров. Далее полученные пирролидины были алкилированы *N*-метил-*N*-пропилбромацетатом и затем гидролизованы с помощью гидроксида натрия [109,110].

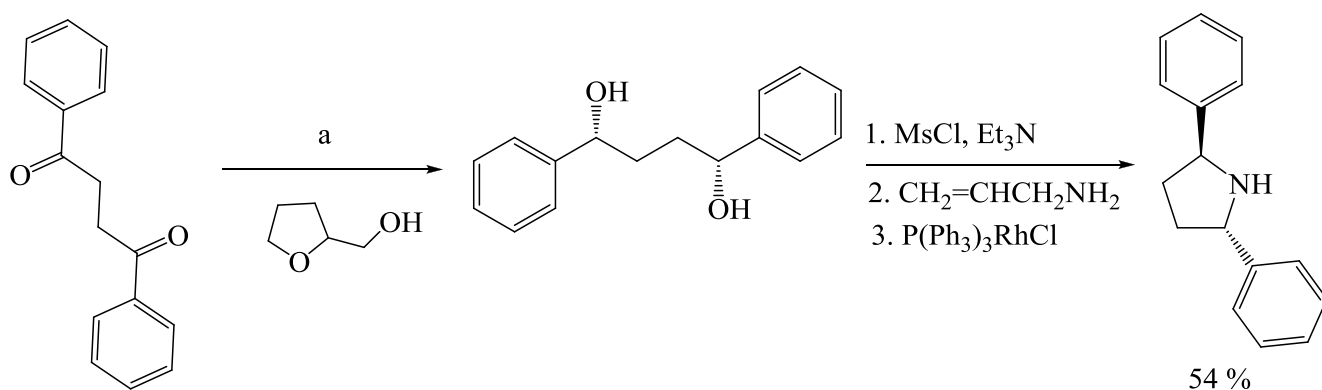


(a) ДБУ.

Бунсом и др. был синтезирован 1,2-дифенилпирролидин исходя из фенил-3-бутенил кетона, озонлизом которого сначала был получен 4-оксо-4-фенилбутаналь. Дальнейшее каталитическое восстановление нитробензола в присутствии полученного оксоальдегида над Pd/C приводит к целевому пирролидину [111].

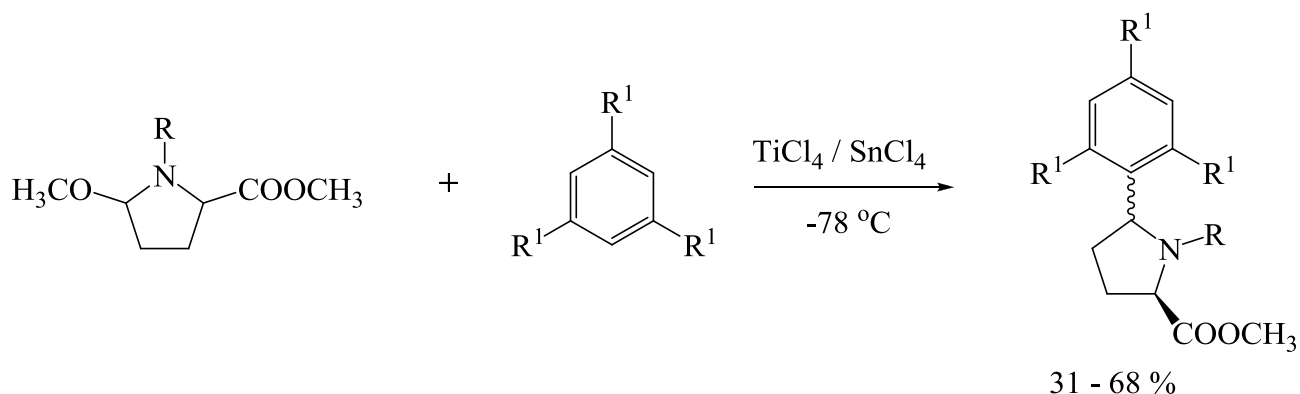


В работе Ямада и др. [112] описан синтез оптически чистых C_2 -симметричных аминов циклизацией соответствующих диолов, полученных энантиоселективным боргидридным восстановлением 1,4-дикетонов, катализируемых оптически активным “ β -ketoiminato” комплексом Co (II).



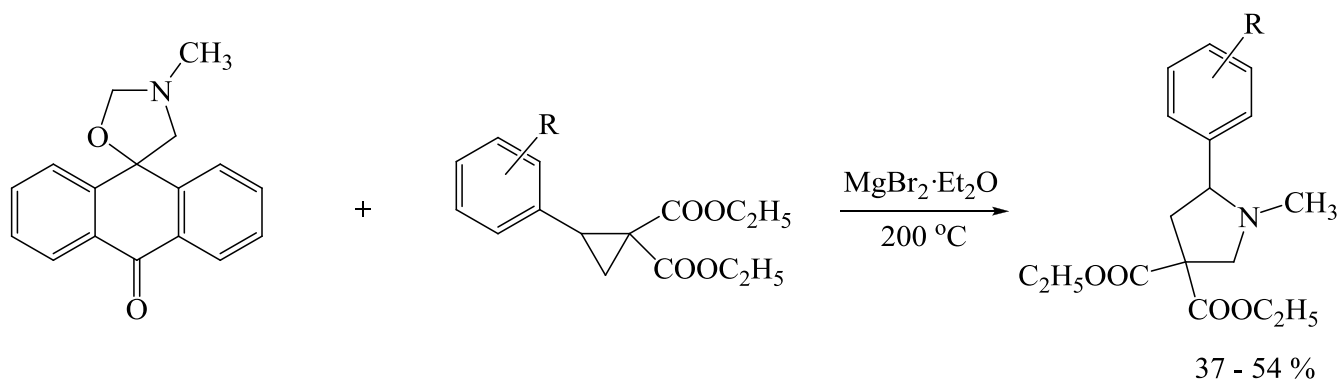
(a) Co (II) комплекс, NaBH_4 .

Ономурой и др. было проведено диастереоселективное введение нуклеофилов в производные *L*-пролина в 5-ое положение с помощью кислот Льюиса. *N*-Метокси- или *N*-бензилоксикарбонилированные *L*-пролины были преобразованы в исключительно *цис*-арилированные продукты, в то время как *N*-бензоилированное производное *L*-пролина в основном было транс-арилировано [113].



$\text{R} = \text{CHO}, \text{COOMe}, \text{Cbz}, \text{Bz}; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}.$

Реакцией спироантраценоксазолидина с замещенными диэтил 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатами при 140–200 °C в присутствии $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ Мошкином и др. получены 5-арилпирролидин-3,3-дикарбоксилаты. Этой одностадийной домино-реакцией был синтезирован ряд арилпирролидинов с выходом 37–54 % [114].

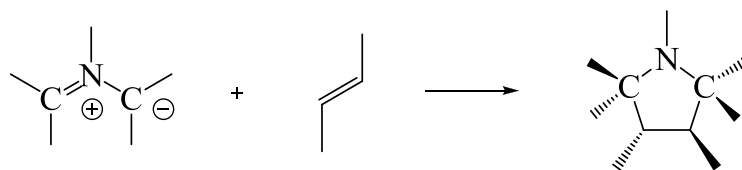


$\text{R} = \text{H}, 3\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-CH}_3\text{O}, 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2, 2,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3.$

1.2.1. Синтез и свойства 2-арилпирролидинов, полученных реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения

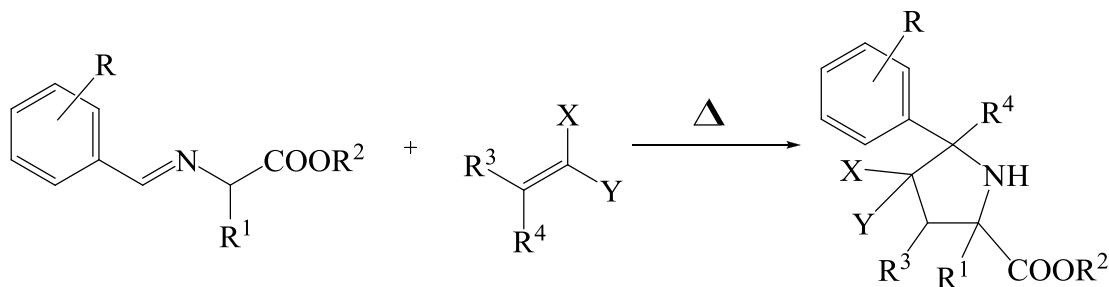
В литературе описано множество синтезов 2-арилпирролидинов, которые осуществлены с помощью реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. Из простых исходных веществ, [3+2] 1,3-диполярным циклоприсоединением могут быть синтезированы различные гетероциклы со сложными структурами, содержащие несколько стереогенных центров. Поэтому эта реакция часто используется как ключевой шаг в синтезе многих природных соединений и фармацевтических препаратов.

1,3-Диполь, также известный как илид, несет положительный и отрицательный заряды, распределенные между тремя атомами, и имеет 4 π -электрона, а диполярофил – реакционно-алкеновый фрагмент имеет 2 π -электрона. Эти π -электроны участвуют в реакции 1,3-циклоприсоединения. В зависимости от схемы замещения в реагирующих партнерах, стереохимический исход процесса приводит к *эндо*- или *экзо*-циклоаддуктам. Здесь важными факторами *эндо/экзо*-селективности также могут быть стерические эффекты.



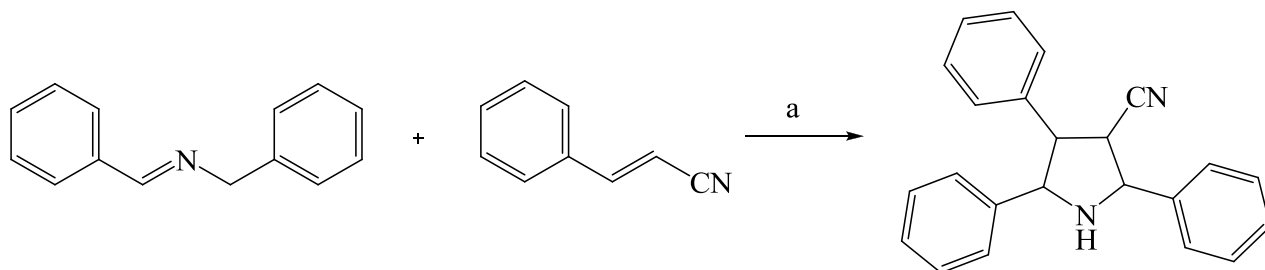
Азотин-илиды являются одними из наиболее изученных классов 1,3-диполей и, основываясь на их реакции циклоприсоединения, многими учеными были разработаны различные способы синтеза производных пирролидина. Азотин-илиды очень реакционноспособны и короткоживущие аллил-анионы и их получают *in situ*. В литературе описаны методы их генерации, включающие раскрытие азиридинового кольца, десилилирование различных силиламинопроизводных, декарбоксилирование – конденсация аминокислот, применение металло-азотинилидов аминокислот и т.д.

Многими авторами были исследованы реакции арилглициниминов с различными диполярофилами. Было показано, что стерео- и региохимия этих процессов зависит от структуры имиона и реактивности диполярофила [115-117].



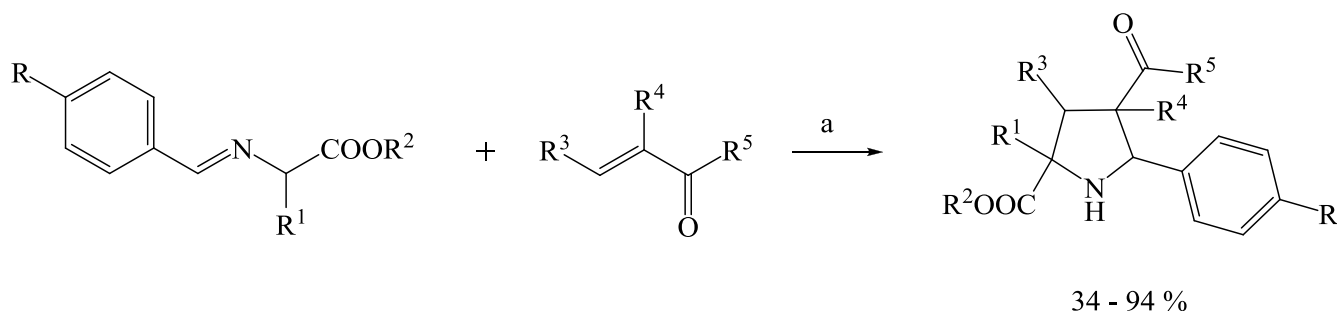
R = H, *o*-OH, *n*-CH₃O, *n*-NO₂; R¹ = H, CH₃, COOCH₃; R² = H, CH₃, C₂H₅; R³ = H, COOCH₃, C₆H₅; R⁴ = H, CH₃, COOCH₃; X = H, Br, Cl, CN, C(O)CH₃, COOCH₃; Y = H, CN, C(O)CH₃, COOCH₃.

Дрянска и др., конденсацией N-бензилиденбензиламина с нитрилом коричной кислоты в условиях межфазного катализа с использованием хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБА), синтезировали тетрагидро-3-цианопирролидин в виде смеси двух стереоизомеров [118].



(a) NaOH, ТЭБА.

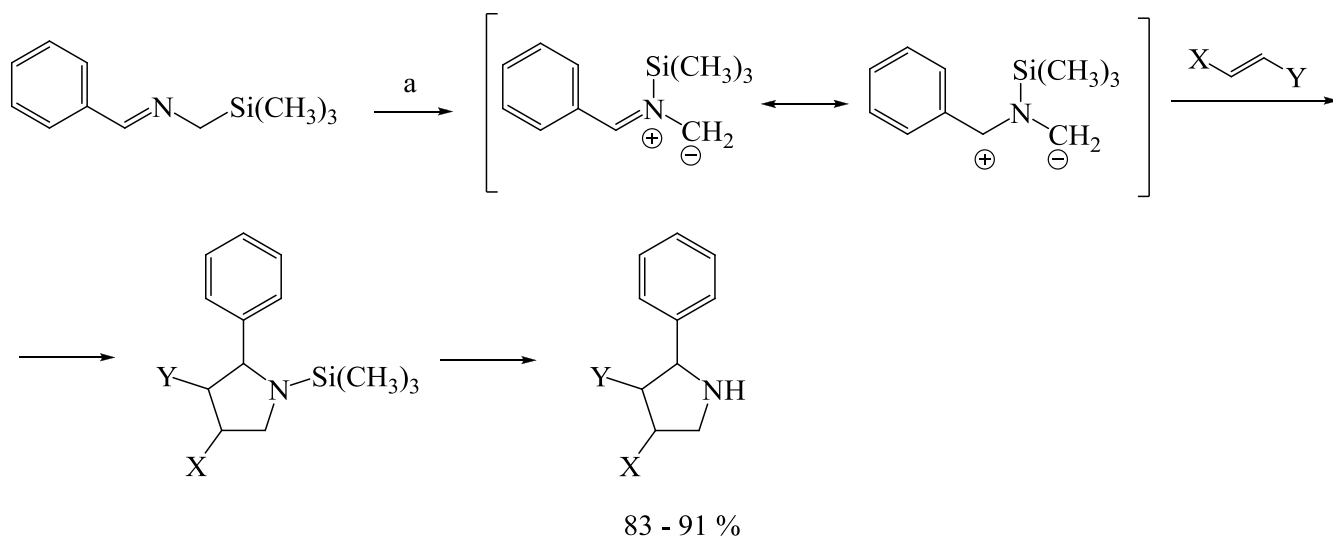
Яожонгом и др. был предложен удобный метод синтеза различных NH-пирролидинов, путем 1,3-дипольного циклоприсоединения альдиминов и α,β -ненасыщенных карбонильных соединений в системе жидкость/твердая фаза с межфазным катализатором ТЭБА [119].



(a) K_2CO_3 , ТЭБА.

$R = H, Cl$; $R^1 = H, CH_3$; $R^2 = CH_3, C_2H_5$; $R^3 = H, CH_3, C_6H_5, n-CH_3OC_6H_4, n-ClC_6H_4, C_6H_5CH=CH$; $R^4 = H, CH_3$; $R^5 = H, CH_3O, C_6H_5$.

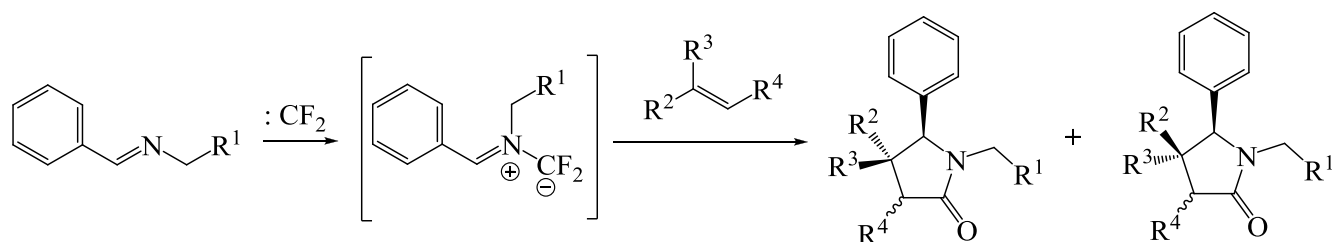
В работе Секия и др. [120] для проведения реакции циклоприсоединения, 1,3-диполь – N-триметилсилилированный метилиминим илид был получен из N-(бензилиден)триметилсилилметиламина в присутствии катализаторов [триметилсилилтрифторметансульфонат – $(CH_3)_3SiOSO_2CF_3$, CsF]. Добавление фторида цезия ускоряет реакцию и увеличивает выходы конечных продуктов, а в качестве растворителя был использован гексаметилфосфорамид (НМРА). Дальнейшая реакция илидов с замещенными олефинами приводит к N-триметилсилилированным пирролидинам, которые легко превращаются в N-незамещенные производные.



(a) $(\text{CH}_3)_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$, CsF, HMPA, 60-65 °C.

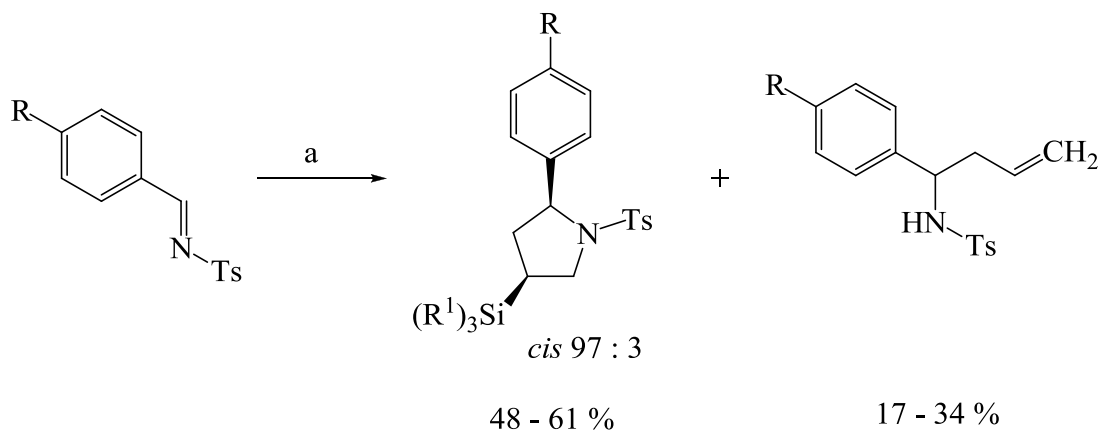
X = Y = COOCH_3 -*транс*; X = Y = COOCH_3 -*цис*; X = H, Y = COOCH_3 .

Новиков и др. сообщили о генерации и 1,3-дипольной реакции циклоприсоединения необычных типов дигалогензамещенных азометинилидов – иминодифторметанидов, которые были получены *in situ* в присутствии алкенов из соответствующих иминов и дифторкарбена. Последний был получен восстановлением CBrF_2 со свинцом в присутствии тетрабутиламмоний бромида [121].



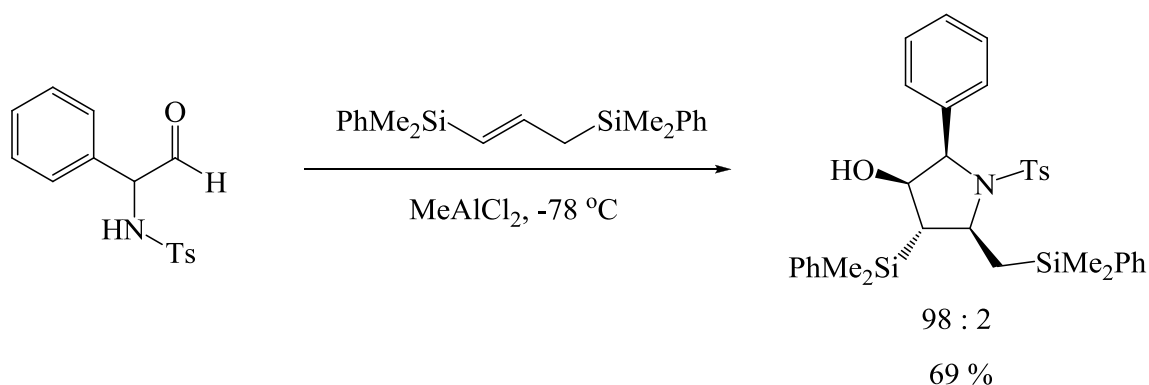
$\text{R}^1 = \text{Si}(\text{CH}_3)_3, \text{COOCH}_3, \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{COOCH}_3, \text{COOC}_2\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{COOH}_3$.

Акияма и др. реакцией [3+2]-циклоприсоединения N-сульфонил ароматических альдиминов и аллилтриизопропилсилана в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ синтезировали силилзамещенные пирролидины с *цис*-селективностью и с хорошими выходами [122].

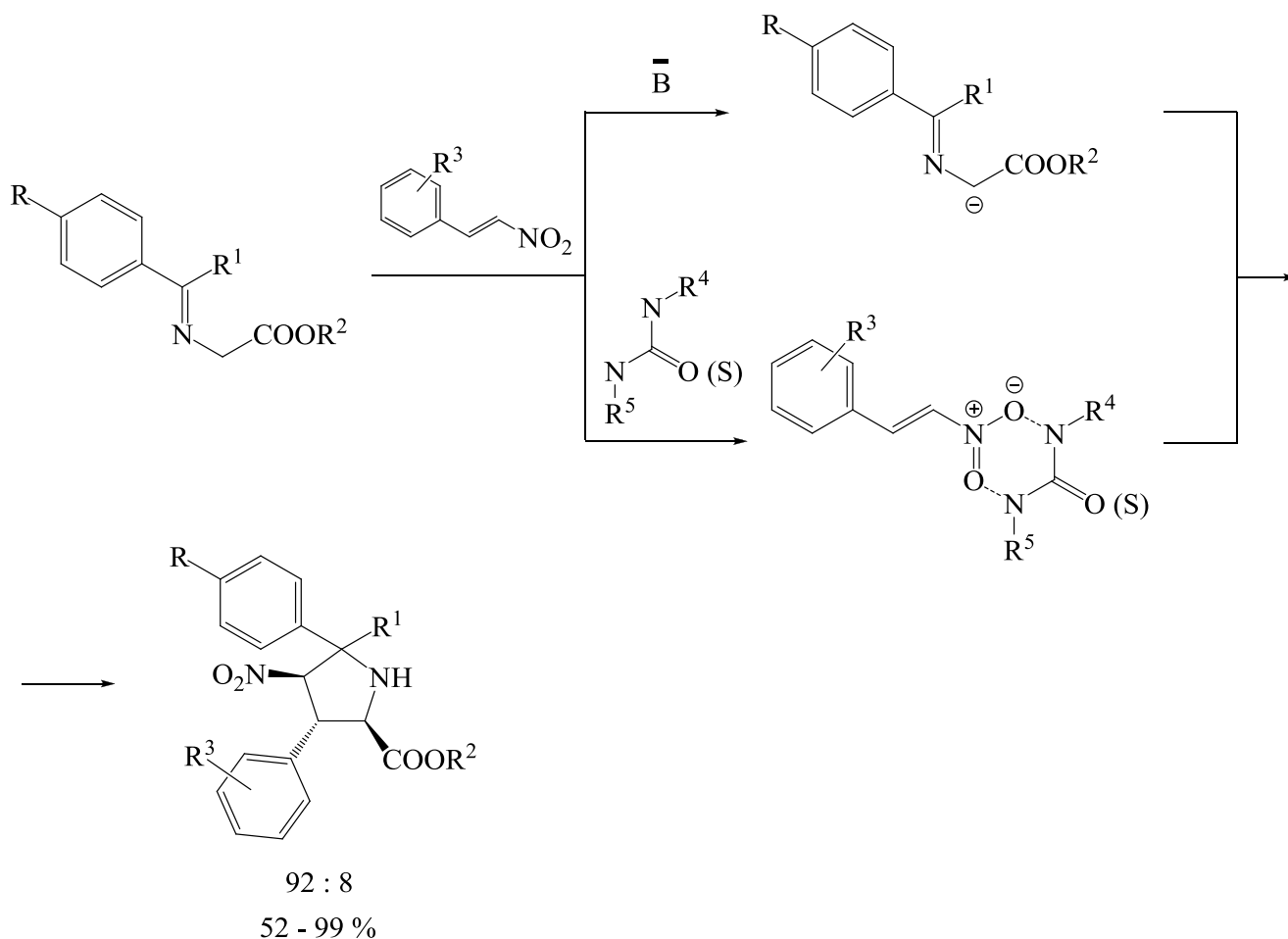


(a) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Si}(\text{iso-Pr})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. R = CH₃, Cl, CN; $\text{R}^1 = \text{iso-Pr}$.

Сомфайом и др. был разработан метод получения пирролидинов, содержащих четыре смежных стереоцентра весьма стереоселективным [3+2]-присоединением 1,3-бис-(силил)пропена к N-Ts-фениламиноальдегиду с использованием кислоты Льюиса – MeAlCl_2 [123].

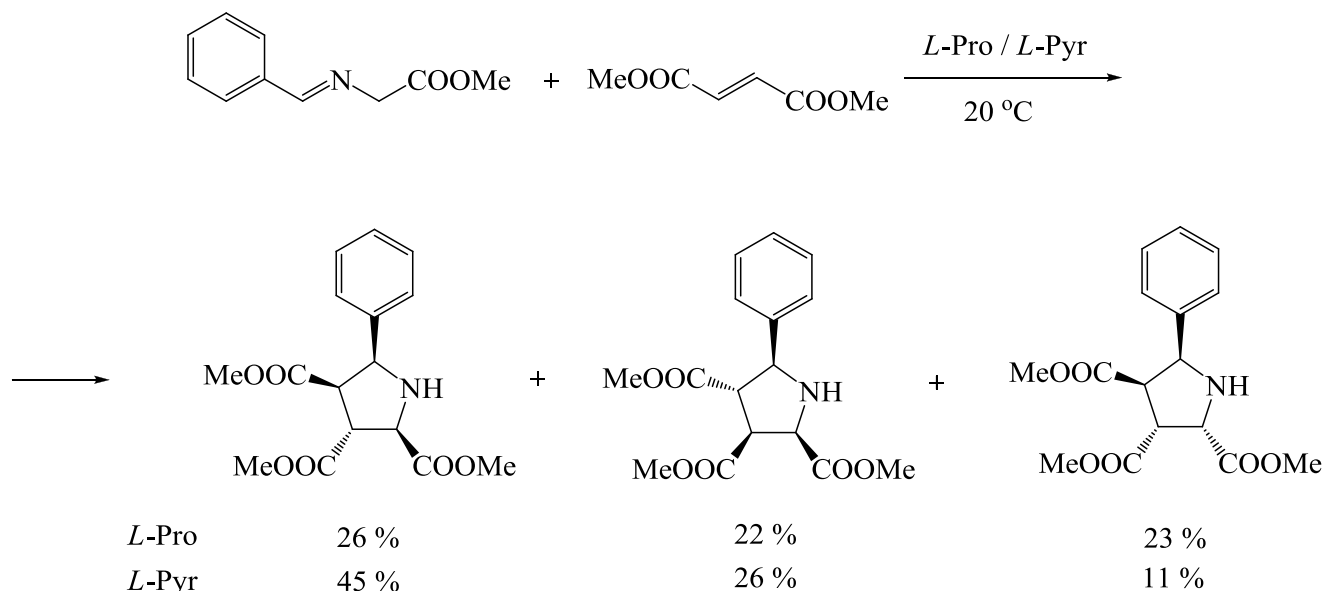


В работах [124-126] для асимметричного [3+2]-циклоприсоединения азометиновых илидов и нитроолефинов в качестве хирального катализатора использованы замещенные мочевины или тиомочевины, применение которых обеспечило получение 2,3,4,5-тетразамещенных пирролидинов с высокой энантиоселективностью.



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{CF}_3, \text{NO}_2, \text{CN}$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Et}, \text{трет-Бу}$; $\text{R}^3 = \text{H}, 2\text{-Me}, 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 4\text{-F}, 2\text{-Cl}, 3\text{-Cl}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}$; R^4, R^5 - органические соединения.

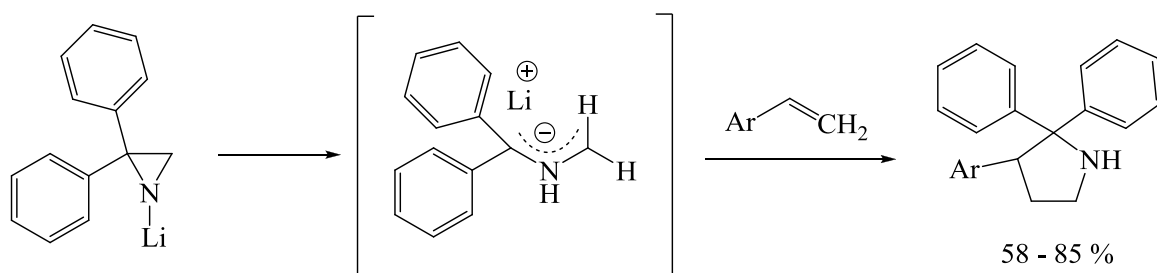
Кудрявцев и Загуляева провели 1,3-диполярное циклоприсоединение метиловых эфиров α -бензилиденамино- и фумаровой кислот, катализируемое *L*-пролином или *L*-пироглутамином при комнатной температуре. Последнее обеспечило стереоселективный синтез соответствующих пирролидинов с препаративными выходами [127].

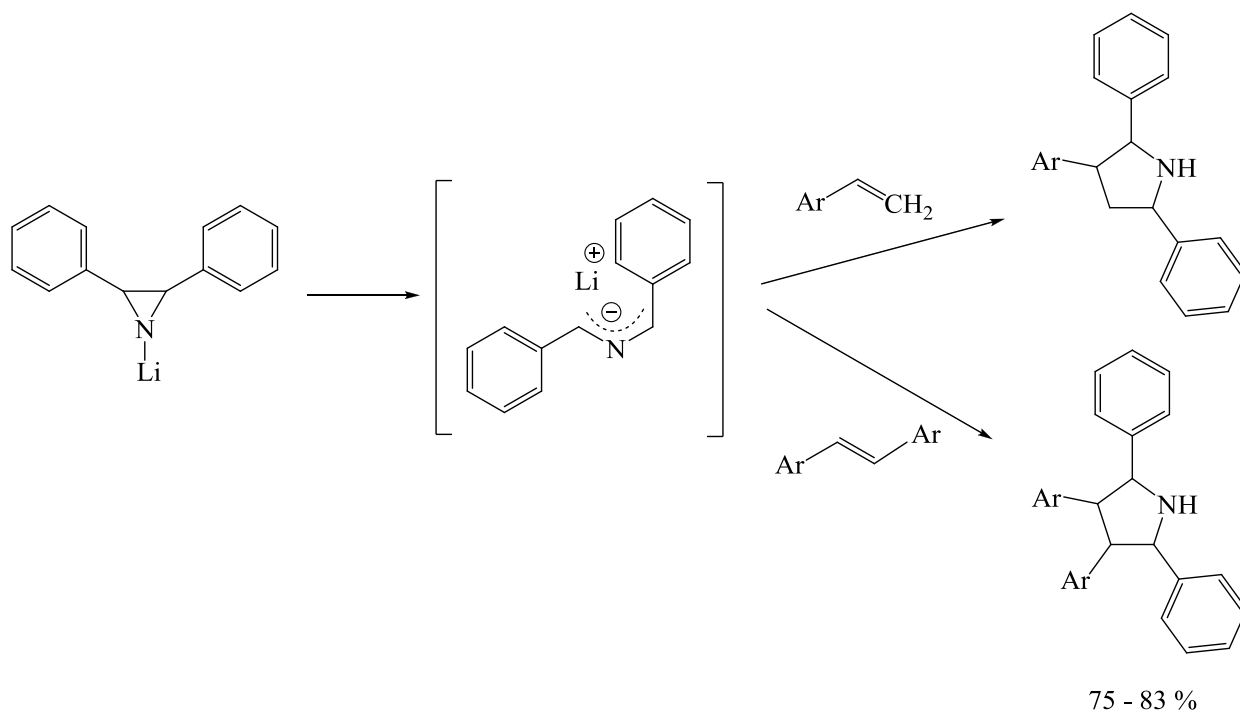


Энантиоселективные 1,3-дипольные реакции циклоприсоединения стали быстро развивающейся областью исследований в связи с успешными примерами синтезов хиральных соединений с помощью хиральных нерацемических катализаторов (кислот Льюиса). В качестве катализаторов также используются неметаллические хиральные органические соединения.

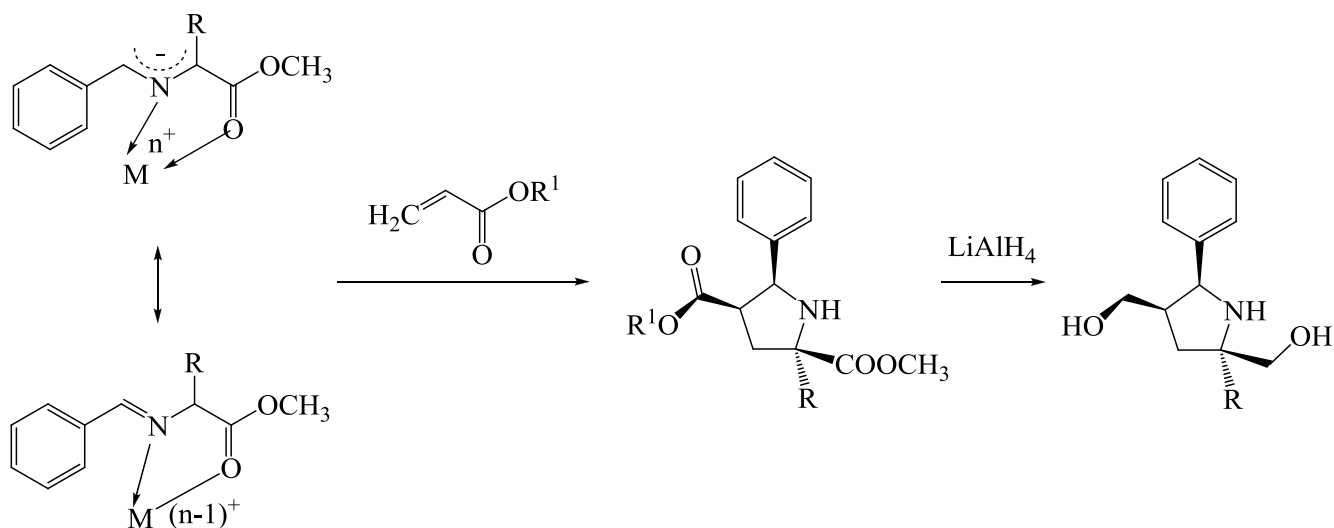
Многими исследователями иминоэфиры были подвергнуты взаимодействию с олефинами в присутствии солей металлов, таких как Li(I), Zn(II), Co(II), Mg(II), Sn(IV), Ti(IV), Tl(I), Ag(I) и т.д. Было показано, что реакции циклоприсоединения чувствительны ко многим факторам: природе заместителей, растворителей, оснований и аддитивным эффектам [128-131].

Кауфманом [132] разработаны несколько стратегий для синтеза пирролидинов, некоторые из которых были использованы для получения вицинальных диарилзамещенных производных пирролидина. Реакцией [3+2]-циклоприсоединения 2-азааллиллития к различным стиrolам обеспечивали получение 2,2,3-трифенилпирролидинов с 85 %-ным выходом. В других реакциях, с участием производных 2-азааллиллития или 1,3-дифенил-2-азааллиллития, были успешно получены другие аналоги – 2,5-дифенил-3-арил- и 3,4-диарил-2,5-дифенилпирролидины.



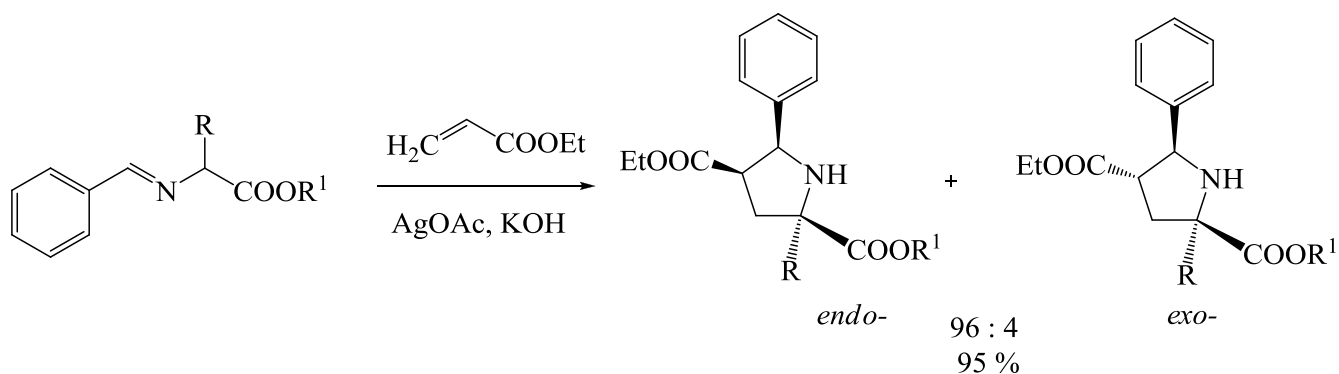


В работах Григга и др. обобщены результаты регио- и стереоспецифического циклоприсоединения иминов α -аминоэфиров и олефинов с помощью ионов металлов – Ag(I), Li(I) и Tl(I). Взаимодействием металлазметинида с электронодефицитным алкеном – ментилакрилатом были получены продукты циклоприсоединения, которые далее восстановлены LiAlH₄ [133,134].



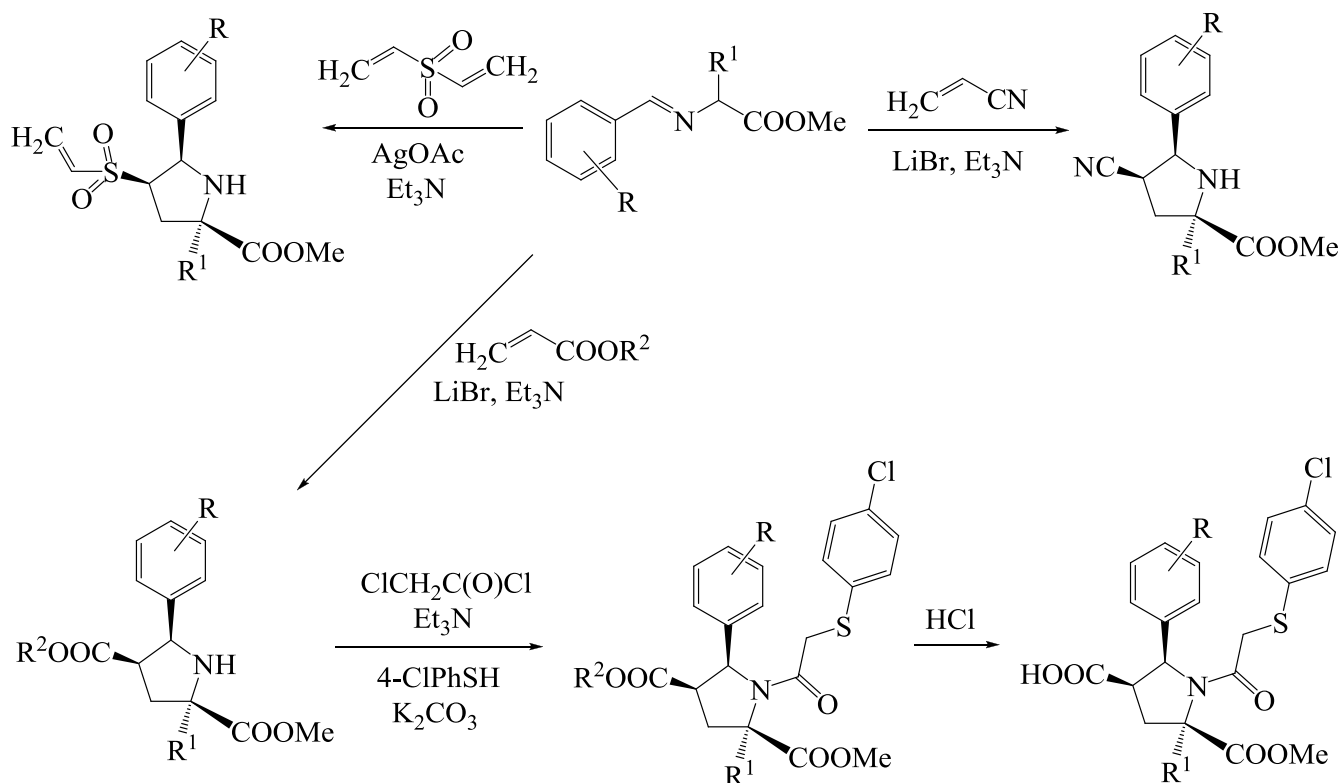
R = CH₃, Ph; R¹ = ментил; M = Ag, Li, Tl.

Наджера и др., изопропильные замещенные иминоэфиры ввели во взаимодействие с этилакрилатом в присутствии солей металлов при комнатной температуре. Результаты исследований свидетельствуют о том, что Ag⁺(I) катионы являются наилучшей кислотой Льюиса для получения продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения с высокой диастереоселективностью. Из всех использованных растворителей к лучший результат получен при использовании толуола или ТГФ / тетрабутиламмоний хлорида (ТБАХ) [135].



$R = \text{H, CH}_3$; $R^1 = \text{нзо-C}_3\text{H}_7$.

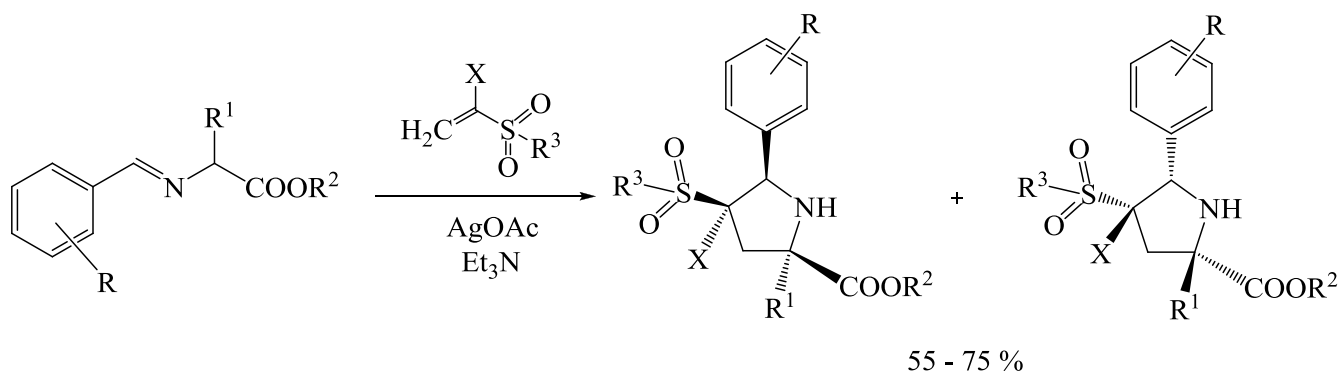
Кудрявцевым и др. путем 1,3-диполярного циклоприсоединения арилимино эфиров к дивинилсульфонам, акрилонитрилу и *трет*-бутилакрилату были синтезированы *цис*-5-фенилпирролидин-2-карбоновые кислоты с электрофильными заместителями в четвертом положении пирролидинового кольца. Синтезированные 4-винилсульфанил-5-фенилпирролидин-2-карбоновые кислоты ингибируют *Staphylococcus aureus sortase SrtA* и могут быть использованы в качестве антибактериальных средств, а производные 1-[2-(4-хлорфенилтио)ацетил]-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты проявляют тромбинингибирующую активность [136-138].



$R = \text{H, 2-Me, 2-MeO, 2-F, 3-F, 2,3-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br}$; $R^1 = \text{H, Me}$; $R^2 = \text{трет-Бу}$.

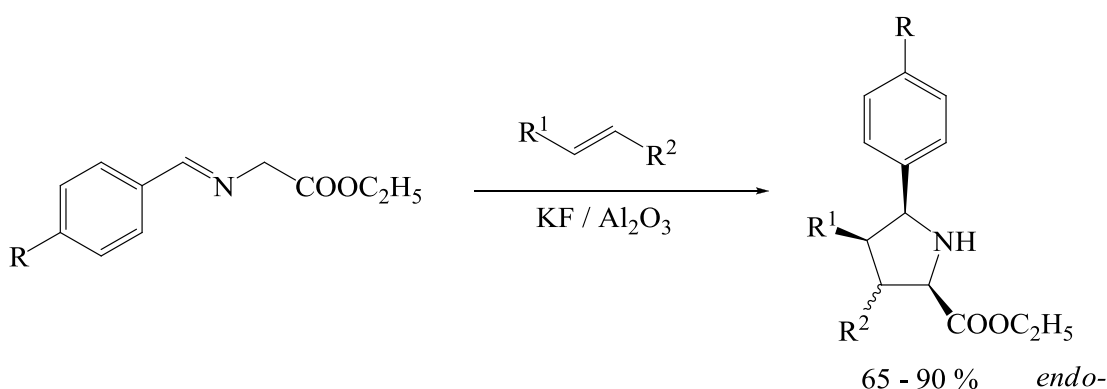
Аналогичным путем, 1,3-диполярным циклоприсоединением винил(метил)-, α -бромвинил(метил)- и бензил(винил)сульфонов к азометинидам, Калязин и др. синтезировали

эфиры 4-метилсульфонилзамещенных *цис*-5-арилпролинов, которые также являются ингибиторами *Staphylococcus aureus sortase SrtA* и тромбина (фактора IIА) [139].



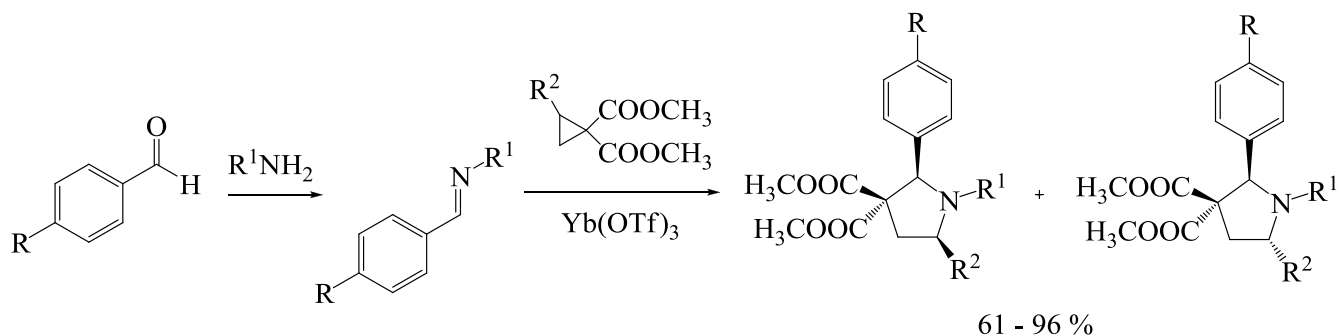
R = H, 4-Br; R¹ = H, Me; R² = Me, Et; R³ = Me, C₆H₅CH₂; X = H, Br.

В работе Боруа и др. [140] представлен регио- и диастереоселективный синтез производных пирролидина 1,3-диполярным циклоприсоединением азометинилидов и диполярофилов с помощью KF/Al₂O₃. Основность указанного катализатора достаточна для депротонирования α-иминоэфиров и получения азометин илидов, в результате чего реакция направляется по пути образования продуктов циклоприсоединения, а не присоединения по Михаэлю.



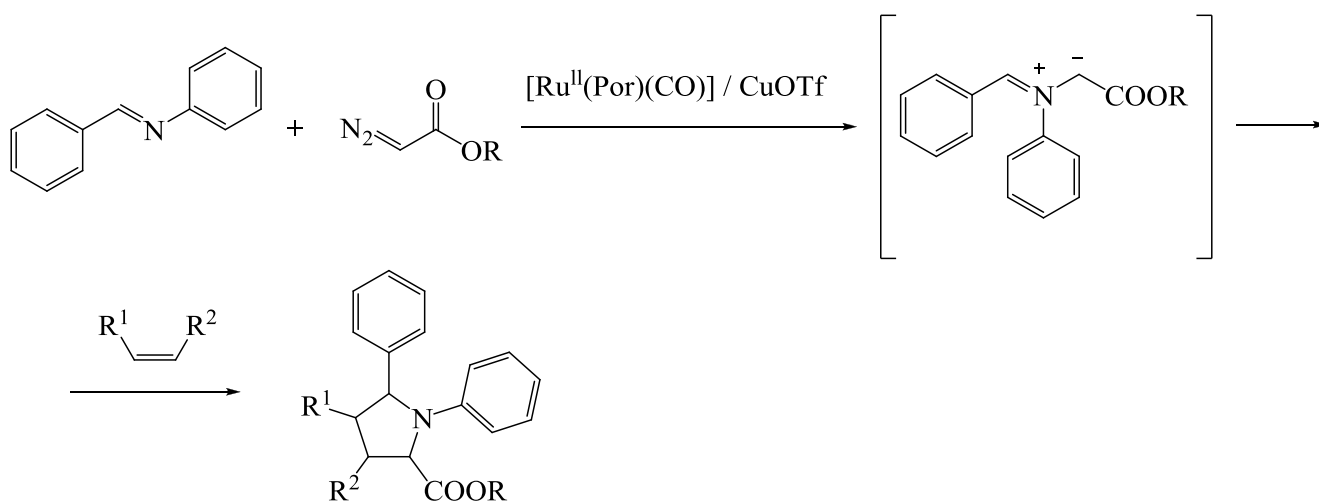
R = H, CH₃, CH₃O, Cl, 4-Br, NO₂; R¹ = COOCH₃, CN, C(O)CH₃, Ph; R² = H, COOCH₃, COOC₂H₅.

Керр и другие провели реакцию альдиминов, полученных из анилинов и ароматических альдегидов, с различными 1,1-циклопропандиэфирами в присутствии каталитического количества трифторметансульфоната иттербия Yb(OTf)₃. Продуктами реакции явились пирролидины, в которых, в основном, присутствует *цис*-диастереомер (диастереоселективность больше, чем 10:1) [141].



$R = H, n\text{-CH}_3O$; $R^1 = \textit{iso}\text{-Pr, Bu, Ph, Bn, } n\text{-CH}_3\text{OBn}$; $R^2 = H, Ph, 2\text{-фурил, } 2\text{-тиофенил}$.

В работах Ли, Галлифорда и др. также использованы реакции циклоприсоединения диполярофилов с азометинидами, полученными в одном случае рутений порфиринокатализируемой $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{Por})(\text{CO})$ реакцией α -диазоэфиров с имином, а во втором – с помощью катализатора трифторметансульфоната меди (I) (CuOTf). Далее происходит циклоприсоединение полученного азометинида к различным диполярофилам [142,143].

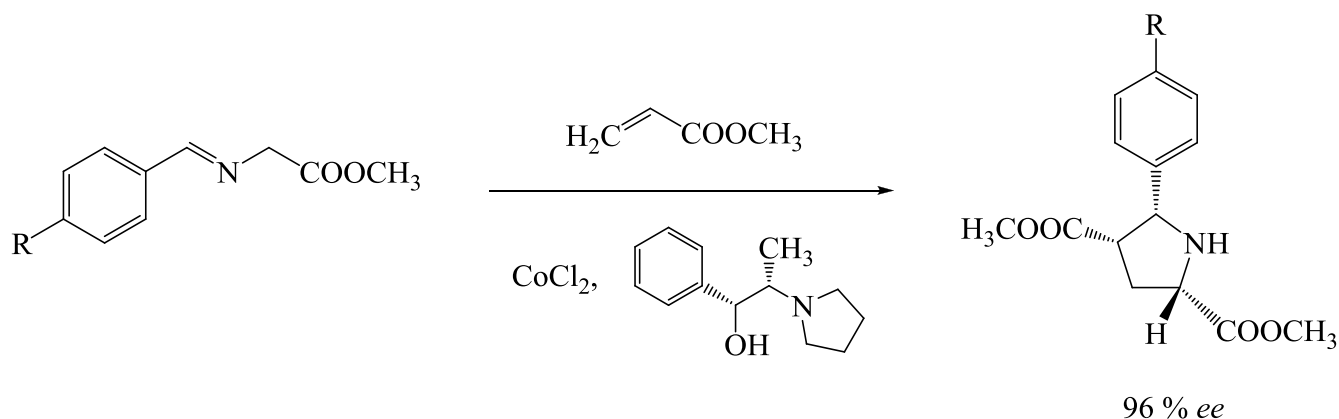


$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $R^1 = H, \text{CN, COOCH}_3, \text{COOC}_2\text{H}_5$; $R^2 = \text{CN, COOCH}_3, \text{COOC}_2\text{H}_5$.

Кислота Льюиса оказывает влияние на селективность реакции циклоприсоединения, однако регио-, диастерео- и энантиоселективности могут быть проконтролированы в присутствии комплекса металл-лиганд. В последние годы несимметричные 1,3-диполярные реакции циклоприсоединения стали одним из самых мощных способов построения энантиомерно чистых пятичленных гетероциклов. Энантиоселективность можно контролировать путем выбора хирального 1,3-диполя, хирального диполярофила или хирального катализатора, из которых последний, вероятно, имеет наибольший потенциал [144].

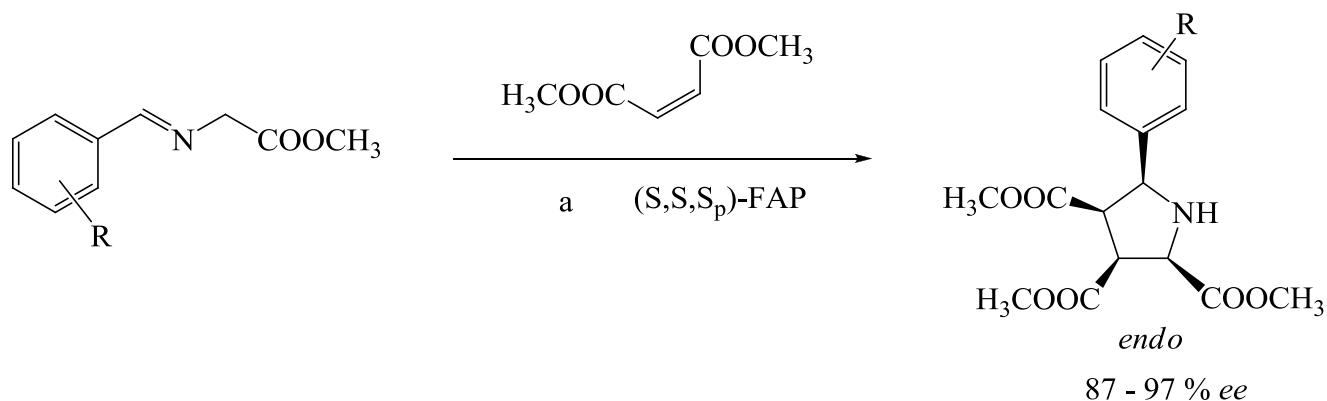
В одном из первых сообщений об энантиоселективной реакции присоединения были использованы хиральные нерацемические эфедрин лиганды в присутствии катализатора MnBr_2 или CoCl_2 . В реакции азометиновых илидов, полученных из α -аминоэфиров с метилакрилатом,

лучшие результаты (96 % *ee*) циклоаддуктов получены при использовании в качестве катализатора CoCl_2 [145].



$\text{R} = \text{CH}_3\text{O}, \text{Br}$.

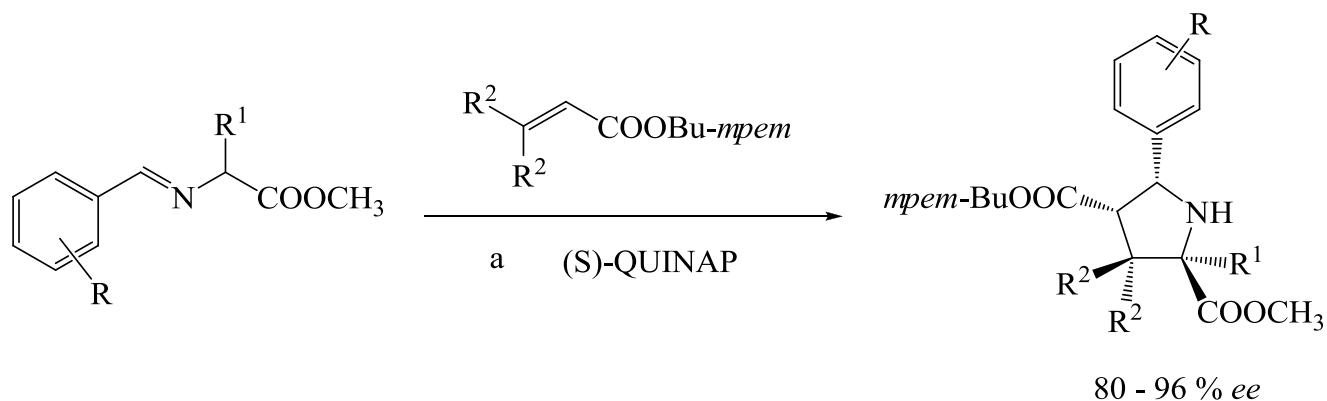
В реакциях каталитического асимметрического циклоприсоединения азометиновых илидов при использовании солей серебра применены различные хиральные лиганды. В работах Зенга, Ли и др. [146,147] показано, что в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения α -иминоэфиров к диметилмалеату высокой энантиоселективности можно достичь путем использования в качестве лиганда бис-ферроцениламидфосфина (FAP) в сочетании с AgOAc .



(a) AgOAc , (*iso*-Pr) $_2\text{NEt}$.

$\text{R} = \text{H}, 2\text{-CH}_3, 4\text{-CH}_3, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-CN}$.

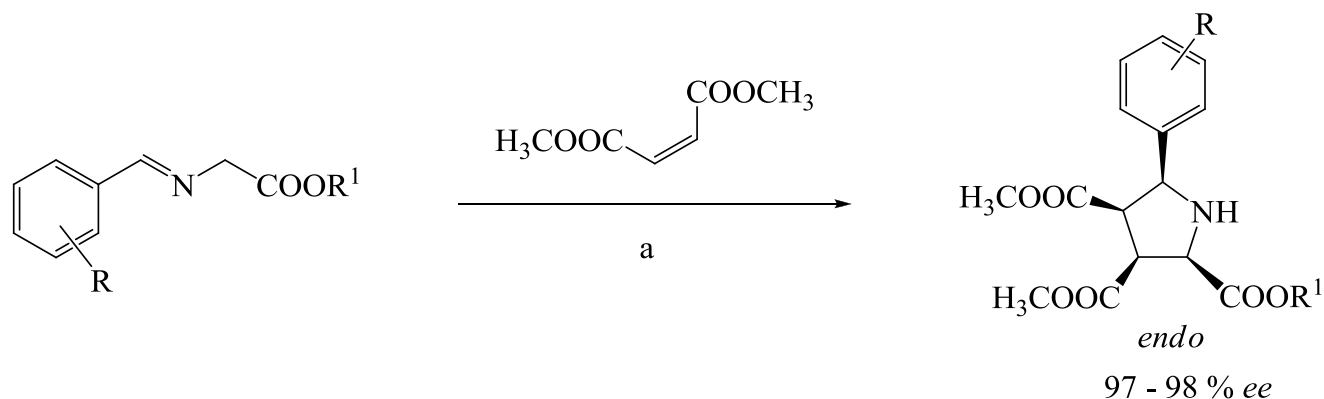
Ченом, Кнопфелом и др. [148,149], в качестве лигандов, в диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов к различным α,β -ненасыщенным сложным эфирам, были успешно использованы (S)-1-(2-дифенилфосфино-1-нафтил)изохинолин ((S)-QUINAP) и атропоизомерные P,N-хиральные (PINAP)-ы – (S)-4-[2-(дифенилфосфино)-1-нафталинил]-N-[(R)-1-фенилэтил]-1-фталазинамины в сочетании с AgOAc .



(a) AgOAc, (*iso*-Pr)₂NEt.

R = H, 2-CH₃, 4-CH₃O, 4-Br, 4-CN; R¹ = H, CH₃; R² = H, CH₃.

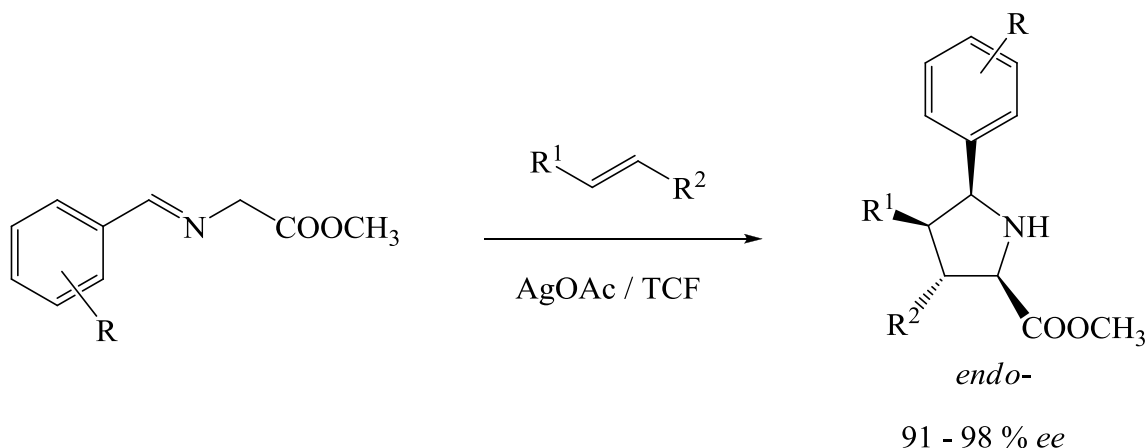
В работе Зенга и др. [150] для выполнения описанных выше аналогичных реакций, в качестве хирального катализатора эффективным оказался хиральный ферроценилоксазолин N,P-лиганд в присутствии AgOAc. В результате, были получены энантиоочищенные *эндо*-производные пирролидина с высокой диастереоселективностью.



(a) AgOAc, N,P-лиганд.

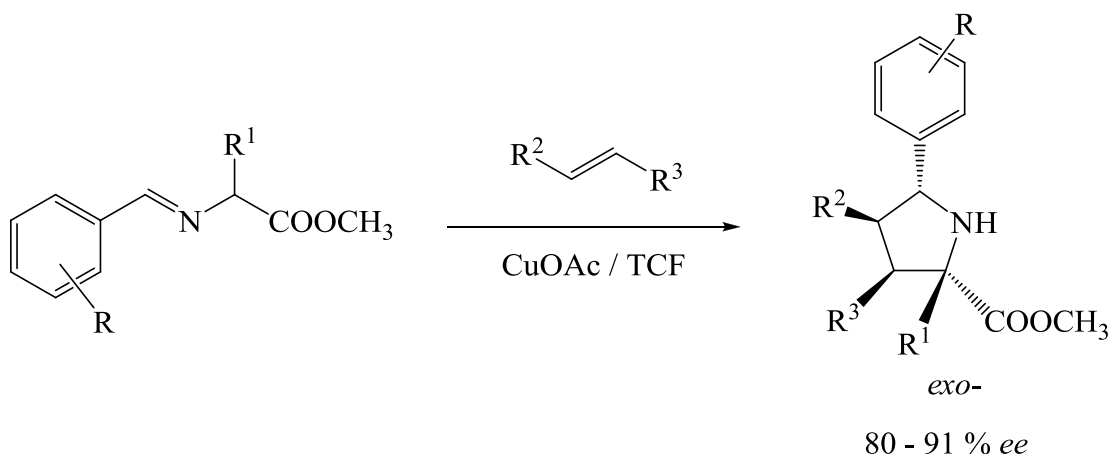
R = H, 2-CH₃, 2-Cl, 4-F, 4-Cl, 4-CN; R¹ = CH₃, C₂H₅.

Фукузава и др. в своих исследованиях для катализа 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов использовали комплекс AgOAc/ТиоКликФеррофос (TCF – хиральный P,S-ферроцен лиганд). В результате были получены соответствующие *эндо*-циклоаддукты с хорошими выходами и с высокой энантиоселективностью [151-153].



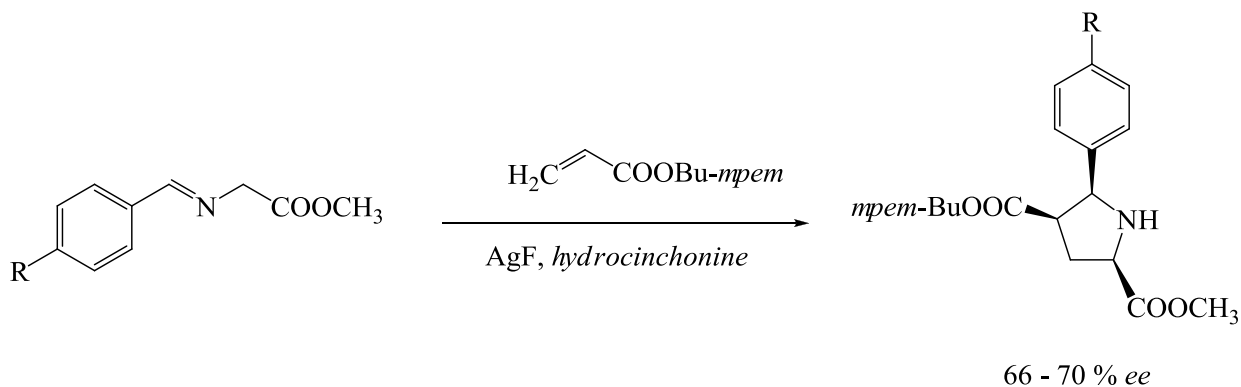
R = H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 4-CH₃O, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-CN; R¹ = NO₂, COOCH₃, C(O)CH₃;
R² = H, C₆H₅.

Фукузава в другой работе этот же лиганд – ТиюКликФеррофос использовал с CuOAc для катализа асимметрического 1,3-дипольного циклоприсоединения метил N-бензилиденглицинатов и винилсульфона. В результате были получены *экзо*-2,4,5-тризамещенные пирролидины с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (99 % *ee*). Этот комплекс также эффективно катализирует реакции с другими дипольрофилами, такими как акрилаты, малеаты и малеинимиды, приводящие к *экзо*-2,4,5 и 2,3,4,5-замещенным производным пирролидина с высокой диастерео- и энантиоселективностью [154].



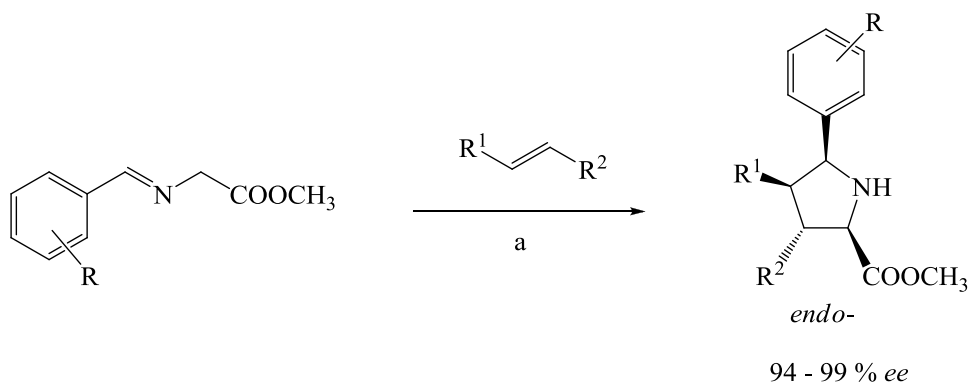
R = H, 4-CH₃O, 4-F; R¹ = H, CH₃; R² = SO₂C₆H₅, COOCH₃, COOBu-*mpem*; R³ = H, COOCH₃.

Йоргенсен и др. сообщили о новой каталитической системе для энантиоселективного 1,3-дипольного циклоприсоединения азометиновых илидов, генерируемой из эфиров N-алкилиденглицина и акрилатов, с получением соответствующих *эндо*-продуктов. В качестве каталитической системы были использованы фторид серебра и хинные алкалоиды, в итоге ожидаемые циклоаддукты получены стереоселективно [155].



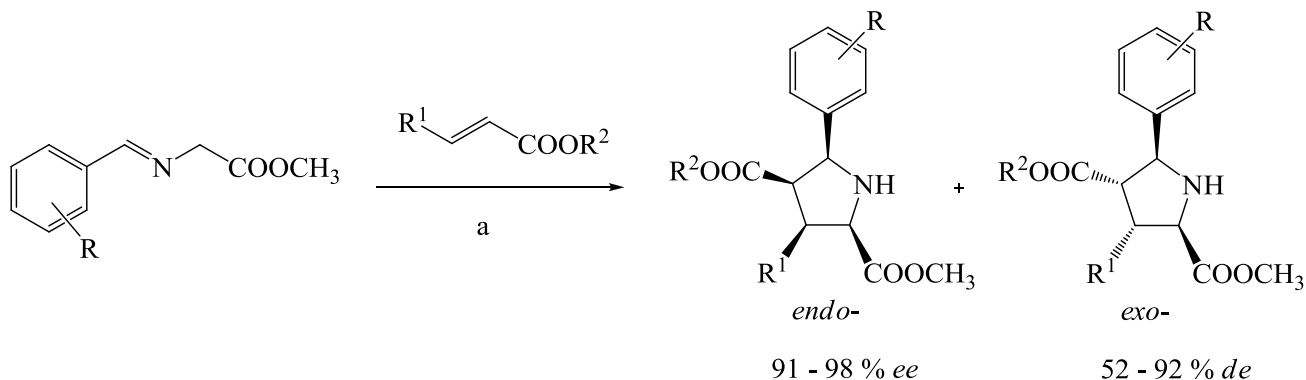
R = 4-CH₃, 4-CH₃O, 4-Br, 4-CN, 4-N(CH₃)₂.

Подобный синтез был осуществлен также Наджерой и др., но с использованием комплекса хирального фосфорамидит/AgClO₄. Такая реакция может быть реализована в присутствии различного рода заместителей в 1,3-диполе и применена в синтезе энантиомерно-обогащенных высокозамещенных пролинов [156].



(a) AgClO₄ / лиганд, Et₃N. R = H, 2-Me, 4-Me; R¹ = COO_{изо}-Pr, COO_{изо}-Bu, COO_{mpem}-Bu, C(O)Ph; R² = H, COO_{изо}-Pr, COO_{изо}-Bu, Ph.

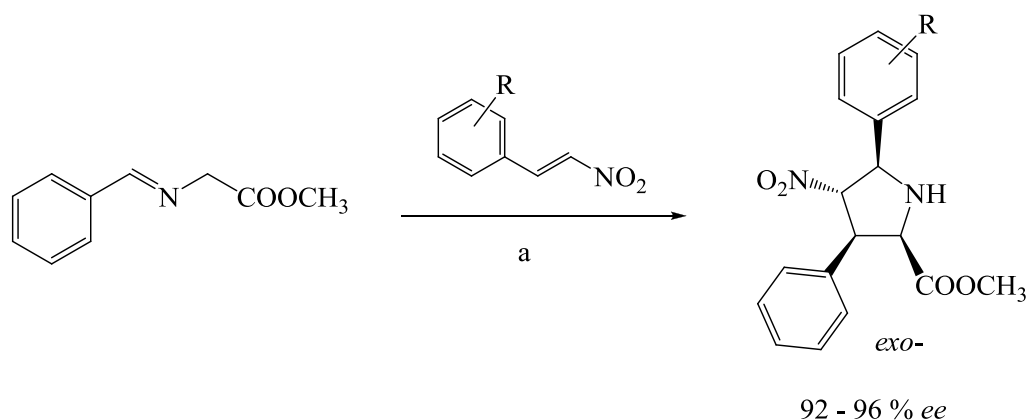
Энантиоселективное 1,3-диполярное циклоприсоединение азометиновых илидов и акрилатов было также разработано Жангом и др. в присутствии хирального лиганда фосфинооксазолина в сочетании с CuOAc. В итоге были получены отличные экзо/эндо-селективные циклоаддукты в сочетании с высоким уровнем энантиоселективности (до 98 % ee) [157].



(a) CuOAc / лиганд, Et₃N.

R = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-F; R¹ = H, COOCH₃; R² = CH₃, C₂H₅, *изо*-Bu.

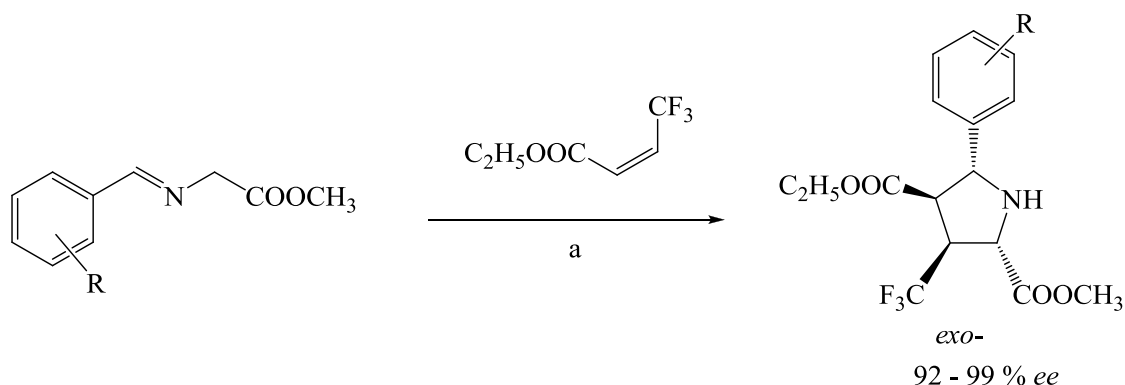
Хоу и др. расширили сферу вышеупомянутой реакции, используя нитроалкены в присутствии $\text{CuClO}_4/\text{P,N}$ -ферроцен катализатора, обеспечив таким образом образование исключительно *экзо*-аддуктов с высокими выходами [158].



(a) CuClO_4 / лиганд, *трет*-BuOK.

R = H, 3-Cl, 4-Cl, 4-CH₃, 4-NO₂.

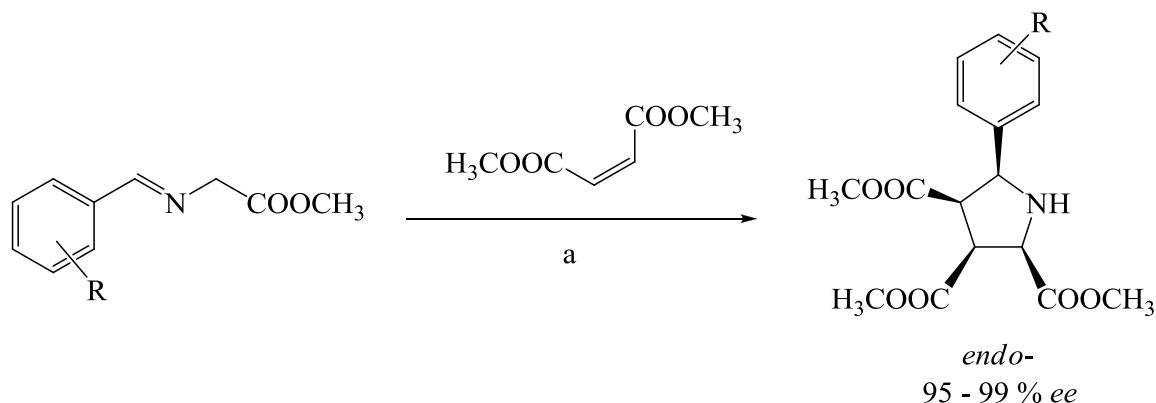
Ванг и др. разработали легкий и практичный способ каталитического асимметрического синтеза *экзо*-пирролидинов, содержащих трифторметильную группу. Комбинация бисфосфинового лиганда – (*R*)-(6,6'-диметоксибифенил-2,2'-диил)бис[бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-метоксифенил)фосфина] (DTBM-BIPHEP) с солью Cu(I) привела к отличной диастереоселективности с высоким контролем энантиоселективности. Циклоприсоединением *цис*-этил трифторкротоновой кислоты с различными иминоэфирами в присутствии $\text{CuBF}_4/(\text{R})$ -DTBM-BIPHEP были получены целевые *экзо*-аддукты с высокими выходами (73–87 %) [159].



(a) CuBF_4 / лиганд, Et₃N.

R = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 2-F, 4-F, 4-CF₃, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 4-CH₃O.

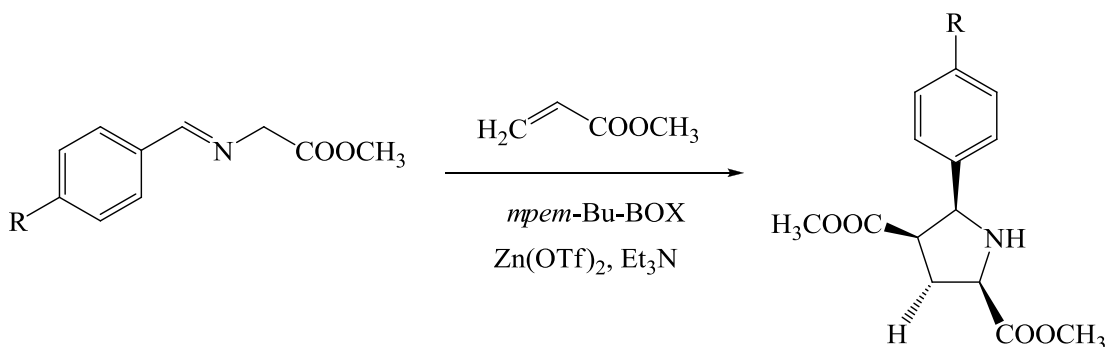
Ряд хиральных ферроценил P,S-лигандов на основе бензимидазола и имидазола были успешно применены в Cu-катализируемом асимметрическом [3+2]-циклоприсоединении азометиновых илидов к диметиловому эфиру малеиновой кислоты, с образованием соответствующих циклоаддуктов с высокой *эндо*- и превосходной энантиоселективностью (до 99 % *ee*) [160].



(a) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ / (R_c , S_{Fc})-лиганд, Et_3N .

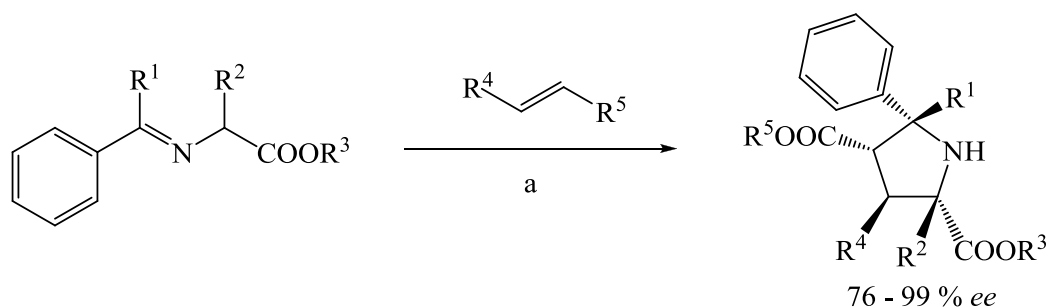
$R = \text{H}$, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4- CF_3 , 4- CH_3 , 4- CH_3O , 4- NO_2 .

Хиральные лиганды оксазолина были использованы в асимметричных 1,3-дипольных реакциях циклоприсоединения азометин илидов в сочетании с кислотами $\text{Zn}(\text{II})$ Льюиса. Йоргенсен и др. показали, что применение $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ в сочетании с хиральным *бис*-оксазолин лигандом (BOX) позволило получить соответствующие диастереомерно чистые (88–94 % *ee*) продукты [161].



$R = \text{H}$ (88 % *ee*), Br (94 % *ee*).

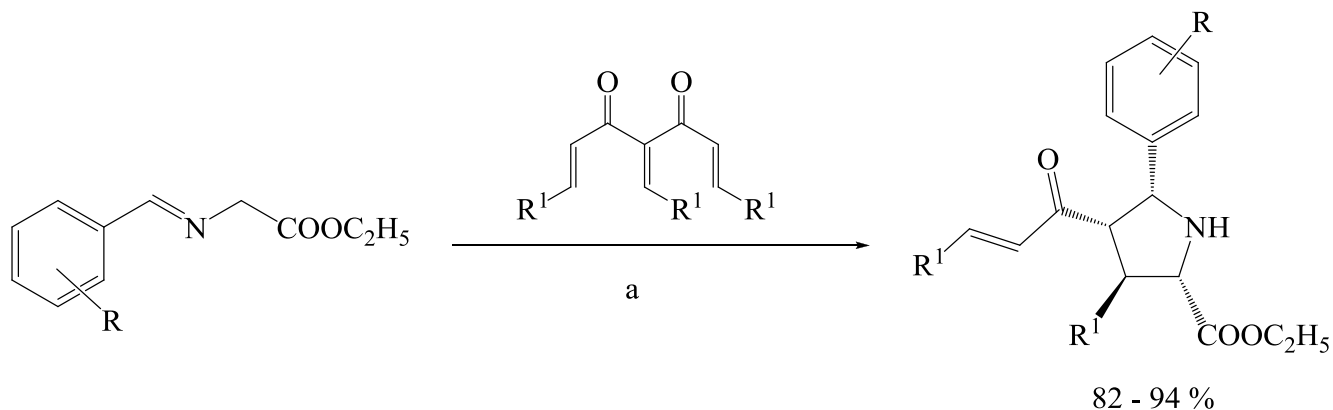
Кобаяши и др. разработали новые Ca-Vox катализаторы, полученные из алколюатов Ca и мостиковых метиленовых Vox лигандов (на основе замещенных оксазолинов). С помощью этих катализаторов были проведены каталитические асимметрические присоединения α -аминокислот к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям и получены соответствующие производные пирролидина с прекрасными выходами и энантиоселективностью [162].



(a) $\text{Ca}(\text{OPr-изо})_2\text{ClO}_4$ / лиганд.

$R^1 = \text{H}$, Ph; $R^2 = \text{H}$, CH_3 ; $R^3 = \text{CH}_3$, C_2H_5 , *mprem*-Bu, Bn; $R^4 = R^5 = \text{H}$, CH_3 .

Муруган и др. в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения производных триарилиден-ацетилаcetона к N-металлированным азометиновым илидам, использовали дихлорид титаноцена и триэтиламин. Реакция в таких условиях протекает региоселективно с образованием только одного циклического продукта в каждом случае [163].



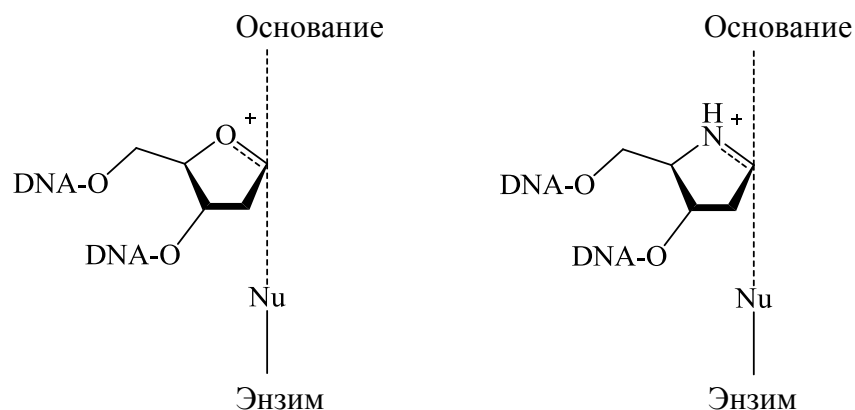
(a) Титаноцен дихлорид / Et₃N.

R = H, Cl, 3,4,5-(MeO)₃; R¹ = Ph, 2-ClPh, 4-ClPh, 4-MePh, тиофен-2-ил, 4-Ме-1,3-тиазол-5-ил.

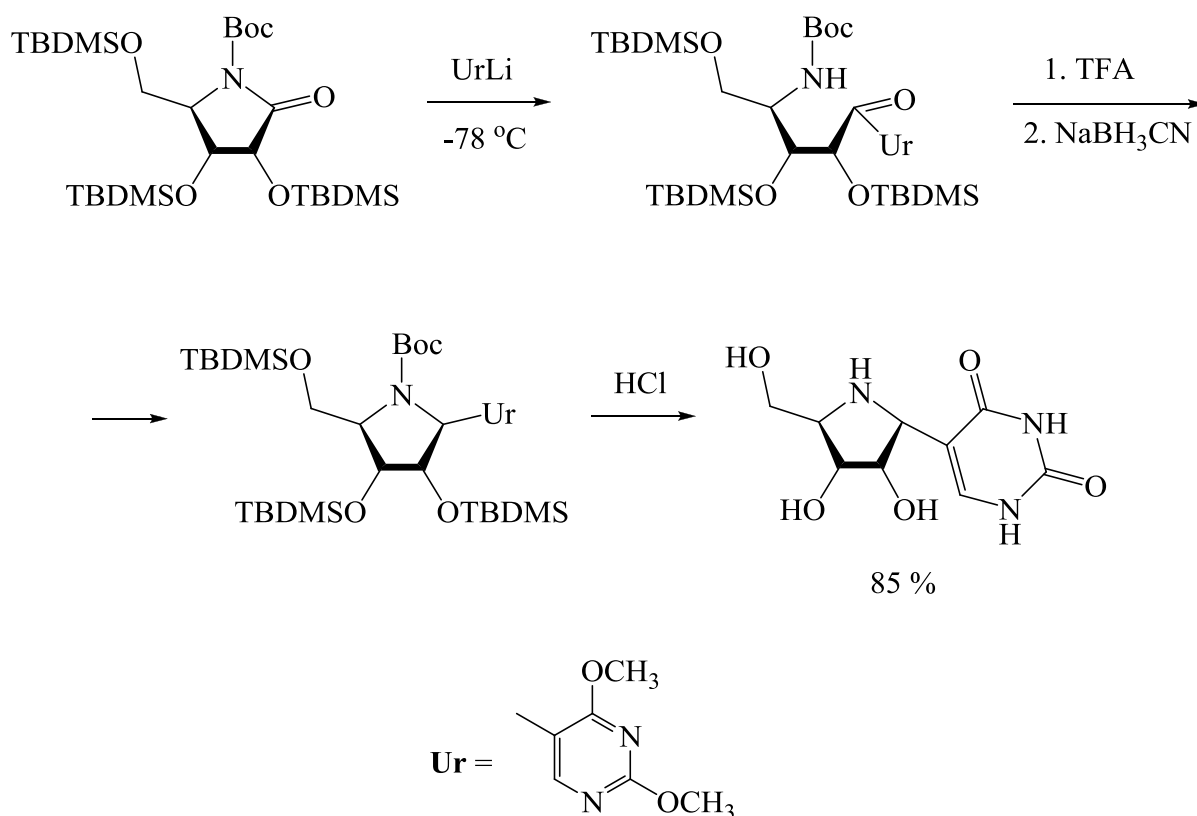
1.3. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-ПИРИМИДИНИЛПИРРОЛИДИНОВ – С-АЗАНУКЛЕОЗИДОВ

В течение последних десятилетий нуклеозиды представляют большой и постоянный интерес в связи с их важной ролью в качестве противоопухолевых и противовирусных средств. При поиске новых и эффективных соединений в ряду нуклеозидов проведены и проводятся модификации в их структурах, как с гетероциклическим основанием, так и с сахарной частью. Наиболее заметные изменения сделаны с сахарной частью, заменив ее ациклическими фрагментами или другими гетероциклами. Кроме этого, изменения в сахарной части включают модификации заместителей сахара и замена кислорода другим атомом, в частности, атомом азота. Эти производные составляют новый класс нуклеозидов и называются *азануклеозидами*.

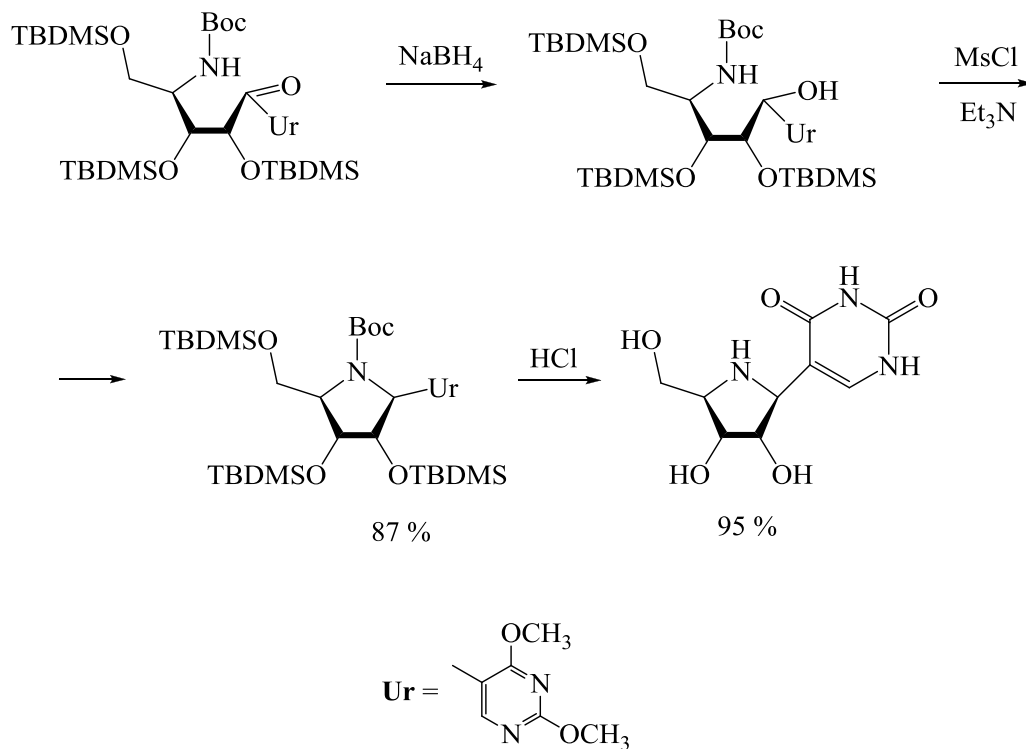
Основной мотивацией для подобной замены являлась гипотеза о том, что эти соединения имитируют оксокарбений ионоподобное переходное состояние (протонированное) и могут с чрезвычайно высоким сродством и специфичностью связываться с различными ДНК ферментами [164].



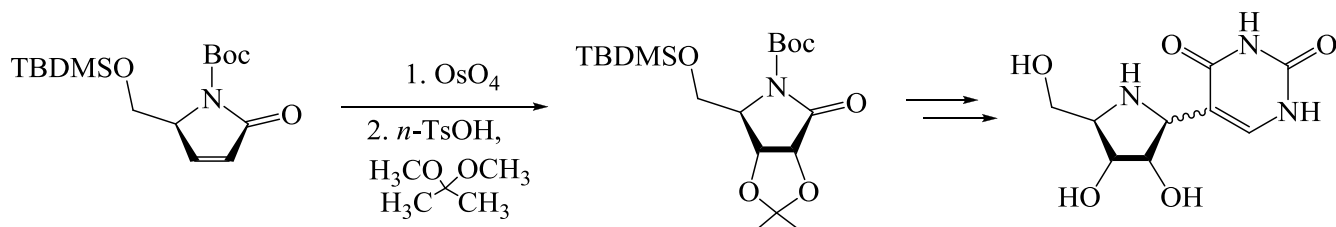
Иокаямой и др., исходя из *L*-глутаминовой кислоты был синтезирован C-4'-аминоурацил, в сахарном кольце которого кислород заменен на атом азота. В начале, из *L*-глутаминовой кислоты несколькими стадиями синтезирован N-Бок-*L*-пироглутамат, который при -78°C реагирует с литиевым реагентом 2,4-диметоксиимидазина (UrLi). Взаимодействие последнего с трифторуксусной кислотой, последующая внутримолекулярная циклизация, восстановление с помощью NaBH_3CN и кипячение с HCl / MeOH приводят к α -аномеру C-аминоурацила [164,165].



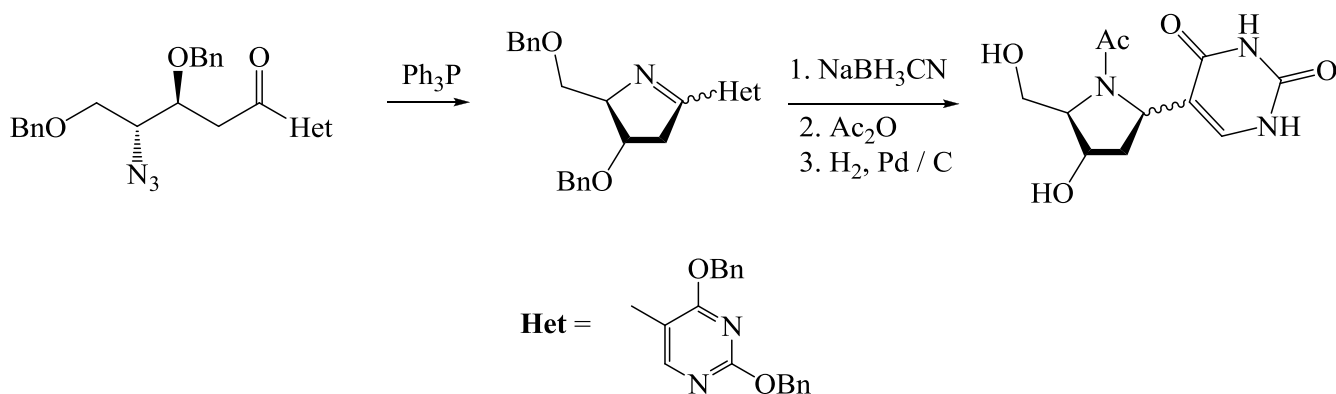
Для синтеза β -C-аминоурацила, кетопроизводное было восстановлено NaBH_4 до оксипроизводного, перемешивание его с MsCl и Et_3N приводит к циклическому соединению с выходом 87 %. Дальнейшим удалением защитных групп с помощью HCl / MeOH был получен желаемый β -аномер C-аминоурацила с выходом 95 % [165].



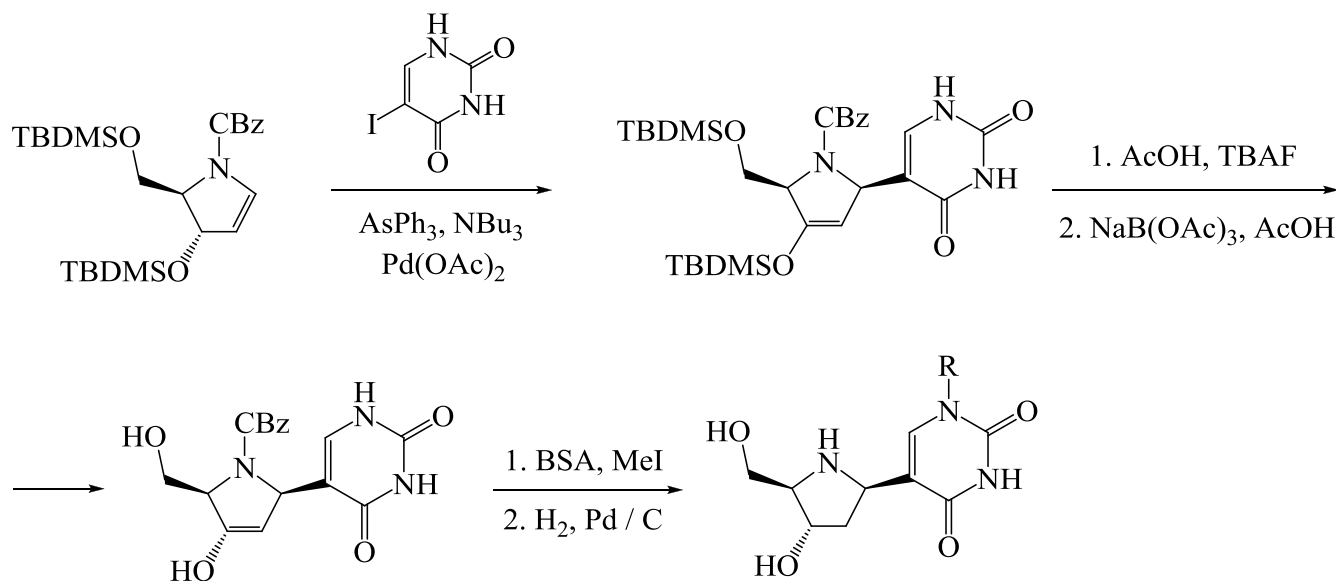
Теми же авторами аналогичные реакции были проведены заменой 3,4-OTBDMS группы на 3,4-изопропилиденметилендиокси группу, с образованием 80 % α - и 11 % β -аномеров C-амино-урацила [165,166].



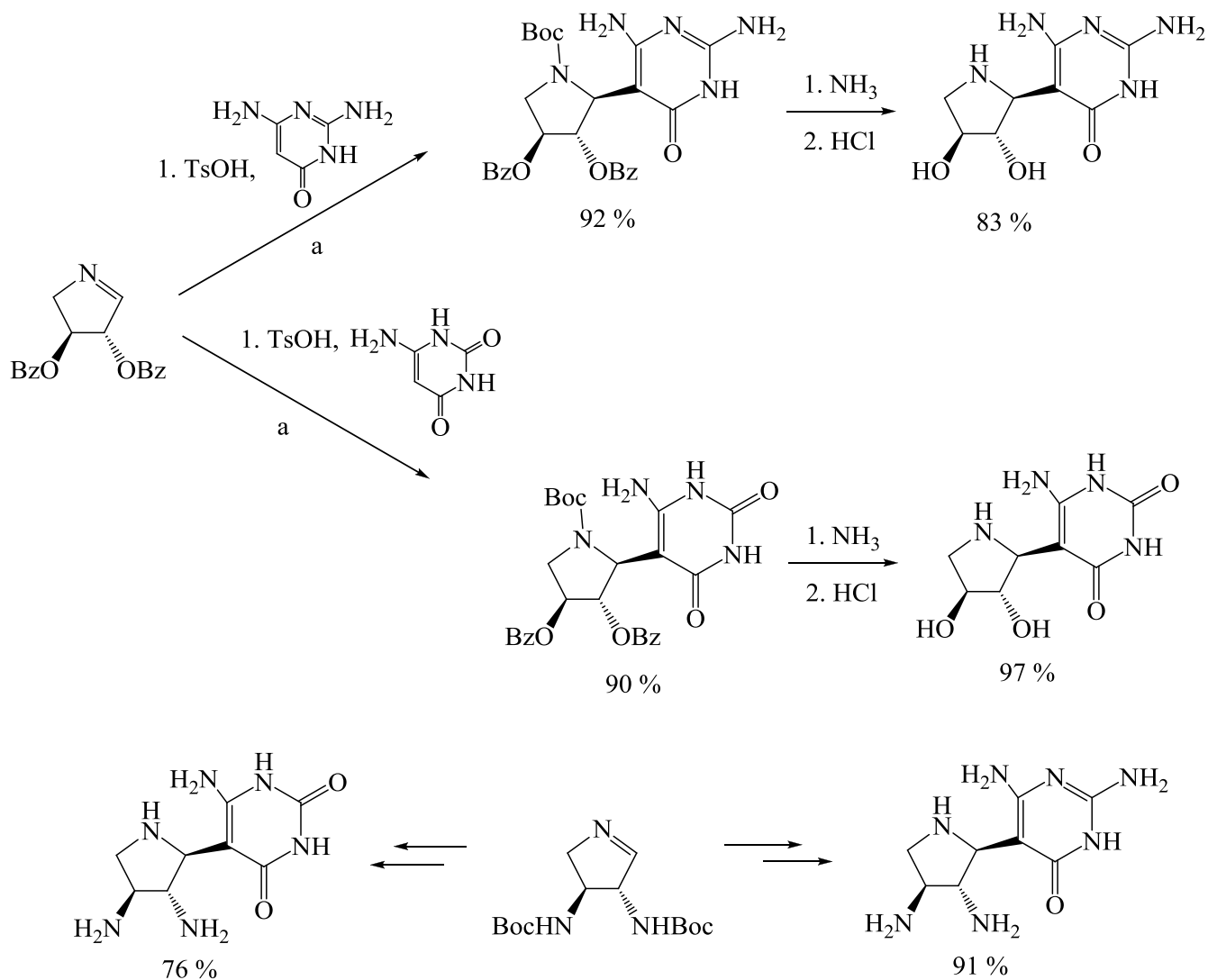
Ким и др. разработали иной способ синтеза C-аза-2-дезоксид-*D*-нуклеозидов исходя из γ -азидокетона, циклизацией которого по Стаудингер-аза-Виттигу, превращают в циклизованный имин с использованием трифенилфосфина в ТГФ. Восстановлением иминогруппы NaBH_3CN , ацилированием и гидрированием над 10 % Pd/C получают смесь α - и β -аномеров N-ацил-C-аминоурацила в соотношении ~ 1:1 [167].



Леуманном и др. разработан новый метод синтеза С-нуклеозидов пирролидина. Ключевой стадией синтеза является присоединение дизамещенного N-защищенного 2-пирролина к 5-иодурацилу с помощью реакции Хека с использованием лиганда AsPh_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в качестве катализатора и NBU_3 . Далее силильные эфиры расщепляют с помощью тетрабутиламмоний фторида (TBAF), кетогруппу восстанавливают $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ и превращают в соответствующее N- CH_3 производное. На конечной стадии С-бензоильную группу удаляют гидрированием с помощью Pd и получают С-нуклеозид и его N-метилпроизводное [168,169].

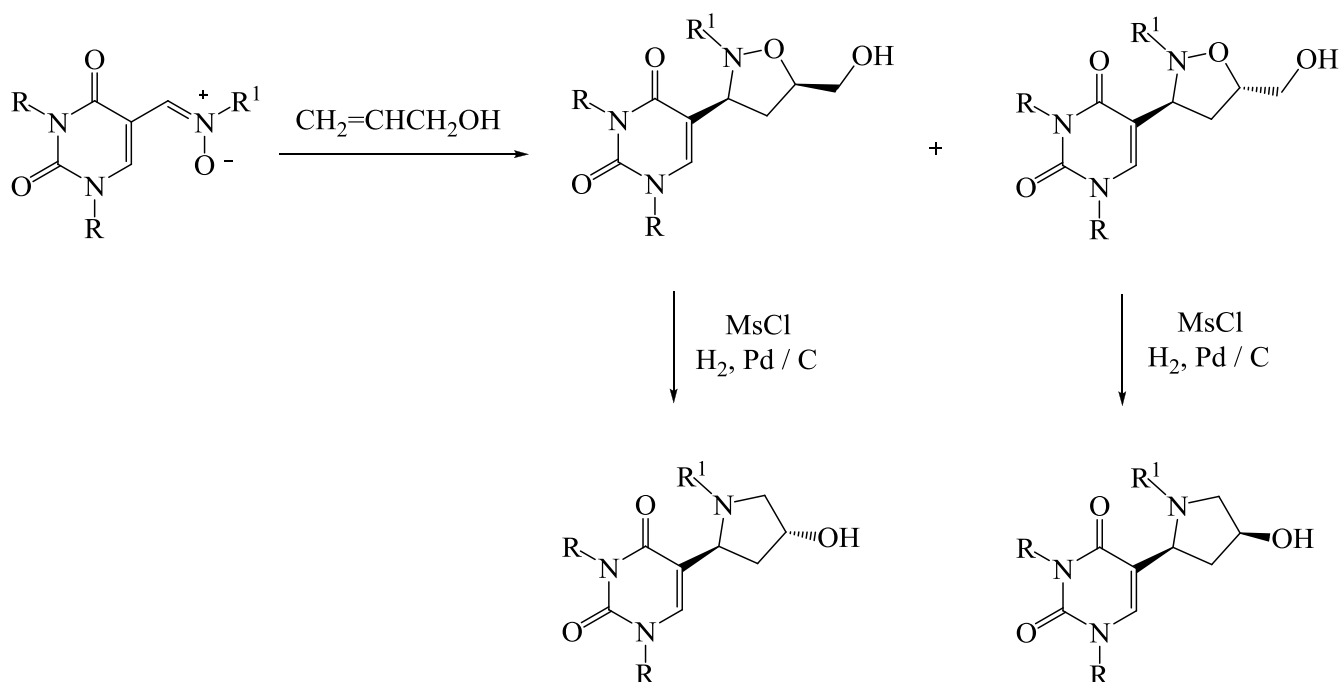


Эщенмосером и др. кислотно-катализируемой С-нуклеозидацией 2,3-ди-О-бензоилпирролина с соответствующими пиримидинами и дальнейшей реакцией с Woc_2O были синтезированы пиримидин С(5)-азануклеозиды с высокими выходами (>90 %) в виде единственного α -аномера. Дальнейшим дебензоилированием последних с помощью метанольного раствора аммиака и воздействием сухого HCl в диэтиловом эфире были получены соответствующие гидрохлориды С-азануклеозидов. В аналогичных условиях реакция С-нуклеозидации 2,6-дизамещенных 4-аминопиримидинов была проведена с 2,3-ди-N-Бок-пирролином в качестве субстрата. В результате пиримидин С(5)-азануклеозиды были выделены в виде α/β -аномеров, в соотношении >9:1. Дальнейшее удаление Бок-защитных групп привело к соответствующим С-азануклеозидам, без потери стереохимической целостности в аномерном центре [170].



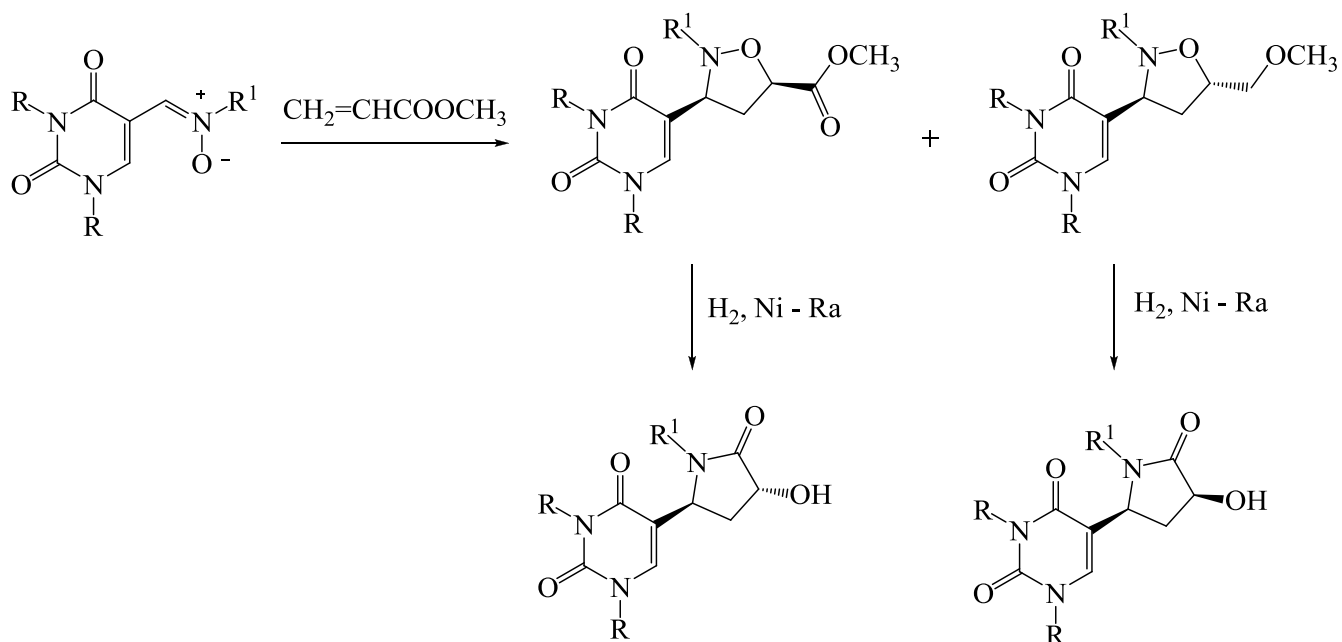
(a) Et_3N , Boc_2O .

В работе Коутули-Аргирополуоу и др. [171] пирролидиновые аналоги С-нуклеозидов были синтезированы реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения урацил-5- и 2,4-диметоксипиримидин-5-нитронов с аллиловым спиртом и метилакрилатом, с последующим восстановительным расщеплением изоксазолидин циклоаддуктов. В первом случае, из урацил нитронов и аллилового спирта получены стереоизомерные изоксазолидины, которые далее были преобразованы в мезильные производные и гидрированы над Pd/C приводящим к соответствующим урацил-5-гидроксипирролидинам.



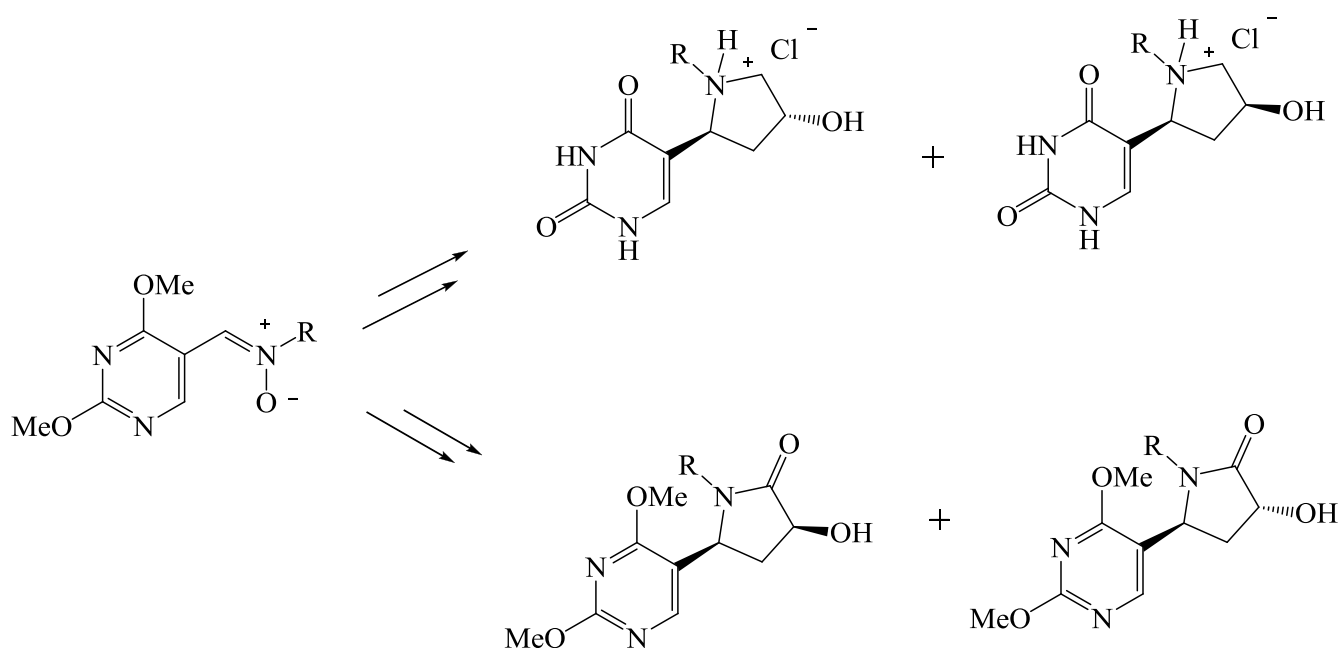
$\text{R} = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$; $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{Bn}$.

Реакция тех же нитронов с метилакрилатом привела к смеси двух 5-замещенных карбоксиметил изоксазолидинов, при каталитическом гидрировании которых над Ni - Ra были выделены урацил-5-пирролидоны.



$\text{R} = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$; $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{Bn}$.

Аналогичные реакции были проведены с диметоксипиримидин нитронами, в результате чего были получены соответствующие С-азануклеозиды [171].



R = H, CH₃, Bn.

1.4. ВИЧ ИНФЕКЦИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ АНТИ-ВИЧ ПРЕПАРАТОВ

В связи с тем, что в результате проведенных нами исследований получены функционализированные пирролидины, структурно сходные с рядом известных анти-ВИЧ препаратов, а также с отсутствием в литературе данных по анти-ВИЧ свойствам указанных соединений, считаем целесообразным обобщить известные подходы к разработке новых анти-ВИЧ лекарственных средств.

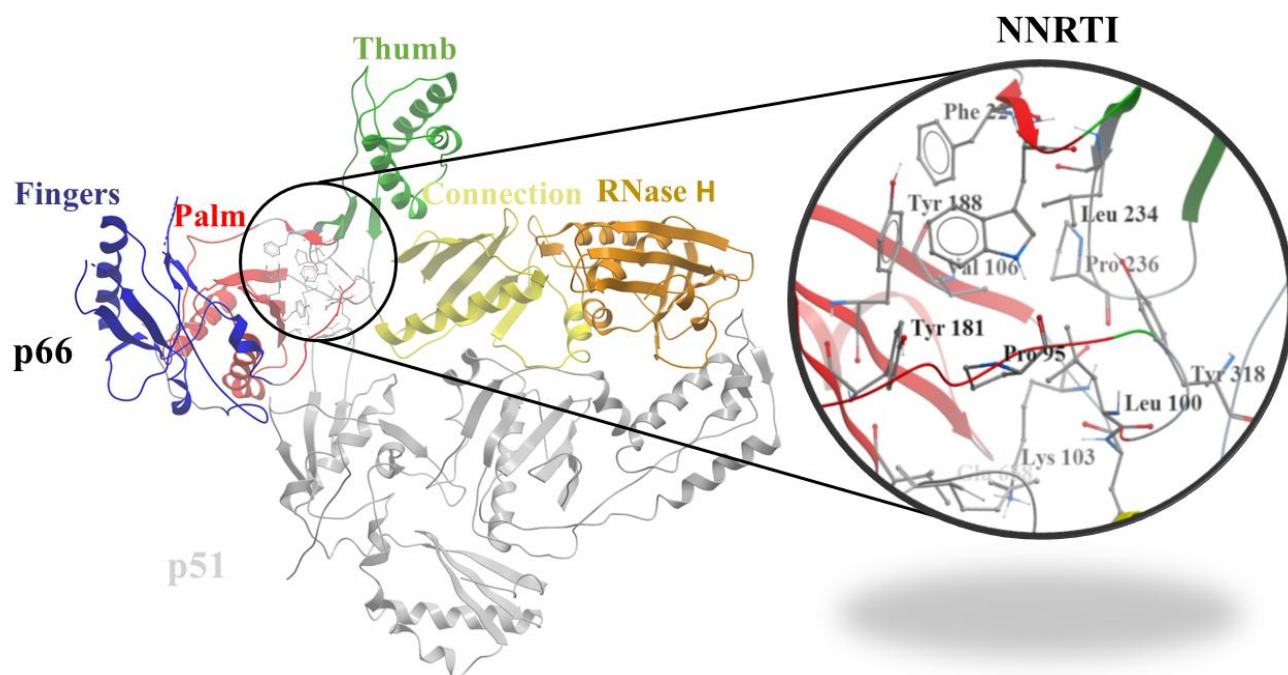
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является представителем семейства ретровирусов (*Retroviridae*) для которых характерна высокая частота генетических изменений, причем наиболее распространенным и патогенным видом является ВИЧ-1 [172,173].

В основе стратегии рационального синтеза препаратов против ВИЧ лежат несколько подходов, основанных на блокировке одной или нескольких стадий жизненного цикла вируса при помощи химических соединений определенного строения, причем одной из основных мишеней является ключевой фермент жизненного цикла вируса *обратная транскриптаза*. Именно такое действие оказывают противоретровирусные препараты, относящиеся к классу ингибиторов *обратной транскриптазы* [174].

Эффективный ингибитор избирательно, по принципу ключ-замок, реагирует с определенными химическими группами активного центра фермента, ответственными за его каталитичес-

кую активность [175,176]; при этом, молекула ингибитора должна наилучшим образом соответствовать пространственному рельефу и природе химических групп активного центра фермента.

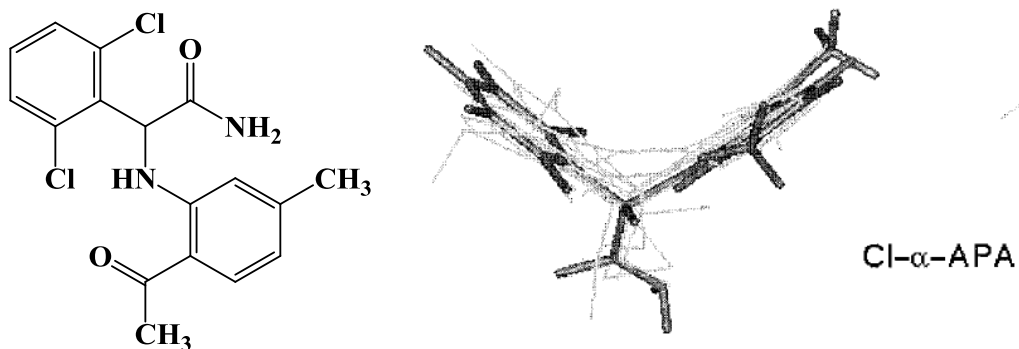
Фермент вируса ВИЧ-1 *обратная транскриптаза* представляет собой димер белка, состоящий из двух субъединиц р66 и р51. Субъединица р66 состоит из трех поддоменов, называемых *palm*, *thumb* и *finger*, а также содержит активный сайт *RNase H*. Субъединица р51 имеет ту же аминокислотную последовательность, что и полимеразный домен р66. Каталитическая активность фермента осуществляется субъединицей р66, а субъединица р51 непосредственно не участвует в катализе, но вместо этого выполняет важную функцию и поддерживает структуру фермента необходимую для выполнения полимеразной и *RNase H*-ной активности. Фермент *обратная транскриптаза* имеет также несколько сайтов связывания, среди которых, активный центр фермента (*RNase H*), сайт связывания нуклеотидов, сайт связывания ДНК и сайт связывания NNRTI (ингибитор обратной транскриптазы ненуклеозидной природы) [177].



Связывание низкомолекулярных лигандов с сайтом NNRTI не приводит к ингибированию связывания ДНК:РНК с ферментом, но блокирует ее каталитическую активность и останавливает процесс присоединения новых нуклеотидов к основной цепи. Сайт NNRTI находится между поддоменами *palm* и *thumb* и содержит боковые цепи ароматических аминокислотных остатков Tyr 181, Tyr 188, Phe 227, Trp 229, Tyr 318 и гидрофобных аминокислотных остатков Pro 95, Leu 100, Val 106, Val 108, Val 179, Leu 234 и Pro 236 из субъединицы р66. Различные NNRTI взаимодействуют с указанными остатками аминокислот с помощью связей нескольких типов: вандерваальсовыми силами, π - π взаимодействиями с ароматическими кольцами, водородными связями с карбонильными группами и т.д. [177,178].

В начале 1990-х годов открыта группа соединений, предназначенных непосредственно для связывания с *обратной транскриптазой* в устойчивый комплекс фермент – субстрат, к которым относится, в частности, известный препарат *ловирид* из группы α -анилинофенилацетамидов [179,180]. Необходимо отметить, что синтезированные нами 2-арилпирролидины, о которых речь пойдет в обсуждении результатов собственных исследований и в отношении которых отсутствуют данные по анти-ВИЧ активности, фактически являются принципиально новыми циклическими аналогами *ловирида*.

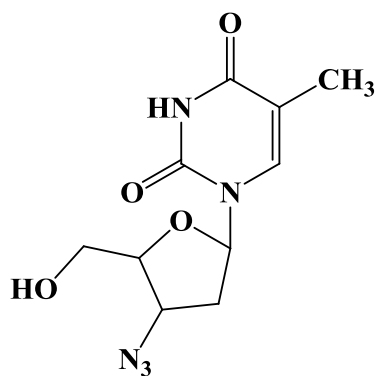
Пространственная конфигурация функциональных групп молекул NNRTI наиболее соответствует объемному рельефу и химической природе активного центра фермента. Кристаллографический анализ показал, что эффективная ревертазо-ингибирующая активность наблюдается у веществ, структура которых визуалью похожа на “бабочку” [177,181].



NNRTI ингибитор – *ловирид*, конформация “бабочки”

Некоторые NNRTI не имея структуру “бабочки”, при взаимодействии с ревертазой принимают соответствующую конформацию, что говорит о ее важности в механизме эффективного взаимодействия с ревертазой ВИЧ.

С другой стороны, хорошо известны и широкое применение нашли нуклеозидные аналоги ингибиторов *обратной транскриптазы* – NRTI [182]. Препараты этой группы представляют собой аналоги нуклеозидов, у которых гидроксильная группа в 3'-положении рибозного кольца замещена на водород или функциональную группу. Первым из NRTI, принесшим реальный успех в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции, был 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидин (AZT), который является производным пиримидинового нуклеозида тимидина [183]. Единственное структурное отличие состоит в том, что вместо группы OH в положении 3' углеводного цикла молекулы тимидина находится азидная (N_3) группа.



NARTI ингибитор – 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидин (AZT)

Будучи близким структурным аналогом природного основания тимидина, AZT превращается в клетке в нуклеозидтрифосфат, включается в конец новорастущей цепи ДНК провируса, в результате чего дальнейший рост цепи останавливается. В этом плане, синтезированные нами различные 2-гетерилпирролидины, можно рассматривать как аналоги С-азануклеозидов, которые могут оказать ингибирующий эффект на синтез нуклеиновых кислот по обсужденному выше механизму.

Таким образом, рассмотрены и обобщены литературные данные о методах синтеза, химических превращениях и биологической активности 2-арил- и 2-пиримидинилпирролидинов. Методы построения пирролидинового кольца включали меж- или внутримолекулярные реакции. К первой группе относятся радикальные, электрофильные или металлоиндуцированные реакции диаллиламинов, 1,3-диполярные циклоприсоединения и т.д. Среди методов внутримолекулярных реакций, наиболее используемыми являются радикальные (или электрофильные) циклизации или S_N реакции соответствующих замещенных аллил- или галогеналкиламинов. В литературном обзоре также представлен синтез модифицированных нуклеозидов, поскольку этот класс соединений обладает широким спектром биологической активности. Синтез таких нуклеозидов осуществлен тремя путями: присоединение гетероциклического основания к азауглеводам, построение гетероциклического основания на базе азауглеводов и построение азауглеводов на базе гетероциклического основания.

Из литературного обзора следует, что замещенные пирролидины и его производные являются широко распространенными структурными фрагментами многих природных и модифицированных биологически активных молекул. Следовательно, поиск новых высокоэффективных препаратов в ряду указанного класса гетероциклов является весьма актуальным и перспективным.

ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ И ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 2-АРИЛ- И 2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

В 20-м веке медицина добилась больших успехов в борьбе со многими, в том числе и с когда-то считавшимися неизлечимыми инфекционными болезнями, например чумой, оспой, проказой и т.д. Но несмотря на значительные успехи, достигнутых в последние годы для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, их эра далека от завершения. Более того, наряду со старыми, казалось бы, побежденными болезнями, такими как туберкулез, малярия, которые начали снова выходить из-под контроля, возникли новые инфекционные заболевания, например синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), болезнь легионеров и другие. В этой связи, исследования в области биоорганической и фармацевтической химии должны быть нацелены на борьбу с периодически возникающими патогенными микроорганизмами и вызываемыми ими инфекционными болезнями.

Из многочисленных производных аминокислот наше внимание было сосредоточено на синтезе принципиально новых аналогов и производных циклической аминокислоты пролина, которые обладают широким спектром биологической активности.

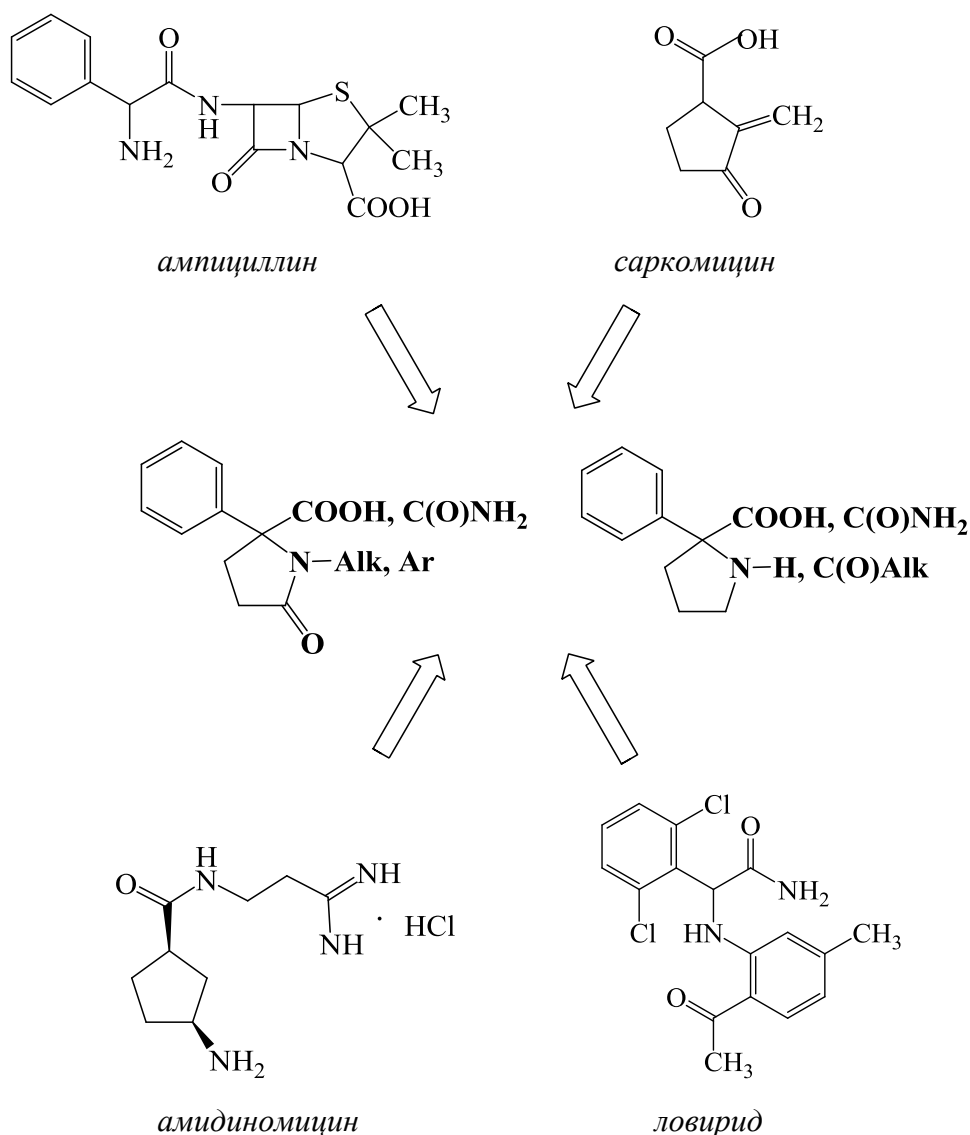
Настоящая диссертационная работа является логическим продолжением систематических научных исследований “Лаборатории синтеза антибиотиков” Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА и посвящена разработке новых доступных методов синтеза 2-арил- и 2-пиримидинилпирролидинов, возможности функционализации получаемых соединений, созданию библиотек новых производных, изучению их биологических свойств и установлению связи между химической структурой и биологической активностью.

При конструировании структур синтезированных соединений мы исходили и исходим из подхода, связанного с синтезом гибридных молекул, содержащих структурные элементы известных природных антибиотиков и других биологически активных соединений.

С 2000 г. нами проводятся исследования по синтезу и изучению биологических свойств аналогов 2-фенилпролина, содержащих структурные элементы антибактериального антибиотика *ампициллина*, природного противоопухолевого антибиотика *саркомицина* и его устойчивого аналога *дигидросаркомицина* [184,185], и противовирусного антибиотика *амидиномицина* [186].

С другой стороны, в начале 1990-х годов была открыта группа соединений ненуклеозидного типа, ингибирующих фермент *обратная транскриптаза* NNRTI вируса иммунодефицита человека. Одним из представителей этих ингибиторов является *ловирид* – α -анилинофенилацетамид

[179], с которым, как будет показано далее, сходны по строению синтезированные нами аналоги 2-фенилпролина.



В соответствии с вышеизложенным и с учетом недостаточной изученности химии и биологии указанного класса соединений – аналогов 2-фенилпролина, в представленной работе приводятся результаты исследований в области синтеза, химических превращений и биологических свойств 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов – изостеров некоторых природных соединений.

2.1. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛПИРРОЛИДИНОВ

2.1.1. Разработка новых методов синтеза производных 2-фенилпролина

Циклические α -аминокислоты и их аналоги, в частности пролин, представляют интерес не только как важнейшие компоненты белков, но и как исходные соединения для синтеза новых лекарственных средств. Изучение производных 2-фенилпролина ограничено в связи с небольшим количеством доступных путей синтеза этого класса соединений. Описанные в литературе

методы трудоемки, довольно чувствительны к условиям проведения реакций и не обеспечивают высокие выходы целевых продуктов [16-19,58,59,83,98,99].

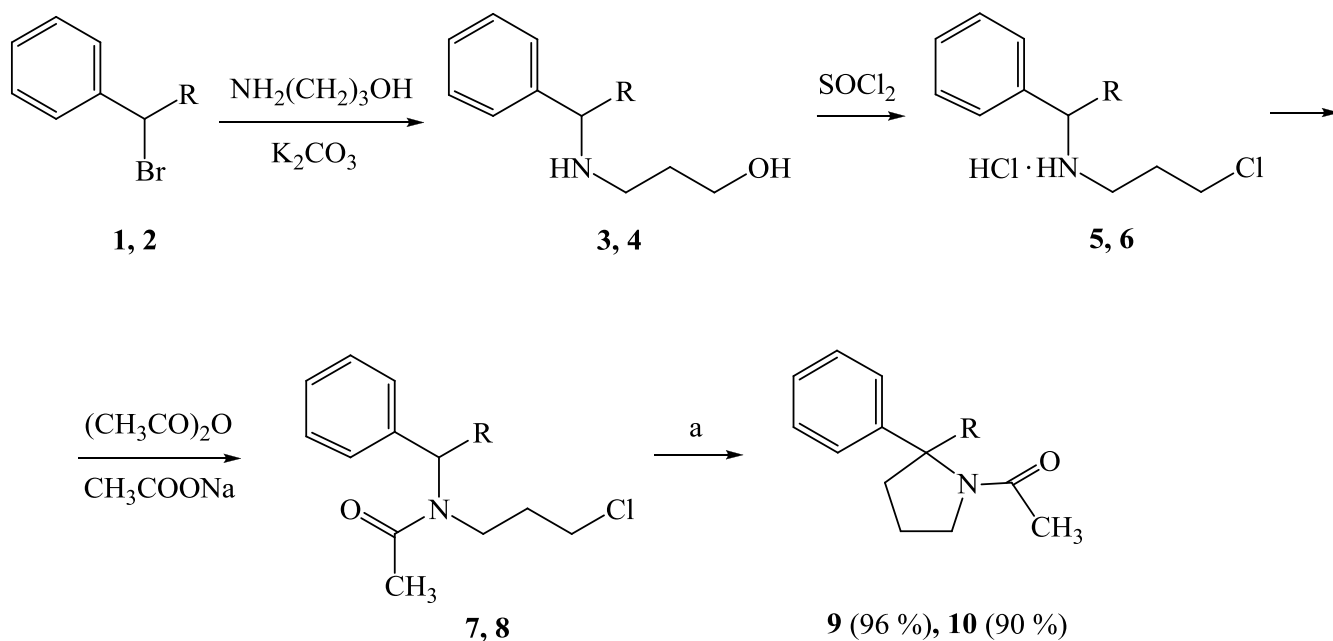
Предлагаемый нами путь получения указанных соединений включает синтез соответствующих производных фенилглицина и внутримолекулярную циклизацию в условиях межфазного катализа (МФК).

Известно, что важным преимуществом метода МФК является возможность применения в качестве оснований водных растворов или твердых щелочей вместо пожароопасных и чувствительных к влаге алкоксидов, гидридов и амидов щелочных металлов и металлоорганических соединений [187].

В качестве межфазных катализаторов наибольшее распространение, вследствие дешевизны, доступности и простоты приготовления, получили четвертичные аммониевые соли, в частности, хлорид триэтилбензиламмония (ТЭБА). Согласно предложенному нами методу, реакция внутримолекулярной циклизации проводится в мягких условиях, то есть в условиях МФК в ацетонитриле в присутствии поташа и межфазного катализатора ТЭБА.

Так, обработкой этилового эфира 2-бром-2-фенилуксусной кислоты (**1**) или 2-бром-2-фенилацетонитрила (**2**) 1-амино-3-гидроксипропаном были получены соответствующие аминокпропанола **3** и **4**, далее превращенные в хлорпроизводные **5** и **6** с помощью хлористого тионила. Следует отметить, что прямая циклизация последних приводила к смеси продуктов дегидроцианирования, N- и C-алкилирования. Нам удалось избежать образования побочных продуктов, предварительным ацилированием соединений **5** и **6** до соответствующих ацетамидопроизводных **7** и **8**, дальнейшая внутримолекулярная циклизация которых в условиях МФК привела к пролинам **9** и **10** с высокими выходами – 96 и 90 %, соответственно (схема 1).

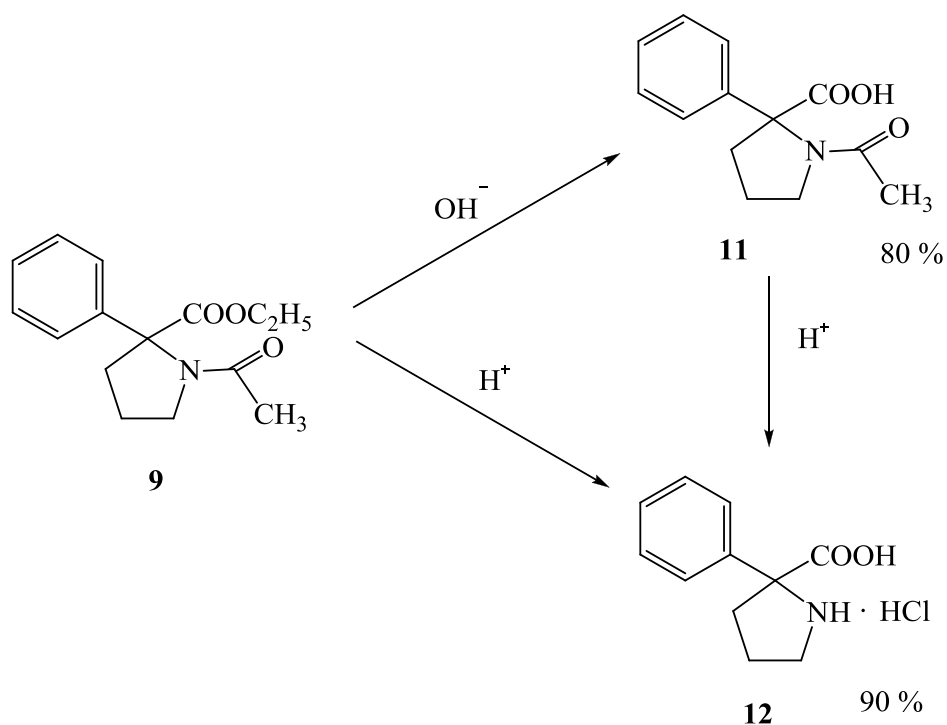
Схема 1



(a) ТЭБА, K₂CO₃. R = COOC₂H₅ (**1,3,5,7,9**), CN (**2,4,6,8,10**).

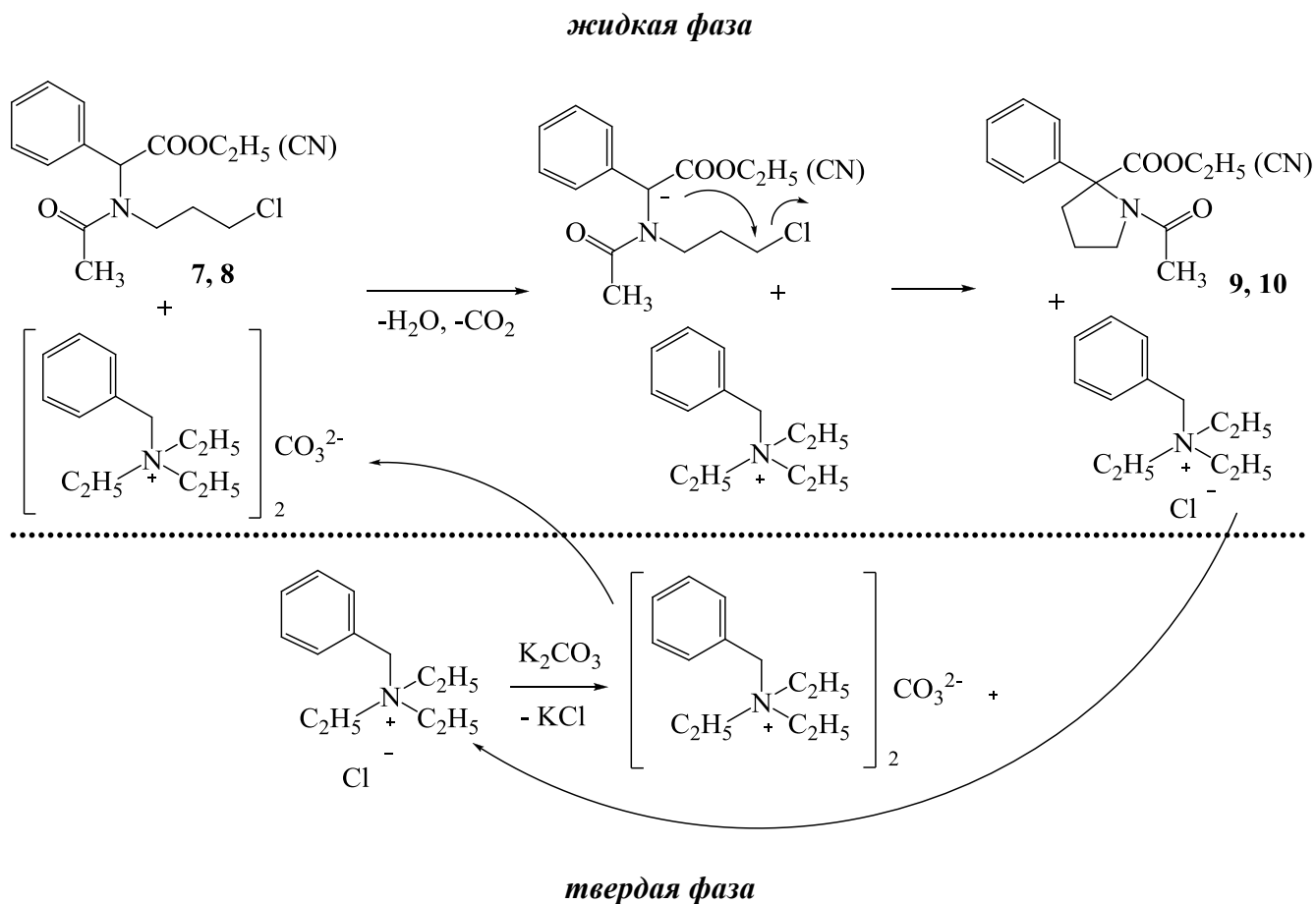
Последующим щелочным или кислотным гидролизом и одновременно протекающим деацетилированием соединения **9** синтезированы карбоновые кислоты **11** и **12** (схема 2) [188,189].

Схема 2



Химизм внутримолекулярной циклизации в условиях МФК нам представляется следующим образом:

Схема 3

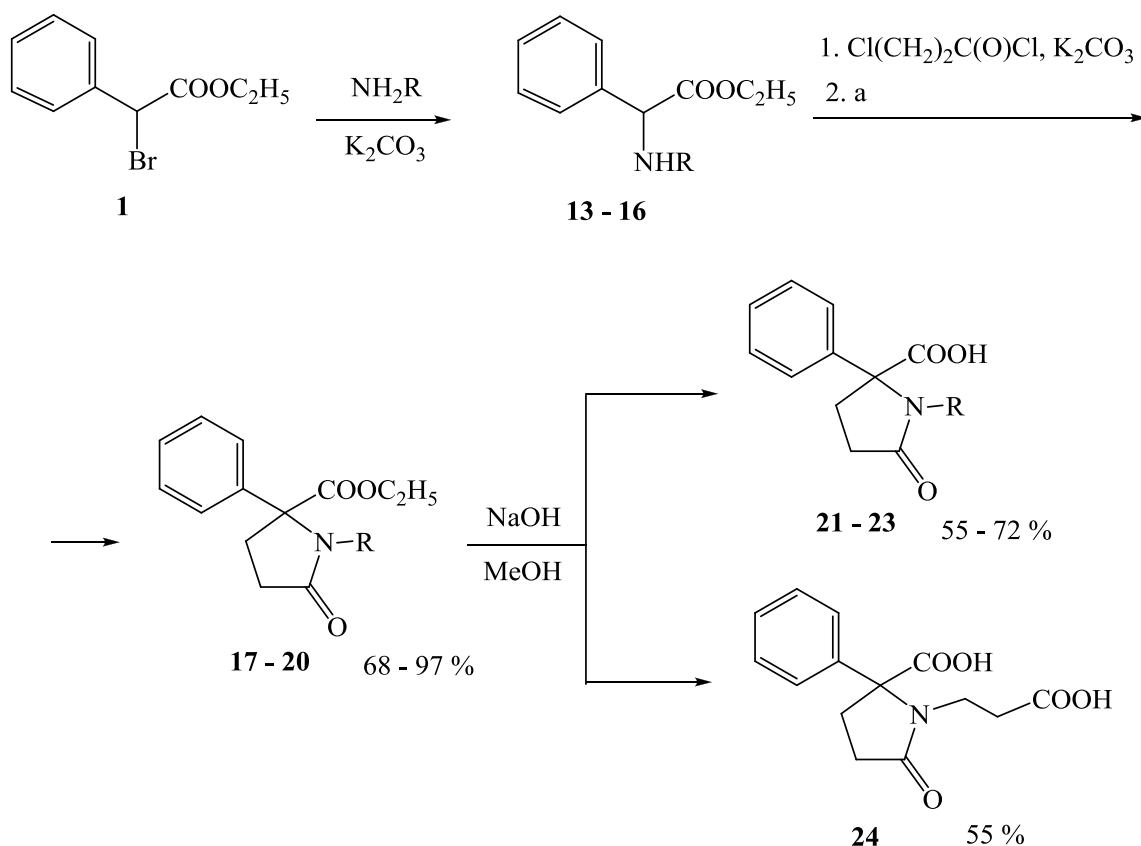


В ЯМР ^1H спектрах производных **7** и **8** сигнал протона при третичном атоме углерода резонирует в области 6.80 и 6.90 м.д. и исчезает после внутримолекулярной циклизации в целевые продукты **9** и **10**, а сигналы протонов CH_2Cl группы в хлорпроизводных **7** и **8** проявляются в области 3.00–3.60 м.д. и в результате циклизации перемещаются в область 1.60–2.80 м.д.

С целью расширения возможности применения метода МФК осуществлен синтез N-замещенных 2-фенил-5-оксопролинов **17-24**.

Этиловый эфир α -бромфенилуксусной кислоты (**1**) алкилирован метиламином, анилином, бензиламином и этиловым эфиром β -аланина. Далее синтезированные соединения **13-16** ацилированы хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты с последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях МФК в присутствии катализатора ТЭБА. В результате были получены этиловые эфиры N-замещенных 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновых кислот **17-20**, дальнейший гидролиз которых гидроокисью натрия в метаноле приводит к соответствующим карбоновым кислотам **21-24** (схема 4) [189,190].

Схема 4



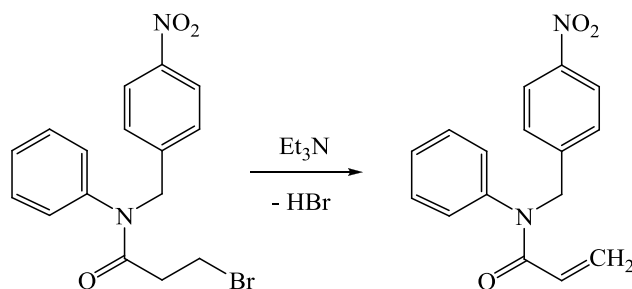
(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

$\text{R} = \text{CH}_3$ (**13,17,21**), C_6H_5 (**14,18,22**), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**15,19,23**), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (**16,20**).

Необходимо отметить, что соединение **18** было ранее синтезировано Катерджи [16] несколько иным методом, а именно взаимодействием этилового эфира 2-фенил-2-(фениламино)уксусной и бромпропионовой кислот в присутствии PCl_3 с последующей внутримолекулярной циклизацией с использованием 10 %-ного спиртового раствора KOH ; при этом целевое соединение

было получено с выходом 85 %. Кроме этого, в литературе известны лишь несколько работ, в которых для получения 2-арил-5-оксопирролидинов реакции внутримолекулярной циклизации проводились в присутствии таких оснований, как триэтиламин [17], алкоголят- или гидрид натрия [18,19]. Однако, в другой работе Катерджи [17] было отмечено, что при взаимодействии 3-бром-N-(4-нитробензил)-N-фенилпропанамида с триэтиламином или спиртовым раствором КОН при комнатной температуре имеет место конкурентно протекающая реакция дегидробромирования и вместо γ -лактама образовывается N-(4-нитробензил)-N-фенилакриламид (схема 5).

Схема 5



Нами установлено, что проведение обсуждаемой реакции в условиях МФК протекает по пути внутримолекулярной циклизации и не сопровождается дегидрогалогенированием до соответствующего акриламида. Отметим, что в этих условиях, целевые этиловые эфиры 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновых кислот **17-20** получаются с высокими выходами (85–97 %) и лишь в случае соединения **20** выход составляет 68 %.

Таким образом, нами разработан доступный, эффективный и экологичный метод синтеза производных 2-фенилпирролидинов **9-12,17-20** в условиях МФК, который успешно был применен в последующих синтезах.

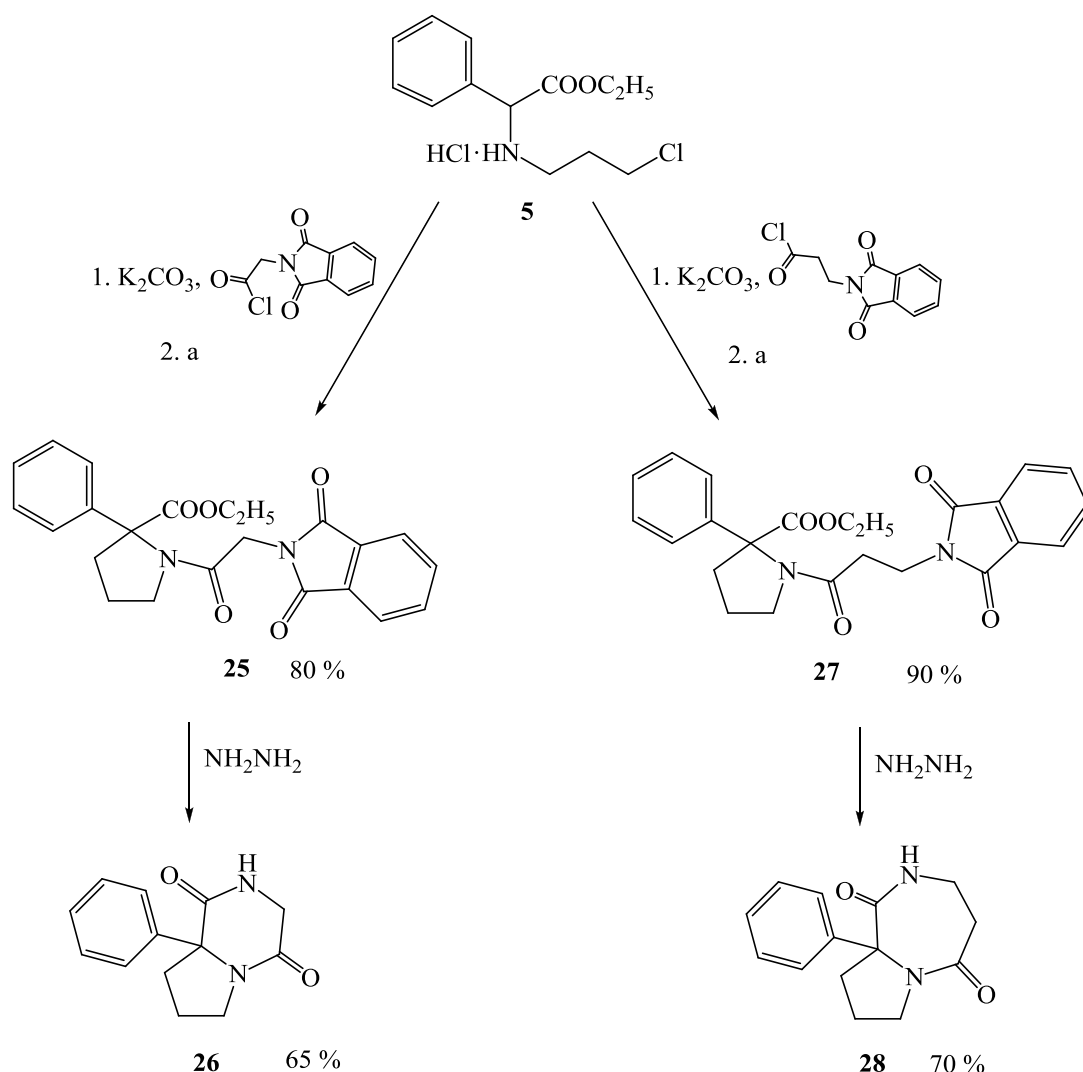
2.1.2. Синтез фенилзамещенных аналогов пирролобензодиазепина

В продолжение исследований осуществлен синтез фенилзамещенных аналогов пирролобензодиазепина (PBD), которые известны своими транквилизирующими свойствами [191]. К такому классу соединений относятся также противоопухолевые PBD антибиотики – *антрамицин*, *сибиромицин*, *томаймицин*, DC 81 и др. [192-195]. Известные в литературе методы синтеза PBD антибиотиков отличаются стратегией, продуктивностью и ограниченностью областей применения. В число этих методов входят гидридное восстановление семичленных циклических дилактамов, восстановительная циклизация ациклических нитроальдегидов, восстановление циклических иминоэфиров, циклизация amino- или тиоацеталей, палладий катализируемое карбонилирование 2-галоанилидов, восстановительная циклизация N-(*o*-нитробензоил)-L-2-пирролидин-

альдегида, реакции изатового ангидрида и его замещенных аналогов с пролином, эфирами *L*-пролина и глицина и др. [195-201].

Проведенное нами ацилирование этилового эфира 2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилуксусной кислоты (**5**) 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетилхлоридом и 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионилхлоридом в присутствии поташа и последующая внутримолекулярная циклизация в присутствии ТЭБА в качестве межфазного катализатора привели к этиловым эфирам 1-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетил]- (**25**) и 1-[3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионил]-2-фенилпирролидин-2-карбоновых (**27**) кислот, соответственно (схема 6).

Схема 6



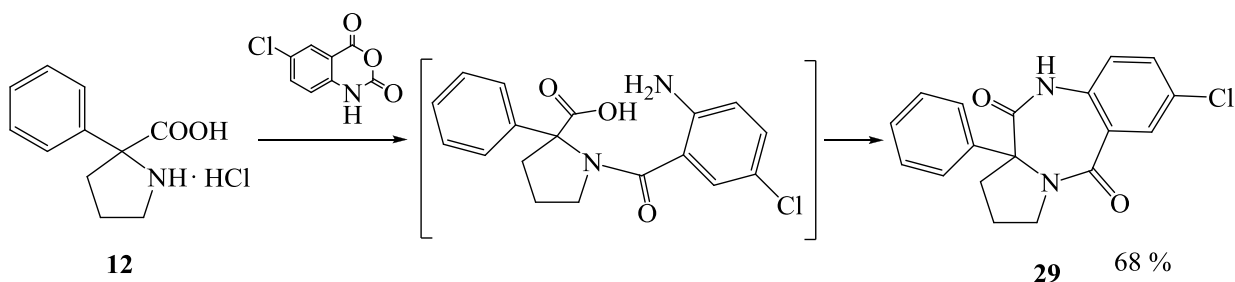
(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

Полученные таким способом этиловые эфиры **25** и **27** являются ценными синтонами в синтезе бициклических гетероциклических систем пирроло[1,2-*a*]пиразина и пирроло[1,2-*a*][1,4]дизепина. Так, взаимодействие эфиров **25** и **27** с гидразингидратом протекает по каскадному механизму, по-видимому, через стадии образования промежуточных 1-(2-аминоацетил)- и 1-(3-аминопропионил)-2-фенилпирролидинпроизводных с последующей внутримолекулярной

циклизацией с образованием, соответственно 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-диона (**26**) и 9а-фенилпергидропирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1,5-диона (**28**) с выходами 65 и 70 %, соответственно (схема 6) [202,203].

Конденсация 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**12**) с 5-хлоризатовым ангидридом протекает, по-видимому, через промежуточное образование 1-(2-амино-5-хлорбензоил)производного, в результате чего образуется новое трициклическое производное – 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1H-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-5,11-дион (**29**) с выходом 68 % (схема 7) [202,203].

Схема 7



Строение синтезированных соединений **26,28,29** подтверждены данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров. Так, в ИК спектрах соединений **26** и **28** проявляются слабые полосы валентных колебаний вторичной амидной группы лактамного кольца при 3180 и 3242 см^{-1} и сильные полосы поглощений $\text{C}=\text{O}$ – группы в области 1669 и 1676 см^{-1} , соответственно. В ЯМР ^1H спектрах этих же соединений, протоны NH-группы резонируют в области 8.02 и 8.01 м.д., соответственно.

Структура молекулы соединения **29** исследована методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Конформационный анализ циклических фрагментов молекулы показал, что пирролидиновое кольцо имеет конформацию *конверта*, а цикл diaзепина – конформацию *ванны*. В кристаллической решетке молекулы присутствуют два изомера (*R*- и *S*-), которые образуют centrosymmetric димеры через $\text{N4}' - \text{H} \cdots \text{O12}$ водородные связи (рис. 1) [204].

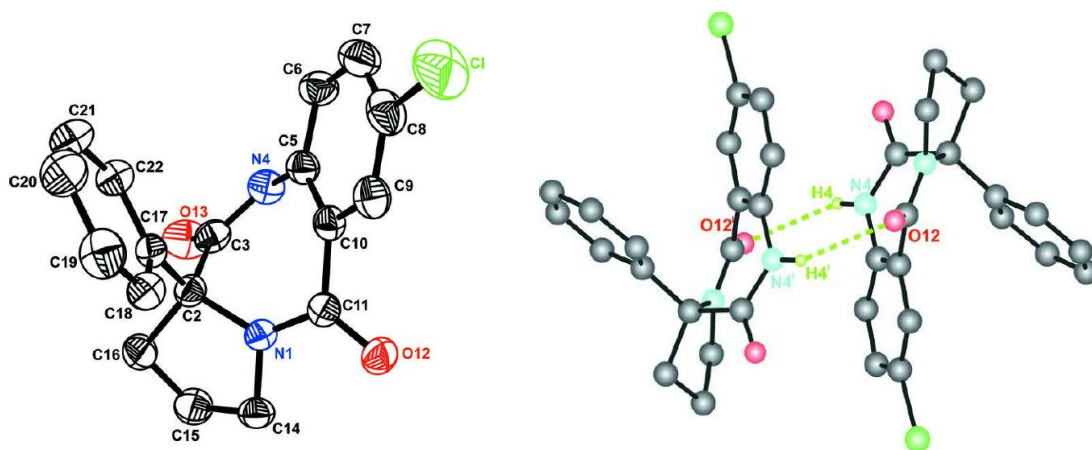


Рис. 1. Структура молекулы соединения **29** с произвольной нумерацией атомов, межмолекулярная водородная связь показана пунктиром.

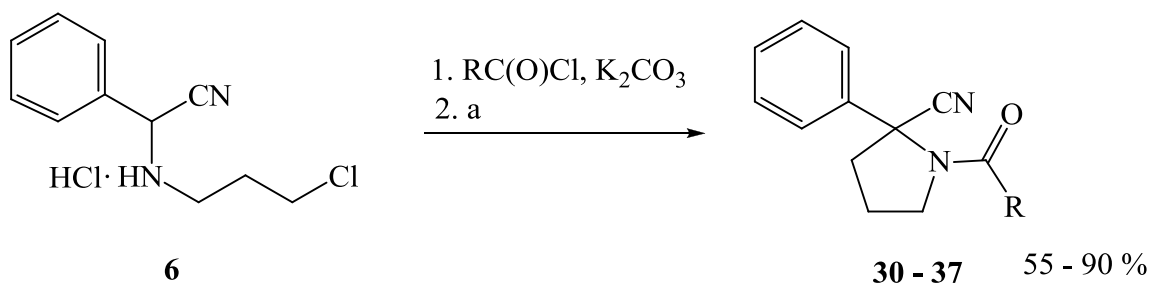
2.1.3. Синтез различных функционализированных 2-фенилпролинов

2.1.3.1. Синтез N-замещенных 2-фенилпирролидинов

С целью изучения биологических свойств в ряду производных 2-фенилпролина, а также для выявления закономерностей связи между химическим строением и биологической активностью, в дальнейших исследованиях были использованы методы модификации пирролидинового кольца и проведен синтез новых производных с различными фармакофорными группами.

Ацилированием гидрохлорида 2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетонитрила (**6**) хлорангидридами замещенных бензойных и фуранкарбоновых кислот и внутримолекулярной циклизацией по разработанной нами методике в МФК с участием ТЭБА с хорошими выходами (55-90 %) были синтезированы новые N-замещенные 2-арилпирролидин-2-карбонитрилы **30-37** [205,206] (схема 8).

Схема 8

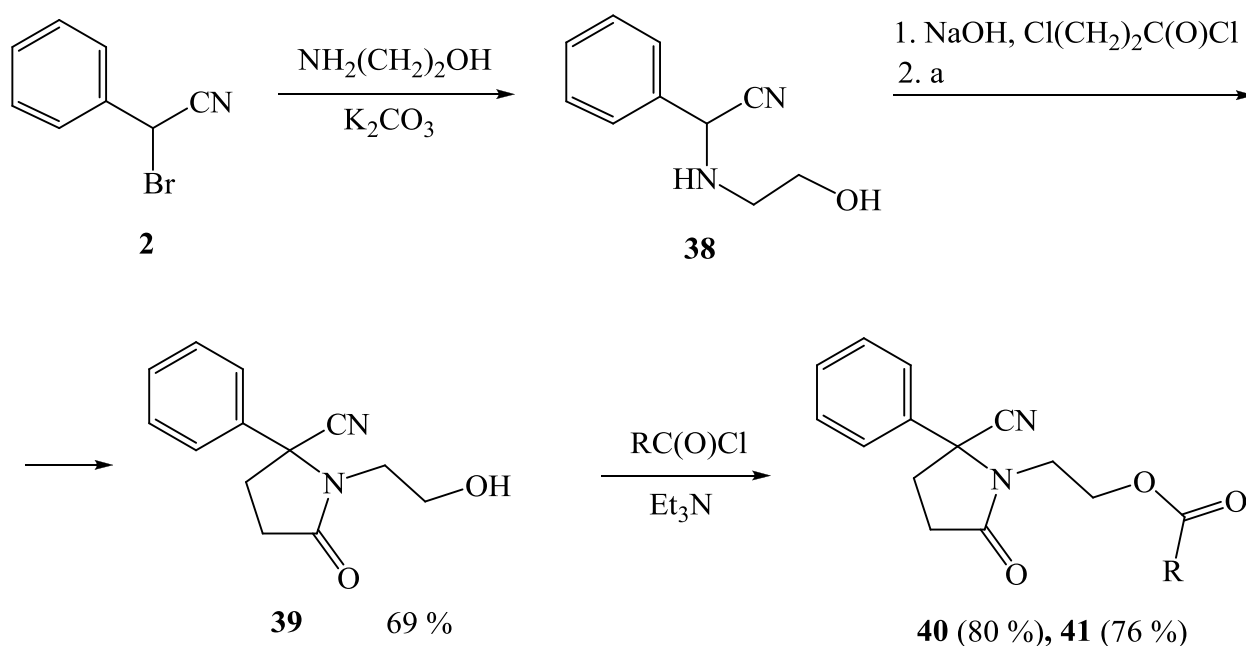


(a) ТЭБА, K₂CO₃.

R = C₆H₅ (**30**), 2-ClC₆H₄ (**31**), 2-BrC₆H₄ (**32**), 4-BrC₆H₄ (**33**), 4-C₄H₉OC₆H₄ (**34**), 4-CH₃O-3-NO₂C₆H₃ (**35**), 2-фурил (**36**), 5-бром-2-фурил (**37**).

По сходной синтетической схеме, примененной при синтезе аминопропанола **4**, аминлизом α-бромфенилацетонитрила (**2**) 1-амино-2-гидроксиэтаном было получено производное аминозетанола **38**. Ацилированием промежуточного 2-гидроксиэтиламинопроизводного **38** хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией в вышеописанных условиях при получении карбонитрилов **30-37**, получен 1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (**39**) с выходом 69 %.

Интересно, что на стадии получения соединения **39**, реакция ацилирования в щелочной среде протекает только по атому азота, не затрагивая гидроксильную группу. Гидроксильная группа соединения **39** далее ацилирована бензоил- или *n*-толуилхлоридом в присутствии триэтиламина, в результате чего с высокими выходами синтезированы 2-(5-оксо-2-фенил-2-цианпирролидин-1-ил)этилбензоат (**40**) и 2-(5-оксо-2-фенил-2-цианпирролидин-1-ил)этил-4-метилбензоат (**41**) (схема 9) [190].



(a) ТЭБА, K_2CO_3 . $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**40**), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**41**).

2.1.3.2. Синтез 2-арилпирролидинкарбонитрилов на основе реакции Штреккера

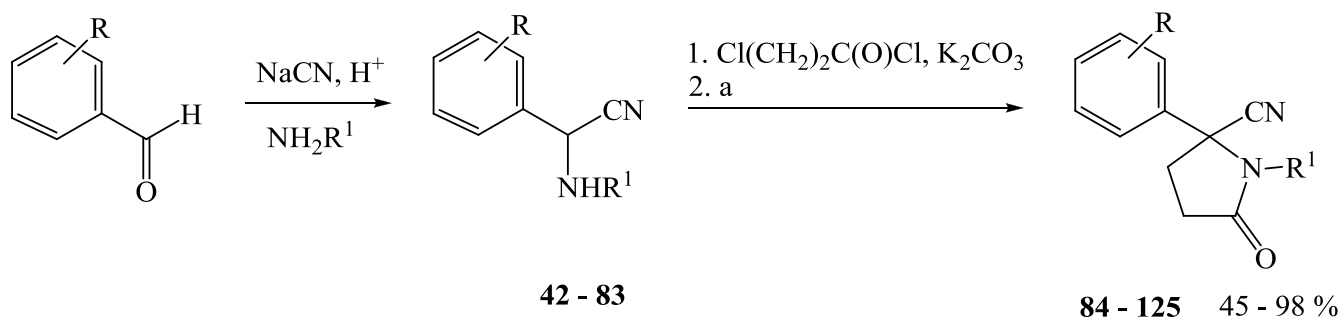
Для синтеза новых производных 2-фенилпролина в качестве исходных веществ нами были выбраны α -аминонитрилы, которые являются важными промежуточными соединениями для синтеза аминокислот, диаминов, амидов, азотсодержащих гетероциклов. Среди методов синтеза α -аминонитрилов, нуклеофильное присоединение цианид-ионов к иминам по реакции Штреккера является одним из основных и широко применяемых методов в органической химии. По такому методу α -аминонитрилы синтезируют взаимодействием альдегидов или кетонов с аминами в присутствии различных источников цианида – цианистоводородная кислота и различные ее соли, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CN}$, Et_2AlCN , Bu_3SnCN , MeCOCN , ацетонциангидрин, этиловый эфир цианомуравьиной кислоты, а также триметилсилилцианид ввиду эффективности, относительной безопасности и легкой утилизации [207-209].

В последнее время используют также модифицированные методы с применением одностадийной трехкомпонентной конденсации альдегида или кетона, амина и триметилсилилцианида, катализируемой ZnI_2 , I_2 , BF_4 , CoCl_2 , $\text{Fe}(\text{Cp})_2\text{PF}_6$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, InCl_3 , InI_3 , RhI_3 , BiCl_3 , NiCl_2 , CeCl_3 , $\text{Pr}(\text{OTf})_3$, RuCl_3 , FeCl_3 , Fe_3O_4 , $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, *n*-TsOH и др. [210-224].

Вместе с тем, поскольку обсуждаемые выше методы синтеза функционализированных α -аминонитрилов предполагают использование достаточно дорогих и труднодоступных реагентов, для получения обсуждаемых соединений нами применен синтетический подход, основанный на использовании доступных реагентов.

Для получения производных фенилглицина – α -аминонитрилов **42-83**, с заместителями в разных положениях фенильной и у аминной групп, ряд бензальдегидов введен во взаимодействие с циклогексиламином, бензиламином и ароматическими аминами в системе NaCN / AcOH при комнатной температуре. Ацилированием полученных таким образом α -аминонитрилов **42-83** хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях МФК получены целевые N-замещенные 2-арил-5-окспирролидин-2-карбонитрилы **84-125** [205,206, 225-228] (схема 10).

Схема 10

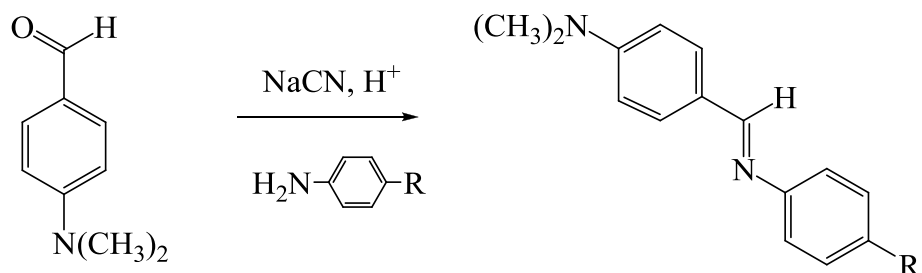


(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

R = H, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**42,84**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**43,85**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**44,86**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**45,87**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**46,88**), циклогексил (**47,89**); R = 4-Br, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**48,90**), $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**49,91**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**50,92**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**51,93**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**52,94**); R = 2,6- Cl_2 , $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**53,95**), 3,5-(CH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**54,96**); R = 4- CH_3O , $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**55,97**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**56,98**); R = 3,4-(CH_3O) $_2$, $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**57,99**), 3,5-(CH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**58,100**), циклогексил (**59,101**); R = 4-*изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**60,102**), 3,5-(CH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**61,103**), $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**62,104**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**63,105**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**64,106**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**65,107**), 2-нафтил (**66,108**); R = 2- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**67,109**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**68,110**), $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**69,111**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**70,112**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**71,113**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**72,114**), циклогексил (**73,115**); R = 4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**74,116**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**75,117**), $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**76,118**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**77,119**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**78,120**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**79,121**), 3,5-(CH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**80,122**), циклогексил (**81,123**); R = 4-(2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$), $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**82,124**); R = 4-(2,6- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$), $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**83,125**).

Необходимо отметить, что некоторые α -аминонитрилы **42,43,45-47,55,56** ранее были синтезированы другими авторами взаимодействием замещенных бензальдегидов, ароматических аминов и источников цианида в присутствии различных катализаторов: соединения **42,43,47** – InCl_3 / KCN [208], соединения **42,43,46,56** – $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ / TMSCN или Et_3N / TMSCN [214], соединения **42,43,45,55** – (кремний-связанная S-сульфоновая кислота SBSSA) SBSSA / TMSCN [221] с выходами, сравнимыми с полученными в наших исследованиях.

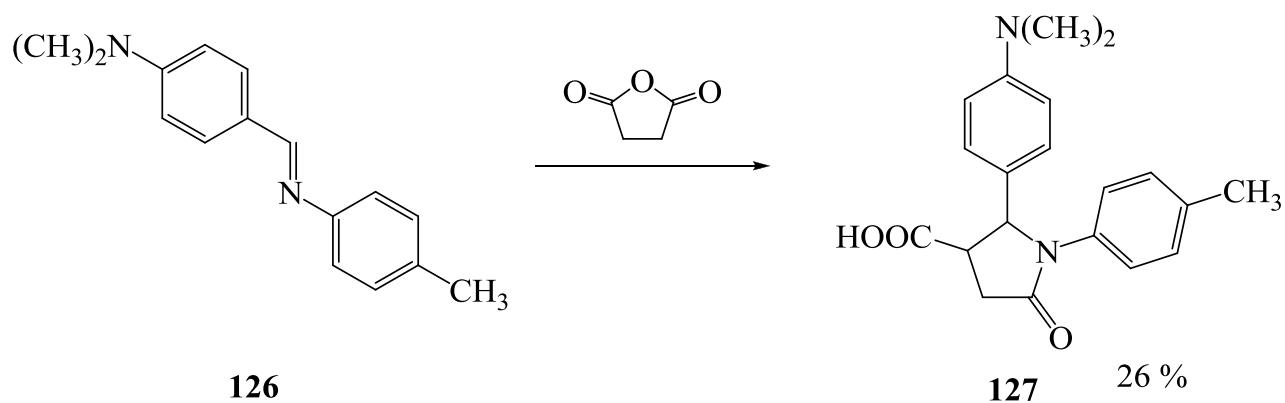
Однако, при использовании в синтезе α -аминонитрилов 4-диметиламинобензальдегида, вместо целевых соединений образуются только основания Шиффа (схема 11).



R = H, CH₃.

Необходимо отметить, что нами была изучена возможность использования получаемых таким путем оснований Шиффа при конструировании производных 2-фенилпролина по аналогии с методом Костанолли [24]. Так, N,N-диметил-4-((4-толилимино)метил)анилин (**126**), полученный кипячением 4-диметиламинобензальдегида с 4-метиланилином, был конденсирован с янтарным ангидридом. После нагревания в бензоле в течение 36 ч была получена 2-(4-(диметиламино)-фенил)-1-(4-толил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (**127**) с выходом 26 % (схема 12) [190].

Схема 12



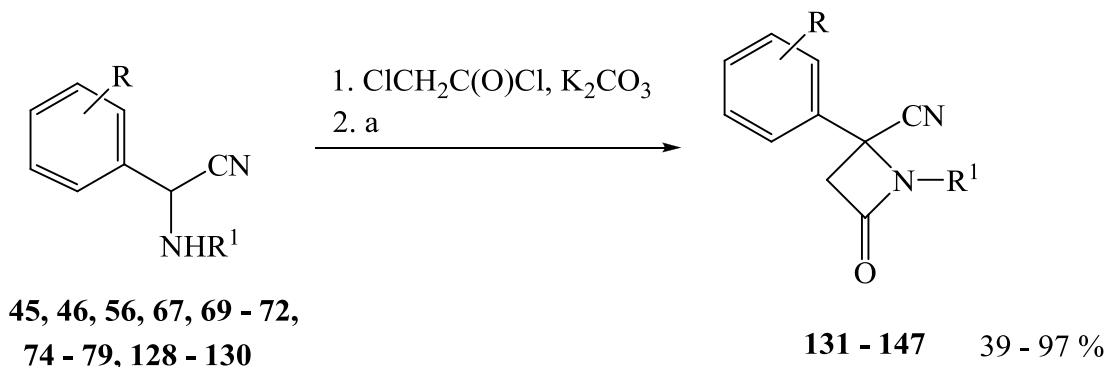
Учитывая такой результат (продолжительность реакции, низкие выходы продуктов и трудности с очисткой) данного этапа исследований мы ограничились синтезом, выделением и очисткой только одного производного для биологических испытаний.

Далее была поставлена задача – изучить влияние размера лактамного цикла на биологическую активность. В этой связи важно отметить, что различные природные и синтетические моноциклические β-лактамы, в зависимости от характера заместителей кольца, проявляют высокую антибактериальную, противогрибковую, противоопухолевую, нейропротекторную и другие активности [229-233].

В контексте вышесказанного, с целью уменьшения размера цикла до четырех, нами проведены синтезы соответствующих β-лактамов – азетидинов с различными заместителями. Конструирование четырехчленного цикла нами реализована путем использования в качестве ацилирующего агента хлорангидрида монохлоруксусной кислоты вместо хлорангидрида 3-хлорпропио-

новой кислоты. Ацилированием ацетонитрилов **45,46,56,67,69-72,74-79,128-130** указанным хлорангидридом и последующей внутримолекулярной циклизацией в вышеописанных условиях синтезированы 2-арил-4-оксазетидин-2-карбонитрилы **131-147** [234] (схема 13).

Схема 13



(a) ТЭБА, K_2CO_3 . $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**128,131**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**45,132**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**46,133**); $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^1 = 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**129,134**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**130,135**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**56,136**); $\text{R} = 2\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**67,137**), $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**69,138**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**70,139**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**71,140**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**72,141**); $\text{R} = 4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**74,142**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**75,143**), $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**76,144**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**77,145**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**78,146**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**79,147**).

Строение синтезированных соединений **84-125,131-147** подтверждены данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, а структура молекулы **106** также методом РСА [235].

В ИК-спектрах производных 4-оксазетидинов **131-147**, напряжение цикла вызывает смещение полосы валентных колебаний связи $\text{C}=\text{O}$ карбонильной группы в сторону больших частот ($1757\text{--}1780\text{ см}^{-1}$), что характерно для карбонильных групп β -лактамов, в отличие от полос поглощений γ -лактамных карбоксильных групп, наблюдающихся преимущественно в области $1676\text{--}1725\text{ см}^{-1}$. В ЯМР ^1H спектрах пирролидинов и азетидинов **84-125,131-147** отсутствует характерный для исходных соединений сигнал протона CH - группы.

Необходимо отметить, что в литературе описана только одна работа по циклизации 3-галоген-N-(циано(фенил))пропанамидов с использованием гидрида натрия, в результате чего получена смесь 4-оксо-2-фенил-2-азетидинкарбонитрила и 5-оксо-2-фенил-2-пирролидинкарбонитрила с выходами 14 % и 41 % (причем автор не приводит экспериментальных условий) [19].

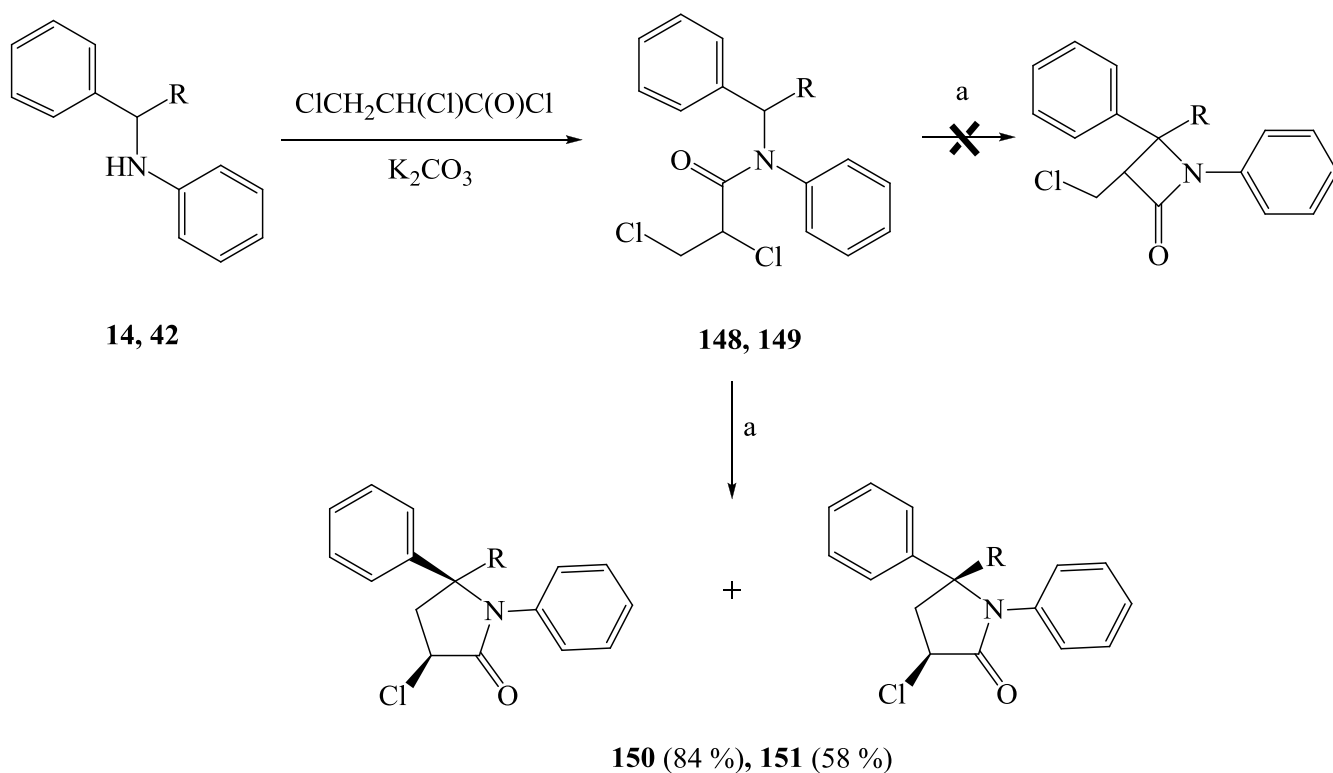
Таким образом, обобщая имеющиеся единичные, а также собственные исследования следует отметить, что нами разработан и впервые использован эффективный метод синтеза функционализированных β - и γ -лактамов на основе реакций ацилирования α -аминонитрилов хлорангидридами монохлоруксусной или 3-хлорпропионовой кислот и последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях МФК.

2.1.3.3. Синтез 2-арил-4-хлорзамещенных пирролидинов

Нами изучены возможности дополнительной функционализации пирролидинового кольца, в частности, введение атома галогена в пятичленный цикл. В принципе атом галогена может находиться в составе одного из реагентов, может быть введен либо путем прямого галогенирования, либо путем химической трансформации подходящей функциональной группы. Из этих подходов нами успешно реализованы первые два.

В основе первого подхода лежит взаимодействие этилового эфира (**14**) или нитрила 2-анилино-2-фенилуксусной кислоты (**42**) с хлорангидридом α,β -дихлорпропановой кислоты, в котором уже присутствует атом хлора. Полученные таким образом хлорсодержащие производные **148** и **149**, в разработанных условиях межфазного катализа циклизованы в 4-хлорпирролидоны **150** и **151** (схема 14).

Схема 14



(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

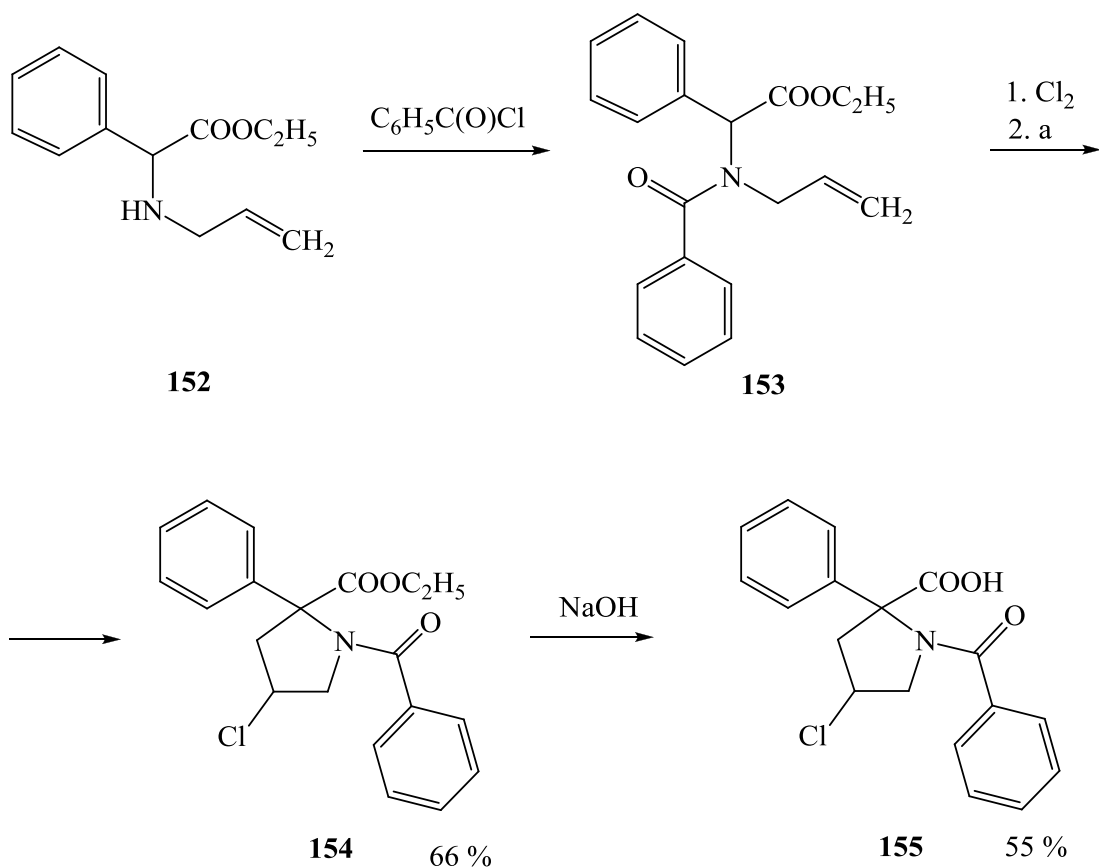
$\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5$ (**14**, **148**, **150**), CN (**42**, **149**, **151**).

Несмотря на то, что обсуждаемая внутримолекулярная циклизация может протекать по двум альтернативным путям с образованием четырех- или пятичленного циклов, нами показано, что реакция протекает региоселективно с замыканием исключительно пятичленного кольца и образованием смеси *цис*- и *транс*-стереоизомеров 4-хлорпирролидонов **150** и **151** почти в равных количествах. Об этом свидетельствуют данные спектров ЯМР ^1H , представленными двумя

наборами всех сигналов. Данные КССВ протонов CHCl и CH_2 групп свидетельствуют о наличии двух изомеров, обусловленное ориентацией атома хлора в 4-ом положении пирролидинового кольца [236,237]. В этом случае, как мы и ожидали, образование пятичленного кольца – пирролидона предпочтительнее циклизации в производное азетидина.

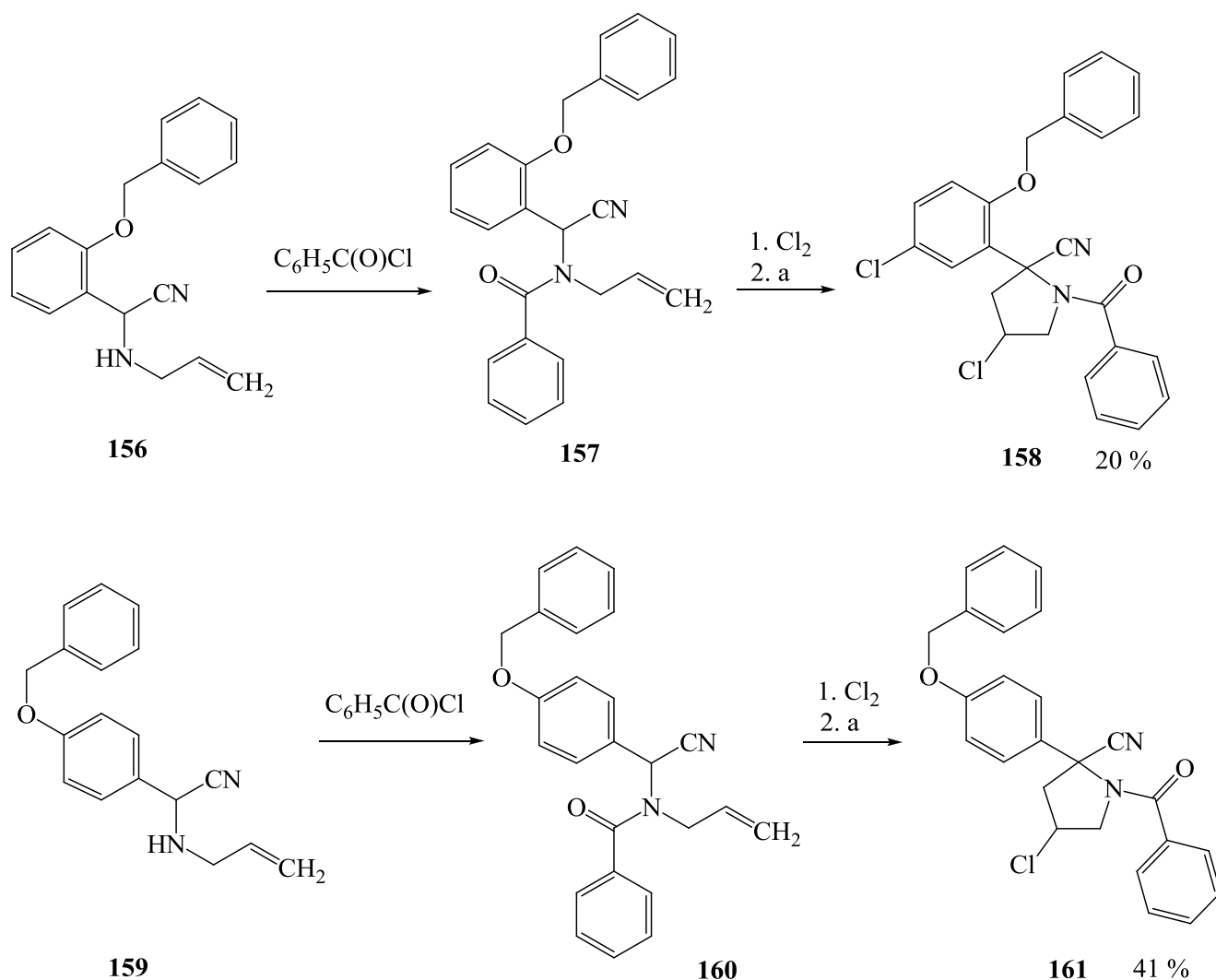
Нами проведены некоторые исследования для осуществления второго подхода, то есть прямого хлорирования соответствующих исходных соединений с двойной связью. Первоначально, алкилированием этилового эфира 2-бром-2-фенилуксусной кислоты аллиламином синтезирован этиловый эфир 2-аллиламино-2-фенилуксусной кислоты (**152**), который далее ацилирован бензоил хлористым в присутствии триэтиламина. Последующее хлорирование и внутримолекулярная циклизация в условиях МФК привели к целевому 4-хлорпроизводному **154**. Полученный этиловый эфир 1-бензоил-2-фенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты (**154**) гидролизован метанольным раствором едкого натрия до соответствующей карбоновой кислоты **155** (схема 15) [237].

Схема 15



(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

Аналогичным образом, из полученных по реакции Штреккера ацетонитрилов **156** и **159** с β -этиленовой связью, последовательными реакциями бензоилирования, хлорирования и гетероциклизации, аналогично вышеописанному, получены целевые 4-хлорзамещенные пирролидинкарбонитрилы **158** и **161** (схема 16) [237].



(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

Отметим, что после хлорирования аминонитрила **157** и последующей циклизации, нами выделен пирролидин **158**, который содержал атом хлора в фенильной группе, что не было отмечено при синтезе соединений **154** и **161**. Такой ход реакции может быть объяснен присутствием в бензольном кольце электронодонорной бензилоксигруппы, которая способствует электрофильному замещению в *п*-положение. С учетом введенного в реакцию эквимольного количества хлора, можно предположить одновременное протекание реакции по двум направлениям – присоединения и замещения, чем обусловлен низкий выход конечного продукта **158** (схема 16).

В структурах хлорзамещенных аналогов пирролидина **150,151,154,158,161** имеются по два асимметрических центра (атомы C1 и C4 пирролидинового кольца, рис. 2-5), вследствие чего при синтезе каждого из этих соединений возможно образование четырех разных стереоизомеров: (2*R*,4*R*), (2*R*,4*S*), (2*S*,4*R*), (2*S*,4*S*). Поэтому структуры молекул выращенных кристаллов соединений **151** (рис. 2) [237], **154** (рис. 3) [238], **158** (рис. 4) [239], **161** (рис. 5) [237] были исследованы методом PCA.

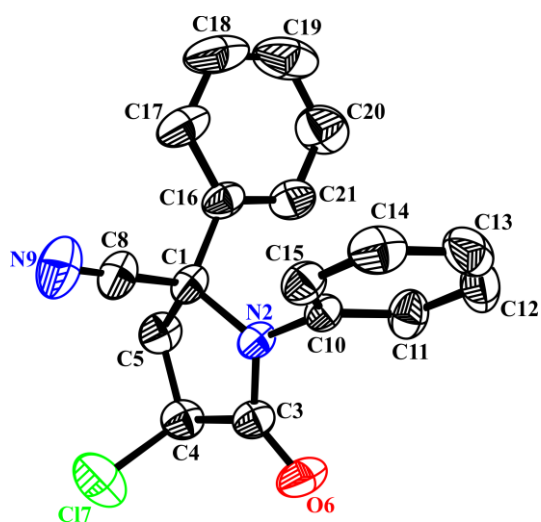


Рис. 2. Структура молекулы соединения **151** с произвольной нумерацией атомов.

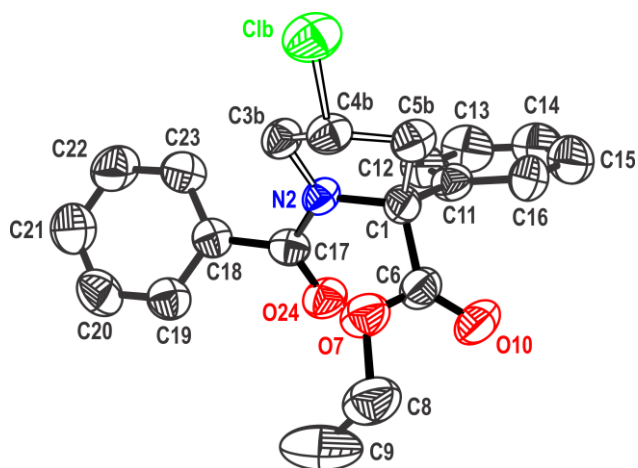


Рис. 3. Структура молекулы соединения **154** с произвольной нумерацией атомов, показан только один стереоизомер без атомов водорода.

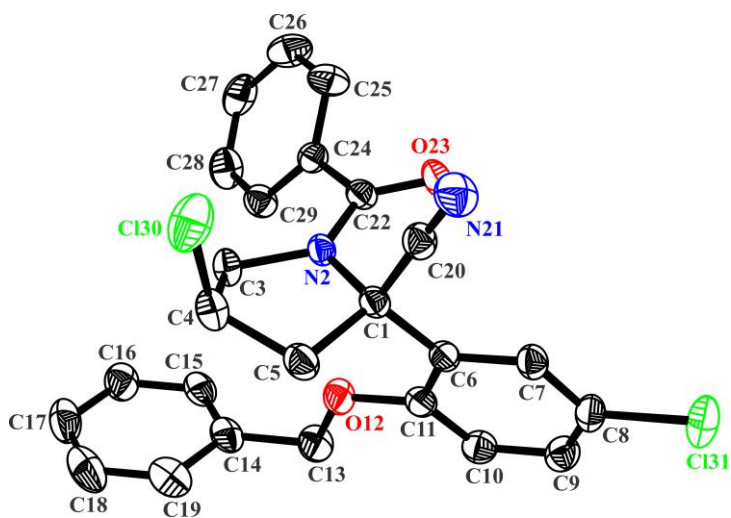


Рис. 4. Структура молекулы соединения **158** с произвольной нумерацией атомов.

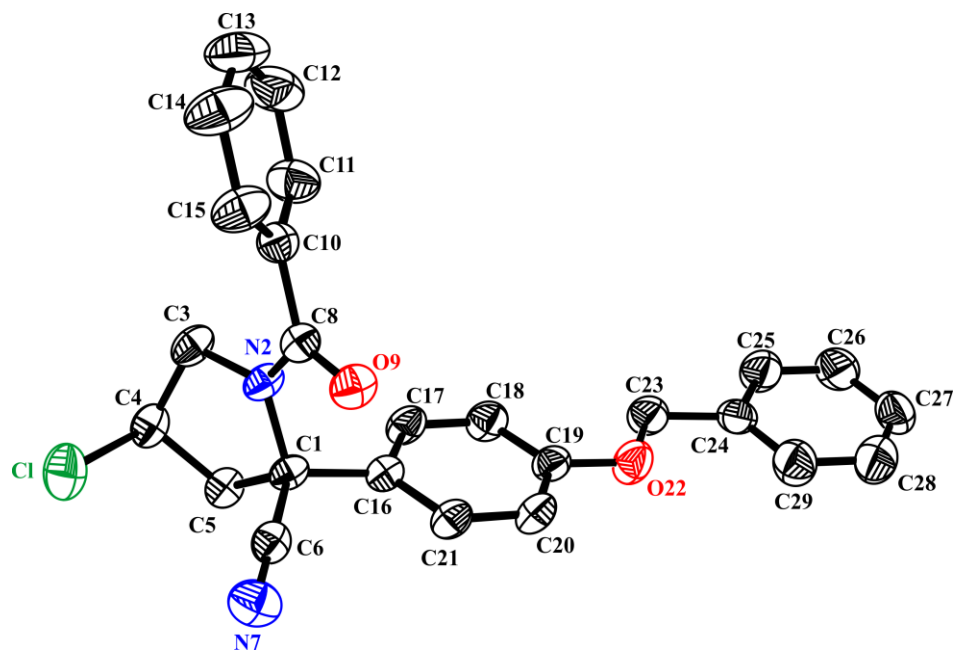


Рис. 5. Структура молекулы соединения **161** с произвольной нумерацией атомов.

По данным PCA, все четыре возможных стереоизомеры были выявлены лишь в структуре этилового эфира 1-бензоил-2-фенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты (**154**) [238]. Это соединение кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе $P2_1$ и в элементарной ячейке присутствуют две симметрично независимые молекулы. Несмотря на это, в кристалле присутствуют все 4 изомера ($2R,4R$), ($2R,4S$), ($2S,4R$), ($2S,4S$) в соотношении $\sim 7:3:5:5$. Вследствие этого структура является неупорядоченной, с двумя симметрично независимыми молекулами, состоящие из двух изомерных пар ($2R,4R$), ($2R,4S$) и ($2S,4R$), ($2S,4S$) (рис. 6).

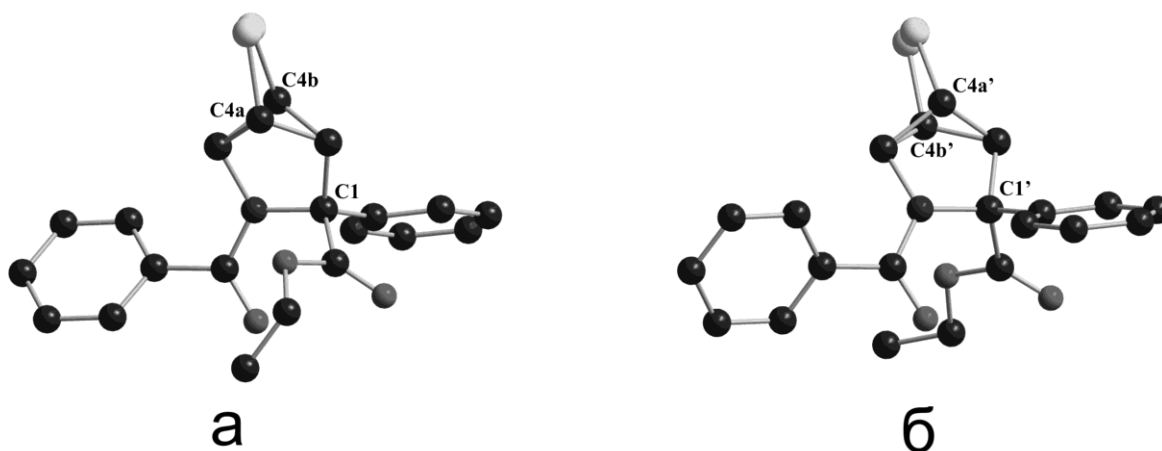


Рис. 6. ($2R,4R$), ($2R,4S$) (a) и ($2S,4R$), ($2S,4S$) (b) пары стереоизомеров соединения **154**.

Нитрилы **151**, **158**, **161**, в отличие от соединения **154**, представляли собой рацемические смеси лишь двух стереоизомеров – (2*R*,4*S*) и (2*S*,4*R*) (рис. 7-9). Они кристаллизовались в centrosymmetrical пространственных группах *P*-1, *P*2₁/*n* и *C*2/*c* соответственно.

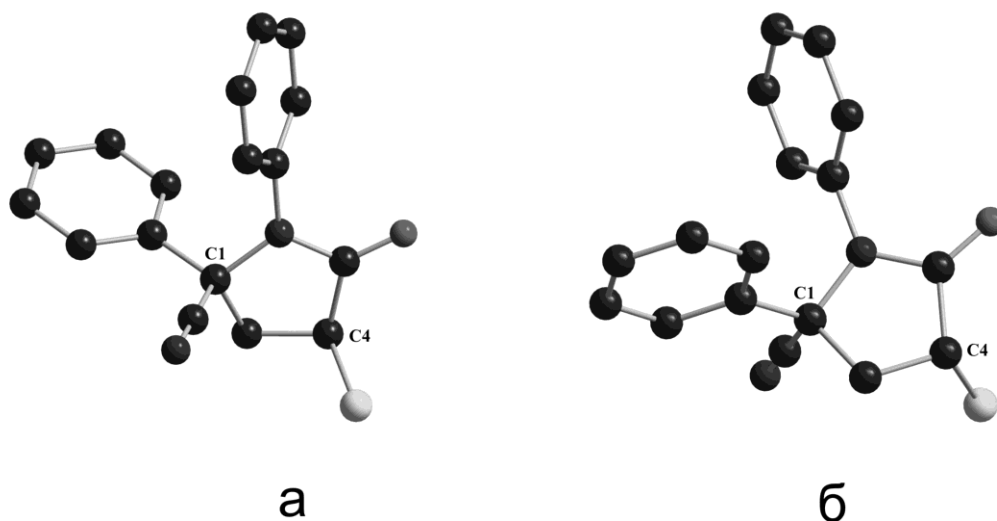


Рис. 7. (2*R*,4*S*) (а) и (2*S*,4*R*) (б) стереоизомеры соединения **151**. В кристаллической структуре они симметрично связаны центром инверсии.

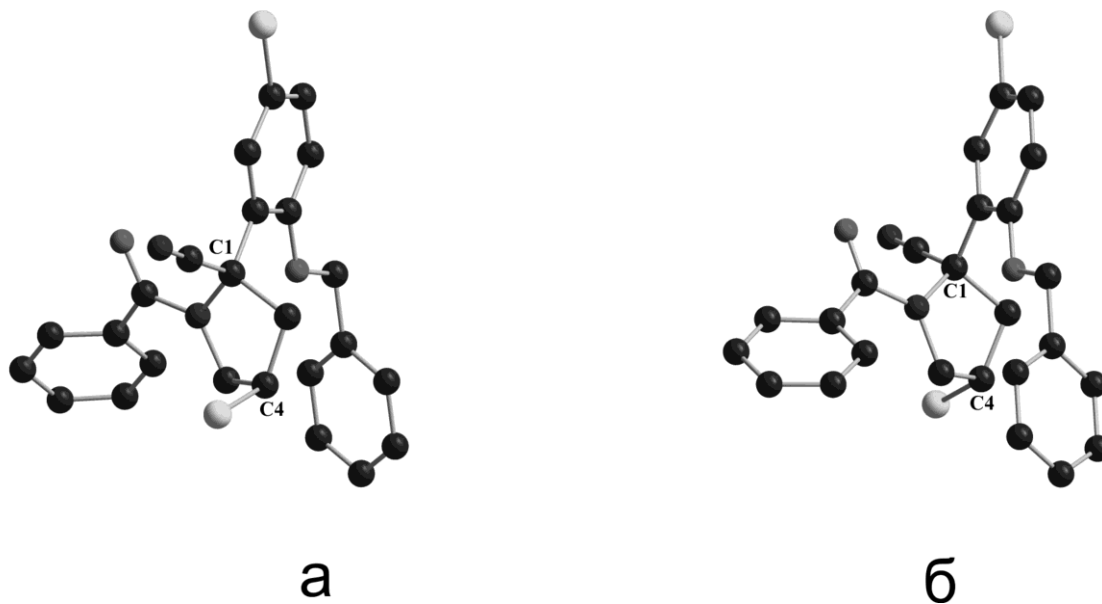


Рис. 8. (2*R*,4*S*) (а) и (2*S*,4*R*) (б) стереоизомеры соединения **158**. В кристаллической структуре они симметрично связаны центром инверсии.

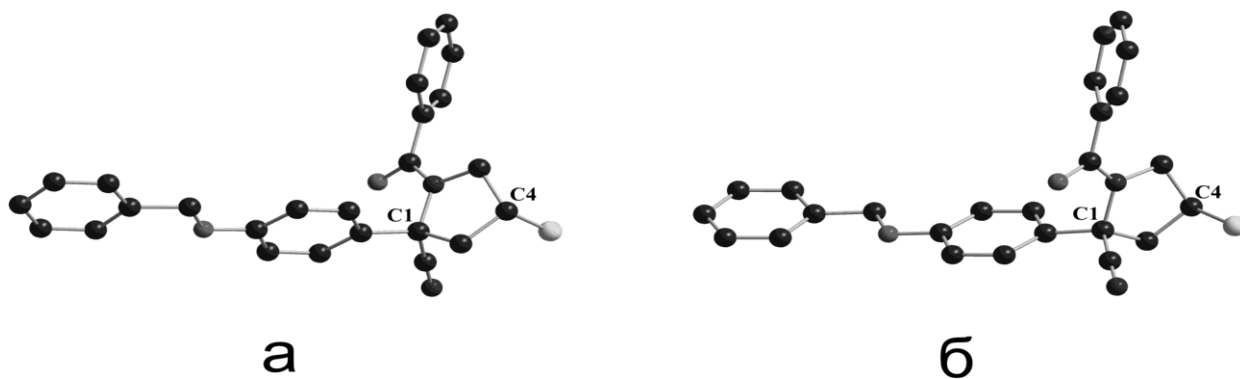


Рис. 9. (2*R*,4*S*) (а) и (2*S*,4*R*) (б) стереоизомеры соединения **161**. В кристаллической структуре они симметрично связаны центром инверсии.

Методом PCA также установлено, что во всех четырех соединениях пирролидиновое кольцо имеет конформацию *конверта* (все атомы кольца, кроме одного, лежат в одной плоскости). В молекулах соединений **154,158,161** в одной плоскости лежат атомы C1,N2,C3 и C5, их максимальное отклонение от среднеквадратичной плоскости не превышает 0.0120(4) Å, а смещение атома C4 от этой же плоскости колеблется в пределах 0.3738(3)–0.5374(4) Å. В молекуле соединения **151** в одной плоскости лежат атомы C1,N2,C3 и C4 (максимальное отклонение 0.0083(2) Å), а атом C5 отклонен от этой плоскости на 0.374(3) Å. Можно предположить, что именно различие гибридизации атома C3 (sp^3 у соединений **154,158,161** и sp^2 у соединения **151**) является причиной указанных отклонений.

Атом хлора в соединениях **150,151,154,158,161** оказался устойчивым в некоторых реакциях нуклеофильного замещения. Так, наши попытки замещения атома хлора на азидную группу с помощью реакции с азидом натрия, на аминную группу через промежуточный фталимид в условиях сплавления с фталимидом калия оказались безуспешными. В обоих случаях, либо исходные вещества возвращались обратно из реакционной среды, либо при проведении реакции в более жестких условиях имело место альтернативная реакция элиминирования с образованием маслообразных соединений, выделение и характеристика которых оказалась затруднительной.

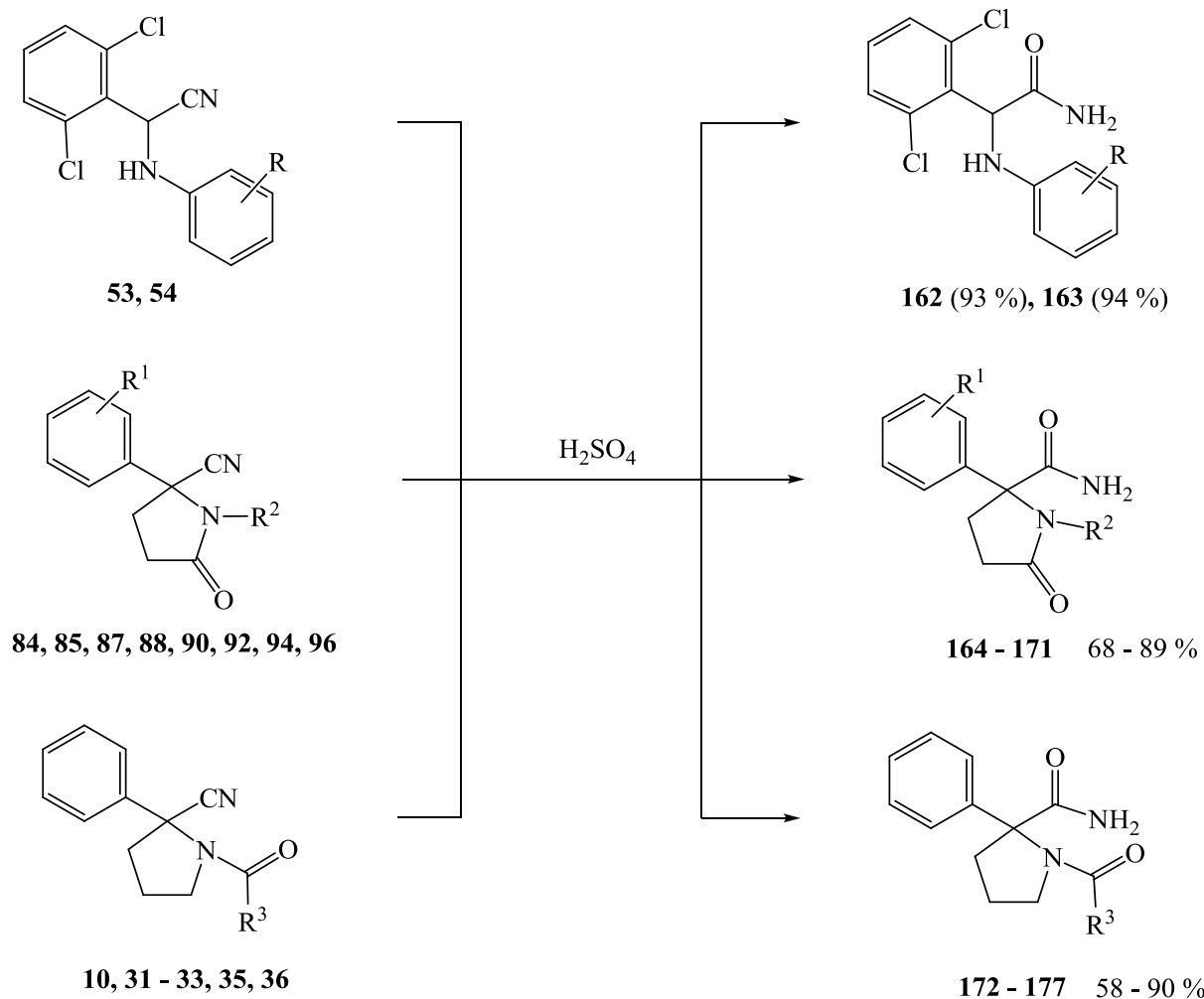
Вместе с тем, считаем необходимым подчеркнуть, что нами впервые осуществлены как синтез ранее неизвестных 4-хлорпроизводных 2-арилпирролидинов, так и их подробное рентгеноструктурное исследование.

2.1.3.4. Синтез карбоксамидов 2-арилпирролидинов

С целью изучения биологических свойств новых 2-арилпирролидинов, нами получены их карбоксамидные производные, а также новые α -ариламинофенилацетамиды **162** и **163**, замещенные по обеим фенильным группам (схема 17). Целесообразность синтеза последнего класса соединений обусловлена тем обстоятельством, что они являются близкими структурными аналогами препарата *ловирида* [179], относящегося к классу ингибиторов ненуклеозидного типа (NNRTI) *обратной транскриптазы* вируса иммунодефицита человека.

Селективный гидролиз нитрильной группы α -аминонитрилов и пирролидинкарбонитрилов без затрагивания лактамного цикла нами осуществлен обработкой указанных нитрилов концентрированной серной кислотой на холоду с образованием целевых карбоксамидов **162-177** (схема 17) [192,227,228,240].

Схема 17



$R = 4-CH_3$ (**53,162**), 3,5- $(CH_3)_2$ (**54,163**); $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$ (**84,164**), $C_6H_5CH_2$ (**85,165**); 4- $CH_3C_6H_4$ (**87,166**), 4- $CH_3OC_6H_4$ (**88,167**); $R^1 = 4-Br$, $R^2 = C_6H_5$ (**90,168**), 4- $CH_3C_6H_4$ (**92,169**), 4- $CH_3OC_6H_4$ (**94,170**); $R^1 = 2,6-Cl_2$, $R^2 = 3,5-(CH_3)_2C_6H_3$ (**96,171**); $R^3 = CH_3$ (**10,172**), 2- ClC_6H_4 (**31,173**), 2- BrC_6H_4 (**32,174**), 4- BrC_6H_4 (**33,175**), 4- $CH_3O-3-NO_2C_6H_3$ (**35,176**), 2-фурил (**36,177**).

Одно из синтезированных нами соединений **164** ранее было получено реакциями хлорирования и аминолиза исходной 5-оксо-1,2-дифенилпирролидин-2-карбоновой кислоты [18].

Строение синтезированных карбоксамидных соединений **162-177** подтверждены данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, а структуры молекул **165** [235], **166** [241], **173** [242], **175** [243], **177** [242] – методом РСА.

Установлено, что в кристаллической структуре соединения **165**, две соседние асимметричные молекулы связаны центром инверсии и соединены в димер посредством двойной водородной связи между амидными группами. При образовании димеров участвует только один амидный атом Н (Н8А) и атом О (О7) карбонильной группы от каждой молекулы. Димеры в свою очередь соединены в цепь через водородные связи между вторым амидным атомом Н (Н8В) и атомом О (О22) карбонильной группы другой молекулы (рис. 10).

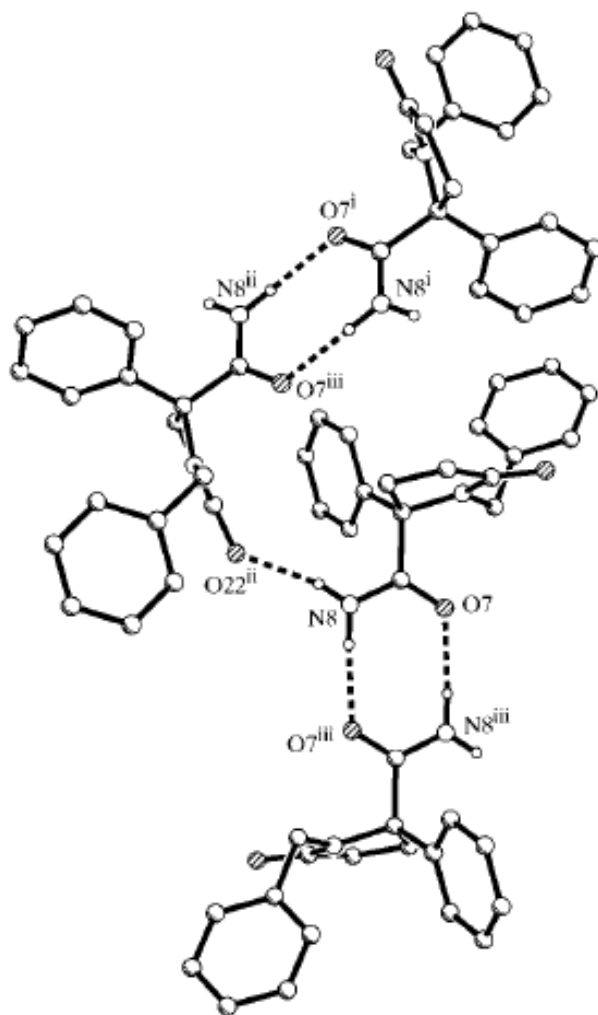


Рис. 10. Димеры молекул соединения **165** с произвольной нумерацией атомов.

В кристаллической структуре соединения **166**, молекулы пирролидинкарбоксамида соединены в бесконечные цепи с молекулами растворителя – CH_3OH через $\text{O2}\cdots\text{H3o}-\text{O3}\cdots\text{H2b}^i-\text{N2}^i$ водородные связи (рис. 11).

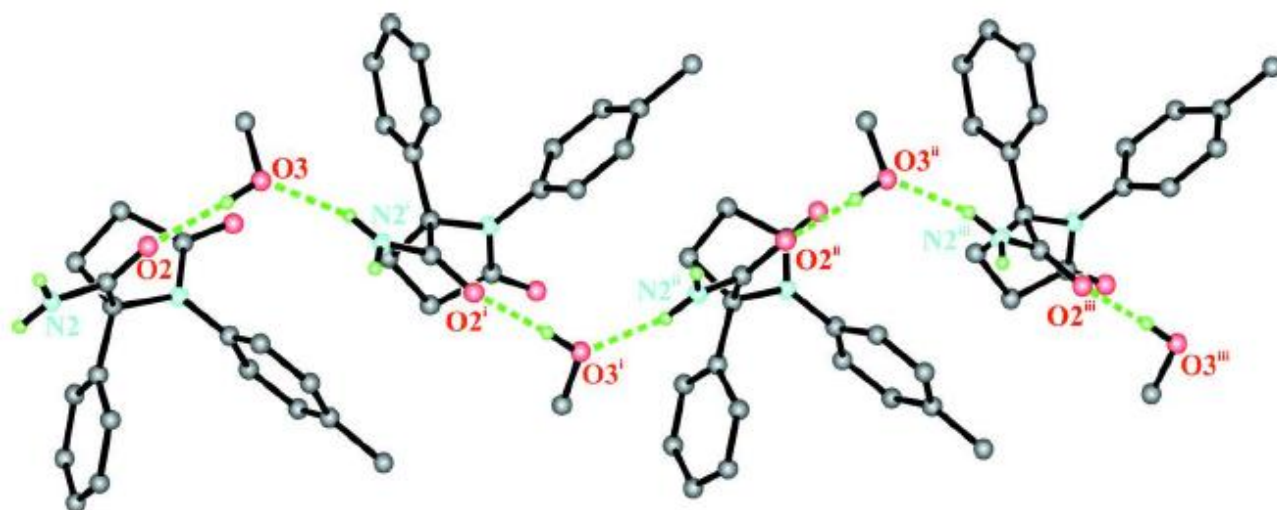


Рис. 11. Цепи молекул соединения **166** с произвольной нумерацией атомов.

В кристаллических структурах каждого из соединений **173,175,177**, две соседние асимметричные молекулы связаны центром инверсии и соединены в димерные блоки посредством двойной водородной связи между амидными группами. В образовании димера принимает участие только один из атомов амидного Н каждой молекулы (в частности Н7а соединения **175**) за счет межмолекулярных взаимодействий. Другой амидный атом водорода (в частности Н7b соединения **175**) образует внутримолекулярную водородную связь с карбонильным атомом О16. В качестве примера ниже приведен димер только молекулы 1-(4-бромбензоил)-2-фенилпирролидин-2-карбоксамида (**175**) (рис. 12).

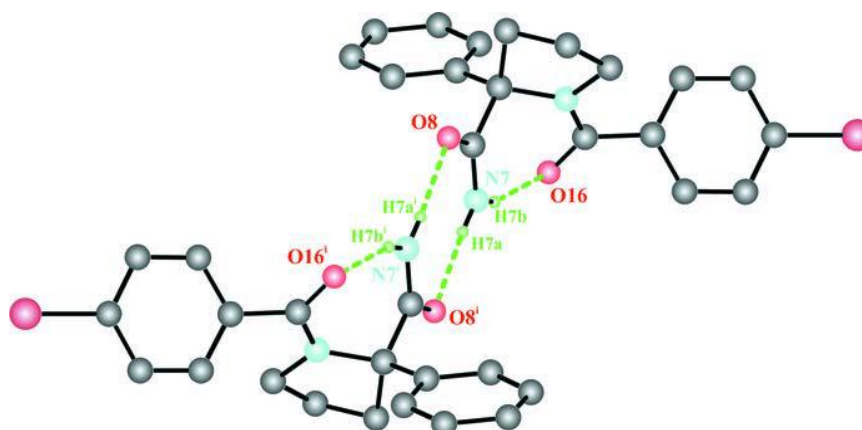


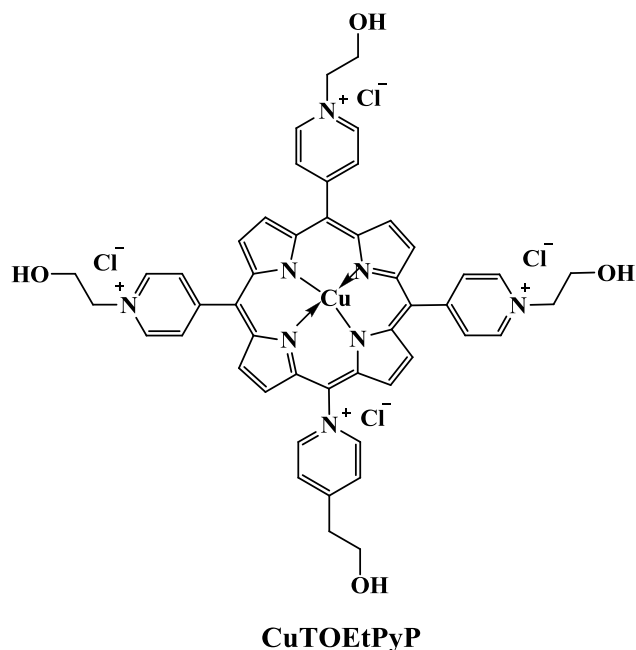
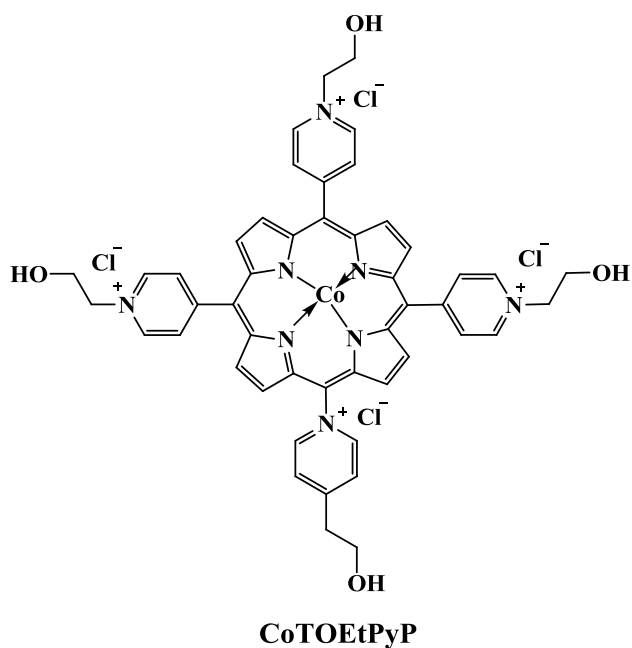
Рис. 12. Димер молекулы соединения **175** с произвольной нумерацией атомов.

2.1.3.5. Синтез аминотетильных производных 2-арилпирролидинов

Следующей целью наших исследований был синтез новых аминопроизводных 2-арилпирролидинов путем восстановления нитрильной группы.

Нужно отметить, что существуют различные методы восстановления нитрильной группы в аминную с использованием широкого набора восстановителей, в частности, металлический натрий в спиртах, комплексные гидриды металлов (алюмогидрид лития), а также каталитическое гидрирование и др. [244]. Однако, побочные реакции, сопровождающие восстановление указанными методами и связанные с их невысокой селективностью, послужили причиной изучения нами возможности селективного восстановления нитрильной группы до аминной с использованием значительно более мягкого восстановителя – боргидрида натрия. Целесообразность использования NaBH_4 обусловлено тем обстоятельством, что, как известно, нитро- и карбонильная группы, нитрилы и амиды кислот, кратные связи инертны по отношению к боргидриду натрия, но при этом его восстановительная способность и избирательность повышается в присутствии некоторых неорганических солей, в частности, CuCl_2 , CoCl_2 , NiCl_2 , ZrCl_4 [245-255], комплексных соединений металлов, в том числе металлокомплексов порфиринов, таких как *мезо*-тетрафенилпорфирират железа, *мезо*-тетра-(*n*-сульфофенил)порфирират кобальта [256-259].

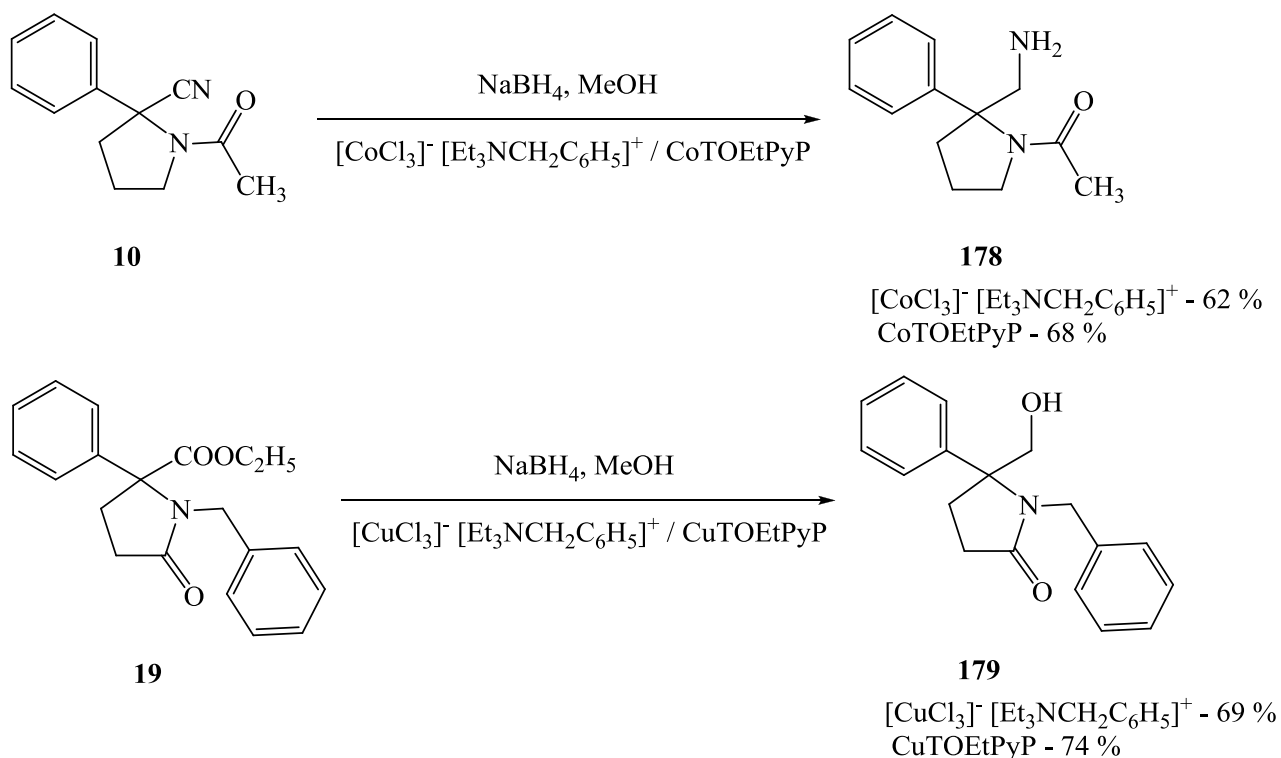
В начале наших исследований в качестве катализаторов в восстановительной системе с боргидридом натрия были применены металлокомплексы: CoCl_2 и CuCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония – катализаторы $[\text{CoCl}_3][\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ и $[\text{CuCl}_3][\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ [260], *мезо*-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфирираты кобальта (CoTOEtPyP) и меди (CuTOEtPyP) [261].



Каталитическая способность указанных систем нами изучена на примерах восстановления производных – 1-ацетил-2-фенилпирролидин-2-карбонитрила (**10**) и этилового эфира 1-бензил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**19**).

Не затрагивая третичную амидную группу, комплексные соединения кобальта $[\text{CoCl}_3]^- [\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ или CoTOEtPyP катализируют селективное восстановление нитрильной группы в соединении **10**, а комплексы меди $[\text{CuCl}_3]^- [\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ или CuTOEtPyP – сложноэфирную группу в соединении **19**. В результате восстановления образуются соответствующие аминокетильное **178** и оксиметильное **179** производные 2-фенилпирролидина, с высокими выходами (схема 18) [240].

Схема 18



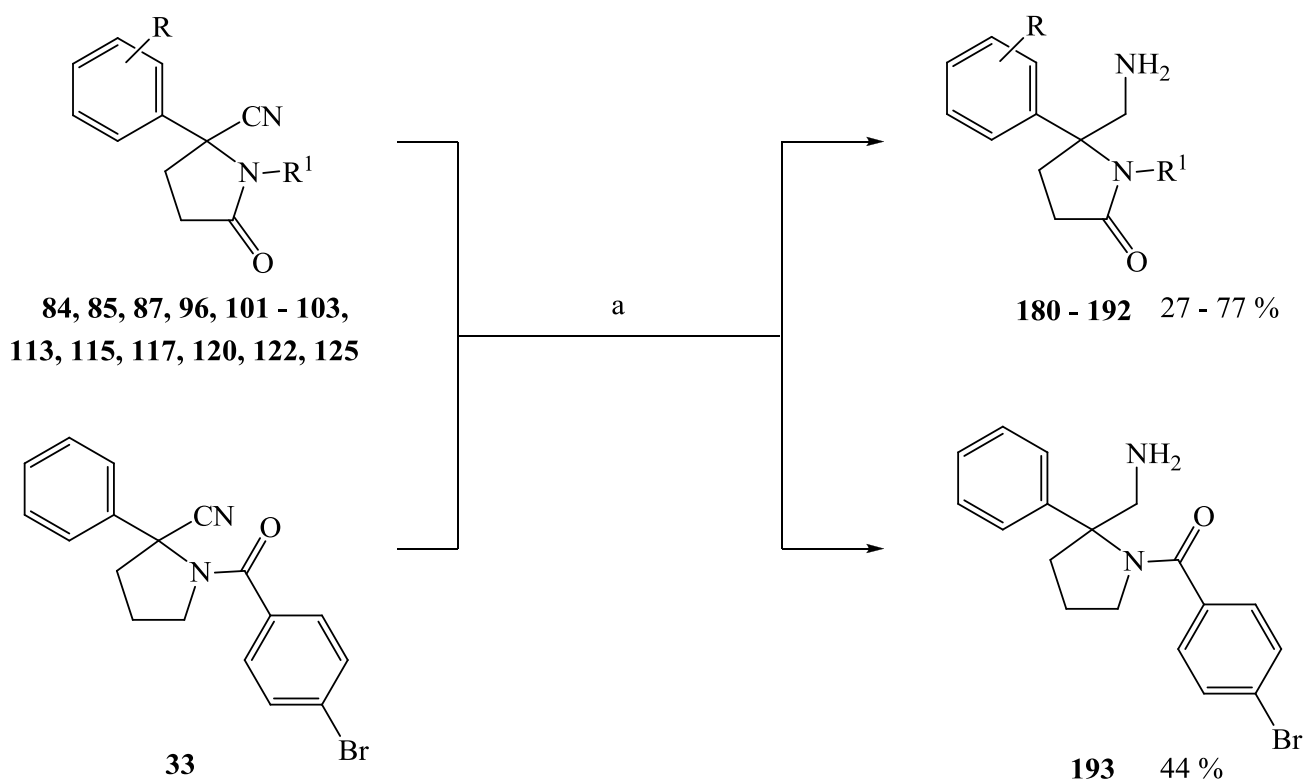
Отметим, что выходы полученных производных **178** и **179** в реакции восстановления несколько выше при использовании порфириновых катализаторов CoTOEtPyP и CuTOEtPyP по сравнению с выходами при катализе металлокомплексами триэтилбензиламмония $[\text{CoCl}_3]^- [\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ и $[\text{CuCl}_3]^- [\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

С другой стороны, хорошо известно, что циклические и нециклические полиэфиры (краун-эфиры и поданды) увеличивают скорость и обеспечивают высокую селективность реакций восстановления. Полиэфиры указанного типа образуют комплексы с катионами щелочных и щелочноземельных металлов и, следовательно, способны к сольubilизации солей этих металлов в неполярной среде. В частности, полиэтиленгликоли (ПЭГ) и их диметилвые эфиры легкодоступны, малотоксичны и хорошо растворимы в органических растворителях и в воде, в связи с

чем являются прекрасными заменителями краун-эфиров, например, в реакциях восстановления в системе NaBH_4 : ПЭГ-400 : PdCl_2 [262].

С целью дальнейшей оптимизации условий проведения восстановления (упрощение процесса, достижение селективности и увеличения выходов) и учитывая вышеизложенное, нами разработан метод селективного восстановления нитрильных групп, в котором была использована каталитическая металлокомплексная система с полиэтиленгликолем. В разработанной восстановительной системе оптимальное соотношение реагентов составляет – пирролидинкарбонитрил : CoCl_2 : ПЭГ-300 : NaBH_4 – 1 : 0.2 : 1 : 5, с помощью которой из замещенных пирролидинкарбонитрилов осуществлен синтез соответствующих аминометилпирролидинов **180-193** (схема 19) [225,228,263,264].

Схема 19



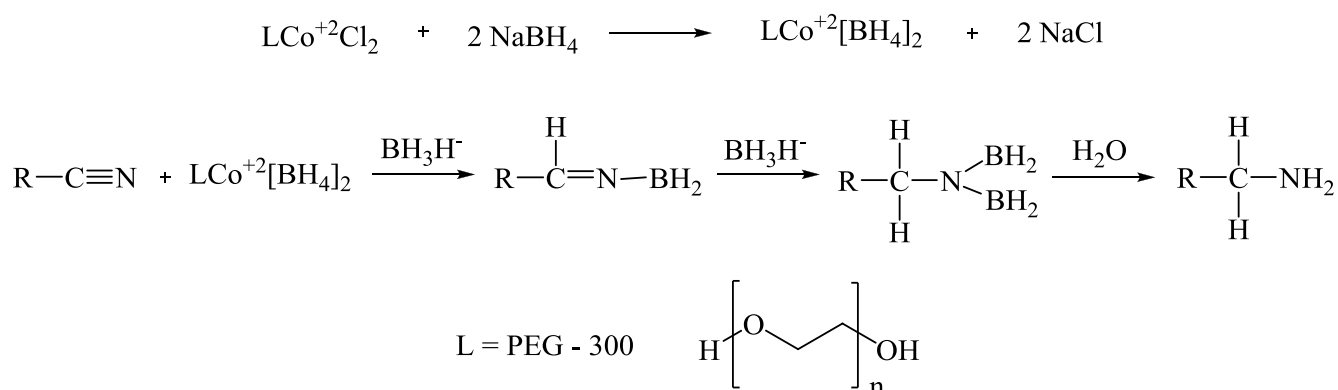
(a) NaBH_4 , CoCl_2 , ПЭГ-300.

$\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**84,180**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**85,181**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**87,182**); $\text{R} = 2,6\text{-Cl}_2$, $\text{R}^1 = 3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**96,183**); $\text{R} = 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2$, $\text{R}^1 =$ циклогексил (**101,184**); $\text{R} = 4\text{-изо-C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**102,185**), $3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**103,186**); $\text{R} = 2\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**113,187**), циклогексил (**115,188**); $\text{R} = 4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**117,189**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**120,190**), $3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**122,191**); $\text{R} = 4\text{-(2,6-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{O)}$, $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**125,192**).

Таким образом, предложена новая металлокомплексная система селективного восстановления нитрильной группы, преимуществом которой являются значительное уменьшение количеств применяемых неорганической соли и боргидрида натрия.

В литературе обсуждаются и предложены несколько механизмов восстановления боргидридом натрия в металлоорганических реакциях, основанные на образовании в реакционной среде промежуточных активных восстановителей, например $\text{Co}_2\text{B}/\text{H}_2$, $\text{CoH}_2/2\text{BH}_3$ [254, 255]. Основываясь на известных к настоящему времени данных по восстановлению с участием солей металлов и NaBH_4 , химизм восстановления нитрильной группы представляется нам протекающим по нижеследующей схеме:

Схема 20



Строение синтезированных аминотетильных соединений **178-193** подтверждены данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, а структура молекулы **181** также методом РСА [265].

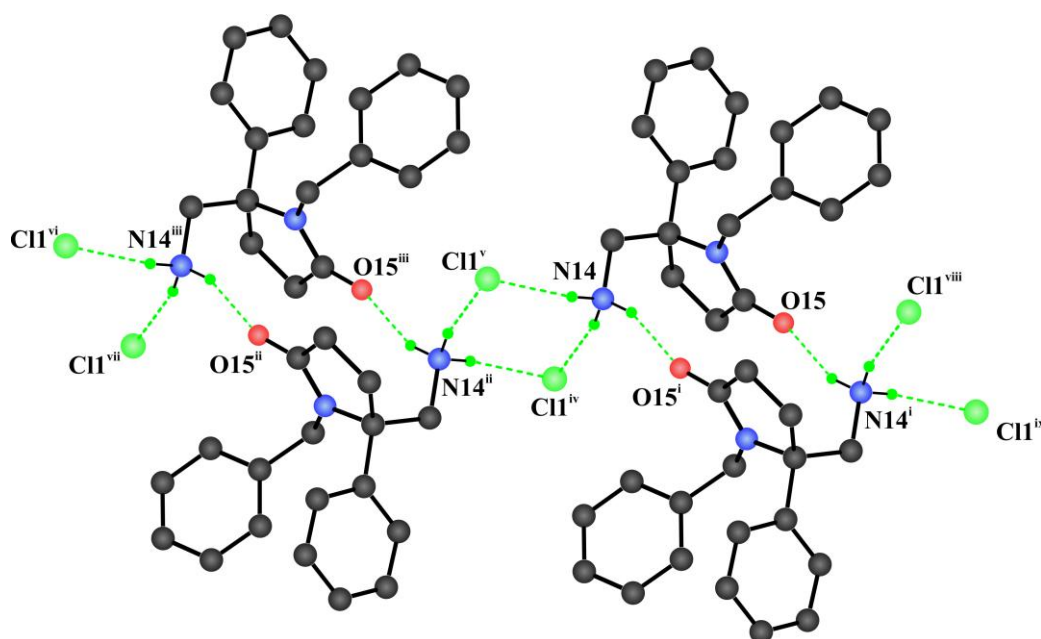


Рис. 13. Димеры молекул гидрохлоридов соединения **181**.

Установлено, что в кристаллической структуре две соседние молекулы связаны центром инверсии и соединены в димер посредством двойной водородной связи ($\text{N14} - \text{H14A} \cdots \text{O15}^i$ и $\text{N14}^i - \text{H14A}^i \cdots \text{O15}$). Одновременно эти димеры соединены в бесконечные цепи с помощью образования водородных связей между двумя аммониевыми атомами водорода и двух ионов хлора (рис. 13).

2.2. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНОВ

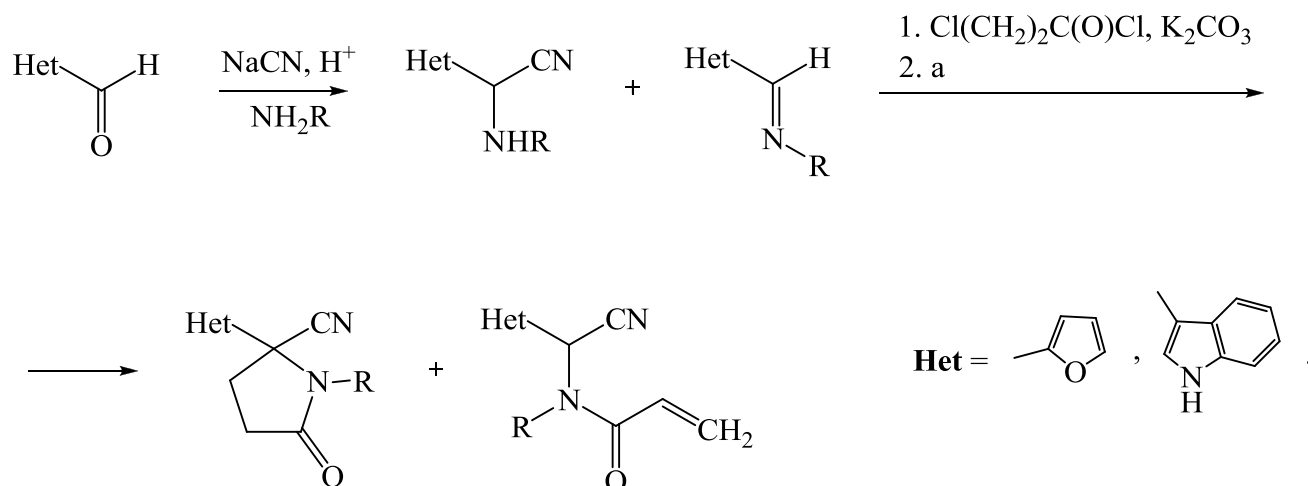
Следующий ряд синтезированных соединений относится к 2-гетерилпирролидинам, в частности, индолил-, фурил- и пиримидинил производным, синтез которых может быть осуществлен тремя путями: присоединением упомянутых гетероциклов к пирролидинам, построением пирролидинового цикла на гетероцикле и построением гетероцикла на базе пирролидинового кольца. С целью изучения влияния заместителей в кольце пирролидина на биологическую активность, во второе положение цикла был введен гетерильный фрагмент вместо арильного. Эта задача была успешно выполнена на основе первых двух упомянутых синтетических путей.

2.2.1. Синтез индолил- и фурилпроизводных пирролидина

В литературе известны некоторые работы, посвященные производным 3-(2-пирролидинил)-индола, которые действуют на центральную нервную систему и обладают комбинированной антигистамино-антисеротониновой активностью [266-268]. С другой стороны, известны производные [(2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-дигидроксипирролидин-2-ил]фурана, являющиеся ингибиторами α -*L*-фукозидазы и β -галактозидазы, а замещенные 2-(5-метил-2-фурил)-1-метилпирролидины – селективными агонистами рецептора мускарина (подтипа M_2) [269-271].

На основе ранее разработанного нами метода получения производных 2-арилпирролидинкарбоновой кислоты внутримолекулярной циклизацией производных арилглицина в условиях МФК [205], осуществлен синтез ряда производных 2-индолил- и 2-фурилпирролидинкарбонитрилов. Важно отметить, что в структуре синтезированных нами молекул присутствуют фрагменты двух разных фармакофоров.

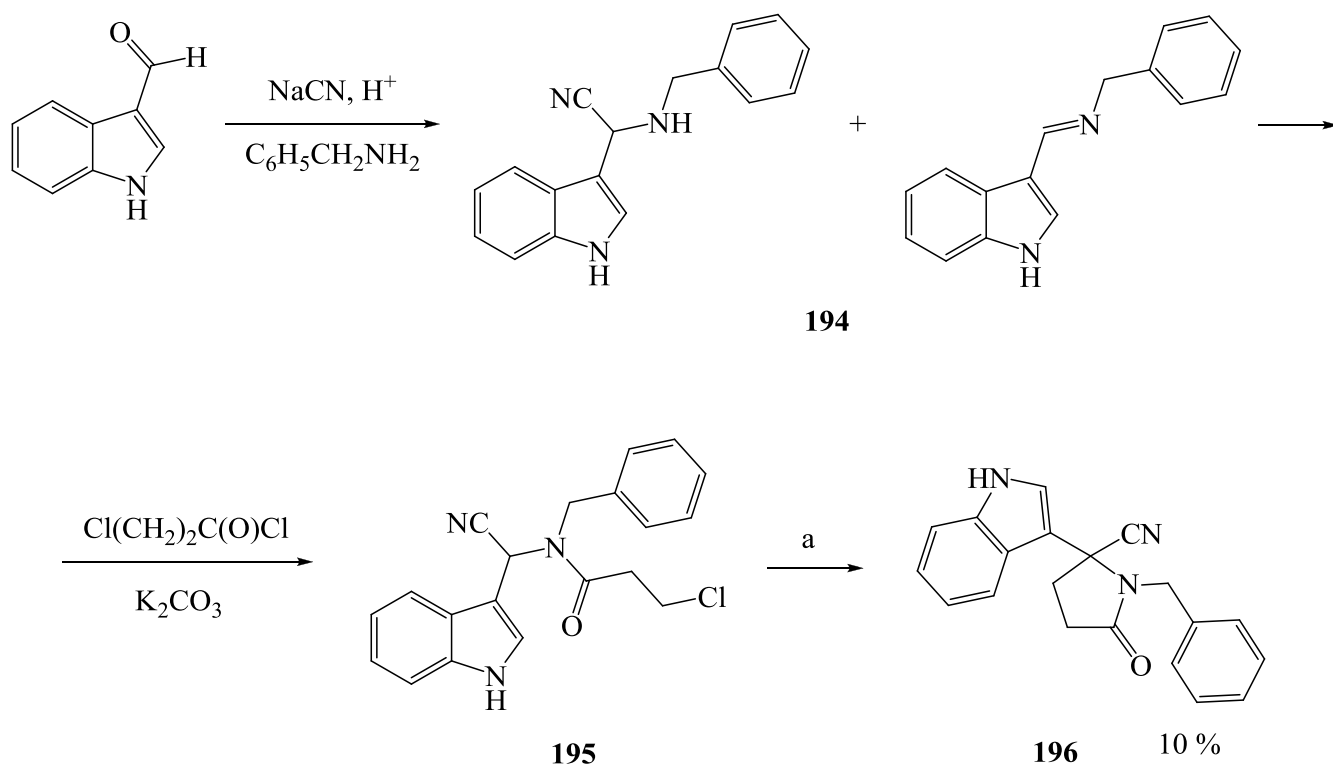
Взаимодействием фурфурола или индол-3-альдегида с цианидом натрия и различными ароматическими аминами в кислой среде синтезированы соответствующие 2-фурил- и 2-индолил- α -аминонитрилы. Отметим, что в отличие от фурилпроизводных, индолилпроизводные в ходе реакции образуют смесь α -аминонитрилов и оснований Шиффа; при этом попытки извлечения из этой смеси чистого аминонитрила оказались безуспешными. С учетом этого вторая стадия проводилась без предварительного разделения реакционной смеси. Последующее ацилирование хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и внутримолекулярная циклизация α -аминонитрилов в случае фурилпроизводных сопровождалось осмолением, а в случае индолилпроизводных приводило к смеси линейного продукта дегидрохлорирования и его циклического производного (схема 21).



(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$.

В результате проведенных исследований удалось синтезировать и выделить в чистом виде только 1-бензил-2-(1*H*-3-индолил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (**196**) с низким выходом (10 %) (схема 22), структура которого доказана методом ЯМР ^1H и подтверждена рентгено-структурным исследованием (рис. 14) [272,273].



(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

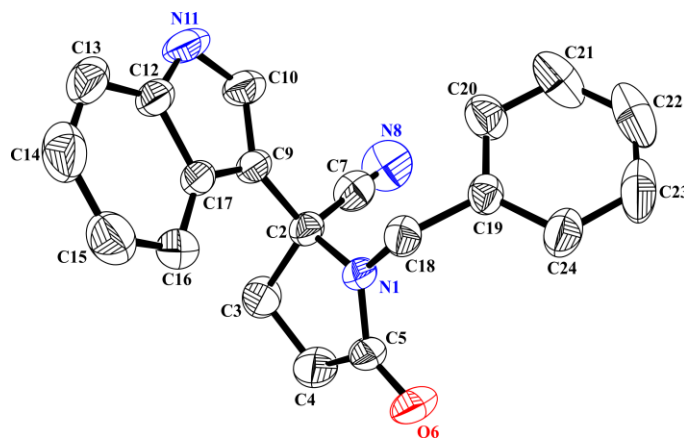


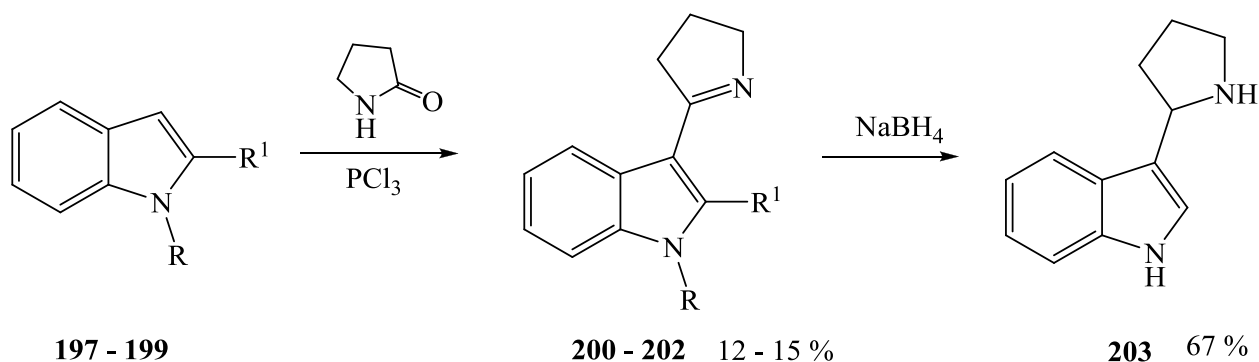
Рис. 14. Структура молекулы соединения **196** с произвольной нумерацией атомов.

Известно, что конденсация иминоэфиров или иминохлоридов, полученных из пироглутаминовой кислоты, с соединениями с активной метиленовой группой, в частности, кислотой Мелдрума и метилцианоацетатом, приводит к соответствующим β -енаминоэфирам [274]. Эти данные послужили предпосылкой к реализации вышеупомянутого синтетического подхода, основанного на конденсации пирролидин-2-онов с замещенными индолами в условиях реакции Вильсмейера [275] с использованием в качестве амидного компонента пирролидин-2-она вместо ДМФА.

Конденсацией индолов **197-199** в системе пирролидин-2-он / PCl_3 были синтезированы 3-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)- (**200**), 1-бензил-3-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)- (**201**) и 3-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-2-фенил-1*H*-индолы (**202**) с низкими выходами. Попытки варьирования экспериментальных условий (изменение температурного режима, соотношение реагентов) с целью повышения выходов целевых соединений успехом не увенчались.

Гидрирование двойной связи пирролинового кольца в соединениях **200-202** с помощью NaBH_4 в изопропанолe увенчалось успехом лишь в случае соединения **200**; при этом 3-(пирролидин-2-ил)-1*H*-индол (**203**) получен с выходом 67 % (схема 23).

Схема 23

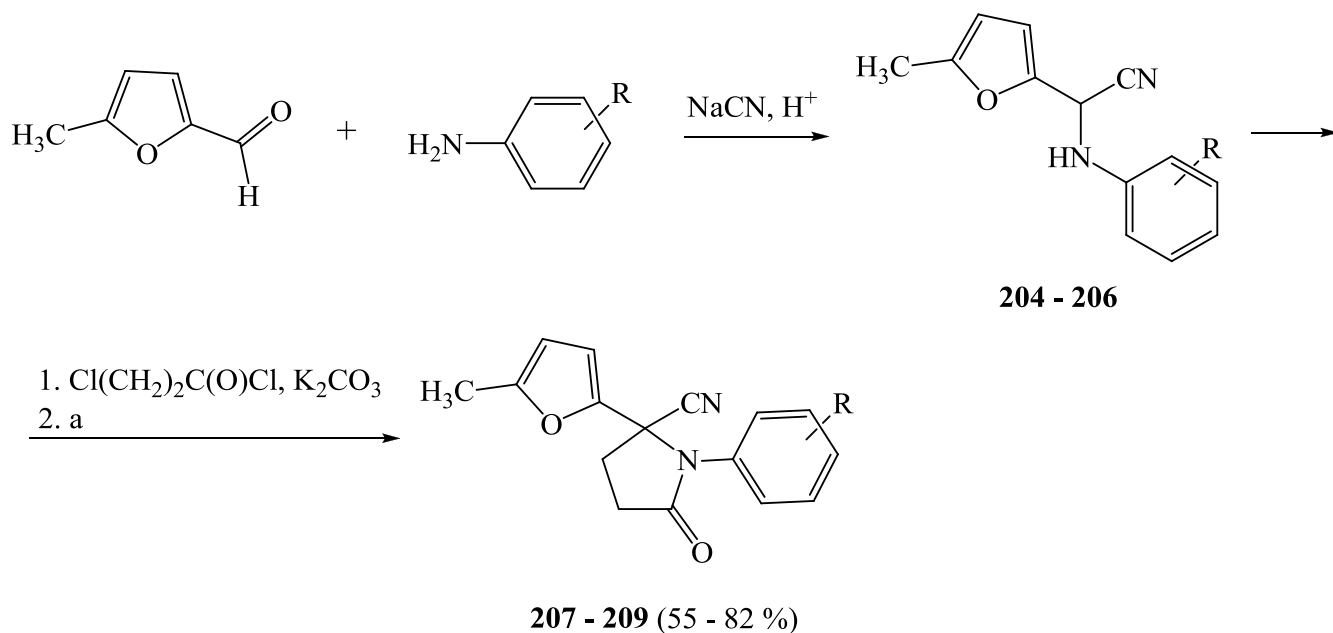


$\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$ (**197,200**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (**198,201**); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**199,202**).

Поскольку, как было отмечено, использование незамещенного фурфурола приводило к осмолению реакционной смеси, было целесообразно защитить свободное α -положение кольца путем введения в реакцию 5-метил-2-фурфурола, в котором метильная группа блокирует положение 5 фуранового кольца.

Реакцией 5-метил-2-фурфурола и 4-толуидина, 3,5-диметиланилина или 4-анизида с цианидом натрия в среде спирт / уксусная кислота, синтезированы 2-фурил-2-(ариламино)-ацетонитрилы **204-206**. Последующее ацилирование промежуточных ацетонитрилов хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и циклизация в условиях МФК привели к целевым продуктам **207-209** с хорошими выходами (схема 24) [272].

Схема 24



(a) ТЭБА, K₂CO₃.

R = 4-CH₃ (**204,207**), 3,5-(CH₃)₂ (**205,208**), 4-CH₃O (**206,209**).

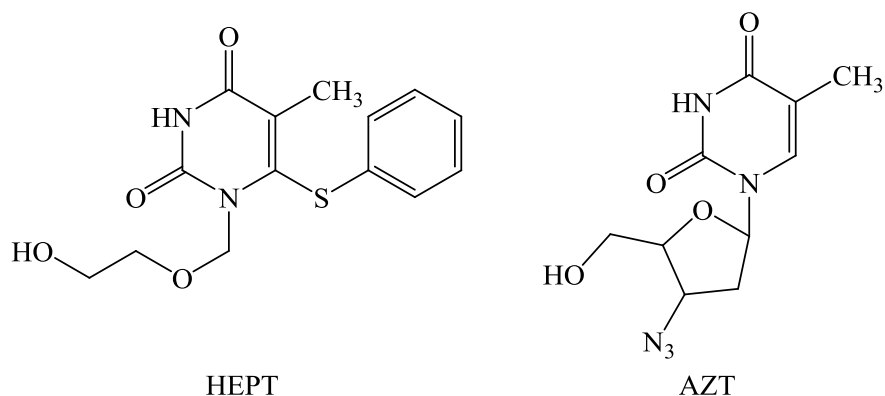
Таким образом, нами впервые синтезированы ранее неизвестные 2-индолил- и 2-фурил-пирролидины, представляющие несомненный интерес в плане изучения биологических свойств.

2.2.2. Синтез пиримидинилпроизводных пирролидина

Рост числа и распространенность вирусных и онкологических заболеваний стимулирует поиск новых способов профилактики и интенсивной терапии. В связи с этим, актуальны исследования по синтезу и изучению новых веществ, обладающих противовирусными и противоопухолевыми свойствами. Среди последних важную роль занимают пиримидиновые нуклеозиды

и их аналоги, которые рассматриваются как антиметаболиты обмена нуклеиновых кислот и в связи с этим – важной структурной основой для синтеза новых и активных препаратов [276].

Интерес к производным пиримидина значительно возрос после появления в клинике препаратов с противоопухолевой, противовирусной и, особенно, с анти-ВИЧ активностью на основе замещенных урацилов. В числе активных соединений, обладающих эффективным действием в отношении ВИЧ, можно отметить 1-(2-гидроксиэтокси)метил-6-(фенилсульфанил)тимин (HEPT) [277-279], 6-бензил-5-изопропил-1-(этоксиметил)урацил [280,281], 2-алкокси-6-бензил-3,4-дигидропиримидин-4(1*H*)-оны (DABOs) [282], 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидин (AZT) [183] и др.



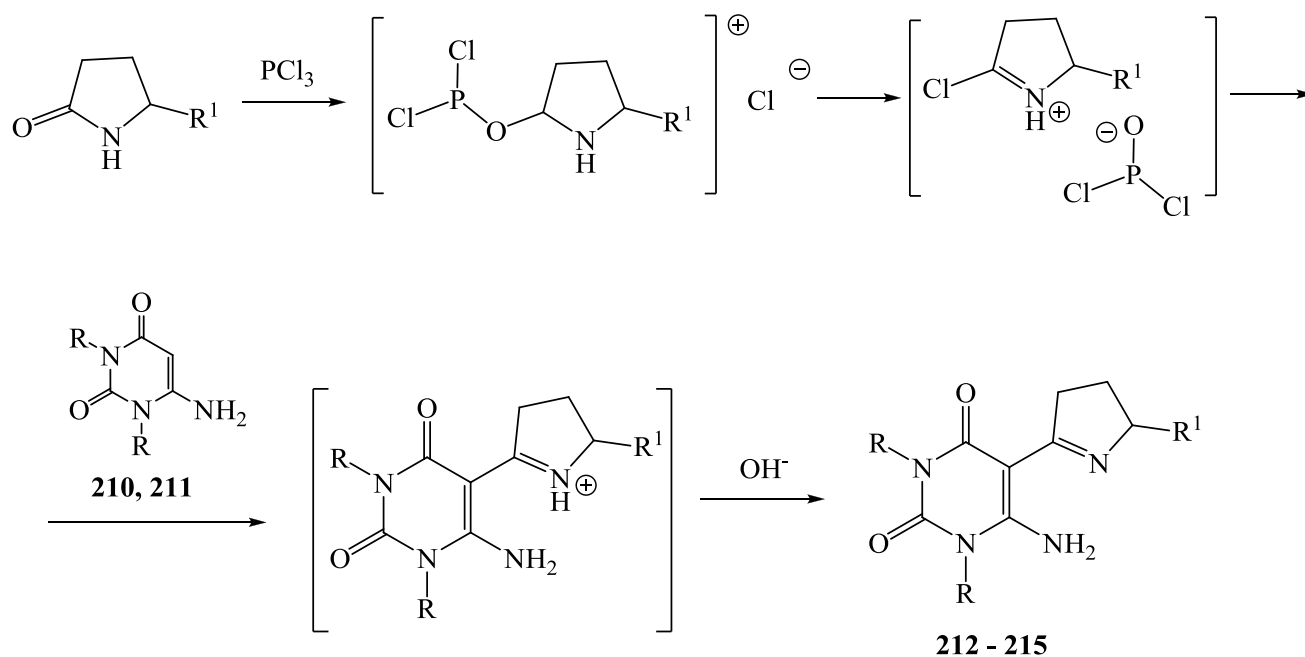
Химическая модификация нуклеозидов уже давно признана важным способом усиления противовирусной и противоопухолевой активностей [283-285]. В отличие от более изученных аналогов природных N-нуклеозидов, интерес к модифицированным C-нуклеозидам природных оснований появился лишь в последние годы. В этом плане важной модификацией нуклеозидов, в том числе C-нуклеозидов, является замена циклического фуранозного или пиранозного атома кислорода на атом азота. Такое существенное изменение химической структуры в виде аза-аналога основания может вызвать ингибирующий эффект в отношении фермента гликогидролазы, отвечающего за расщепление гликозидных связей [286-288]. В связи с этим, логическим продолжением наших исследований стал синтез гетерилпирролидинов, которые мы рассматриваем в качестве аналогов C-нуклеозидов на основе пиримидина.

В литературе описаны различные методы синтеза C-азануклеозидов, в частности, с использованием реакций Хека, 1,3-диполярного циклоприсоединения, C-нуклеозидирования по типу Манниха, циклизации γ -азидокетонов по Штаудингеру-аза-Виттигу и др. [103,164-171, 289-292]. Все эти методы трудоемки, многостадийны и требуют применения дорогостоящих реагентов, поэтому разработка новых, более доступных методов синтеза указанных соединений является весьма актуальной задачей.

В этой связи, представляется целесообразным комбинирование молекулы пиримидина с фармакофорным циклом пирролидин-2-она [44,293] и изучение их биологических свойств.

Для реализации поставленной задачи, разработан метод конденсации пирролидин-2-онов с производными 6-аминопириимидина в условиях реакции Вильсмейера [275]. Взаимодействием 6-амино-1,2,3,4-тетрагидро- (**210**) и 6-амино-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидиндионов (**211**) с пирролидин-2-оном или метиловым эфиром пироглутаминовой кислоты в 1,4-диоксане, в присутствии PCl_3 синтезированы 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)- (**212**), 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы (**214**) и метиловые эфиры 5-(6-амино-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)- (**213**), 5-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-карбоновых кислот (**215**) [294], предположительно протекающей по следующей схеме:

Схема 25



$\text{R} = \text{H}$ (**210**); $\text{R} = \text{CH}_3$ (**211**); $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$ (**212**, 30 %); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{COOCH}_3$ (**213**, 28 %); $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (**214**, 75 %); $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{COOCH}_3$ (**215**, 70 %).

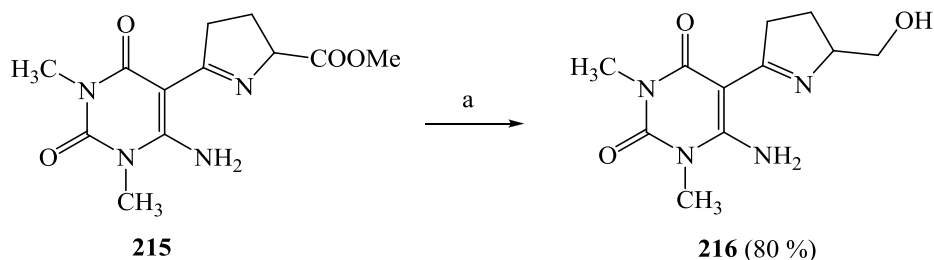
Следует отметить, что проведение реакции конденсации в среде пирролидин-2-она в качестве реагента и растворителя приводит к некоторому увеличению выхода соединений **212-215**. Низкие выходы соединений **212** и **213**, вероятно, связаны с плохой растворимостью исходного 6-амино-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидиндиона (**210**) в реакционной среде, в то время как *N,N*-диметилпроизводные **214** и **215** были синтезированы с хорошими выходами.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами синтезированы новые пиримидиновые аналоги *C*-нуклеозидов принципиально новой конструкции.

Для восстановления двойной связи пиррольного кольца в соединении **215** нами была использована восстановительная система NaBH_4 / 1,4-диоксан / CoCl_2 / ПЭГ-400. В соединении **215** возможны восстановления как двойной связи, так и метоксикарбонильной группы в пиррольном кольце. Обнаружено, что результатом реакции стало ожидаемое восстановление сложноэфирной

группы до оксиметильной, в то время как двойная связь осталась незатронутой, что привело к образованию 6-амино-5-(2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**216**) с высоким выходом (схема 26) [294].

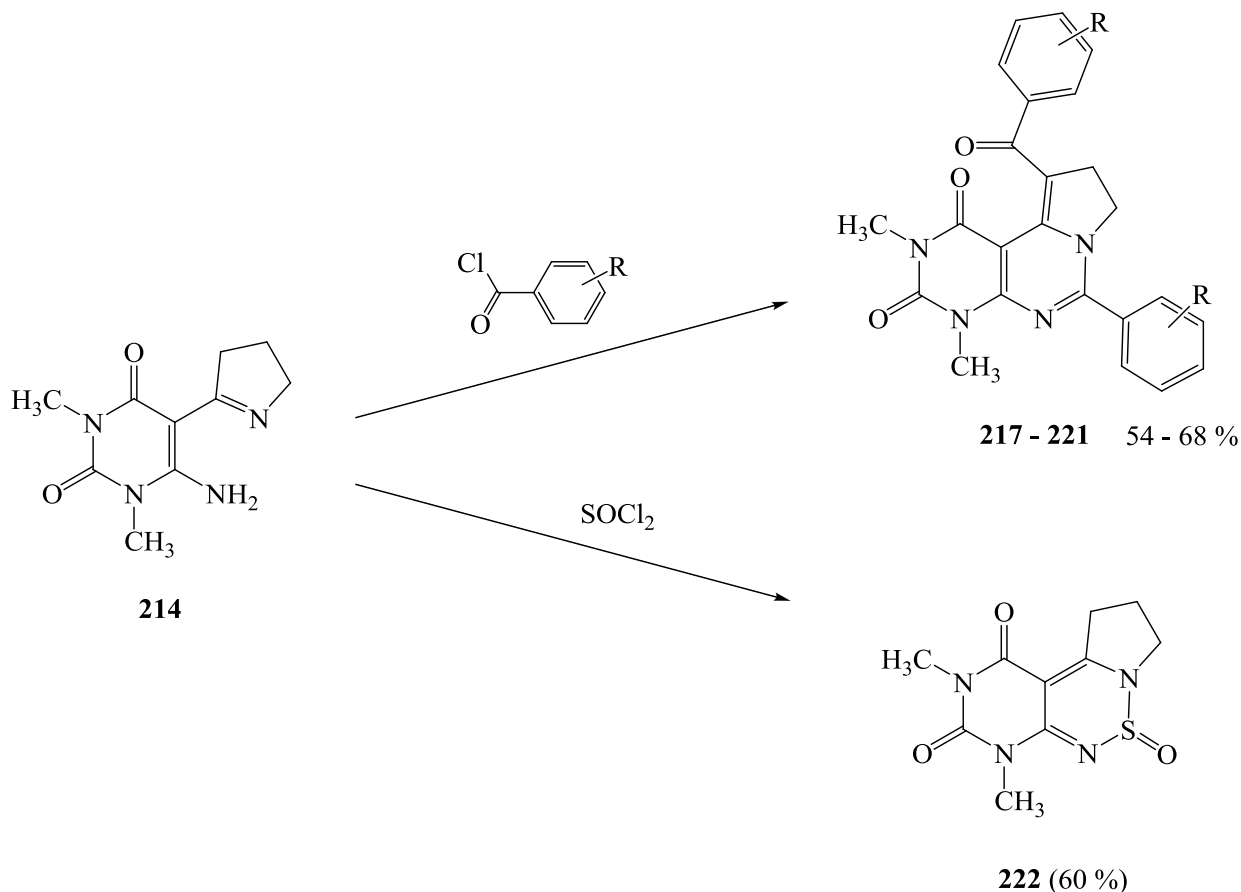
Схема 26



(a) NaBH₄, CoCl₂, ПЭГ-400.

По имеющимся в литературе данным известно, что огромное количество производных пиримидопиримидина проявляют широкий спектр фармакологической активности, в частности, противоопухолевую, противовирусную, антиоксидантную, противогрибковую, гепатопротекторную, антидепрессантную и др. [295-297]. Этим обусловлено изучение нами реакции 6-амино-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**214**) с хлорангидами замещенных бензойных кислот и хлористым тионилем в присутствии триэтиламина (схема 27) [294,298].

Схема 27



R = H (**217**), 4-CH₃ (**218**), 3,5-(CH₃)₂ (**219**), 4-Cl (**220**), 4-CH₃O-3-Cl (**221**).

При исследовании продуктов реакции было обнаружено, что в результате реакции происходит двойное включение бензоильного фрагмента, то есть ацилирование енамина сопровождается конденсацией с образованием 6-арил-10-ароил-2,4-диметил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3-дионов **217-221**.

Следует отметить, что при контроле за ходом реакции с помощью ТСХ на пластинах обнаружено наличие двух соединений – исходного и конечного (при использовании эквимольных количеств исходного соединения и замещенного бензоилхлорида). Конечные продукты **217-221** были выделены лишь при добавлении двухкратных количеств замещенных бензоилхлоридов. Такой ход реакции позволяет предположить, что ацилирование енамина и конденсация протекают одновременно.

Взаимодействие соединения **214** с хлористым тионилем в присутствии триэтиламина протекает по пути бинуклеофильного замещения с замыканием цикла и образованием 2,4-диметил-9,10-дигидро-2*H*-пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазин-1,3(4*H*,8*H*)-дион-6-оксида (**222**) (схема 27).

В результате осуществленных превращений получены две новые гетероциклические системы – пиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидина и пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазина.

Строение соединений **217-222** подтверждены данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, а структуры молекул соединений **217** (рис. 15), **218** (рис. 16) и **222** (рис. 17) были определены методом РСА [294,298]. В ИК спектрах исходного соединения **214** имеются характерные широкие полосы поглощения в области 3297 и 3320 см^{-1} , а в ЯМР ^1H спектрах – сигналы в области 7.51 и 12.22 м.д., соответственно, принадлежащие NH_2 -группе, исчезают после замыкания цикла.

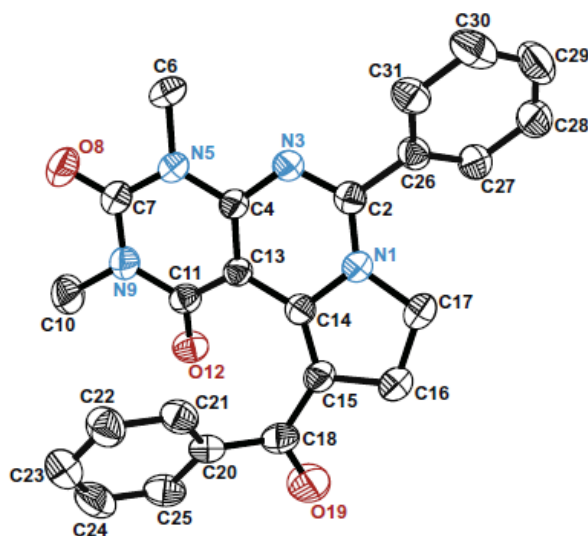


Рис. 15. Структура молекулы соединения **217** с произвольной нумерацией атомов.

Анализом структуры соединения **218** выявлено, что помимо основной молекулы в кристалле имеется молекула воды. Эти две молекулы связаны межмолекулярной водородной связью между атомами O1W-H1W $\cdots$ O15, длина донорно-акцепторной связи 2.834(3) Å (рис. 16).

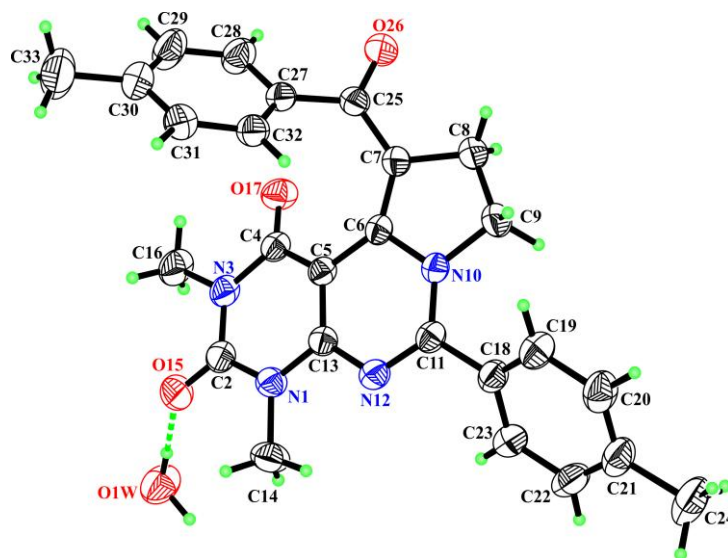


Рис. 16. Структура молекулы соединения **218** с произвольной нумерацией атомов.

Конформационный анализ циклических фрагментов молекулы **218** показал, что этот бицикл имеет почти плоскую конформацию. Максимальные отклонения атомов от усредненной плоскости в пиримидопиримидиновом кольце не превышают 0.1387(1) Å, а в фенильных кольцах – 0.0190(1) Å. Пирролидиновое кольцо имеет конформацию *конверта*. Отклонения атомов C6, C7, C9 и N10 от плоскости *конверта* не превышают 0.0106(1) Å, а отклонение атома C8 от плоскости *конверта* составляет 0.2724(1) Å. Диэдральный угол между усредненными плоскостями фенильных групп и пиримидопиримидинового кольца составляет 54.58(2)° (4-метилбензоильная группа) и 43.06(2)° (метилфенильная группа).

Структура молекулы соединения **222** трициклическая. Рассматривая циклические фрагменты по отдельности было выявлено, что пиримидиновое кольцо имеет почти плоскую конформацию, а кольцо с тиadiaзиновым фрагментом и пирролидиновое кольцо имеют конформацию *конверта* (рис. 17).

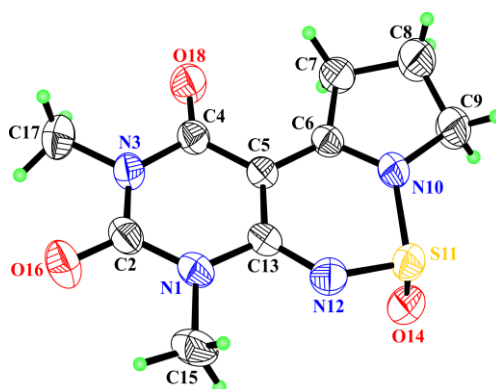


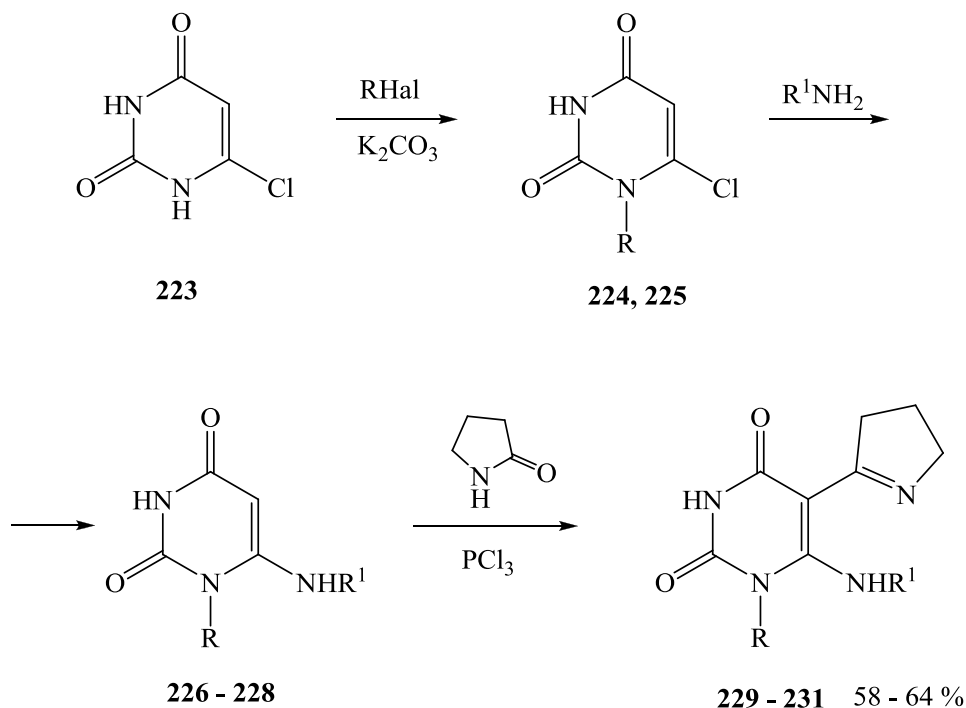
Рис. 17. Структура молекулы **222** с произвольной нумерацией атомов.

Максимальные отклонения атомов от усредненной плоскости не превышают 0.0152(1) Å в пиримидиновом кольце. В кольце с тиадиазиновым фрагментом атом S11 отклонен от плоскости, приведённой по атомам *конверта* на 0.4232(1) Å, а в пирролидиновом кольце отклонение атома C8 от плоскости *конверта* составляет 0.3003(1) Å. В трехмерной упаковке молекул, межмолекулярные взаимодействия имеют преимущественно вандерваальсовский характер (рис. 17).

В литературе имеются сообщения о том, что некоторые замещенные 6-анилиноурацилы являются потенциальными и селективными ингибиторами фермента ПС ДНК-полимеразы грамположительных бактерий [299,300], а 1-арилметильные- и 6-(арилтио)производные урацила оказывают противовирусную активность против ВИЧ-1 [301,302]. Известно также, что наличие пирролидина в конце C-6 цепи и бензильных групп в N-1, N-3 положениях пиримидинового кольца увеличивает противоопухолевую активность этих молекул [303].

Принимая во внимание вышеизложенное, по аналогичному синтетическому пути, использованному при получении пирролинилпиримидинов **215-218**, нами синтезированы новые аналоги пиримидина, замещенные по положениям 1 и 6 пиримидинового кольца. В качестве исходного соединения выбран 6-хлорпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**223**) [304], который алкилирован бензилхлоридом или фенилпропилбромидом в ДМФА в присутствии карбоната калия, с получением соответствующих N-1-производных **224** [305] и **225** (схема 28).

Схема 28



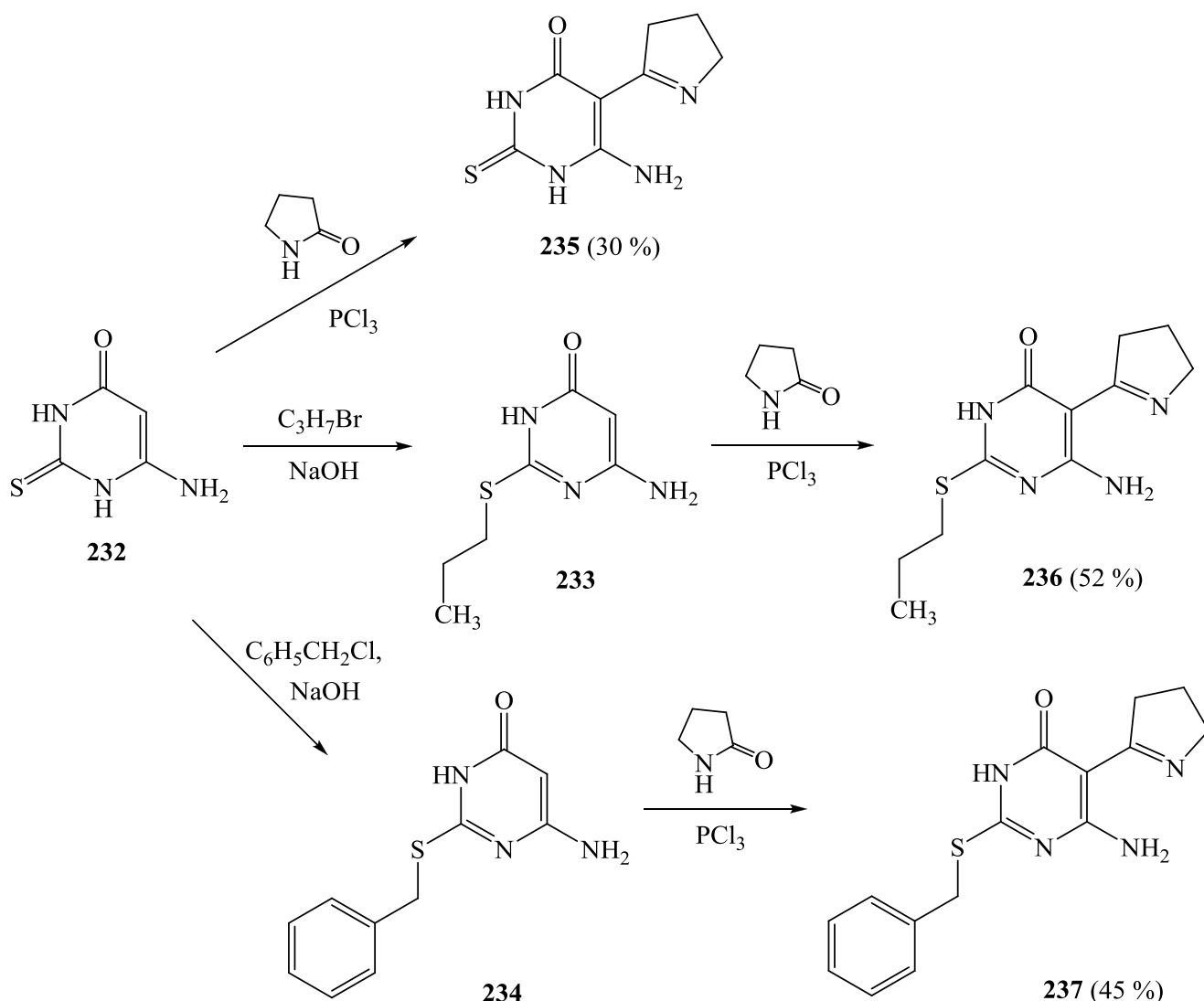
R = CH₂C₆H₅, R¹ = C₆H₅ (**224,226,229**); R = CH₂C₆H₅, R¹ = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃ (**227,230**); R = (CH₂)₃C₆H₅, R¹ = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃ (**225,228,231**); Hal = Cl, Br.

Атом хлора в положении 6 кольца соединений **224,225** гладко реагирует с анилином и 3,5-диметиланилином, в результате чего получены 6-анилинозамещенные пиримидины **226-228**.

Последние, по уже разработанному одностадийному синтезу (схема 25), конденсацией с пирролидин-2-оном в присутствии PCl_3 переведены в целевые 1-бензил-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-6-(фениламино)-, 1-бензил-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-6-(3,5-диметилфениламино)- и 5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-6-(3,5-диметилфениламино)-1-(3-фенилпропил)пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионы **229-231** (схема 28) [306]. Соединения **229-231** рассматриваются нами как гетероциклические аналоги С-нуклеозидов новой конструкции.

С целью дальнейшего изучения влияния функциональных групп на биологическую активность, возникла необходимость в расширении ряда синтезированных 2-пиримидинилпирролидинов, в связи с чем мы получили 2-меркаптозамещенные производные **235-237**. Предварительно, взаимодействием эквимольных количеств 6-амино-2-сульфанилден-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она (**232**), NaOH и 1-бромпропана или бензилхлорида [307], были синтезированы соответствующие сульфанилпроизводные **233** и **234**. Далее исходный тион **232** и *S*-алкилированные пиримидины **233,234** введены в реакцию с пирролидин-2-оном в уже описанных условиях приводящую к образованию замещенных по различным положениям пиримидинового кольца – аналогов С-азануклеозидов **235-237** (схема 29) [306,308].

Схема 29



Структуры молекул соединений **229** (рис. 18) и **236** (рис. 19) были определены методом РСА [306,309].

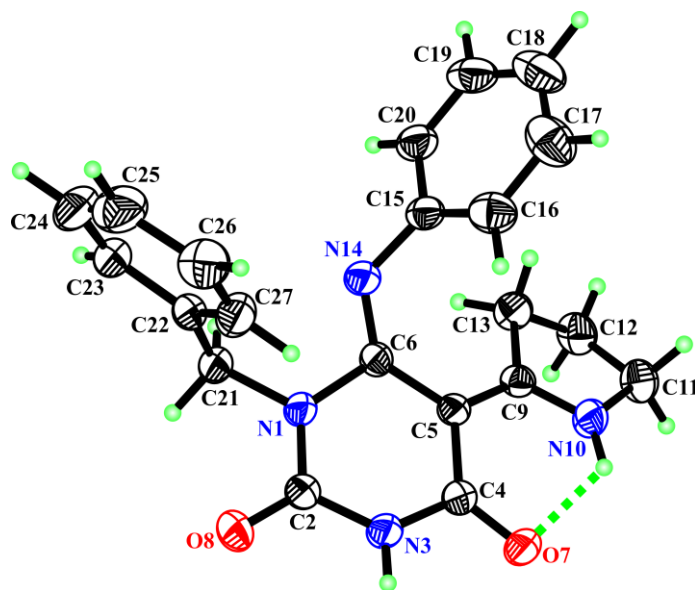


Рис. 18. Структура молекулы соединения **229** с произвольной нумерацией атомов.

Анализ конформаций циклических фрагментов соединения **236** показал, что отклонения атомов от усредненной плоскости пиримидинового кольца не превышают $0.0070(1)$ Å, а пирролидиновое кольцо имеет слабовыраженную конформацию *конверта*. Отклонения атомов C9, C10, C12 и N13 от его плоскости не превышают $0.0095(1)$ Å, а атома C11 – $0.1038(1)$ Å.

Циклические фрагменты копланарны, а двугранный угол между усредненными плоскостями пиримидинового и пирролидинового колец составляет $1.141(2)^\circ$. В структуре соединения **236** между атомами N7–H7B $\cdots$ N13 образуется внутримолекулярная водородная связь, длина донорно-акцепторной связи – $2.672(2)$ Å (рис. 19).

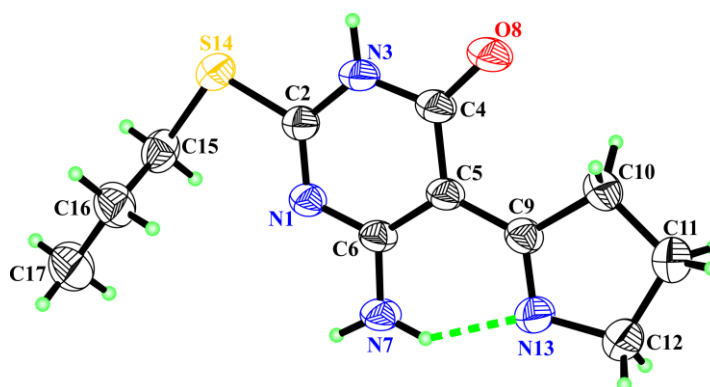
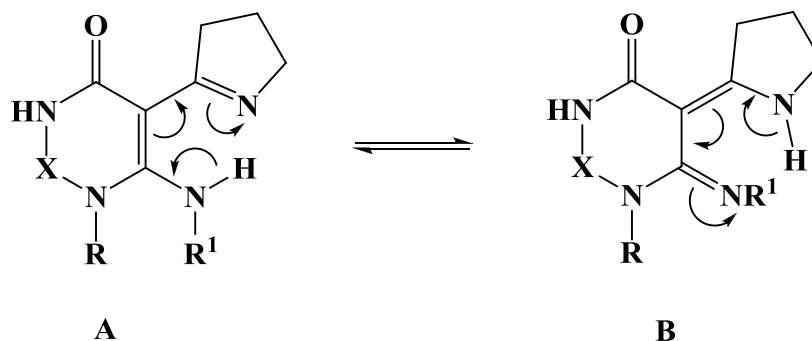


Рис. 19. Структура молекулы соединения **236** с произвольной нумерацией атомов, внутримолекулярная водородная связь показана пунктиром.

Целесообразно было более подробное изучение строения синтезированных 2-пиримидинил-пирролидинов **212-215,229-231,235-237**. В спектрах ЯМР ^1H исследованных соединений сигналы

протонов NH и NH₂ групп значительно уширены из-за образования межмолекулярных и внутримолекулярных водородных связей. Группа NH₂ проявляется в виде двух широких сигналов (по 1H) при 7.0 и 11.0 м.д., что, по-видимому, является следствием образования водородной связи между атомом азота пирролидинового кольца и NH₂ группой. По результатам проведенных спектроскопических и рентгеноструктурных исследований показано, что указанные соединения способны существовать в виде двух таутомерных форм **A** и **B**, приведенных ниже.



Интересно, что пиримидинилпроизводные пирролидина в кристаллах имеют форму **A**, а в ЯМР ¹H спектрах (в растворах) – форму **B**. Это особенно хорошо видно на примере исходного соединения **233** и конечного продукта **236** (рис. 19-21).

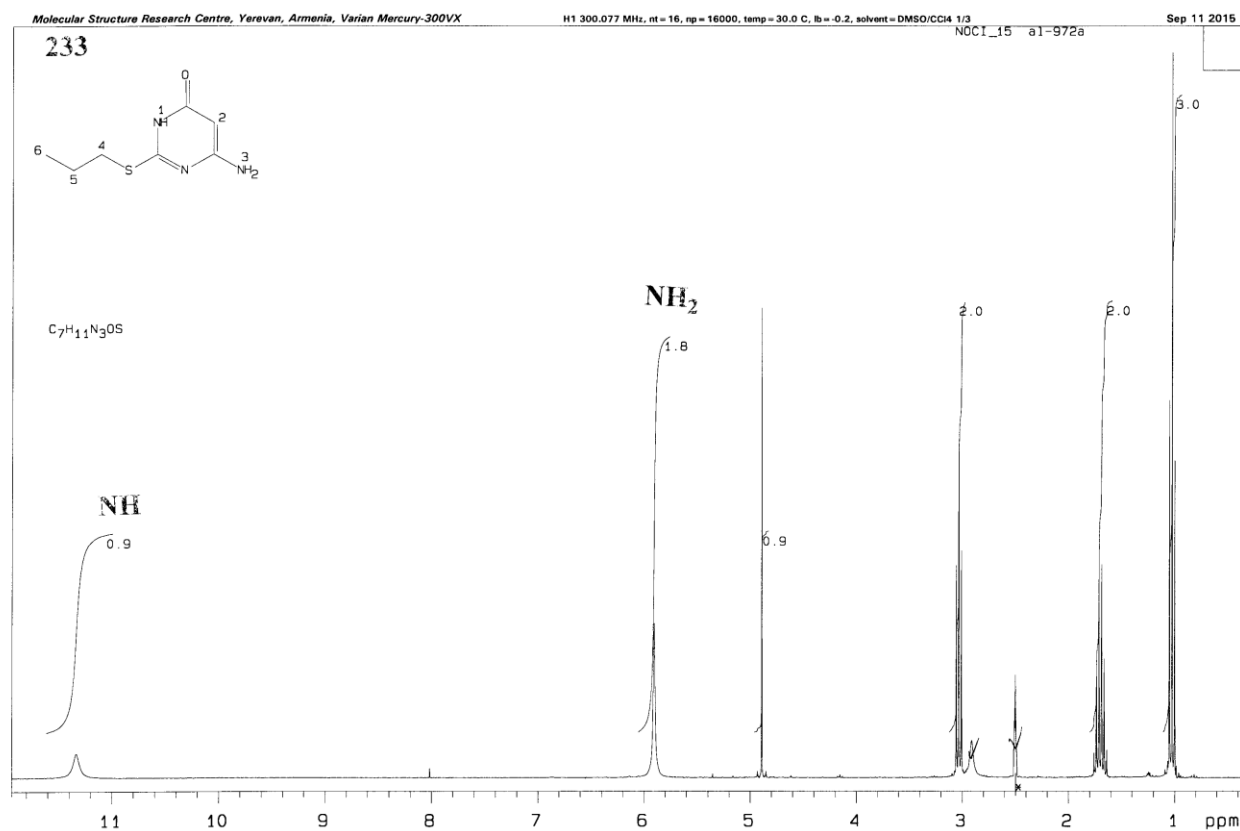


Рис. 20. Спектр ЯМР¹H исходного соединения **233**.

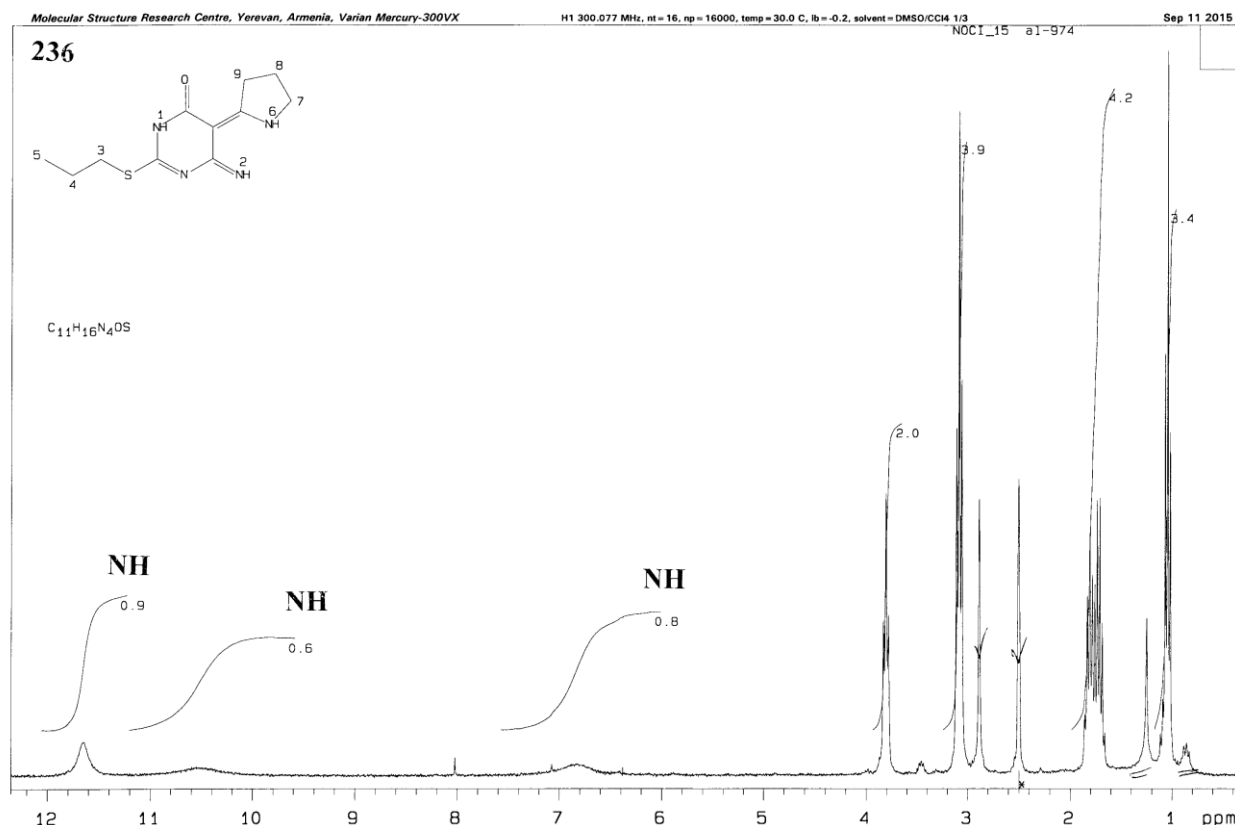


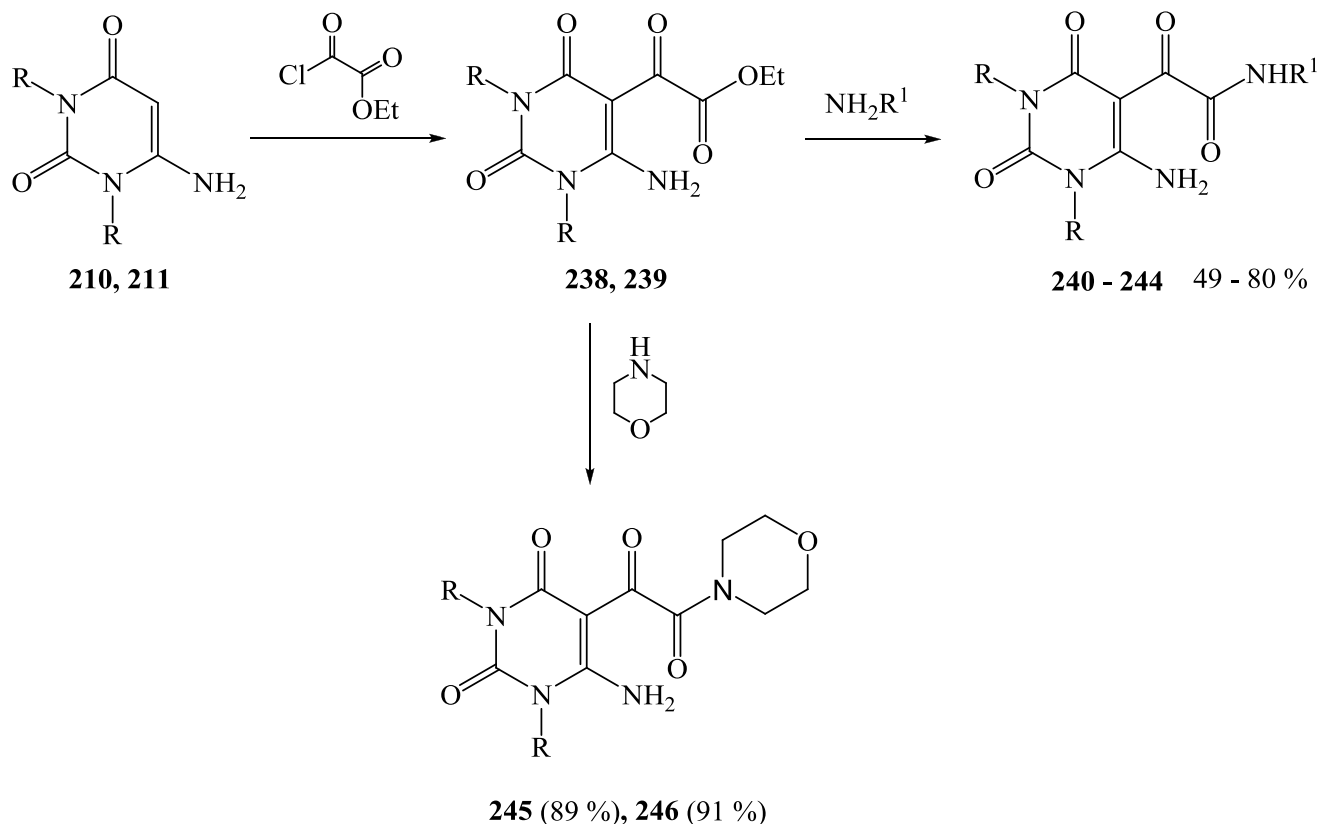
Рис. 21. Спектр ЯМР¹H конечного продукта **236**.

Далее нами осуществлен синтез 6-амино-5-пиримидинил-2-оксоацетамидов и пиримидинил-изоникотиногидразидов, с использованием 6-аминоурацила и 1,3-диметил-6-аминоурацила.

Известно, что в π -дефицитном пиримидиновом цикле реакции электрофильного замещения протекают только по положению 5 кольца, поскольку именно в этом положении дефицит электронной плотности наименьший. Вместе с тем, введение в пиримидиновое кольцо электродонорных заместителей с $+I$, и что еще более важно $+M$ эффектом, значительно повышает реакционную способность пиримидинового кольца в реакциях электрофильного замещения. В частности, производные 1,3-диметил-6-аминоурацила легко реагируют с хлорангидридами кислот по положению 5 кольца, но при этом в литературе относительно мало сведений, касающихся взаимодействия вышеназванного урацила с хлорангидридами или дихлорангидридами дикарбоновых кислот. Так, реакцией 1,3-диметил-6-аминоурацила с оксалилхлоридом в присутствии пиридина Берниером в одну стадию синтезированы 7H-пирроло[2,3-d]пиримидины [310]. Ими было показано, что 1,3-диметил-6-аминоурацилы, содержащие в 5-ом положении карбонильную группу, конформационно стабильны за счет сильной водородной связи между CO группой и одного из протонов аминогруппы в положении 6. Последнее позволило авторам осуществить синтез новых полициклических биологически активных соединений путем введения остатка коричной кислоты в 5-ое положение 1,3-диметил-6-аминоурацила [311,312].

Учитывая вышеизложенное, представлял интерес проведение реакции 6-аминоурацила **210** и 1,3-диметил-6-аминоурацила **211** с этилхлороксоацетатом с целью последующего ацилирования полученных соединений различных аминов (схема 30).

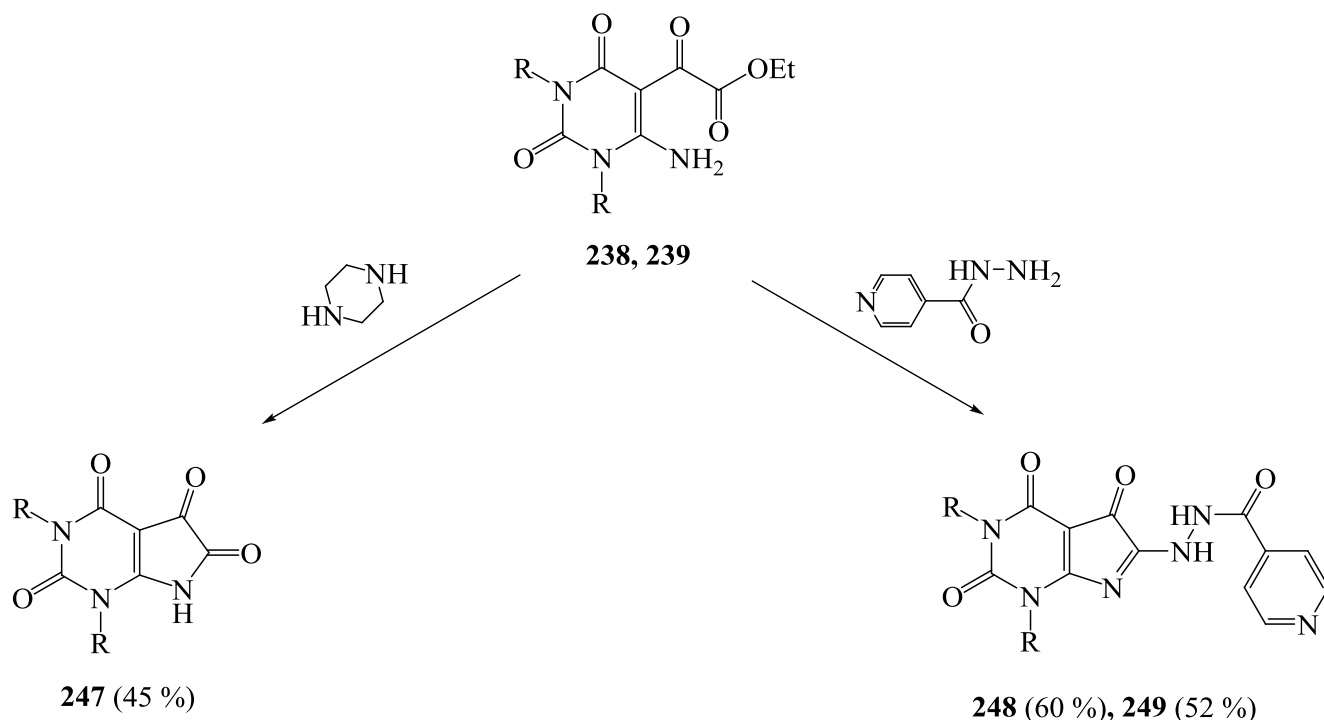
Схема 30



$\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**210,238,240**); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**241**); $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**211,239,242**); $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = 3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**243**); $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**244**); $\text{R} = \text{H}$ (**245**); $\text{R} = \text{CH}_3$ (**246**).

Взаимодействием урацилов **210,211** с этилхлороксоацетатом в ДМФА получены соответствующие этилоксоацетаты **238,239**, дальнейшее взаимодействие которых с некоторыми ароматическими аминами: 4-толуидином, 4-хлоранилином, 3,5-диметиланилином и бензиламином, а также с морфолином приводит к соответствующим пиримидинилоксоацетидам **240-244** (схема 30) [313].

Иные результаты мы получили при проведении указанной реакции с диаминами – пиперазином и изоникотиноилгидразином. В случае пиперазина, который в данном случае выступает только в роли основания, реакция протекает в направлении циклизации, образуя 1,3-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5,6-тетраон (**247**) (схема 31) [313]. Последний ранее был получен взаимодействием 1,3-диметил-6-аминоурацила с оксалилхлоридом в присутствии пиридина [310].



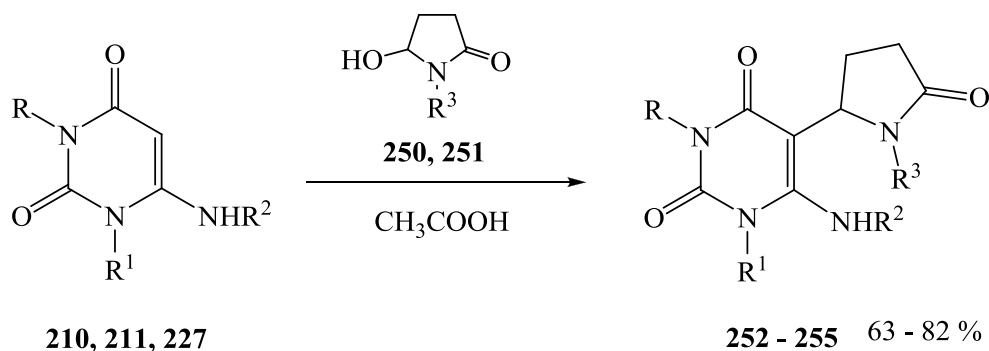
R = H (**238**, **248**), CH₃ (**239**, **247**, **249**).

С другой стороны, реакция взаимодействия изоникотиноилгидразина с этилоксиацетатами **238**, **239** сопровождается одновременно ацилированием и циклизацией с образованием N'-(2,4,5-триоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)изоникотиногидразида (**248**) и его 1,3-диметилзамещенного аналога **249** (схема 31) [313].

Другим, весьма перспективным методом синтеза производных пирролинилпиримидина представляется разработанная нами взаимодействие N-замещенных 5-гидроксипирролидин-2-онов с различными производными пириимидинов с незамещенным положением 5 кольца. Из многочисленных методов получения 5-гидроксипирролидин-2-онов, замещенных по атому азота, боргидридным восстановлением N-замещенных сукцинимидов наиболее оптимальным оказался метод рН-контролируемого восстановления [314]. Несмотря на довольно широкий допустимый температурный диапазон (-20–0 °C), рекомендуемый разными авторами, только восстановление при -30 °C позволило нам получить соединения **250** и **251** и при этом избежать раскрытия пирролидинового кольца и нежелательного образования амидоспирта.

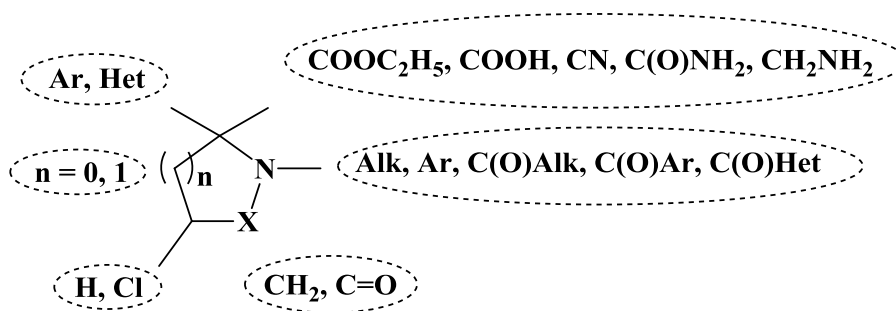
При нагревании производных пириимидина **210**, **211**, **227** с N-замещенными 5-гидроксипирролидин-2-онами **250** [315] и **251** [316] в ледяной уксусной кислоте по аналогии с описанным методом [268] были получены 5-пирролидонзамещенные пириимидин-2,4(1H,3H)-дионы **252**-**255** (схема 32) [306].

Таким образом, разработан принципиально новый метод синтеза ранее недоступных 5,6-замещенных пириимидин-2,4(1H,3H)-дионов взаимодействием производных 6-аминопириимидинов с различными 5-гидроксипирролидин-2-онами.



$R = R^1 = R^2 = H$, $R^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**210,250,252**); $R = R^1 = R^2 = H$, $R^3 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**251,253**); $R = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**211,254**); $R = H$, $R^1 = R^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = 3,5\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**227,255**).

В заключение, обобщая химическую часть исследований, отметим, что нами спланированы, разработаны и осуществлены синтезы новых аналогов и производных пирролидинов, замещенных по различным положениям кольца. Представленные на обобщающей схеме новые производные пирролидина с различными фармакофорными группами являются ценными соединениями для биологических исследований.



2.3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛ- И 2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНОВ

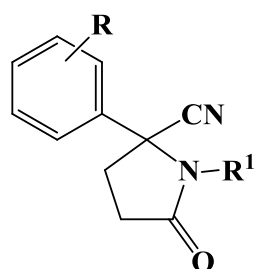
Пирролидиновый цикл является важным структурным фрагментом многих биологически активных соединений. С целью изыскания антибактериальных, противоопухолевых и противовирусных (анти-ВИЧ) препаратов среди аналогов пролина проведены биологические исследования синтезированных производных 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов, изучена взаимосвязь структура – активность и выявлены фрагменты, ответственные за проявляемую активность. Ввиду того, что синтез соединений и биологические исследования проводились параллельно, а также с учетом литературных данных, целесообразность введения в целевые молекулы тех или иных заместителей определялась в соответствии с тенденцией усиления биологической актив-

ности. Именно последним фактором объясняется различное число производных в синтезированных рядах соединений.

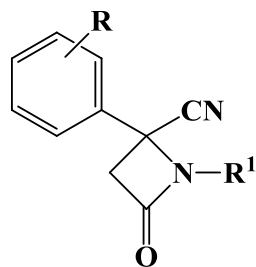
2.3.1. Антибактериальная активность синтезированных соединений

Биологические исследования антибактериальных свойств синтезированных соединений проведены в “Лаборатории химиотерапии и токсикологии” ИТОХ НТЦ ОФХ НАН РА.

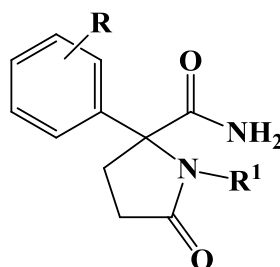
Были исследованы 1,2-диарил-5-окспирролидин-2-карбонитрилы **84-90,92-94,98-112,114-125**, производные 2-фенилпролина **10,30-36**, 2-арилпирролидин-2-карбоновые кислоты **11,22,23,24,155** и 1,2-диарил-4-оксазетидин-2-карбонитрилы **131-135,137-147**, соответствующие карбоксамидные **164-169,172,174-177** и аминотильные производные **178,180-188, 190,191,193**.



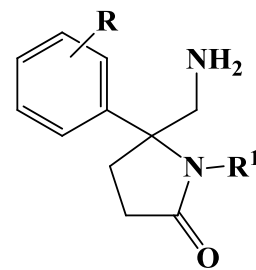
**84 - 90, 92 - 94
98 - 112, 114 - 125**



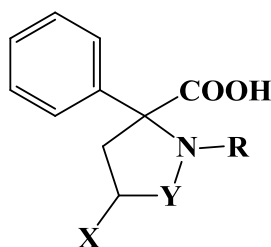
131 - 135, 137 - 147



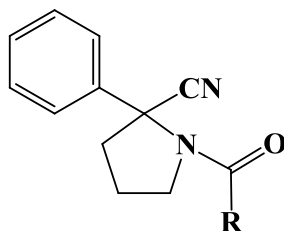
164 - 169



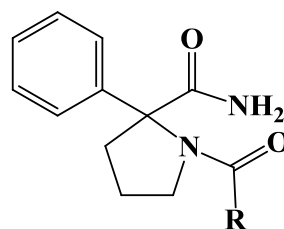
180 - 188, 190, 191



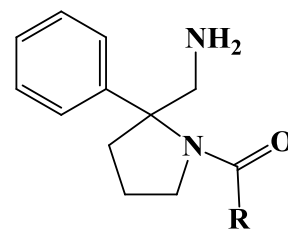
11, 22, 23, 24, 155



10, 30 - 36



172, 174 - 177



178, 193

Антибактериальные свойства соединений изучены по методу “диффузии в агаре” [317], при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использованы грамположительные стафилакокки (*Staphylococcus aureus* 209p, *Staphylococcus aureus* 1) и грам-отрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Echerichia coli* 055). Учет результатов проведен по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ. Оценка эффективности по диаметру зоны ингибирования: 10–14 мм – слабая активность, 15–18 мм – умеренная и 19 мм и выше – выраженная активность. В качестве положительного контроля использован лекарственный препарат фуразолидон [318].

Полученные в ходе исследований антибактериальной активности результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Антибактериальная активность 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов

Соед.	Диаметр зоны отсутствия роста микробов (мм)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209p	<i>Staphylococcus aureus</i> 1	<i>Shigella flexneri</i> 6858	<i>Escherichia coli</i> 055
1	2	3	4	5
10	14	10	15	0
11	17	17	19	17
22	18	18	18	0
24	17	17	17	17
26	15	11	15	13
28	10	10	13	10
29	16	15	10	10
30	0	0	15	0
31	10	13	10	0
34	12	10	0	0
36	12	10	15	0
39	17	13	12	0
40	13	10	11	10
85	0	0	12	10
86	9	0	0	10
88	9	9	10	10
90	13	0	0	0
92	13	13	0	0
93	15	0	15	0
94	0	10	10	0
96	10	10	16	0
98	10	0	10	0
101	12	13	0	0
104	10	0	0	0
105	9	9	0	12
106	0	0	0	13
114	9	10	0	0
115	10	10	15	0

1	2	3	4	5
116	9	9	0	0
117	0	12	0	0
121	9	9	0	0
122	12	0	11	0
123	10	10	10	0
127	15	15	14	11
132	10	0	10	0
133	10	0	10	0
151	13	10	10	12
155	13	13	13	15
158	15	12	14	11
164	9	0	10	13
168	10	10	0	0
169	15	10	0	0
172	13	10	11	13
177	10	15	15	0
178	14	12	13	13
180	18	17	20	20
181	15	15	17	13
182	25	25	22	20
183	20	18	16	18
184	15	0	13	0
185	25	20	21	18
186	10	9	9	9
187	14	14	14	14
188	15	15	13	0
190	15	12	15	15
191	10	12	15	0
193	11	8	14	13
207	10	0	11	0
208	11	0	10	0
215	12	12	12	12

1	2	3	4	5
217	11	10	11	10
218	15	12	13	18
219	10	11	13	13
220	13	12	15	13
221	13	10	13	11
222	18	18	18	18
228	15	10	15	10
235	13	10	12	12
236	15	10	15	15
237	19	15	18	17
240	8	8	10	10
248	10	8	0	0
249	12	10	10	10
Фуразо- лидон	25	24	24	24

Исследование антибактериальной активности 123-х синтезированных соединений показало, что практически все исследованные 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны проявляют умеренную активность. Среди них наиболее выраженной активностью обладают соединения **182, 183, 185**, подавляющие рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 20–25 мм, умеренно активны – 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны **180** и **181** (зона подавления роста 18–20 мм), и слабую активность проявили остальные 2-аминометилпроизводные **178, 184, 186–188, 190, 191, 193** (d = 10–14 мм). Таким образом, в указанном ряду, помимо решающего значения аминотетильной группы, положительное влияние на антибактериальную активность оказывает также одна незамещенная фенильная группа.

Сравнение антибактериальных активностей 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-онов **184, 186–188, 190, 191** и 1-арил-2-аминометил-2-фенилпирролидинов **178, 193** показало, что последние проявляют сравнительно низкую активность, то есть “перемещение” карбонильной группы из кольца к циклическому атому азота, несколько уменьшает активность.

2-Фенилпирролидин-2-карбоновые кислоты **11, 22, 24** также проявляют антибактериальную активность, но несколько более слабую (d = 17–19 мм), а сходная по структуре 3-пирролидин-карбоновая кислота **127** проявила активность лишь в зоне диаметром 11–15 мм.

Наконец, в ряду 2-арилпирролидинов наиболее слабую антибактериальную активность проявляют пирролидинкарбонитрилы и пирролидинкарбоксамиды ($d = 10\text{--}14$ мм), причем последние соединения проявили активность лишь в отношении грамположительных штаммов. Другие соединения – пирролопипразиндион **26**, пирролодiazепиндионы **28,29**, 4-хлорзамещенные пирролидины **151,155,158** а также 1-(2-гидроксиэтил)замещенный 2-фенилпирролидин-2-карбонитрил **39** и его ацилированные производные **40,41** оказались слабоактивными в отношении всех использованных микроорганизмов.

При замене арильного фрагмента в положении 2 кольца пирролидина на гетерильный (индол-, фурил- и пиримидинил-) антибактериальная активность сохраняется только в ряду замещенных пиримидинов. Среди последних умеренно активными являются 2,4-диметил-9,10-дигидро-2*H*-пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазин-1,3(4*H*,8*H*)-дион-6-оксид (**222**) и 6-амино-2-(бензилтио)-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)пиримидин-4(3*H*)-он (**237**), подавляющие рост всех использованных микроорганизмов в зоне $d = 15\text{--}19$ мм, а остальные соединения этой группы оказались малоактивными.

При исследовании антибактериальной активности 2-замещенных 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)пиримидин-4(3*H*)-онов **212,235–237** установлено, что замена 2-оксогруппы на 2-тиоксогруппу и алкилирование по атому серы приводит к заметному усилению активности. Так, 2-оксопроизводное **212** практически не обладает антибактериальной активностью, в то время как 2-тиоксопроизводное **235** уже проявляет слабую активность. Дальнейшее усиление активности наблюдаем у *S*-пропилпроизводного **236** и еще более – *S*-бензилпроизводного **237**. Последнее соединение проявляет выраженную антибактериальную активность на всех использованных штаммах ($d = 15\text{--}19$ мм). Замеченная нами закономерность усиления антибактериальной активности в связи с заместителем в положении 2 пиримидинового кольца укладывается в ряд: $\text{C=O} < \text{C=S} < \text{C}_3\text{H}_7\text{S} < \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}$.

Таким образом, среди исследованных соединений нами отобраны наиболее активные 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны **182,183,185**, на основе которых в ходе дальнейших разработок могут быть получены новые антибактериальные препараты.

В результате проведенных биологических исследований выявлены определенные закономерности между химической структурой и антибактериальной активностью синтезированных соединений. В частности, установлено, что в отличие от 5-членных циклических соединений (пирролидинкарбонитрилы **84–90,92–94,98–112,114–125**) 4-членные циклические производные (азетидинкарбонитрилы **131–135,137–147**) малоактивны или вовсе лишены активности. Производные 1,2-диарил-5-оксопирролидинов оказались более активными, чем 1-ароил-2-фенилпирролидины. Наличие CH_3 , *изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ заместителей в арильных фрагментах в первом и во втором положениях пирролидинового кольца также приводят к повышению активности. Среди исследованных 2-арилпирролидинов, содержащих карбоксамидные, нитрильные, карбоксильные и

аминометильные группы, наблюдалось усиление активности в следующем ряду заместителей: $C(O)NH_2 < CN < COOH < CH_2NH_2$ [192,319,320].

2.3.2. Противоопухолевая активность синтезированных соединений

Биологические исследования противоопухолевых свойств синтезированных соединений проведены в “Лаборатории химиотерапии и токсикологии” ИТОХ НТЦ ОФХ НАН РА.

Опыты по исследованию токсичности и противоопухолевой активности 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов проведены общеизвестными методами [317,321] на белых беспородных крысах (весом 90–120 г) и на белых беспородных мышах (весом 20–22 г) обоих полов. Острая токсичность была исследована на белых мышах при однократном внутрибрюшинном введении, при этом для каждого соединения определена летальная (LD_{100}) и максимально переносимая (МПД) дозы. Противоопухолевая активность изучена на мышах с перевиваемыми опухолями саркомой 37 (С-37), саркомой 180 (С-180) и асцитной карциномой Эрлиха (АКЭ). Некоторые наиболее активные соединения испытаны на крысах с саркомой 45 (С-45). Критериями терапевтического эффекта служили процент торможения роста опухоли (Т, %) для сарком 37,45,180 и увеличение средней продолжительности жизни животных (СПЖ, %) в случае АКЭ (по отношению к контролю).

Исследование противоопухолевой активности синтезированных 28-и соединений позволило выявить некоторые закономерности связи между их строением и биологическим действием. Было установлено, что в ряду синтезированных 2-арилпирролидинов, пирролидин-2-карбоновые кислоты **21,23** являются малотоксичными соединениями (LD_{100} 3000 и 4000 мг/кг, соответственно) и проявляют достоверную противоопухолевую активность в отношении сарком 45 и 37, подавляя их рост 42–49 % (табл. 2).

Таблица 2

Противоопухолевая активность 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов

Соед.	Острая токсичность, LD_{100} / МПД (мг/кг)	Торможение роста опухоли, %			СПЖ, %
		С - 180	С - 45	С - 37	АКЭ
1	2	3	4	5	6
21	3000 / 1250	-	49	46	-
23	4000 / 1750	-	46	42	-
29	2000 / 950	-	0	0	-
35	2500 / 1250	-	-	39	0
99	2500 / 1250	-	-	45	39

1	2	3	4	5	6
100	2500 / 1250	-	-	40	35
127	2500 / 1250	45.6	-	-	-
164	2500 / 1200	42.5	-	59	57
165	2200 / 1050	40	34.8	40	38
166	2500 / 1200	-	-	53	52
167	2500 / 1200	38.4	39.4	50	45
173	2200 / 1250	41	-	-	-
174	2200 / 1050	35	33.7	35	0
175	2200 / 1050	-	40	32	0
176	2200 / 1000	43.3	42.4	43	0
182	850 / 400	43.3	43.9	-	-
187	1050	-	40	-	-
190	950	-	45	-	-
202	500 / 220	33.5	41.8	43.5	-
212	250 / 110	45.5	45.5	47.8	-
214	750 / 350	39.3	32.7	21.7	-
215	2200 / 1000	-	20	31	-
217	2200 / 1000	-	41.2	37.3	-
218	2000 / 900	0	-	-	-
219	1800 / 750	48	-	-	-
220	1800 / 750	46	-	-	-
222	250 / 110	44	-	-	-
227	2500 / 1150	-	36.2	24	-

Производные 2-арилпирролидин-2-карбонитрилов и 2-арилпирролидин-2-карбоксамидов **35,99,100,164-167,173-176** обладают низкой токсичностью ($LD_{100} = 2200\text{--}2500 \text{ мг/кг}$). В этом ряду выделяются только карбоксамидные производные **164** и **166**, которые проявляют умеренную противоопухолевую активность, угнетая рост опухоли саркомы 37 на 59 и 53 % и продлевая СПЖ мышей с АКЭ на 52–57 %, а остальные соединения значительно менее активны (угнетение роста сарком 37,45,180 на 32–45 % и увеличение средней продолжительности жизни на 35–38 %).

Интересно, что 2-аминометил-1,2-диарилпирролидины **182,187,190**, обнаружившие антибактериальные свойства, способны угнетать также рост сарком 45 и 180 на 40–45 %, будучи, в то же время, относительно токсичными соединениями ($LD_{100} = 850\text{--}1050 \text{ мг/кг}$).

Производные из ряда 2-гетерилпирролидинов **202,212,214, 215,217-220,222** различались по токсичности. Отметим, что одно испытанное индолилпроизводное **202** оказалось малоактивным и токсичным. Среди производных пиримидина наиболее токсичными оказались соединения **212, 214,222** ($LD_{100} = 250\text{--}750 \text{ мг/кг}$), а токсичность остальных соединений значительно ниже ($LD_{100} = 1800\text{--}2500 \text{ мг/кг}$).

При лечении мышей с саркомой 180 противоопухолевую активность проявляют соединения **212,214,219,220,222**, угнетая рост опухоли в пределах 39–48 %, а производные **212,217** оказались активными в отношении мышей с саркомой 37 и крыс с саркомой 45 ($T = 37\text{--}48 \%$ и $41\text{--}45 \%$, соответственно). Таким образом, в ряду 2-гетерилпирролидинов можно выделить лишь соединение **217**, которое проявляет сравнительно высокую противоопухолевую активность и низкую токсичность.

В результате проведенных исследований выявлены некоторые закономерности между химической структурой и противоопухолевой активностью веществ. Нужно отметить, что производные замещенных 1-арил-2-фенилпирролидинов по токсичности и противоопухолевой активности, как и в антибактериальных исследованиях, уступают производным 1,2-диарил-5-оксопирролидина. Среди синтезированных соединений, содержащих аминотильные, нитрильные, карбоксамидные и карбоксильные группы, наблюдалось увеличение активности в следующем ряду заместителей: $CH_2NH_2 \leq CN < C(O)NH_2 < COOH$ [192,319].

2.3.3. Противовирусная (анти-ВИЧ-1) активность синтезированных соединений

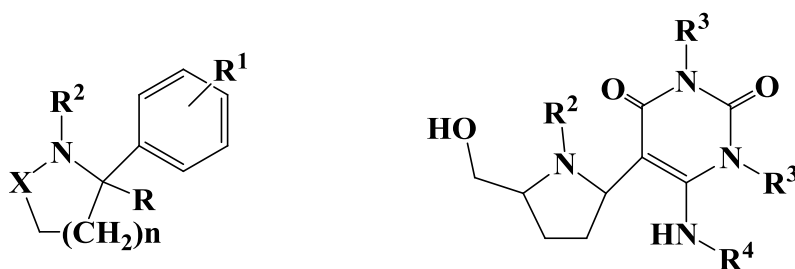
Для решения задач, связанных с рациональной разработкой новых лекарств, в частности, с селективным блокированием фермента *обратная транскриптаза* ВИЧ, в настоящее время все чаще прибегают к методам молекулярного моделирования, наиболее действенным инструментом которого является молекулярный докинг (молекулярная стыковка), позволяющий предсказать наиболее выгодную взаимную ориентацию молекул с точки зрения образования устойчивого молекулярного комплекса. Таким образом, докинг молекул позволяет предсказать энергию связывания (аффинность) небольшой молекулы лекарства (лиганда) по отношению к белку-рецептору и, тем самым, оценить эффективность лекарства на основе белка-лиганда. Докинг, частично заменяя лабораторные исследования и сокращая число синтезируемых соединений, тем не менее, не учитывает биодоступность, токсичность и другие факторы организма. Поэтому, в рамках изучения анти-ВИЧ свойств 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов на начальном этапе

работы нами широко использован метод молекулярного моделирования с применением компьютерной программы **AutoDock**, который в большинстве случаев предшествовал биологическим испытаниям *in vitro*.

С учетом уже обсужденных в литературном обзоре подходов по конструированию анти-ВИЧ препаратов, мы полагаем, что синтезированные нами 2-арил- и 2-гетерилпирролидины, включая 2-пиримидинилпирролидины, являясь как циклическими аналогами *ловирида*, так и аналогами С-азануклеозидов, могут оказать ингибирующий эффект на вирус ВИЧ.

2.3.3.1. Анти-ВИЧ исследования синтезированных соединений *in vitro*

Биологические исследования на анти-ВИЧ активность 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов были проведены доктором Р. Ф. Шинази в лабораториях “Биохимической фармакологии” Центра исследований СПИДа и Школы медицины университета Эмори (США) в рамках проекта CRDF (Civilian Research and Development Foundation, Grant No. ARB2-2701-YE-05).



$R = \text{CN}, \text{COOH}, \text{C(O)NH}_2, \text{CH}_2\text{NH}_2$; $R^1 = \text{H}, \text{Hal}, \text{OAlk}, \text{OCH}_2\text{Ar}$;
 $R^2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{C(O)Alk}, \text{C(O)Ar}$; $R^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$; $R^4 = \text{H}, \text{Ar}$;
 $X = \text{CH}_2, \text{C=O}$; $n = 0, 1$.

Общие структуры производных 2-арил и 2-гетерилпирролидинов

Анти-ВИЧ-1 тест. Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека (*Primary human peripheral blood mononuclear – PBM*) были стимулированы фитогемагглютинином А (РНА) в течение 2–3 дней перед использованием. Для проведения противовирусных исследований в качестве стандартного эталонного вируса был использован ВИЧ-1/LAI, полученный из Центра по контролю и предохранению заболеваний (Атланта, Джорджия, Centers for Disease Control and Prevention). Противовирусная 50 %-ная эффективная (EC_{50}) и 90 %-ная эффективная (EC_{90}) концентрации определены из кривой концентрация – ответная реакция, используя метод медианного эффекта [322].

Цитотоксичность соединений определены по потенциальным токсическим эффектам на незараженных РНА-стимулированных клетках PBM человека, на клетках СЕМ (*T-lymphoblastoid cell line*, Т-лимфобластоидная линия клеток, полученной из Американской коллекции типовых

культур, Rockville, MD) и Vero (African green monkey kidney, почка африканской зеленой мартышки). Ингибирующая 50 %-ная концентрация (IC_{50}) определена из кривой концентрация – ответная реакция, используя метод медианного эффекта [323].

В процессе исследования анти-ВИЧ-1 активности 64-х синтезированных соединений было установлено, что среди них двадцать соединений показали хорошую активность со значениями $EC_{50} < 20 \mu M$, что указывает на потенциал этих соединений в качестве анти-ВИЧ-1 агентов. Соединения **78,82,124,125,163** и **230** оказались наиболее активными с EC_{50} значениями 4.7, 3.1, 5.3, 2.0, 0.43 и 0.48 μM , соответственно, но они были очень токсичны во всех использованных клеточных линиях. Соединения **102,217,227** проявили хорошую активность со значениями EC_{50} 5.2, 4.5 и 4.7 μM , соответственно, без выраженной цитотоксичности против всех клеточных линий. Однако, вышеупомянутые соединения по активности уступали препарату AZT, который был использован в качестве положительного контроля. Среди исследованных соединений двадцать пять оказались нетоксичными во всех испытываемых клеточных системах и неактивными в отношении ВИЧ-1 (табл. 3) [228,319,324,325].

Таблица 3

Анти-ВИЧ-1 и цитотоксичная активности 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов

Соед.	Анти-ВИЧ-1 активность на PBM клетках (μM)		Цитотоксичность (IC_{50} , μM)		
	EC_{50}	EC_{90}	PBM	CEM	VERO
1	2	3	4	5	6
26	> 100	> 100	4.2	> 100	> 100
28	20.7	99.7	< 1.0	> 100	> 100
29	> 100	> 100	9.3	18.0	> 100
39	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
40	> 100	> 100	> 100	33.1	58.6
71	14.4	50.1	15.6	3.8	23.7
78	4.7	> 100	23.5	20.1	69.6
82	3.1	22.4	15.0	11.7	39.7
83	9.6	30.0	14.0	16.8	80.9
95	24.5	> 100	≥ 100	48.1	> 100
96	72.2	> 100	59.0	20.3	> 100
102	5.2	29.8	95.8	> 100	> 100
106	37.3	> 100	> 100	17.0	> 100
108	22.4	71.3	73.9	19.4	> 100

1	2	3	4	5	6
113	17.3	> 100	22.8	16.1	77.9
117	9.8	30.7	5.9	7.0	3.0
120	16.7	> 100	> 100	30.3	53.9
124	5.3	24.4	9.7	6.6	21.8
125	2.0	51.9	14.1	16.6	52.9
143	> 100	> 100	> 100	29.4	6.2
146	8.9	> 100	> 100	70.1	38.3
151	14.4	51.7	8.4	31.2	50.0
154	> 100	> 100	9.4	> 100	46.5
158	> 100	> 100	7.4	66.5	> 100
163	0.43	3.1	6.1	5.8	68.7
169	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
171	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
174	50.3	> 100	> 100	> 100	> 100
175	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
176	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
181	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
182	32.6	> 100	54.1	53.6	> 100
183	> 100	> 100	> 100	≥ 100	> 100
185	> 100	> 100	48.3	32.9	> 100
187	11.5	> 100	45.2	47.9	> 100
189	33.4	> 100	15.7	23.6	13.1
190	10.8	41.5	15.9	33.7	12.3
193	> 100	> 100	> 100	96.1	> 100
196	> 100	> 100	88.8	> 100	71.4
200	54.1	> 100	64.3	77.2	> 100
201	10.3	27.2	27.0	41.6	45.6
202	27.8	69.4	> 100	50.0	37.9
203	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
212	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
213	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
214	57.0	> 100	49.1	> 100	> 100

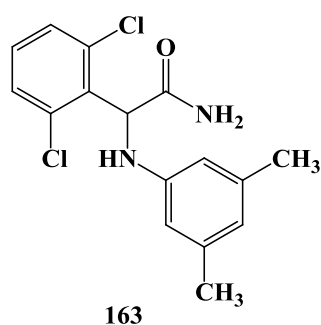
1	2	3	4	5	6
215	32.4	> 100	> 100	> 100	> 100
216	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
217	4.5	> 100	11.4	> 100	> 100
226	73.8	> 100	> 100	> 100	75.6
227	4.7	13.9	> 100	50.0	32.8
228	60.1	> 100	> 100	> 100	> 100
229	8.9	45.6	15.5	27.8	35.3
230	0.48	2.8	20.4	18.5	8.0
231	45.4	> 100	65.2	> 100	7.9
240	> 100	> 100	> 100	96.1	45.9
241	> 100	> 100	< 1.0	> 100	> 100
242	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
243	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
244	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
245	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
246	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
248	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
249	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
AZT	0.0018	0.015	> 100	14.3	50.6

Проведенные исследования позволили выявить некоторые закономерности связи между строением и биологическим действием. В ряду 2-арилпирролидинов соединения **71,78,82, 83,163**, структуры которых близки к структуре *ловирида*, оказались высокоактивными. При сравнении активности соединений, содержащих 2-арильные заместители – соединения **71,78,82,83,102,113, 117,120,124,125,146,187,190** с бензилоксифенил- и изопропокси- группами были более сильными. Соединения **71,78,82,83,113,120,124,125,146,163,187,190**, в которых 1-арильный фрагмент содержит метильную группу в 4-ом или 3,5-ом положениях, также показали высокую активность.

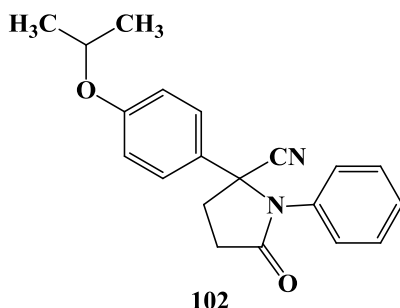
В ряду соединений, содержащих карбоксамидные, аминотетильные и нитрильные группы, наблюдаются увеличение активности в следующем ряду заместителей: $C(O)NH_2 < CH_2NH_2 < CN$.

Разница анти-ВИЧ активности между соединениями, содержащими 5-и 4-х членные циклы (пирролидиновые и азетиридиновые), не была статистически значимой. Производные диазепинов **26,28,29**, 4-хлорзамещенных 2-арилпирролидинов **151,154,158** и 1-ароил-2-фенилпирролидинов

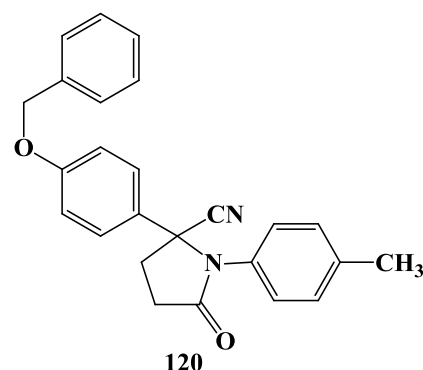
174-176,193 по токсичности и анти-ВИЧ активности уступают вышеупомянутым производным 1,2-диарил-5-окспирролидинов. Ниже приведены структурные формулы наиболее активных 2-арилпирролидинов, включая близкий аналог *ловирида*.



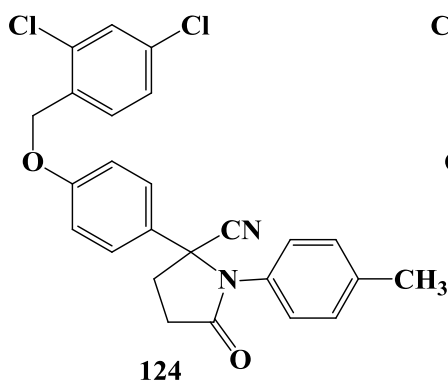
$EC_{50} = 0.43 \mu M$



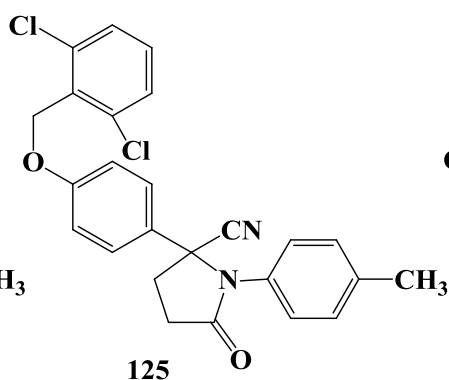
$EC_{50} = 5.2 \mu M$



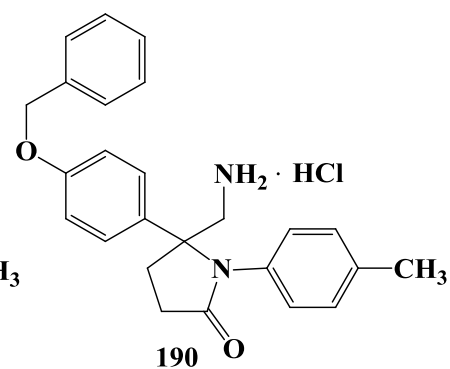
$EC_{50} = 16.7 \mu M$



$EC_{50} = 5.3 \mu M$

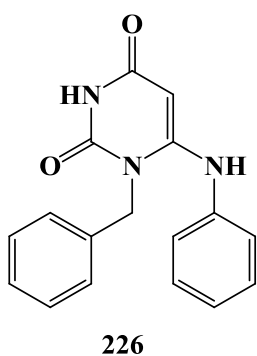


$EC_{50} = 2.0 \mu M$

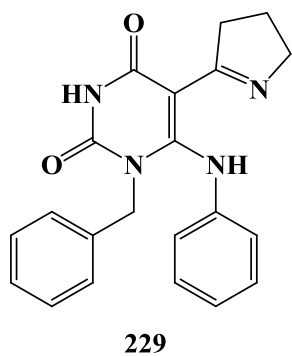


$EC_{50} = 10.8 \mu M$

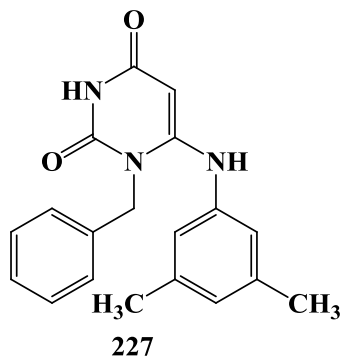
В ряду 2-индолил- и 2-пиримидинилпирролидинов наилучшие результаты продемонстрировали пиримидинилпроизводные **227,229,230**, в структурах которых огромную роль в проявлении анти-ВИЧ активности играют наличие бензильного фрагмента в 1-ом, анилинового фрагмента в 6-ом и пирролидинового фрагмента в 5-ом положениях пиримидинового кольца [326]; последняя упомянутая модификация приводит к резкому усилению биологической активности соединений, как показано ниже.



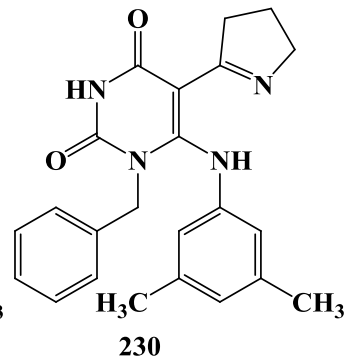
$EC_{50} = 73.8 \mu M$



$EC_{50} = 8.9 \mu M$



$EC_{50} = 4.7 \mu M$



$EC_{50} = 0.48 \mu M$

2.3.3.2. Исследования синтезированных соединений методом докинга

В рамках изучения анти-ВИЧ свойств 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов нами использован метод молекулярного моделирования (компьютерной программой **AutoDock**, версия 3.0.5), с помощью которого проведены теоретические расчеты энергии связывания синтезированных соединений с ферментом *обратная транскриптаза* вируса ВИЧ-1 и полученные данные сравнивались с биологическими результатами анти-ВИЧ исследований *in vitro* (табл. 4).

Таблица 4

Анти-ВИЧ-1 активность и энергия связывания 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов с ферментом обратной транскриптазы

Соед.	Анти-ВИЧ-1 активность на РВМ клетках (μM)	Энергия связывания (ккал/моль)	Соед.	Анти-ВИЧ-1 активность на РВМ клетках (μM)	Энергия связывания (ккал/моль)
1	2	3	4	5	6
26	> 100	- 7.63	143	> 100	- 12.41
28	20.7	- 8.11	146	8.9	- 9.70
29	> 100	- 9.91	151	14.4	- 8.97
39	> 100	- 7.32	154	> 100	- 10.96
40	> 100	- 11.34	158	> 100	- 11.00
71	14.4	- 11.30	163	0.43	- 10.65
78	4.7	- 10.92	169	> 100	- 10.27
82	3.1	- 11.75	171	> 100	- 6.40
83	9.6	- 11.17	174	50.3	- 10.38
95	24.5	- 5.34	175	> 100	- 7.35
96	72.2	- 7.15	176	> 100	- 11.07
102	5.2	- 9.71	181	> 100	- 10.18
106	37.3	- 8.92	182	32.6	- 9.98
108	22.4	- 9.43	183	> 100	- 6.89
113	17.3	- 11.09	185	> 100	- 9.34
117	9.8	- 11.38	187	11.5	- 10.83
120	16.7	- 10.81	189	33.4	- 11.20
124	5.3	- 9.62	190	10.8	- 9.72
125	2.0	- 9.52	193	> 100	- 10.85

1	2	3	4	5	6
196	> 100	- 11.38	228	60.1	- 12.95
200	54.1	- 9.24	229	8.9	- 13.04
201	10.3	- 12.63	230	0.48	- 12.05
202	27.8	- 11.79	231	45.4	- 13.53
203	> 100	- 8.22	240	> 100	- 10.64
212	> 100	- 7.66	241	> 100	- 10.63
213	> 100	- 9.28	242	> 100	- 11.43
214	57.0	- 8.80	243	> 100	- 9.41
215	32.4	- 9.43	244	> 100	- 11.19
216	> 100	- 9.01	245	> 100	- 10.01
217	4.5	- 10.04	246	> 100	- 10.68
226	73.8	- 11.00	248	> 100	- 9.95
227	4.7	- 11.60	249	> 100	- 10.49

Из полученных данных следует, что для большинства производных 2-арил- и 2-гетерил-пирролидинов наблюдается прямая корреляция между низкими значениями энергии связывания в докинг исследованиях, прогнозируемой анти-ВИЧ активностью *in silico* и биологическими результатами анти-ВИЧ исследований *in vitro*. Как и ожидалось, прогнозируемая и фактически определенная биологическая активности прямо связаны с наибольшим уменьшением энергии связывания. Вместе с тем, для некоторых исследованных соединений мы не наблюдали корреляции между уменьшением энергии и анти-ВИЧ активностью. Так, соединения **40,143,154,158, 171,176,193,196,242,244** с низкими значениями энергии связывания проявляли слабую анти-ВИЧ активность, в то время как соединения **151, 217**, обладая сравнительно большей энергией связывания – высокую активность, что наглядно представлено на рисунке 22.

Как уже было отмечено, молекула NNRTI должна наилучшим образом соответствовать пространственному рельефу и природе химических групп активного центра фермента *обратная транскриптаза*. Согласно результатам молекулярного докинга синтезированных соединений **102,120,163,217,230** (наиболее активных в тестах *in vitro*) с NNRTI сайтом, указанные соединения связываются со значениями энергии -9.71 – -12.05 ккал/моль и взаимодействуют с одними и теми же аминокислотными остатками Pro 95, Leu 100, Lys 101, Lys 103, Val 106, Val 179, Tyr 181, Tyr 188, Phe 227, Trp 229, Leu 234, Pro 236, Tyr 318 субъединицы р66 (рис. 23-27).

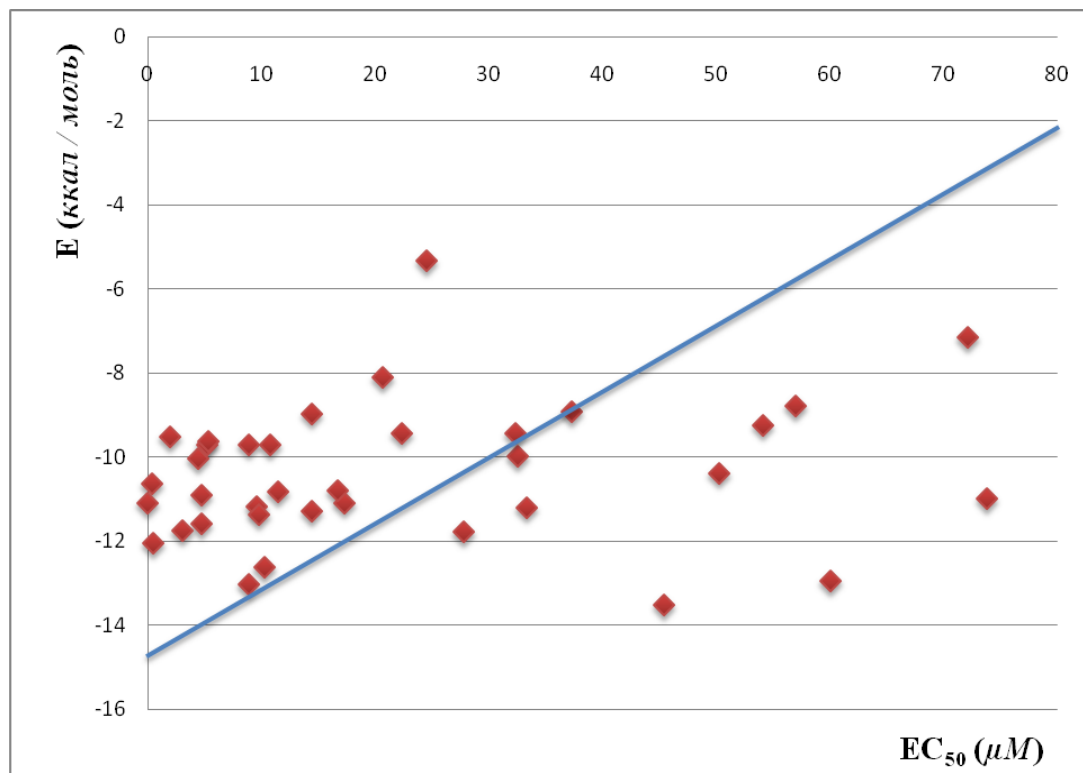


Рис. 22. Диаграмма зависимости EC_{50} (μM) эффективной концентрации анти-ВИЧ активности соединений с энергией связывания E (ккал/моль) с ферментом *обратная транскриптаза* (данные для соединений с эффективной концентрацией $EC_{50} < 100 \mu M$).

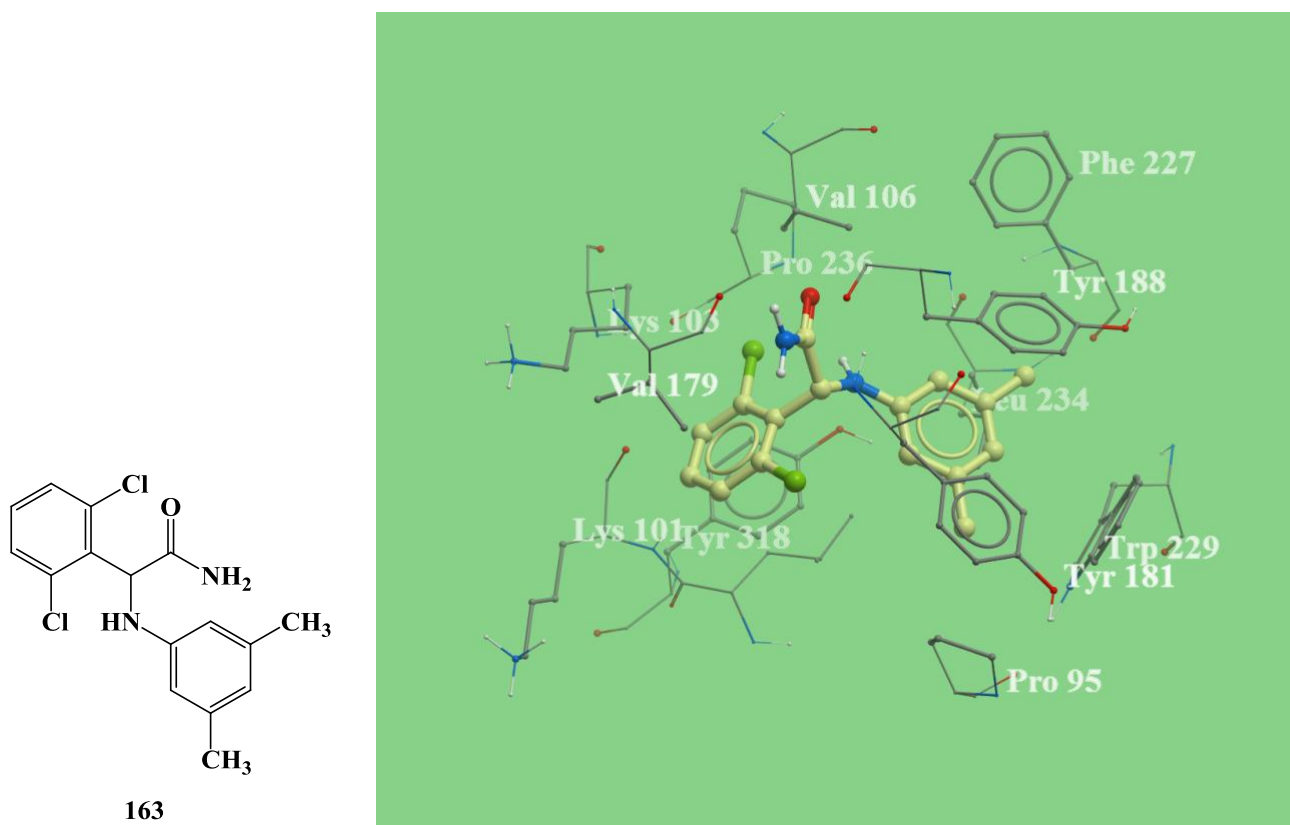


Рис. 23. Молекула соединения **163** в активном центре фермента *обратная транскриптаза*.

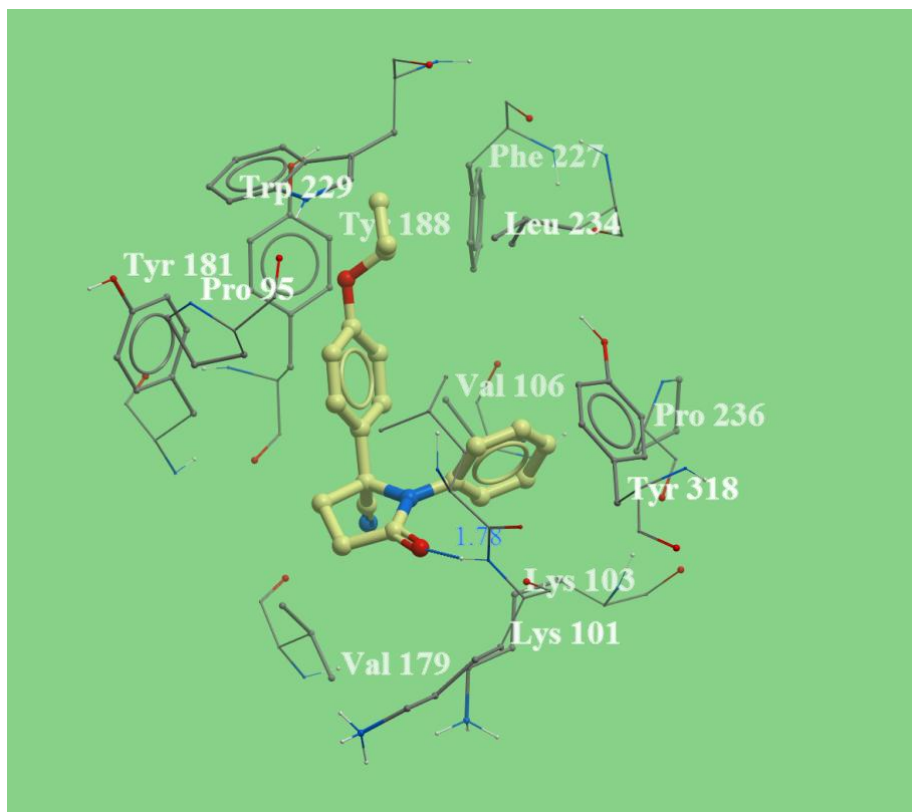
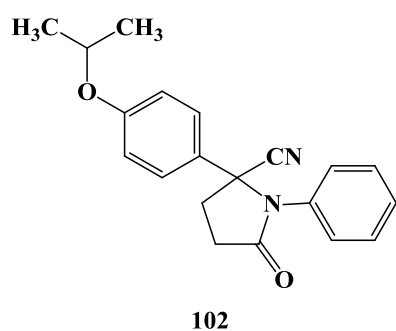


Рис. 24. Молекула соединения **102** в активном центре фермента *обратная транскриптаза*.

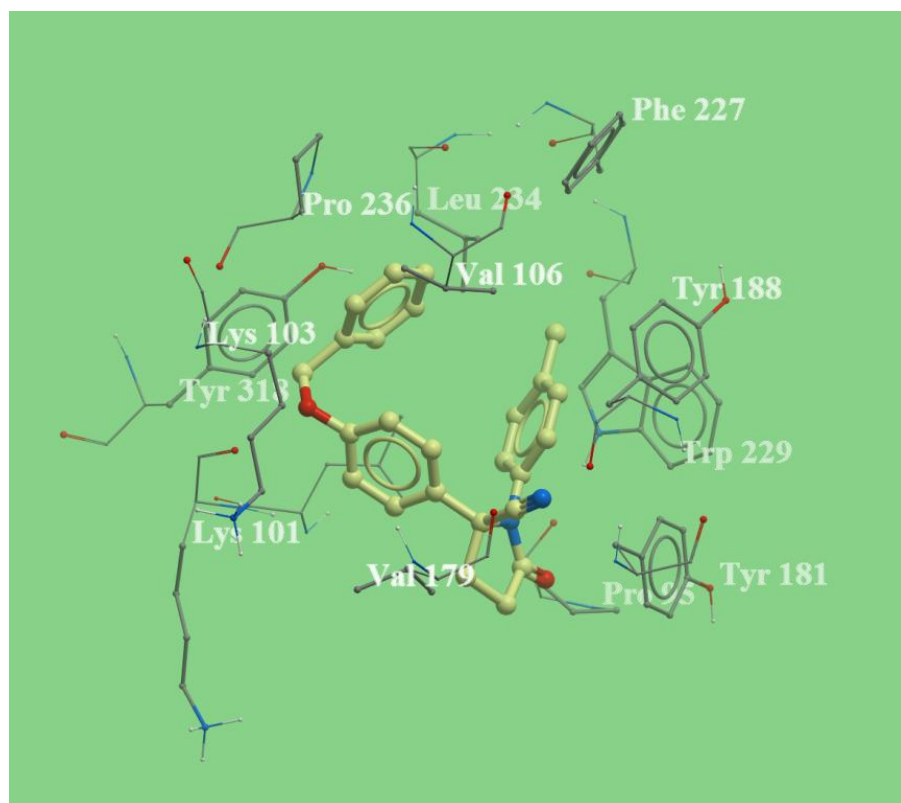
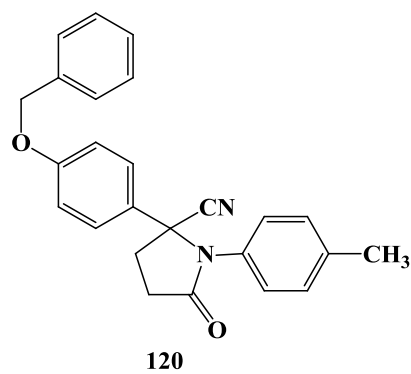


Рис. 25. Молекула соединения **120** в активном центре фермента *обратная транскриптаза*.

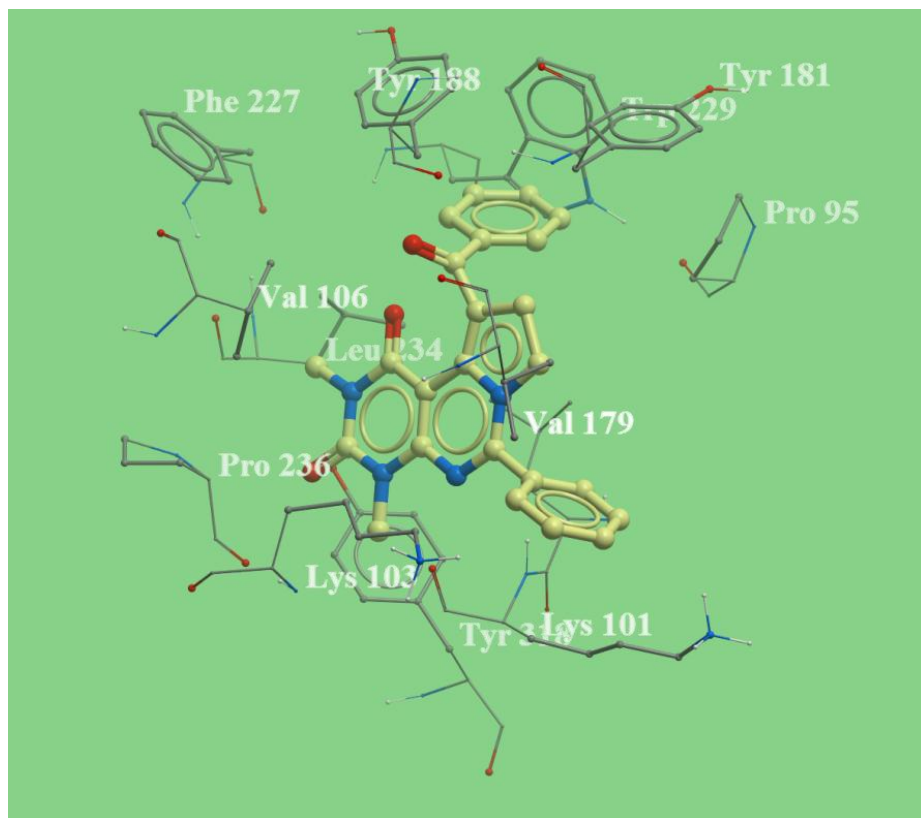
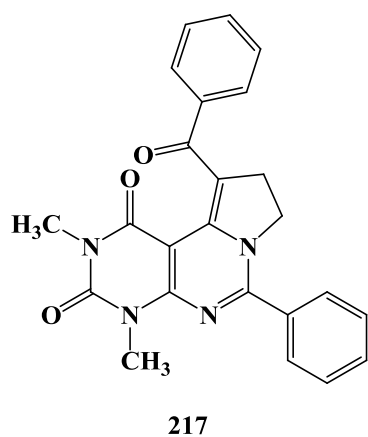


Рис. 26. Молекула соединения 217 в активном центре фермента обратная транскриптаза.

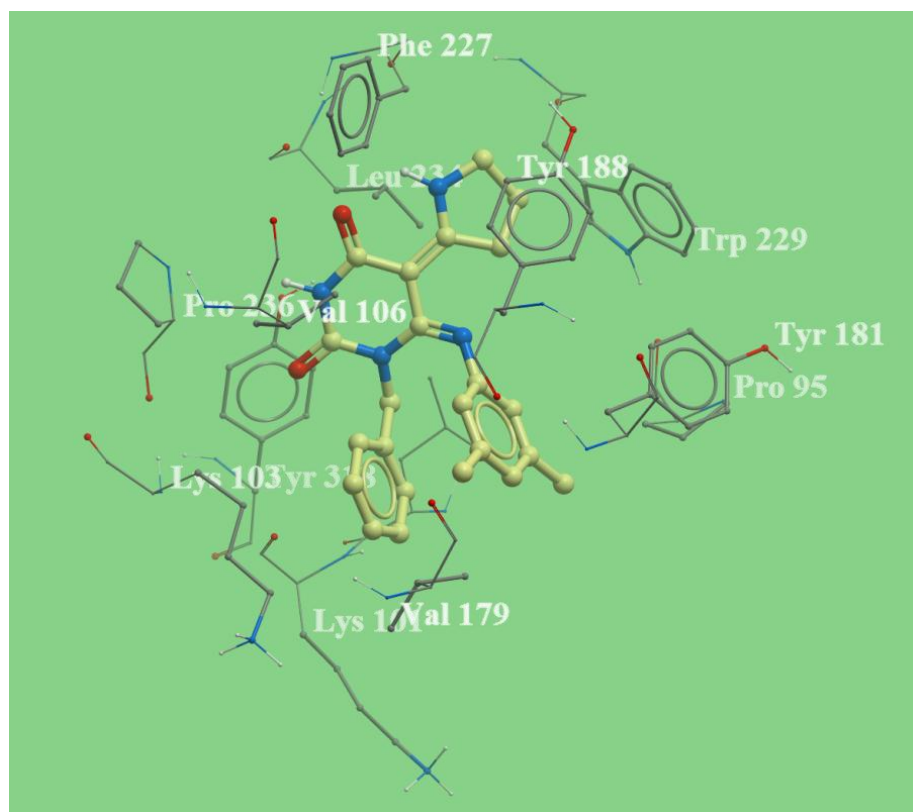
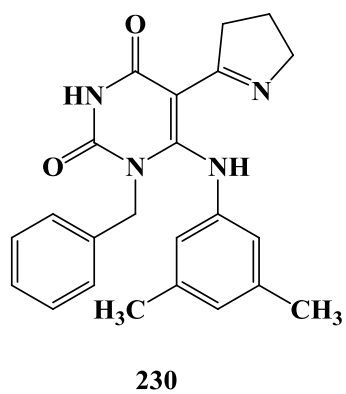
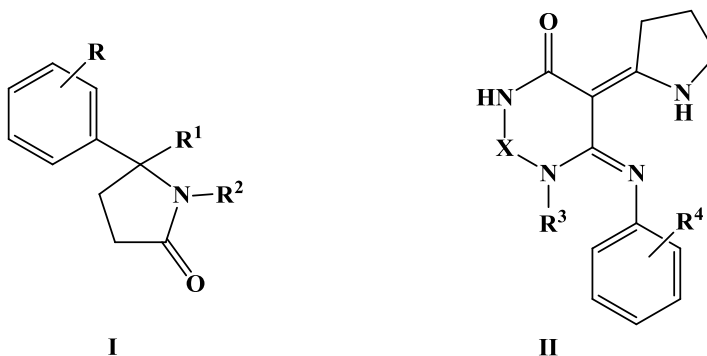


Рис. 27. Молекула соединения 230 в активном центре фермента обратная транскриптаза.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что метод молекулярного моделирования действительно является достаточно полезным и надежным инструментом в работах по конструированию и отбору из большого числа кандидатов в ингибиторы наиболее перспективных соединений, что позволяет избежать малопродуктивного случайного скрининга.

Таким образом, результаты изучения противовирусных свойств синтезированных 2-арил(гетерил)пирролидинов, относящихся к классам NNRTI- и NARTI-ингибиторов, показали, что они обладают выраженной анти-ВИЧ активностью, что было установлено впервые. В результате биологического скрининга, для дальнейших более углубленных исследований отобраны несколько соединений – 2-(4-изопропоксифенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбонитрил (**102**), 10-бензоил-2,4-диметил-6-(фенил)-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3-дион (**217**) и 1-бензил-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-6-(3,5-диметилфениламино)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**230**), которые являются достаточно перспективными для разработки на их основе новых, селективных и малотоксичных анти-ВИЧ препаратов.

Обобщая полученные результаты биологических (антибактериальных, противоопухолевых, анти-ВИЧ) исследований синтезированных 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов с общими структурами **I** и **II** можно констатировать:



- в ряду производных пирролидинов с общей структурой **I** высокой антибактериальной активностью обладают соединения с $R^1 = \text{CH}_2\text{NH}_2$. Наличие $R = \text{CH}_3\text{O}$, *изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ и $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ заместителей в пирролидинах также приводят к повышению антибактериальной активности;
- по результатам противоопухолевых исследований выяснилось, что пирролидин-2-карбоновые кислоты ($R^1 = \text{COOH}$) и пирролидин-2-карбоксамиды ($R^1 = \text{C(O)NH}_2$) являются практически нетоксичными соединениями и проявляют умеренную противоопухолевую активность;
- анти-ВИЧ исследования показали, что соединения с $R = \text{изо-C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ и $R^1 = \text{CN}$ группами проявляют высокую активность. Наличие $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ заместителей также способствует увеличению анти-ВИЧ активности;
- производные пиримидинилпирролидинов с общей структурой **II** оказались токсичными соединениями и проявляют слабую антибактериальную и противоопухолевую активности. В

ряду этих соединений наилучшие результаты анти-ВИЧ активности продемонстрировали производные, структуры которых содержали бензильные $R^3 = CH_2C_6H_5$ и анилиновые $R^4 = H, 3,5-(CH_3)_2$ фрагменты.

Таким образом, нами разработаны новые методы синтеза 2-арил(гетерил)пирролидинов, позволяющие вводить в молекулу широкий набор различных заместителей и нарабатывать библиотеки замещенных пирролидинов для последующих исследований. В результате проведенных исследований разработаны новые методы получения, а также осуществлен синтез ряда биологически активных соединений с различной активностью и установлена взаимосвязь структура – активность, что создает надежные предпосылки для дальнейших работ в области изыскания новых эффективных лекарственных препаратов на основе гетероциклических соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в тонком слое. Масс-спектры получены на приборе “MX-1320” с прямым вводом образца в область ионизации при ионизирующем напряжении 50 эВ и температуре напуска на 15–20 °С ниже температуры плавления образца. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов веществ в CD_3OD , CCl_4 , CDCl_3 , ацетон- d_6 , ДМСО- d_6 , ДМСО- d_6/CCl_4 – 1:3 и D_2O сняты при 303 К на приборе “Varian Mercury-300VX” с частотой 300.077 и 75.462 МГц, соответственно. Химические сдвиги приведены относительно ТМС в качестве внутреннего стандарта (δ шкала). При отнесении сигналов использованы методы двойного резонанса, DEPT и HMQC. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254”, проявка – парами йода.

Общая методика получения 2-(3-гидроксипропиламино)производных этилового эфира 2-фенилуксусной кислоты и 2-фенилацетонитрила (3,4). К смеси 0.01 *моль* этилового эфира 2-бром-2-фенилуксусной кислоты или 2-бром-2-фенилацетонитрила, 2.8 *г* (0.02 *моль*) сухого K_2CO_3 в 20 *мл* хлороформа при 40–45 °С добавляют 0.75 *г* (0.01 *моль*) 1-амино-3-гидроксипропана и продолжают перемешивание при той же температуре 2 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат промывают водой, сушат над Na_2SO_4 . Отгоняют хлороформ, получают соединения 3,4 в виде вязкой жидкости, которые переводят в соответствующие оксалаты.

Оксалат этилового эфира 2-(3-гидроксипропиламино)-2-фенилуксусной кислоты (3). Выход 90 %, т.пл. 129–130 °С, R_f 0.60 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.70–1.90 (2H, м, CH_2); 2.76–3.02 (2H, м, CH_2N); 3.65 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2O); 4.18 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 5.02 (1H, с, CH); 4.90–5.18 (4H, м, OH, NH, $(\text{COOH})_2$); 7.42 (5H, с, C_6H_5). Найдено, %: С 54.93; Н 6.90; N 4.04. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot (\text{COOH})_2$. Вычислено, %: С 55.04; Н 6.47; N 4.28.

Оксалат 2-(3-гидроксипропиламино)-2-фенилацетонитрила (4). Выход 89 %, т.пл. 125–126 °С, R_f 0.60 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д., Гц): 1.60–1.70 (2H, м, CH_2); 2.68–2.80 (2H, м, CH_2N); 3.48 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2O); 4.90 (1H, с, CH); 7.26–7.40 (5H, м, C_6H_5); 7.44–7.98 (4H, ш.с, OH, NH, $(\text{COOH})_2$). Найдено, %: С 55.91; Н 6.04; N 9.80. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot (\text{COOH})_2$. Вычислено, %: С 55.71; Н 5.75; N 9.99.

Общая методика получения 2-(3-хлорпропиламино)производных этилового эфира 2-фенилуксусной кислоты и 2-фенилацетонитрила (5,6). К смеси 1.33 *г* (0.012 *моль*) SOCl_2 и 10 *мл* хлороформа, поддерживая температуру 50 °С, прибавляют 0.01 *моль* соответствующего соединения 3 или 4 в 20 *мл* хлороформа. Реакционную массу перемешивают при той же температуре 3 ч. Затем хлороформ отгоняют, образовавшиеся кристаллы продуктов 5,6 промывают эфиром и перекристаллизовывают из этанола.

Гидрохлорид этилового эфира 2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилуксусной кислоты (5). Выход 89 %, т.пл. 213 °С (с разл.), R_f 0.50 (пропанол–вода, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д., Гц): 1.18 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.65–1.90 (2H, м, CH_2); 2.87–3.03 (2H, м, CH_2N); 3.60 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2Cl); 4.22 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 4.97 (1H, с, CH); 7.45 (5H, с, C_6H_5); 7.34–7.58 (2H, ш.с, NH, HCl). Найдено, %: С 53.13; Н 6.32; N 4.89. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 53.44; Н 6.55; N 4.79.

Гидрохлорид 2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетонитрила (6). Выход 89 %, т.пл. 140–141 °С (с разл.), R_f 0.54 (пропанол–вода, 4:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., Гц): 2.21–2.32 (2H, м, CH_2); 2.97–3.16 (2H, м, CH_2N); 3.70 (2H, т, $J = 6.4$, CH_2Cl); 6.03 (1H, с, CH); 7.47–7.52 (3H, м) и 7.79–7.85 (2H, м, C_6H_5); 10.48 (2H, м, NH и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.3 (CH_2); 41.5 (CH_2); 43.0 (CH_2); 50.0 (CH); 114.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 128.5 ($\text{C}-\text{Ph}$); 128.6 ($\text{CH}-\text{Ph}$); 129.4 ($\text{CH}-\text{Ph}$); 130.0 (CH). Найдено, %: С 54.00; Н 5.70; N 11.65. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 53.89; Н 5.76; N 11.43.

Общая методика получения 2-(N-(3-хлорпропил)ацетамидо)производных этилового эфира 2-фенилуксусной кислоты и 2-фенилацетонитрила (7,8). Смесь 0.01 моль гидрохлорида **5** или **6**, 2.44 г (0.03 моль) ацетата натрия и 3.06 г (0.03 моль) уксусного ангидрида выдерживают на кипящей водяной бане 4 ч. После охлаждения реакционную массу растворяют в 50 мл хлороформа, раствор промывают 5 %-ным раствором Na_2CO_3 , водой и сушат над Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют, получают соединение **7** в виде вязкой жидкости, а соединение **8** перекристаллизовывают из гексана.

Этиловый эфир 2-(N-(3-хлорпропил)ацетамидо)-2-фенилуксусной кислоты (7). Выход 94 %, R_f 0.32 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.40–1.80 (2H, м, CH_2); 2.00 (3H, с, CH_3CO); 3.00–3.40 (4H, м, CH_2N и CH_2Cl); 4.00 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.80 (1H, с, CH); 7.20 (5H, с, C_6H_5). Найдено, %: С 60.32; Н 6.58; N 4.81. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$. Вычислено, %: С 60.50; Н 6.77; N 4.70.

N-(3-Хлорпропил)-N-(циан(фенил)метил)ацетамид (8). Выход 80 %, т.пл. 62–63 °С, R_f 0.55 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 1.40–2.10 (2H, м, CH_2); 2.15 (3H, с, CH_3CO); 3.10–3.60 (4H, м, CH_2N и CH_2Cl); 6.90 (1H, с, CH); 7.40 (5H, с, C_6H_5). Найдено, %: С 62.50; Н 5.84; N 11.06. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OCl}$. Вычислено, %: С 62.28; Н 6.03; N 11.17.

Общая методика получения 1-ацетилпроизводных этилового эфира 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты и 2-фенилпирролидин-2-карбонитрила (9,10). Смесь 0.01 моль соответствующего соединения **7** или **8**, 4.1 г (0.03 моль) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (0.0005 моль) хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБА) в 20 мл ацетонитрила перемешивают при 40–45 °С 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают

вают водой и сушат над Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют, получают соединение **9** в виде некристаллизирующейся вязкой массы и соединение **10**, которое перекристаллизовывают из этанола.

Этиловый эфир 1-ацетил-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (9). Выход 96 %, R_f 0.40 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.60–2.60 (4H, м, CH_2CH_2); 2.00 (3H, с, CH_3CO); 3.40–3.80 (2H, м, CH_2N); 4.05 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 7.18 (5H, с, C_6H_5). Найдено, %: С 69.12; Н 7.58; N 5.50. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 68.94; Н 7.33; N 5.36.

1-Ацетил-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (10). Выход 90 %, т.пл. 120–121 °С, R_f 0.50 (ацетон–гексан, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1491 (аром.), 1655 ($\text{C}=\text{O}$), 2242 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.70–2.80 (4H, м, CH_2CH_2); 2.00 (3H, с, CH_3CO); 3.65 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2N); 7.30 (5H, с, C_6H_5). Найдено, %: С 73.10; Н 6.54; N 13.18. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 72.87; Н 6.59; N 13.07.

Получение 1-ацетил-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (11). Смесь 2.61 г (0.01 моль) **8**, 0.4 г (0.01 моль) NaOH в 20 мл метанола кипятят 4 ч, метанол отгоняют, остаток растворяют в 20 мл воды, промывают эфиром, подкисляют 0.1 N раствором HCl , выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола. Выход 80 %, т.пл. 156–157 °С, R_f 0.60 (ацетон–гексан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.20 (3H, с, CH_3CO); 1.80–3.20 (4H, м, CH_2CH_2); 4.05 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2N); 7.28 (5H, с, C_6H_5); 10.50 (1H, с, COOH). Найдено, %: С 67.13; Н 6.64; N 6.17. m/z 233 [M^+]. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 66.94; Н 6.48; N 6.00.

Получение гидрохлорида 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (12). Смесь 2.61 г (0.01 моль) **8** и 50 мл 5 %-ного раствора HCl кипятят до получения прозрачного раствора. К горячему раствору прибавляют 0.5 г активированного угля, реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Сухой остаток промывают эфиром, перекристаллизовывают из абс. этанола и сушат в эксикаторе над P_2O_5 . Выход 90 %, т.пл. 265–267 °С (с разл.), R_f 0.45 (пропанол–вода, 4:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.93–2.22 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.40–2.51 (1H, м) и 2.86 (1H, ддд, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 7.5$, $J_3 = 3.0$, CCH_2); 3.33–3.51 (2H, м, NCH_2); 7.19 (1H, ш.с, NH); 7.36–7.47 (3H, м) и 7.56–7.61 (2H, м, C_6H_5); 10.50 (2H, ш.с, COOH и HCl). Найдено, %: С 58.42; Н 6.05; N 6.35. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$. m/z 191 [M^+]. Вычислено, %: С 58.03; Н 6.20; N 6.15.

2-Замещенные производные этилового эфира 2-фенилуксусной кислоты 13–16 получают аналогично общей методике синтеза соединений **3,4** из смеси 2.43 г (0.01 моль) этилового эфира 2-бром-2-фенилуксусной кислоты, 1.38 г (0.01 моль) сухого K_2CO_3 и 0.01 моль метиламина, анилина, бензиламина или этилового эфира β -аланина в 20 мл хлороформа.

Этиловый эфир 2-(метиламино)-2-фенилуксусной кислоты (13). Вязкая, некристаллизуемая жидкость, выход 52 %, R_f 0.50 (ацетон–гексан, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$):

1.20 (3H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.30 (3H, с, NCH_3); 2.50 (1H, с, NH); 4.10 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.25 (1H, с, CH); 7.20–7.40 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 68.51; Н 7.64; N 7.48. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 68.37; Н 7.82; N 7.25.

Этиловый эфир 2-фенил-2-(фениламино)уксусной кислоты (14). Выход 98 %, т.пл. 81–82 °С, что соответствует литературным данным [327].

Этиловый эфир 2-(бензиламино)-2-фенилуксусной кислоты (15). Выход 86 %, т.пл. 89–90 °С, R_f 0.48 (ацетон–гексан, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.15 (3H, т, $J = 6.5$, CH_3); 4.15 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2O); 4.55 (1H, с, CH); 3.40 и 4.60 (2H, дд, $J = 14.0$, CH_2N); 7.30–7.80 (11H, с, NH и $2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$). Найдено, %: С 76.05; Н 7.21; N 5.32. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 75.81; Н 7.11; N 5.20.

Этиловый эфир 3-(2-оксо-1-фенилэтиламино-2-этокси)пропановой кислоты (16). Вязкая жидкость, которая переведена в гидрохлорид, выход 69 %, т.пл. 199–200 °С, R_f 0.42 (ацетон–гексан, 1:2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.24 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.80–3.10 (4H, м, $2 \cdot \text{CH}_2$); 4.08 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 4.13–4.33 (2H, м, OCH_2); 5.17 (1H, с, CH); 7.36–7.48 (3H, м) и 7.56–7.63 (2H, м, C_6H_5); 10.02 (1H, ш.с) и 11.21 (1H, ш.с, NH и HCl). Найдено, %: С 57.21; Н 7.33; N 4.14. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 57.05; Н 7.02; N 4.44.

Общая методика получения 2-замещенных производных этилового эфира 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты 17–20. К смеси 0.01 моль соответствующего соединения 13–16, 1.05 г (0.01 моль) триэтиламина в 30 мл ацетона при 0–5 °С прикапывают 1.3 г (0.01 моль) 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 4.1 г (0.03 моль) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (0.0005 моль) (ТЭБА) в 20 мл ацетонитрила перемешивают при 40–45 °С 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 (17). Вязкая и некристаллизуемая жидкость, выход 85 %, R_f 0.47 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.35 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.80 (3H, с, NCH_3); 2.20–3.00 (4H, м, CH_2CH_2); 4.30 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 7.10–7.50 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 68.29; Н 7.15; N 5.47. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 68.00; Н 6.93; N 5.66.

Этиловый эфир 1,2-дифенил-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты (18) получен с выходом 95 %, вязкая и некристаллизуемая жидкость [16].

Этиловый эфир 1-бензил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (19). Выход 97 %, т.пл. 64–65 °С (из эфира), R_f 0.66 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.20–3.10 (4H, м, CH_2CH_2); 3.75–4.05 (2H, м, CH_2O); 4.40 и

4.70 (2H, дд, $J = 17.0$, CH_2N); 7.00–7.50 (10H, м, $2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$). Найдено, %: С 74.19; Н 6.67; N 4.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 74.28; Н 6.55; N 4.33.

Этиловый эфир 1-(3-оксопропил-3-этокси)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (20). Вязкая и некристаллизирующаяся жидкость, выход 68 %, R_f 0.37 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.20 и 1.35 (6H, тт, $J = 7.0$, $2 \cdot \text{CH}_3$); 2.30–2.90 (6H, м, 3-CH_2 , 4-CH_2 и CH_2COO); 3.40–3.60 (2H, м, CH_2N); 4.05 и 4.25 (4H, кк, $J = 7.0$, $2 \cdot \text{COOCH}_2$); 7.10–7.50 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 64.59; Н 6.80; N 4.59. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 64.85; Н 6.95; N 4.20.

Общая методика получения 1-замещенных производных 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты 21–24. Смесь 0.01 моль соответствующего соединения **17–20**, 0.4 г (0.01 моль) NaOH в 30 мл метанола кипятят 4 ч (в случае соединения **21** используют 0.8 г (0.02 моль) 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 (21). Выход 72 %, т.пл. 127–128 °C, R_f 0.41 (ацетон–гексан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 2.90 (3H, с, CH_3); 2.10–3.20 (4H, м, 3-CH_2 , 4-CH_2); 7.40 (5H, с, C_6H_5); 11.50 (1H, с, 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-Дифенил-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (22). Выход 55 %, т.пл. 248–250 °C, что соответствует литературным данным [18].

1-Бензил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновая кислота (23). Выход 70 %, т.пл. 189–190 °C, R_f 0.47 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.20–3.20 (4H, м, CH_2CH_2); 4.50 и 4.80 (2H, дд, $J = 17.0$, CH_2N); 7.00–7.40 (10H, с, $2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$); 12.50 (1H, с, COOH). Найдено, %: С 73.28; Н 5.64; N 4.96. m/z 295 $[\text{M}^+]$. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 73.20; Н 5.80; N 4.74.

1-(2-карбоксиэтил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновая кислота (24). Выход 55 %, т.пл. 215–217 °C, R_f 0.34 (ацетон–гексан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 2.19–2.38 (4H, м), 2.41–2.52 (1H, м), 2.74–2.83 (1H, м) и 3.18–3.34 (2H, м, $4 \cdot \text{CH}_2$); 7.27–7.42 (5H, м, C_6H_5); 12.20 (2H, ш.с, $2 \cdot \text{COOH}$). 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.

Этиловый эфир 1-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)ацетил]-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (25). К смеси 2.92 г (0.01 моль) гидрохлорида этил-2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетата (**5**) в 30 мл 1,2-дихлорэтана и 1.4 г (0.01 моль) сухого K_2CO_3 при 10–15 °C постепенно прибавляют 2.2 г (0.01 моль) 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)-ацетилхлорида [328]. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, а затем 2 ч при 40–45 °C, после чего охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают

несколько раз водой и сушат CaCl_2 . Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 1.4 г (0.01 моль) сухого K_2CO_3 , 0.1 г (0.0005 моль) ТЭБА, 20 мл ацетонитрила и реакционную смесь перемешивают при 45–50 °С 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат CaCl_2 . Растворитель отгоняют, остаток растирают в эфире и образовавшийся осадок фильтруют. Выход 80 %, т.пл. 128–129 °С (с разл.), R_f 0.36 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1672, 1723 ($\text{C}=\text{O}$); 1775 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.21 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.70–1.86 (1H, м) и 2.05–2.16 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.27 (1H, ддд, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 6.2$, $J_3 = 2.4$) и 2.54 (1H, ддд, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 11.2$, $J_3 = 6.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.85–4.14 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4.04 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 4.53 (1H, д, $J = 16.8$) и 4.69 (1H, д, $J = 16.8$, NCH_2); 7.20–7.33 (5H, м, C_6H_5); 7.80–7.89 (4H, м, C_6H_4). Найдено, %: С 67.59; Н 5.35; N 6.70. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.97; Н 5.46; N 6.89.

8а-Фенилгексгидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-дион (26). К 4 г (0.01 моль) соединения 25 в 30 мл этанола прибавляют 1 г гидразингидрата и кипятят на водяной бане 2 ч. Этанол удаляют на ротаторном испарителе, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат CaCl_2 . После удаления растворителя остаток растирают в эфире и образовавшийся осадок фильтруют. Выход 65 %, т.пл. 197–198 °С (EtOH), R_f 0.40 (ацетон–петролейный эфир, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1669 ($\text{C}=\text{O}$); 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.54–1.70 (1H, м) и 1.84–1.95 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.25 (1H, ддд, $J_1 = 12.7$, $J_2 = 6.6$, $J_3 = 2.3$) и 2.51 (1H, ддд, $J_1 = 12.7$, $J_2 = 11.5$, $J_3 = 7.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.52 (1H, уш.д, $J = 15.6$) и 3.55 (1H, уш.дд, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 2.5$, NHCH_2); 3.60–3.72 (2H, м, NCH_2); 7.25–7.39 (5H, м, H Ar); 8.02 (1H, уш.д, $J = 2.5$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.8 (CH_2); 37.9 (CH_2); 45.0 (NCH_2); 45.2 (HNCH_2); 69.6 ($\text{C}-\text{Ph}$); 124.3 (2·CH); 127.3 (CH); 128.2 (2·CH); 139.1 (C_{ipso}); 164.0 (CO); 169.0 (CO). Найдено, %: С 67.57; Н 6.99; N 12.28. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.81; Н 6.13; N 12.17.

Этиловый эфир 1-[3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)пропионил]-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (27). Получают аналогично синтезу соединения 25, из 2.92 г (0.01 моль) 5 и 2.92 г (0.01 моль) 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)пропионилхлорида [329]. Выход 90 %, т.пл. 92–94 °С (EtOH), R_f 0.42 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640, 1712, 1744 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.18 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.62–1.77 (1H, м) и 1.96–2.07 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.22 (1H, ддд, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 6.2$, $J_3 = 2.5$) и 2.46 (1H, дд, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 6.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.73–2.84 (1H, м) и 2.91–3.02 (1H, м, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2$); 3.66–3.84 (2H, м, NCH_2); 3.82–3.97 (2H, м, NCH_2); 4.01–4.12 (2H, м, OCH_2); 7.18–7.39 (5H, м, C_6H_5); 7.78–7.87 (4H, м, C_6H_4). Найдено, %: С 68.94; Н 5.98; N 6.25. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.75; N 6.66.

9а-Фенилпергидропирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1,5-дион (28). Получают аналогично синтезу соединения **26**, из 4.2 г (0.01 моль) **27**. Выход 70 %, т.пл. 220 °С (с разл.), R_f 0.53 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1609 (аром.); 1676 (C=O); 3242 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 1.48–1.64 (1H, м) и 1.69–1.80 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.96 (1H, ддд, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 6.0$, $J_3 = 3.1$) и 2.96 (1H, ддд, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 11.6$, $J_3 = 6.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.35–2.50 (2H, м, CH_2); 2.67–2.82 (2H, м, CH_2); 3.65 (1H, ддд, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 9.5$, $J_3 = 7.2$) и 3.84 (1H, ддд, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 8.3$, $J_3 = 3.3$, NCH_2); 7.18–7.39 (5H, м, C_6H_5); 8.01 (1H, уш.т, $J = 5.6$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.6 (CH_2); 34.5 (CH_2); 36.3 (CH_2); 41.8 (NCH_2); 49.3 (HNCH_2); 71.8 (C-Ph); 123.7 (2·CH); 126.8 (CH); 128.2 (2·CH); 143.2; 168.6 (CO); 170.8 (CO). Найдено, %: С 69.11; Н 6.74; N 11.61. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.83; Н 6.60; N 11.47.

7-Хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1Н-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-5,11-дион (29). Смесь 1.91 г (0.01 моль) 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**12**) и 1.97 г (0.01 моль) 5-хлоризатового ангидрида в 5 мл ДМФА кипятят с обратным холодильником 2 ч. По охлаждении реакционную смесь разбавляют водой, образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой и сушат. Выход 68 %, т.пл. 227 °С (с разл.), R_f 0.45 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=O); 1715 (C=O); 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 1.82–2.00 (3H, м) и 3.21–3.31 (1H, м, CH_2CH_2); 3.77–3.88 (1H, м) и 4.01–4.09 (1H, м, NCH_2); 6.81 (1H, д, $J = 8.7$, C_6H_3); 6.92–6.96 (2H, м, C_6H_5); 6.99–7.12 (4H, м, C_6H_5 и C_6H_3); 7.46 (1H, д, $J = 2.5$, C_6H_3); 10.64 (1H, с, NH). Найдено, %: С 66.45; Н 4.35; N 8.81. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.16; Н 4.63; N 8.57.

Общая методика получения N-замещенных 2-арилпирролидин-2-карбонитрилов 30-37. К смеси 2.08 г (0.01 моль) 2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетонитрила (**6**) в 20 мл 1,2-дихлорэтана и 1.4 г (0.01 моль) сухого K_2CO_3 , при 10–15 °С прикапывают соответствующего 0.01 моль хлорангидрида замещенных бензойных или фуранкарбоновых кислот. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, а затем 2 ч при 40–45 °С. По окончании охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат CaCl_2 . Растворитель удаляют, к остатку добавляют 1.4 г (0.01 моль) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (0.0005 моль) ТЭБА, 20 мл MeCN и перемешивают при 45–50 °С 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат над CaCl_2 . Растворитель удаляют, остаток кристаллизуют из этанола.

1-Бензоил-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (30). Выход 61 %, т.пл. 100–102 °С, R_f 0.54 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1602 (аром.); 1643 (C=O); 2237 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.04–2.40 (3H, м) и 2.76 (1H, м, CH_2CH_2); 3.78 (1H, м) и 4.00 (1H, м, NCH_2); 7.25–7.80 (10H, м, 2· C_6H_5). Найдено, %: С 78.03; Н 5.55; N 10.22. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.84; N 10.14.

1-(2-Хлорбензоил)-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (31). Выход 67 %, т.пл. 100–101 °С, R_f 0.55 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1593 (аром.); 1651 (C=O); 2238 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.00–2.40 (3H, м) и 2.82 (1H, м, CH_2CH_2); 3.60 (2H, м, NCH_2); 7.28–7.60 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5). Найдено, %: C 69.84; H 4.71; N 9.10. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 69.57; H 4.86; N 9.01.

1-(2-Бромбензоил)-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (32). Выход 78 %, т.пл. 118–120 °С, R_f 0.45 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1591 (аром.); 1651 (C=O); 2237 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.02–2.42 (3H, м) и 2.86 (1H, м, CH_2CH_2); 3.52–3.74 (2H, м, NCH_2); 7.12–7.70 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5). Найдено, %: C 60.53; H 4.16; N 7.57. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 60.86; H 4.26; N 7.89.

1-(4-Бромбензоил)-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (33). Выход 65 %, т.пл. 157–158 °С, R_f 0.60 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1587 (аром.); 1640 (C=O); 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.12–2.41 (3H, м) и 2.85 (1H, м, CH_2CH_2); 3.86 (1H, ш.) и 3.91 (1H, м, NCH_2); 7.28–7.61 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5). Найдено, %: C 61.15; H 3.90; N 8.00. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 60.86; H 4.26; N 7.89.

1-(4-Бutoксибензоил)-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (34). Выход 90 %, т.пл. 105–107 °С, R_f 0.58 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1606 (аром.); 1639 (C=O); 2231 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $G\mu$): 1.01 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 1.52 (2H, м, CH_2CH_3); 1.78 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 2.09–2.34 (3H, м) и 2.75 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.84 (1H, м) и 4.03 (1H, м, NCH_2); 4.01 (2H, т, $J = 6.4$, OCH_2); 6.90 (2H, м) и 7.61 (2H, м, C_6H_4); 7.30 (1H, м, H(4), C_6H_5); 7.38 (2H, м, H(3), H(5), C_6H_5); 7.50 (2H, м, H(2), H(6), C_6H_5). Найдено, %: C 76.06; H 6.77; N 8.32. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.83; H 6.94; N 8.04.

1-(2-Метокси-3-нитробензоил)-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (35). Выход 88 %, т.пл. 197–199 °С, R_f 0.58 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1531 (аром.); 1625 (C=O); 2231 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.12–2.38 (3H, м) и 2.75 (1H, м, CH_2CH_2); 3.84 (1H, м) и 4.15 (1H, м, NCH_2); 4.03 (3H, с, OCH_3); 7.28–7.41 (7H, м) и 8.19 (1H, ш., H-аром.). Найдено, %: C 65.20; H 4.65; N 12.17. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.95; H 4.88; N 11.96.

1-(2-Фурилкарбонил)-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (36). Выход 57 %, т.пл. 124–128 °С, R_f 0.56 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1558 (аром.); 1642 (C=O); 2238 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.12–2.32 (3H, м) и 2.74 (1H, м, CH_2CH_2); 4.24 (2H, м, NCH_2); 6.56 (1H, ш., H(4), фурил); 7.14 (1H, ш., H(3), фурил); 7.25–7.47 (5H, м, C_6H_5); 7.72 (1H, ш., H(5), фурил). Найдено, %: C 72.33; H 4.95; N 10.20. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.16; H 5.30; N 10.52.

1-(5-Бром-2-фурилкарбонил)-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (37). Выход 55 %, т.пл. 128–130 °С, R_f 0.58 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1562 (аром.); 1637 (C=O); 2238

(C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.17–2.33 (3H, м) и 2.67–2.81 (1H, м, CH_2CH_2); 4.22 (2H, м, NCH_2); 6.59 (1H, д, $J = 3.3$) и 7.15 (1H, д, $J = 3.3$, H-фурил); 7.27–7.43 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: C 55.39; H 4.01; N 7.89. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 55.67; H 3.80; N 8.12.

2-(2-Гидроксиэтиламино)-2-фенилацетонитрил (38). Получают аналогично общей методике синтеза соединения **4**, из смеси 1.95 г (0.01 моль) 2-бром-2-фенилацетонитрила, 0.6 г (0.01 моль) 2-аминоэтанола и 2.8 г (0.02 моль) сухого K_2CO_3 в 20 мл хлороформа. Вязкая жидкость, выход 85 %, т.пл. 115–117 °C (оксалата), R_f 0.56 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- $d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.66–2.78 (2H, м, NCH_2); 3.54 (2H, т, $J = 5.3$, CH_2O); 4.97 (1H, с, CH); 7.29–7.41 (3H, м) и 7.49–7.55 (2H, м, C_6H_5); 8.03 (4H, ш.с, OH, NH, $(\text{COOH})_2$). Найдено, %: C 54.39; H 5.15; N 10.65. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot (\text{COOH})_2$. Вычислено, %: C 54.13; H 5.30; N 10.52.

1-(2-Гидроксиэтил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (39). К раствору 3.17 г (0.018 моль) соединения **38** в 30 мл 1,2-дихлорэтана при 20–22 °C параллельно из двух капельных воронок прикапывают 2.6 г (0.02 моль) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты и 0.72 г (0.018 моль) 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 моль) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (0.0005 моль) ТЭБА 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 (ацетон–гексан, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1688 (C=O); 2240 (C≡N); 3442 (OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- $d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.36–2.46 (1H, м), 2.53–2.67 (2H, м) и 2.81 (1H, ддд, $J_1 = 13.1$, $J_2 = 8.1$, $J_3 = 5.2$, 2· CH_2); 2.90–3.00 (1H, м) и 3.26–3.47 (3H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.33 (1H, уш.т, OH); 7.40–7.55 (5H, м, 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 (CCN); 118.6 (CN); 125.3 (2·CH Ph); 128.7 (2·CH Ph); 128.9 (CH Ph); 136.5 (C Ph); 173.5 (CO). Найдено, %: C 68.09; H 5.87; N 12.23. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.81; H 6.13; N 12.17.

Общая методика получения N-замещенных 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрилов 40,41. К смеси 2.30 г (0.01 моль) соединения **39** и 1.05 г (0.01 моль) триэтиламина в 30 мл 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре прикапывают 0.01 моль бензоил или толуил хлорида 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-(5-Оксо-2-фенил-2-цианпирролидин-1-ил)этил бензоат (40). Выход 80 %, т.пл. 84–85 °C, R_f 0.40 (ацетон–петролейный эфир, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1712 (C=O); 2237 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- $d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.41–2.51 (1H, м), 2.55–2.73 (2H, м) и

2.81–2.89 (1H, м, 2·CH₂); 3.30 (1H, дт, $J_1 = 14.6$, $J_2 = 5.7$) и 3.71 (1H, ддд, $J_1 = 14.6$, $J_2 = 6.6$, $J_3 = 5.7$, NCH₂); 4.21–4.33 (2H, м, OCH₂); 7.38–7.47 (5H, м), 7.52–7.59 (3H, м) и 7.91–7.95 (2H, м, 2·C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, 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, %: С 71.54; Н 5.80; N 8.17. C₂₀H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 71.84; Н 5.43; N 8.38.

2-(5-Оксо-2-фенил-2-цианпирролидин-1-ил)этил 4-метилбензоат (41). Выход 76 %, т.пл. 130–134 °С, R_f 0.56 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1609 (аром.); 1708 (C=O); 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ, м.д., Гц): 2.38–2.48 (1H, м), 2.54–2.71 (2H, м) и 2.80–2.88 (1H, м, 2·CH₂); 2.42 (3H, с, CH₃); 3.27 (1H, дт, $J_1 = 14.6$, $J_2 = 5.8$) и 3.69 (1H, дт, $J_1 = 14.6$, $J_2 = 6.2$, NCH₂); 4.24 (2H, дд, $J_1 = 6.2$, $J_1 = 5.8$, OCH₂); 7.20–7.25 (2H, м) и 7.78–7.83 (2H, м, C₆H₄); 7.38–7.48 (3H, м) и 7.50–7.55 (2H, м, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, 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, %: С 72.32; Н 5.51; N 8.23. C₂₁H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 72.40; Н 5.79; N 8.04.

Общая методика получения N-замещенных 2-арилацетонитрилов 42-83. К раствору 0.01 моль соответствующего альдегида в 20 мл этилового спирта при перемешивании и комнатной температуре прибавляют раствор 0.49 г (0.01 моль) цианида натрия в 10 мл воды, перемешивание продолжают 10 мин, прибавляют 0.6 г (0.01 моль) уксусной кислоты, перемешивают еще 10 мин и прибавляют раствор 0.01 моль соответствующего амина в 10 мл этилового спирта. Перемешивание продолжают 2 ч, прибавляют 10 мл холодной воды и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

2-Фенил-2-(фениламино)ацетонитрил (42). Выход 90 %, т.пл. 83–85 °С, что соответствует литературным данным [330], R_f 0.50 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 5.70 (1H, д, $J = 9.3$, CH); 6.44 (1H, д, $J = 9.3$, NH); 6.68–6.80 (3H, м), 7.10–7.20 (2H, м), 7.32–7.48 (3H, м) и 7.58–7.64 (2H, м, 2·C₆H₅). Найдено, %: С 80.54; Н 5.83; N 13.80. C₁₄H₁₂N₂. Вычислено, %: С 80.74; Н 5.81; N 13.45.

2-(Бензиламино)-2-фенилацетонитрил (43). Выход 70 %, вязкая жидкость, что соответствует литературным данным [330], R_f 0.48 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 3.96 (1H, д, $J = 12.8$) и 4.15 (1H, д, $J = 12.8$, NCH₂); 4.00 (1H, ш., NH); 5.83 (1H, с, CH); 7.33–7.40 (3H, м), 7.46–7.50 (3H, м), 7.53–7.58 (2H, м) и 7.79–7.84 (2H, м, H-аром.). Найдено, %: С 80.90; Н 6.15; N 12.30. C₁₅H₁₄N₂. Вычислено, %: С 81.05; Н 6.35; N 12.60.

2-(2-Метоксифениламино)-2-фенилацетонитрил (44). Выход 80 %, т.пл. 71–72 °С, R_f 0.51 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 3.75 (3H, с, OCH₃); 5.65 (1H, д,

$J = 9.2$, CH); 6.10 (1H, д, $J = 9.2$, NH); 6.85 (4H, с, C₆H₄); 7.40–7.55 (3H, м) и 7.70 (2H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 75.80; H 6.15; N 11.55. C₁₅H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 75.61; H 5.92; N 11.76.

2-Фенил-2-(4-толиламино)ацетонитрил (45). Выход 75 %, т.пл. 102–104 °C, что соответствует литературным данным [221], R_f 0.43 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.30 (3H, с, CH₃); 3.88 (1H, ш., NH); 5.41 (1H, с, CH); 6.72 (2H, м) и 7.10 (2H, м, C₆H₄); 7.42–7.50 (3H, м) и 7.59–7.64 (2H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 81.20; H 6.00; N 12.45. C₁₅H₁₄N₂. Вычислено, %: C 81.05; H 6.35; N 12.60.

2-(4-Метоксифениламино)-2-фенилацетонитрил (46). Выход 85 %, т.пл. 73–75 °C, что соответствует литературным данным [209], R_f 0.41 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, δ, м.д., Γ _у): 3.71 (3H, с, OCH₃); 5.60 (1H, д, $J = 9.3$, CH); 6.01 (1H, д, $J = 9.3$, NH); 6.72 (4H, с, C₆H₄); 7.33–7.45 (3H, м) и 7.60 (2H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 75.94; H 5.67; N 12.05. C₁₅H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 75.61; H 5.92; N 11.76.

2-Фенил-2-циклогексиламиноацетонитрил (47). Выход 89 %, т.пл. 59–60 °C, что соответствует литературным данным [208], R_f 0.72 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, δ, м.д., Γ _у): 1.08–2.00 (10H, м, C₆H₁₀-циклогексил); 2.62–2.75 (1H, м, NCH-циклогексил); 3.16 (1H, дт, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 6.0$, NH); 4.88 (1H, д, $J = 9.2$, NCH); 7.24–7.72 (5H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 78.71; H 8.87; N 13.52. C₁₄H₁₈N₂. Вычислено, %: C 78.50; H 8.41; N 13.08.

2-Анилино-2-(4-бромфенил)ацетонитрил (48). Выход 59 %, т.пл. 101–102 °C, что соответствует литературным данным [209], R_f 0.61 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, δ, м.д., Γ _у): 5.73 (1H, д, $J = 9.2$, CH); 6.50 (1H, д, $J = 9.2$, NH); 6.70 (1H, тт, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.1$, H(4), C₆H₅), 6.74 (2H, м, H(2), H(6), C₆H₅); 7.12 (2H, м, H(3), H(5), C₆H₅); 7.52–7.58 (4H, м, H(2), H(6), C₆H₄Br). Найдено, %: C 58.74; H 4.02; N 9.90. C₁₄H₁₁BrN₂. Вычислено, %: C 58.56; H 3.86; N 9.76.

2-(4-Бромфенил)-2-(2-толил)ацетонитрил (49). Выход 43 %, т.пл. 127–128 °C, R_f 0.64 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, δ, м.д., Γ _у): 2.21 (3H, с, CH₃); 5.69 (1H, д, $J = 9.1$, NH); 5.77 (1H, д, $J = 9.1$, CH); 6.61 (1H, дд, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 1.1$), 6.66 (1H, тд, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.2$), 7.00 (1H м,) и 7.01 (1H, дд, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 0.8$, C₆H₄CH₃); 7.55 (4H, с, C₆H₄Br). Найдено, %: C 59.45; H 4.17; N 9.04. C₁₅H₁₃BrN₂. Вычислено, %: C 59.82; H 4.35; N 9.30.

2-(4-Бромфенил)-2-(4-толил)ацетонитрил (50). Выход 56 %, т.пл. 96–97 °C, R_f 0.65 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, δ, м.д., Γ _у): 2.23 (3H, с, CH₃); 5.67 (1H, д, $J = 9.5$, CH); 5.77 (1H, д, $J = 9.5$, NH); 6.65 (2H, м) и 6.93 (2H, м, C₆H₄CH₃); 7.54 (4H, с, C₆H₄Br). Найдено, %: C 59.97; H 4.41; N 9.00. C₁₅H₁₃BrN₂. Вычислено, %: C 59.82; H 4.35; N 9.30.

2-(4-Бромфенил)-2-(2-метоксифениламино)ацетонитрил (51). Выход 89 %, т.пл. 85–86 °C, R_f 0.58 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, δ, м.д., Γ _у): 3.86 (3H, с, OCH₃); 5.45 (1H, д, $J = 9.3$, NH); 5.85 (1H, д, $J = 9.3$, CH); 6.65–6.84 (4H, м, C₆H₄O); 7.51–7.58 (4H,

м, C_6H_4Br). Найдено, %: С 56.53; Н 4.24; N 8.60. $C_{15}H_{13}BrN_2O$. Вычислено, %: С 56.80; Н 4.13; N 8.83.

2-(4-Бромфенил)-2-(4-метоксифениламино)ацетонитрил (52). Выход 47 %, т.пл. 87–89 °С, R_f 0.55 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\mu$): 3.71 (3H, с, OCH_3); 5.63 (1H, д, $J = 9.4$, CH); 6.09 (1H, д, $J = 9.4$, NH); 6.71 (4H, с, $C_6H_4OCH_3$); 7.54 (4H, с, C_6H_4Br). Найдено, %: С 56.96; Н 4.18; N 8.45. $C_{15}H_{13}BrN_2O$. Вычислено, %: С 56.80; Н 4.13; N 8.83.

2-(2,6-Дихлорфенил)-2-(4-толил)ацетонитрил (53). Выход 92 %, т.пл. 108–110 °С, R_f 0.57 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1615 (аром.); 2244 ($C\equiv N$); 3395 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- $d_6/CCl_4 - 1:3$, δ , м.д., $\Gamma\mu$): 2.23 (3H, с, CH_3); 5.87 (1H, ш.д, $J = 8.7$, NH); 6.15 (1H, д, $J = 8.7$, CH); 6.71 (2H, м) и 6.95 (2H, м, C_6H_4); 7.41 (1H, м, 4-Н, C_6H_3); 7.48 (2H, м, 3,5-Н, C_6H_3). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.9 (CH_3); 45.1 (CH); 113.7 (2·CH); 115.9 (CN); 127.3; 129.0 (2·CH); 129.1 (2·CH); 129.7; 130.8 (CH); 134.6; 142.2. Найдено, %: С 61.95; Н 4.04; N 9.41. $C_{15}H_{12}Cl_2N_2$. Вычислено, %: С 61.87; Н 4.15; N 9.62.

2-(2,6-Дихлорфенил)-2-(3,5-диметиланилино)ацетонитрил (54). Выход 78 %, т.пл. 117–119 °С, R_f 0.62 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\mu$): 2.23 (6H, с, 2· CH_3); 5.85 (1H, д, $J = 8.5$, NCH); 6.14 (1H, д, $J = 8.5$, NH); 6.37 (1H, уш.с, Н-4, $C_6H_3Me_2$); 6.40 (2H, уш.с, Н-2,2' $C_6H_3Me_2$); 7.39–7.50 (3H, м, $C_6H_3Cl_2$). Найдено, %: С 62.75; Н 4.74; N 9.33. $C_{16}H_{14}Cl_2N_2$. Вычислено, %: С 62.97; Н 4.62; N 9.18.

2-Анилино-2-(4-метоксифенил)ацетонитрил (55). Выход 96 %, т.пл. 102–103 °С, что соответствует литературным данным [209], R_f 0.52 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\mu$): 3.82 (3H, с, OCH_3); 5.59 (1H, д, $J = 8.8$, CH); 6.32 (1H, д, $J = 8.8$, NH); 6.70 (1H, тт, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.1$, Н(4), C_6H_5); 6.76 (2H, м, Н(2), Н(6), C_6H_5); 6.94 (2H, м, Н(3), Н(5), C_6H_4); 7.13 (2H, м, Н(3), Н(5), C_6H_5); 7.51 (2H, м, Н(2), Н(6), C_6H_4). Найдено, %: С 75.75; Н 5.74; N 11.50. $C_{15}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: С 75.61; Н 5.92; N 11.76.

2-(4-Метоксифениламино)-2-(4-метоксифенил)ацетонитрил (56). Выход 89 %, т.пл. 89–90 °С, R_f 0.41 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.71 (3H, с, OCH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 5.49 (1H, уш., CH); 5.88 (1H, ш., NH); 6.72 (4H, с, NC_6H_4O); 6.93 (2H, м) и 7.50 (2H, м, C_6H_4O). Найдено, %: С 71.41; Н 5.86; N 10.15. $C_{16}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С 71.62; Н 6.01; N 10.44.

2-(3,4-Диметоксифенил)-2-(4-толиламино)ацетонитрил (57). Выход 79 %, т.пл. 137–139 °С, R_f 0.49 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\mu$): 2.24 (3H, с, CH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3), 3.84 (3H, с, OCH_3); 5.51 (1H, д, $J = 9.3$, CH); 6.08 (1H, д, $J = 9.3$, NH); 6.67 (2H, м) и 6.94 (2H, м, C_6H_4); 6.89 (1H, д, $J = 8.2$, 1H, Н-5 C_6H_3), 7.10 (1H, дд, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.1$, Н(6), C_6H_3) и

7.13 (1H, д, $J = 2.1$, H(2), C₆H₃). Найдено, %: С 72.50; Н 6.11; N 9.74. C₁₇H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 72.32; Н 6.43; N 9.92.

2-(3,4-Диметоксифенил)-2-(3,5-диметилфениламино)ацетонитрил (58). Выход 94 %, т.пл. 142–144 °С, R_f 0.56 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., Γ у): 2.33 (6H, с, 2·CH₃-Ar); 3.82 (3H, с, OCH₃); 3.84 (3H, с, OCH₃); 5.51 (1H, д, $J = 9.3$, CH); 6.07 (1H, д, $J = 9.3$, NH); 6.34 (1H, с, H-4 C₆H₃(CH₃)₂) и 6.38 (2H, с, H-2,6 C₆H₃(CH₃)₂); 6.90 (1H, д, $J = 8.1$, 1H, H-5 C₆H₃(OCH₃)₂), 7.09 (1H, дд, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 2.1$, H(6), C₆H₃(OCH₃)₂) и 7.12 (1H, д, $J = 2.1$, H(2), C₆H₃(OCH₃)₂). Найдено, %: С 73.14; Н 7.00; N 9.30. C₁₈H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 72.95; Н 6.80; N 9.45.

2-(3,4-Диметоксифенил)-2-циклогексиламиноацетонитрил (59). Выход 87 %, т.пл. 68–70 °С, R_f 0.68 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., Γ у): 1.04–1.98 (10H, м, C₆H₁₀-циклогексил); 2.60–2.72 (1H, м, NCH-циклогексил); 3.12 (1H, дт, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 6.0$, NH); 3.84 (6H, с, 2·CH₃); 4.78 (1H, д, $J = 9.2$, NCH); 6.82–7.08 (3H, м, C₆H₃). Найдено, %: С 69.65; Н 8.39; N 10.31. C₁₆H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 70.07; Н 8.03; N 10.22.

2-Анилино-2-(4-изопропоксифенил)ацетонитрил (60). Выход 85 %, т.пл. 95–97 °С, R_f 0.51 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., Γ у): 1.33 (6H, д, $J = 6.0$, 2·CH₃); 4.59 (1H, сп, $J = 6.0$, OCH); 5.56 (1H, д, $J = 8.8$, NCH); 6.29 (1H, д, $J = 8.8$, NH); 6.69 (1H, тт, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 1.0$, H-4 Ph); 6.73–6.77 (2H, м, H-2,2' Ph); 6.87–6.92 (2H, м, H-3,3' Ar); 7.09–7.16 (2H, м, H-3,3' Ph); 7.45–7.50 (2H, м, H-2,2' Ar). Найдено, %: С 76.43; Н 7.04; N 10.39. C₁₇H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 76.66; Н 6.81; N 10.52.

2-(3,5-Диметиланилино)-2-(4-изопропоксифенил)ацетонитрил (61). Выход 60 %, т.пл. 92–94 °С, R_f 0.50 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., Γ у): 1.33 (6H, д, $J = 6.0$, 2·CH₃); 2.23 (6H, с, 2·CH₃-Ar); 4.59 (1H, сп, $J = 6.0$, OCH); 5.51 (1H, д, $J = 9.1$, NCH); 6.04 (1H, д, $J = 9.1$, NH); 6.34 (1H, уш., 4-Н, C₆H₃(CH₃)₂) и 6.36 (2H, уш., 2,6-Н, C₆H₃(CH₃)₂); 6.89 (2H, м) и 7.45 (2H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 77.22; Н 7.28; N 9.83. C₁₉H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 77.52; Н 7.53; N 9.52.

2-(4-Изопропоксифенил)-2-(2-толил)ацетонитрил (62). Выход 87 %, т.пл. 82–84 °С, R_f 0.59 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1605 (аром.); 2227 (C≡N); 3338 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ , м.д., Γ у): 1.33 (6H, д, $J = 6.0$, 2·CH₃-изо-Pr); 2.20 (3H, с, CH₃); 4.59 (1H, сп., $J = 6.0$, CH-изо-Pr); 5.36 (1H, д, $J = 8.9$, NH); 5.62 (1H, д, $J = 8.9$, CHCN); 6.63–6.70 (2H, м) и 6.98–7.06 (2H, м, C₆H₄-CH₃-орто); 6.89 (2H, м) и 7.79 (2H, м, C₆H₄-изо-PrO). ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.4 (CH₃); 21.5 ((CH₃)₂); 47.8 (CH); 68.8 (OCH); 111.5 (=CH); 115.2 (3,3'-CH C₆H₄O); 118.2 (=CH); 118.4 (=C); 123.5 (=C); 126.1 (=CH); 126.3 (=C); 127.9 (2,2'-CH C₆H₄O); 129.7 (=CH); 143.0 (=C); 157.5 (=C). Найдено, %: С 77.40; Н 7.02; N 10.08. C₁₈H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 77.11; Н 7.19; N 9.99.

2-(4-Изопропоксифенил)-2-(2-метоксианилино)ацетонитрил (63). Выход 82 %, т.пл. 89–91 °С R_f 0.50 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1599 (аром.); 2228 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 3359 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.33 (6H, д, $J = 6.0$, $2\cdot\text{CH}_3$ -*изо*-Pr); 3.85 (3H, с, OCH_3); 4.59 (1H, сп., $J = 6.0$, CH -*изо*-Pr); 5.07 (1H, д, $J = 8.8$, NH); 5.67 (1H, д, $J = 8.8$, CHCN); 6.69–6.85 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 6.89 (2H, м) и 7.46 (2H, м, C_6H_4 -*изо*-PrO). Найдено, %: C 72.77; H 6.67; N 9.70. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.95; H 6.80; N 9.45.

2-(4-Изопропоксифенил)-2-(4-толил)ацетонитрил (64). Выход 80 %, т.пл. 91–92 °С, R_f 0.59 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1612 (аром.); 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 3355 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.33 (6H, д, $J = 6.0$, $2\cdot\text{CH}_3$ -*изо*-Pr); 2.24 (3H, с, CH_3); 4.59 (1H, сп., $J = 6.0$, CH -*изо*-Pr); 5.52 (1H, д, $J = 9.1$, CHCN); 6.06 (1H, д, $J = 9.1$, NH); 6.67 (2H, м) и 6.94 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -*пара*); 6.89 (2H, м) и 7.47 (2H, м, C_6H_4 -*изо*-PrO). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.0 (Me); 21.5 (Me₂); 48.1 (CH); 68.8 (OCH); 113.7 ($2\cdot\text{CH}$); 115.2 ($2\cdot\text{CH}$); 118.6 (CN); 126.4; 126.5; 128.1 ($2\cdot\text{CH}$); 128.9 ($2\cdot\text{CH}$); 143.2; 157.5. Найдено, %: C 77.23; H 7.31; N 9.74. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 77.11; H 7.19; N 9.99.

2-(4-Изопропоксифенил)-2-(4-метоксианилино)ацетонитрил (65). Выход 83 %, т.пл. 75–77 °С, R_f 0.46 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590 (аром.); 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 3367 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.26 (6H, д, $J = 6.0$, $2\cdot\text{CH}_3$ -*изо*-Pr); 3.78 (3H, с, OCH_3); 4.55 (1H, сп., $J = 6.0$, CH -*изо*-Pr); 5.25 (1H, д, $J = 8.8$, NH); 5.74 (1H, д, $J = 8.8$, CHCN); 6.74–6.89 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.03–7.16 (4H, м, C_6H_4 -*изо*-PrO). Найдено, %: C 73.23; H 6.59; N 9.11. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.95; H 6.80; N 9.45.

2-(4-Изопропоксифенил)-2-(2-нафтиламино)ацетонитрил (66). Выход 76 %, т.пл. 119–121 °С, R_f 0.58 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром.); 2235 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 3352 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.34 (6H, д, $J = 6.0$, $2\cdot\text{CH}_3$ -*изо*-Pr); 4.60 (1H, сп., $J = 6.0$, CH -*изо*-Pr); 5.80 (1H, д, $J = 8.7$, CHCN); 6.72 (1H, дд, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 1.4$, C_{10}H_7 -нафтил); 6.76 (1H, д, $J = 8.7$, NH); 6.91 (2H, м) и 7.56 (2H, м, C_6H_4 -*изо*-PrO); 7.23–7.33 (2H, м), 7.37–7.46 (2H, м), 7.74 (1H, м) и 8.15 (1H, м, C_{10}H_7 -нафтил). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.6 (Me₂); 47.9 (CH); 68.9 (OCH); 106.2 (CH); 115.3 ($2\cdot\text{CH}$); 118.3 (CH); 118.4 (CN); 121.7 (CH); 123.9; 124.0 (CH); 125.2 (CH); 125.6 (CH); 126.2; 127.6 (CH); 128.1 ($2\cdot\text{CH}$); 133.8; 140.7; 157.5. Найдено, %: C 79.62; H 6.18; N 8.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 79.72; H 6.37; N 8.85.

2-Анилино-2-(2-бензилоксифенил)ацетонитрил (67). Выход 65 %, т.пл. 122–123 °С, R_f 0.66 (ацетон–петролейный эфир, 1:3). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 5.22 (2H, с, OCH_2); 5.76 (1H, д, $J = 8.9$, CH); 6.29 (1H, д, $J = 8.9$, NH); 6.65–6.74 (3H, м, H-аром.); 7.02 (1H, тд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.1$, C_6H_4); 7.06–7.14 (3H, м, H-аром.); 7.24–7.36 (4H, м, H-аром.); 7.43 (2H, м, H-аром.); 7.60 (1H, дд, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.6$, C_6H_4). Найдено, %: C 80.45; H 6.02; N 9.18. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.23; H 5.77; N 8.91.

2-Бензиламино-2-(2-бензилоксифенил)ацетонитрил (68). Выход 81 %, т.пл. 133–134 °С, R_f 0.68 (ацетон–петролейный эфир, 1:3). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром.); 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 3361 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6/\text{CCl}_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 3.83 (1H, дт, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 6.0$, NH); 4.15 (1H, дд, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.0$) и 5.38 (1H, дд, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.0$, NCH_2); 5.22 (1H, д, $J = 9.2$, NCH); 4.95 (2H, с, OCH_2); 6.77–7.58 (14H, м, H-аром.). Найдено, %: C 80.65; H 6.29; N 8.41. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.46; H 6.14; N 8.53.

2-(2-Бензилоксифенил)-2-(2-толил)ацетонитрил (69). Выход 79 %, т.пл. 145–146 °С, R_f 0.70 (ацетон–петролейный эфир, 1:3). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.06 (3H, с, CH_3); 5.24 (2H, с, OCH_2); 5.31 (1H, д, $J = 9.8$, NH); 5.78 (1H, д, $J = 9.8$, CH); 6.66 (1H, тд, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.0$, C_6H_4); 6.70 (1H, д, $J = 7.9$, C_6H_4); 6.96–7.05 (4H, м, H-аром.); 7.12 (1H, дд, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 1.0$, C_6H_4); 7.25–7.38 (4H, м, H-аром.); 7.46 (2H, м, C_6H_5); 7.58 (1H, дд, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.7$, C_6H_4). Найдено, %: C 80.74; H 6.27; N 8.32. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.46; H 6.14; N 8.53.

2-(2-Бензилоксифенил)-2-(2-метоксианилино)ацетонитрил (70). Выход 82 %, т.пл. 141–142 °С, R_f 0.58 (ацетон–петролейный эфир, 1:3). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 3.73 (3H, с, OCH_3); 5.24 (2H, с, OCH_2); 5.31 (1H, д, $J = 9.8$, NH); 5.79 (1H, д, $J = 9.8$, CH); 6.67–6.83 (4H, м, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); 7.01 (1H, тд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.0$), 7.12 (1H, дд, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 0.9$), 7.25–7.38 (4H, м), 7.46 (2H, м) и 7.55 (1H, дд, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.7$, C_6H_4 и C_6H_5). Найдено, %: C 76.84; H 6.15; N 8.41. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 76.72; H 5.85; N 8.13.

2-(2-Бензилоксифенил)-2-(4-толил)ацетонитрил (71). Выход 89 %, т.пл. 128–129 °С, R_f 0.59 (ацетон–петролейный эфир, 1:3). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.24 (3H, с, CH_3); 5.21 (2H, с, OCH_2); 5.71 (1H, д, $J = 9.3$, CH); 6.04 (1H, д, $J = 9.3$, NH); 6.63 (2H, м) и 6.92 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7.01 (1H, тд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.1$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 7.07 (1H, дд, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 1.1$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 7.24–7.36 (4H, м, C_6H_4 и C_6H_5); 7.44 (2H, м, 2,6-H, C_6H_5); 7.58 (1H, дд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.7$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$). Найдено, %: C 80.65; H 6.33; N 8.29. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.46; H 6.14; N 8.53.

2-(2-Бензилоксифенил)-2-(4-метоксианилино)ацетонитрил (72). Выход 94 %, т.пл. 124–125 °С, R_f 0.41 (ацетон–петролейный эфир, 1:3). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 3.71 (3H, с, OCH_3); 5.22 (2H, с, OCH_2); 5.66 (1H, ш., CH); 5.84 (1H, ш., NH); 6.70 (4H, с, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); 7.01 (1H, тд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.0$), 7.08 (1H, д, $J = 8.3$), 7.26–7.37 (4H, м), 7.45 (2H, м) и 7.59 (1H, дд, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.6$, C_6H_4 и C_6H_5). Найдено, %: C 76.51; H 6.01; N 8.33. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 76.72; H 5.85; N 8.13.

2-(2-Бензилоксифенил)-2-циклогексиламиноацетонитрил (73). Выход 84 %, т.пл. 102–103 °С, R_f 0.50 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 0.96–1.90 (10H, м, C_6H_{10} -циклогексил); 2.16–2.28 (1H, м, NCH -циклогексил); 2.65 (1H, дт, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 6.0$, NH); 5.00 (1H, д, $J = 9.2$, NCH); 5.18 (2H, с, OCH_2); 6.90–7.08 (2H, м) и 7.24–7.52 (7H, м, C_6H_5). Найдено, %: C 78.55; H 7.69; N 9.14. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.75; H 7.50; N 8.75.

2-Анилино-2-(4-бензилоксифенил)ацетонитрил (74). Выход 82 %, т.пл. 106–107 °С, R_f 0.55 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 5.11 (2H, с, OCH_2); 5.59 (1H, д, $J = 8.9$, CH); 6.32 (1H, д, $J = 8.9$, NH); 6.66–6.77 (3H, м), 7.01 (2H, м), 7.12 (2H, м), 7.25–7.43 (5H, м) и 7.50 (2H, м, H-аром.). Найдено, %: C 80.36; H 5.51; N 8.62. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.23; H 5.77; N 8.91.

2-Бензиламино-2-(4-бензилоксифенил)ацетонитрил (75). Выход 94 %, т.пл. 72–73 °С, R_f 0.56 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 3.09 (1H, дт, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 6.0$, NH); 3.80 (1H, дд, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.0$) и 3.87 (1H, дд, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.0$, NCH_2); 4.71 (1H, д, $J = 9.2$, NCH); 5.09 (2H, с, OCH_2); 6.97 (2H, м) и 7.17–7.44 (12H, м, H-аром.). Найдено, %: C 80.18; H 6.28; N 8.43. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.46; H 6.14; N 8.53.

2-(4-Бензилоксифенил)-2-(2-толил)ацетонитрил (76). Выход 48 %, т.пл. 69–70 °С, R_f 0.52 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 2.20 (3H, с, CH_3); 5.10 (2H, с, OCH_2); 5.42 (1H, ш.д, $J = 8.9$, NH); 5.65 (1H, д, $J = 8.9$, CH); 6.63–6.68 (2H, м), 6.98–7.05 (4H, м), 7.28–7.43 (5H, м) и 7.52 (2H, м, H-аром.). Найдено, %: C 80.69; H 6.44; N 8.74. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.46; H 6.14; N 8.53.

2-(4-Бензилоксифенил)-2-(2-метоксианилино)ацетонитрил (77). Выход 50 %, т.пл. 106–107 °С, R_f 0.54 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 3.85 (3H, с, OCH_3); 5.10 (2H, с, OCH_2); 5.12 (1H, д, $J = 8.6$, NH); 5.70 (1H, д, $J = 8.6$, CH); 6.69–6.84 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.02 (2H, м) и 7.50 (2H, м, C_6H_4); 7.26–7.43 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: C 76.59; H 5.73; N 8.34. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 76.72; H 5.85; N 8.13.

2-(4-Бензилоксифенил)-2-(4-толил)ацетонитрил (78). Выход 81 %, т.пл. 116–117 °С, R_f 0.40 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 2.25 (3H, с, CH_3); 5.11 (2H, с, OCH_2); 5.53 (1H, д, $J = 8.5$, CH); 6.08 (1H, д, $J = 8.5$, NH); 6.67 (2H, м), 6.94 (2H, м), 7.01 (2H, м) и 7.50 (2H, м, C_6H_4); 7.26–7.44 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: C 80.57; H 6.38; N 8.41. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.46; H 6.14; N 8.53.

2-(4-Бензилоксифенил)-2-(4-метоксианилино)ацетонитрил (79). Выход 90 %, т.пл. 104–105 °С, R_f 0.40 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 3.71 (3H, с, OCH_3); 5.11 (2H, с, OCH_2); 5.49 (1H, д, $J = 8.3$, CH); 5.90 (1H, ш.д, $J = 8.3$, NH); 6.72 (4H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.01 (2H, м) и 7.50 (2H, м, C_6H_4); 7.26–7.44 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: C 76.45; H 5.67; N 7.94. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 76.72; H 5.85; N 8.13.

2-(4-Бензилоксифенил)-2-(3,5-диметиланилино)ацетонитрил (80). Выход 62 %, т.пл. 115–117 °С, R_f 0.57 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 2.22 (6H, с, $2 \cdot \text{CH}_3$); 5.11 (2H, с, OCH_2); 5.54 (1H, д, $J = 9.2$, CH); 6.08 (1H, д, $J = 9.2$, NH); 6.33 (1H, уш.с, H-4, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 6.36 (2H, уш.с, H-2,2' $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2$); 6.98–7.04 (2H, м) и 7.46–7.51 (2H, м, C_6H_4); 7.25–7.44

(5H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 80.75; Н 6.21; N 8.39. C₂₃H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 80.67; Н 6.48; N 8.18.

2-(4-Бензилоксифенил)-2-циклогексиламиноацетонитрил (81). Выход 98 %, т.пл. 104–106 °С, R_f 0.46 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 1.04–2.22 (10H, м, C₆H₁₀-циклогексил); 2.60–2.72 (1H, м, NCH-циклогексил); 3.12 (1H, дт, J₁ = 9.2, J₂ = 6.0, NH); 4.80 (1H, д, J = 9.2, NCH); 5.09 (2H, с, OCH₂); 6.92–6.96 (2H, м) и 7.24–7.44 (7H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 78.60; Н 7.80; N 9.20. C₂₁H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 78.75; Н 7.50; N 8.75.

2-[4-(2,4-Дихлорбензилокси)фенил]-2-(4-толил)ацетонитрил (82). Выход 68 %, т.пл. 142–143 °С, R_f 0.63 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590, 1612 (аром.); 2229 (C≡N); 3340 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ, м.д., Гц): 2.23 (3H, с, CH₃); 5.14 (2H, с, OCH₂); 5.56 (1H, д, J = 9.2, NH); 6.12 (1H, д, J = 9.2, CH); 6.63–6.68 (2H, м) и 6.90–6.95 (2H, м, C₆H₄O); 6.99–7.04 (2H, м) и 7.50–7.55 (2H, м, 4-MeC₆H₄); 7.34 (1H, дд, J₁ = 8.3, J₂ = 2.1, H-5 C₆H₃), 7.46 (1H, д, J = 2.1, H-3 C₆H₃) и 7.57 (1H, д, J = 8.3, H-6 C₆H₃). ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.9 (Me); 48.1 (CH); 66.0 (OCH₂); 113.8 (2·CH); 114.5 (2·CH); 118.6 (CN); 126.5; 126.8 (CH); 127.6; 128.3 (2·CH); 128.5 (CH); 128.9 (2·CH); 129.9 (CH); 132.8; 132.9; 133.4; 143.1; 157.9. Найдено, %: С 66.38; Н 4.69; N 7.23. C₂₂H₁₈N₂OCl₂. Вычислено, %: С 66.51; Н 4.57; N 7.05.

2-[4-(2,6-Дихлорбензилокси)фенил]-2-(4-толил)ацетонитрил (83). Выход 63 %, т.пл. 140–142 °С, R_f 0.57 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 2.24 (3H, с, CH₃); 5.25 (2H, с, OCH₂); 5.56 (1H, д, J = 9.2, CH); 6.11 (1H, д, J = 9.2, NH); 6.65–6.69 (2H, м) и 6.91–6.96 (2H, м, C₆H₄O); 7.03–7.08 (2H, м) и 7.51–7.56 (2H, м, 4-MeC₆H₄); 7.34–7.45 (3H, м, C₆H₃). Найдено, %: С 66.75; Н 4.78; N 6.88. C₂₂H₁₈N₂OCl₂. Вычислено, %: С 66.51; Н 4.57; N 7.05.

Общая методика получения N-замещенных 2-арил-5-оксопирролидин-2-карбонитрилов 84–125. К смеси 0.01 *моль* соответствующего 2-арилацетонитрила **42–83** в 20 *мл* 1,2-дихлорэтана и 1.4 *г* (0.01 *моль*) сухого K₂CO₃, при 10–15 °С прикапывают 1.3 *г* (0.01 *моль*) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 30 *мин*, а затем 2 *ч* при 40–45 °С. По окончании охлаждают, добавляют 20 *мл* 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, к остатку добавляют 1.4 *г* (0.01 *моль*) сухого K₂CO₃, 0.1 *г* (0.0005 *моль*) ТЭБА, 20 *мл* MeCN и перемешивают при 45–50 °С 4 *ч*. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из этанола.

1,2-Дифенил-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (84). Выход 97 %, т.пл. 138–139 °С, R_f 0.46 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1595, 1649 (аром.); 1717 (C=O); 2231 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.55–2.65 (1H, м), 2.71–2.88 (2H, м) и 2.90–2.99 (1H, м, CH₂CH₂); 7.12–7.28

(5H, м), 7.30–7.41 (3H, м) и 7.50–7.54 (2H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 77.55; Н 5.04; N 10.77. $C_{17}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: С 77.84; Н 5.38; N 10.68.

1-Бензил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (85). Выход 98 %, т.пл. 116–118 °С, R_f 0.48 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1494 (аром.); 1705 (C=O); 2225 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.46 (1H, м), 2.57–2.71 (2H, м) и 2.79 (1H, м, CH_2CH_2); 3.97 (1H, д, $J = 14.9$) и 4.54 (1H, д, $J = 14.9$, NCH_2); 6.97–7.03 (2H, м), 7.11–7.18 (3H, м) и 7.35–7.43 (5H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 78.50; Н 5.45; N 9.90. $C_{18}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.84; N 10.14.

1-(2-Метоксифенил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (86). Выход 98 %, т.пл. 156–158 °С, R_f 0.42 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1597 (аром.); 1718 (C=O); 2237 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.66–3.01 (4H, м, CH_2CH_2); 3.76 (3H, с, OCH_3); 6.76 (1H, т, $J = 7.6$, C_6H_4), 6.88–6.93 (2H, м), 7.20 (1H, м), 7.29–7.38 (3H, м) и 7.53–7.58 (2H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 74.10; Н 5.85; N 9.40. $C_{18}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С 73.95; Н 5.52; N 9.58.

5-Оксо-2-фенил-1-(4-толил)пирролидин-2-карбонитрил (87). Выход 98 %, т.пл. 155–157 °С, R_f 0.51 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (аром.); 1718 (C=O); 2235 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.28 (3H, с, CH_3); 2.59 (1H, дт, $J_1 = 11.9$, $J_2 = 8.9$) и 2.70–2.98 (3H, м, CH_2CH_2); 7.04 (4H, с, C_6H_4); 7.30–7.41 (3H, м) и 7.49–7.54 (2H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 77.93; Н 5.67; N 10.27. $C_{18}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.84; N 10.14.

1-(4-Метоксифенил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (88). Выход 95 %, т.пл. 134–136 °С, R_f 0.45 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1585, 1609 (аром.); 1714 (C=O); 2227 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.64 (1H, м), 2.72–2.85 (2H, м) и 2.87–2.97 (1H, м, CH_2CH_2); 3.72 (3H, с, OCH_3); 6.76 (2H, м) и 7.03 (2H, м, $C_6H_4OCH_3$); 7.31–7.42 (3H, м) и 7.53 (2H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 73.64; Н 5.25; N 9.75. $C_{18}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С 73.95; Н 5.52; N 9.58.

5-Оксо-2-фенил-1-циклогексилпирролидин-2-карбонитрил (89). Выход 80 %, т.пл. 101–103 °С, R_f 0.70 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1488 (аром.); 1703 (C=O); 2231 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.86–2.24 (10H, м, C_6H_{10} -циклогексил); 2.32–2.44 (1H, м, NCH -циклогексил); 2.46–2.88 (4H, м, CH_2CH_2); 7.38–7.60 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 75.89; Н 7.80; N 10.18. $C_{17}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 76.11; Н 7.46; N 10.44.

2-(4-Бромфенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбонитрил (90). Выход 69 %, т.пл. 162–163 °С, R_f 0.64 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1492, 1594 (аром.); 1709 (C=O); 2236 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.60 (1H, м), 2.71–2.84 (2H, м) и 2.94 (1H, м, CH_2CH_2); 7.15–7.21 (3H, м) и 7.25–7.31 (2H, м, C_6H_5); 7.46–7.53 (4H, м, C_6H_4). Найдено, %: С 59.69; Н 3.54; N 8.55. $C_{17}H_{13}BrN_2O$. Вычислено, %: С 59.84; Н 3.84; N 8.21.

2-(4-Бромфенил)-5-оксо-1-(2-толил)пирролидин-2-карбонитрил (91). Выход 63 %, т.пл. 172–173 °С, R_f 0.58 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1488, 1587 (аром.); 1702

(C=O); 2237 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , смеси двух стереоизомеров в соотношении ~1:1 (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.93 и 2.32 (3H, с, CH_3); 2.75–3.13 (4H, м, CH_2CH_2); 6.24 (0.5H, м), 6.91 (0.5H, м), 7.07–7.22 (2H, м), 7.30 (0.5H, м), 7.41–7.63 (4.5H, м, 8H-аром.). Найдено, %: C 60.65; H 4.43; N 7.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 60.86; H 4.26; N 7.89.

2-(4-Бромфенил)-5-оксо-1-(4-толил)пирролидин-2-карбонитрил (92). Выход 70 %, т.пл. 183–184 °C, R_f 0.66 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1491, 1600 (аром.); 1710 (C=O); 2238 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.29 (3H, с, CH_3); 2.58 (1H, м), 2.69–2.85 (2H, м) и 2.92 (1H, ддд, $J_1 = 12.1$, $J_2 = 7.9$, $J_3 = 3.8$, CH_2CH_2); 7.05 (4H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7.45–7.54 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$). Найдено, %: C 60.97; H 4.15; N 8.02. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 60.86; H 4.26; N 7.89.

2-(4-Бромфенил)-1-(2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (93). Выход 65 %, т.пл. 157–158 °C, R_f 0.30 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1487, 1596 (аром.); 1708 (C=O); 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6/CCl_4 – 1:3, δ , м.д.): 2.67–2.96 (4H, м, CH_2CH_2); 3.75 (3H, с, OCH_3); 6.80 (1H, м), 6.90–6.98 (2H, м) и 7.23 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 7.50 (4H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.9 (CH_2); 36.5 (CH_2); 54.8 (OCH_3); 65.7 (C); 111.8 (CH); 118.3; 119.8 (CH); 122.7; 123.8; 128.1 (2·CH); 128.7 (CH); 129.3 (CH); 131.2 (2·CHh); 135.2; 155.0; 172.1. Найдено, %: C 58.37; H 4.29; N 7.30. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 58.24; H 4.07; N 7.55.

2-(4-Бромфенил)-1-(4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (94). Выход 74 %, т.пл. 172–173 °C, R_f 0.62 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (аром.); 1711 (C=O); 2233 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.60 (1H, м), 2.69–2.84 (2H, м) и 2.91 (1H, м, CH_2CH_2); 3.74 (3H, с, OCH_3); 6.79 (2H, м) и 7.04 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.47–7.55 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$). Найдено, %: C 58.07; H 4.31; N 7.41. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 58.24; H 4.07; N 7.55.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-(4-метилфенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (95). Выход 65 %, т.пл. 124–125 °C, R_f 0.50 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1725 (C=O); 2236 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.31 (3H, с, CH_3); 2.71 (1H, м), 2.83–2.96 (2H, м) и 3.10 (1H, м, CH_2CH_2); 7.07 (2H, м) и 7.25 (2H, м, C_6H_4); 7.32–7.49 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$). Найдено, %: C 62.71; H 4.23; N 8.35. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 62.62; H 4.09; N 8.11.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-(3,5-диметилфенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (96). Выход 69 %, т.пл. 142–144 °C, R_f 0.57 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1597 (аром.); 1715 (C=O); 2225 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.18 (6H, с, 2· CH_3); 2.69–2.95 (3H, м) и 3.06–3.15 (1H, м, CH_2CH_2); 6.85 (1H, уш.с, H-4, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-Me}_2$) и 6.96 (2H, уш.с, H-2,2' $\text{C}_6\text{H}_3\text{-Me}_2$); 7.42 (1H, т, $J = 8.0$, H-4, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-Cl}_2$); 7.55 (2H, м, H-3,3' $\text{C}_6\text{H}_3\text{-Cl}_2$). Найдено, %: C 63.74; H 4.70; N 7.93. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 63.52; H 4.49; N 7.80.

2-(4-Метоксифенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбонитрил (97). Выход 60 %, т.пл. 110–111 °С, R_f 0.31 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1496, 1610 (аром.); 1719 ($\text{C}=\text{O}$); 2227 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 2.60 (1H, м), 2.69–2.83 (2H, м) и 2.85–2.94 (1H, м, CH_2CH_2); 3.77 (3H, с, OCH_3); 6.87 (2H, м) и 7.41 (2H, м, C_6H_4); 7.13–7.19 (3H, м) и 7.23–7.29 (2H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 73.65; Н 5.74; N 9.25. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.95; Н 5.52; N 9.58.

1,2-Бис(4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (98). Выход 65 %, т.пл. 151–152 °С, R_f 0.36 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1610 (аром.); 1714 ($\text{C}=\text{O}$); 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 2.62 (1H, м) и 2.72–2.92 (3H, м, CH_2CH_2); 3.73 (3H, с, OCH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3); 6.77 (2H, м) и 7.00 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 6.88 (2H, м) и 7.42 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$). Найдено, %: С 71.02; Н 5.81; N 9.05. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.79; Н 5.63; N 8.69.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-оксо-1-(4-толил)пирролидин-2-карбонитрил (99). Выход 92 %, т.пл. 158–160 °С, R_f 0.50 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1593, 1605 (аром.); 1708 ($\text{C}=\text{O}$); 2229 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.29 (3H, с, CH_3); 2.61–2.86 (4H, м, CH_2CH_2); 3.76 (3H, с, OCH_3); 3.77 (3H, с, OCH_3); 6.80 (1H, д, $J = 8.4$, Н-5 C_6H_3); 6.98 (1H, д, $J = 2.3$, Н-2 C_6H_3); 7.03 (1H, дд, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.3$, Н-6 C_6H_3); 7.06 (4H, с, C_6H_4). Найдено, %: С 71.05; Н 6.20; N 8.56. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.41; Н 5.99; N 8.33.

2-(3,4-Диметоксифенил)-1-(3,5-диметилфенил)-5-оксо-пирролидин-2-карбонитрил (100). Выход 95 %, т.пл. 194–196 °С, R_f 0.49 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1595 (аром.); 1707 ($\text{C}=\text{O}$); 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.24 (6H, с, 2· $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2.55–2.87 (4H, м, CH_2CH_2); 3.76 (3H, с, OCH_3); 3.77 (3H, с, OCH_3); 6.77–6.81 (3H, ш., $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$); 6.80 (1H, д, $J = 8.3$, Н-5 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$), 6.97 (1H, д, $J = 2.3$, Н-2 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$) и 7.03 (1H, дд, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.3$, Н-6 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$). Найдено, %: С 72.18; Н 6.45; N 8.35. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.98; Н 6.33; N 7.99.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-оксо-1-циклогексилпирролидин-2-карбонитрил (101). Выход 84 %, т.пл. 120–123 °С, R_f 0.55 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1595 (аром.); 1692 ($\text{C}=\text{O}$); 2234 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 0.90–2.28 (10H, м, C_6H_{10} -циклогексил); 2.34–2.68 (4H, м, CH_2CH_2); 2.72–2.82 (1H, м, NCH-циклогексил); 3.82 (6H, с, 2· CH_3); 6.86–7.12 (3H, м, C_6H_3). Найдено, %: С 69.14; Н 7.54; N 8.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.51; Н 7.32; N 8.53.

2-(4-Изопропоксифенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбонитрил (102). Выход 96 %, т.пл. 147–149 °С, R_f 0.53 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1596, 1611 (аром.); 1715 ($\text{C}=\text{O}$); 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.30 (6H, д, $J = 6.0$, 2· CH_3); 2.54–2.63 (1H, м) и 2.69–2.94 (3H, м, CH_2CH_2); 4.55 (1H, сп, $J = 6.0$, CH); 6.80–6.85 (2H, м) и 7.36–7.41 (2H, м, C_6H_4); 7.13–7.19 (3H, м) и 7.23–7.27 (2H, м, Ph). Найдено, %: С 75.13; Н 6.22; N 8.66. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.98; Н 6.29; N 8.74.

1-(3,5-Диметилфенил)-2-(4-изопропоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (103).

Выход 98 %, т.пл. 95–97 °С, R_f 0.53 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром.); 1722 ($\text{C}=\text{O}$); 2227 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.29 (6H, д, $J = 6.0$, $2\cdot\text{CH}_3$); 2.21 (6H, с, $2\cdot\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2.46–2.55 (1H, м) и 2.64–2.90 (3H, м, CH_2CH_2); 4.52 (1H, сп., $J = 6.0$, OCH); 6.72 (2H, уш.с, H-2,2' C_6H_3) и 6.76 (1H, уш.с, H-4, C_6H_3); 6.78–6.83 (2H, м) и 7.31–7.36 (2H, м, C_6H_4). Найдено, %: C 75.63; H 7.21; N 7.83. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.84; H 6.94; N 8.04.

2-(4-Изопропоксифенил)-5-оксо-1-(2-толил)-пирролидин-2-карбонитрил (104). Выход

70 %, т.пл. 128–130 °С, R_f 0.56 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1602 (аром.); 1709 ($\text{C}=\text{O}$); 2242 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , смеси двух стереоизомеров в соотношении ~1:1 ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.27 (3.2H, д, $J = 6.0$) и 1.34 (2.8H, д, $J = 6.0$, $2\cdot\text{CH}_3\text{-изо-Pr}$); 1.84 (1.6H, с) и 2.29 (1.4H, с, CH_3); 2.75–2.87 (4H, м, CH_2CH_2); 4.51 (0.6H, сп., $J = 6.0$) и 4.64 (0.4H, сп., $J = 6.0$, CH-изо-Pr); 6.61–7.48 (8H, м, H-аром.). Найдено, %: C 75.70; H 6.44; N 8.22. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.42; H 6.63; N 8.38.

2-(4-Изопропоксифенил)-1-(2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (105).

Выход 74 %, т.пл. 166–168 °С, R_f 0.54 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1498, 1611 (аром.); 1715 ($\text{C}=\text{O}$); 2228 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.29 (6H, д, $J = 6.0$, $2\cdot\text{CH}_3\text{-изо-Pr}$); 2.65–2.91 (4H, м, CH_2CH_2); 3.75 (3H, с, OCH_3); 4.55 (1H, сп., $J = 6.0$, CH-изо-Pr); 6.76 (2H, м), 6.88–6.93 (2H, м) и 7.21 (1H, ддд, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 7.4$, $J_3 = 1.8$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 6.79 (2H, м) и 7.40 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-изо-PrO}$). Найдено, %: C 71.74; H 6.21; N 7.74. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.98; H 6.33; N 7.99.

2-(4-Изопропоксифенил)-5-оксо-1-(4-толил)-пирролидин-2-карбонитрил (106). Выход

72 %, т.пл. 107–108 °С, R_f 0.53 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1614 (аром.); 1721 ($\text{C}=\text{O}$); 2229 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., Гц): 1.31 (6H, д, $J = 6.0$, $2\cdot\text{CH}_3\text{-изо-Pr}$); 2.29 (3H, с, CH_3); 2.53–2.62 (1H, м) и 2.67–2.92 (3H, м, CH_2CH_2); 4.56 (1H, сп., $J = 6.0$, CH-изо-Pr); 6.80–6.85 (2H, м, H-3, H-3' $\text{C}_6\text{H}_4\text{-изо-PrO}$); 7.00–7.08 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7.35–7.40 (2H, м, H-3, H-3' $\text{C}_6\text{H}_4\text{-изо-PrO}$). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 (Me); 21.4 (Me_2); 29.2 (CH_2); 36.6 (CH_2); 65.5 (CCN); 68.9 (OCH); 115.2 ($2\cdot\text{CH}$); 118.8 (CN); 125.4 ($2\cdot\text{CH}$); 126.9 ($2\cdot\text{CH}$); 127.3; 128.7 ($2\cdot\text{CH}$); 133.0; 135.7; 157.8; 172.2. Найдено, %: C 75.49; H 6.51; N 8.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.42; H 6.63; N 8.38.

2-(4-Изопропоксифенил)-1-(4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (107).

Выход 92 %, т.пл. 137–139 °С, R_f 0.46 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром.); 1715 ($\text{C}=\text{O}$); 2236 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.31 (6H, д, $J = 6.0$, $2\cdot\text{CH}_3\text{-изо-Pr}$); 2.61 (1H, м), 2.67–2.82 (2H, м) и 2.84–2.92 (1H, м, CH_2CH_2); 3.73 (3H, с, OCH_3); 4.56 (1H, сп., $J = 6.0$, CH-изо-Pr); 6.77 (2H, м) и 7.01 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 6.83 (2H, м) и 7.39 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-изо-PrO}$). Найдено, %: C 72.17; H 6.48; N 7.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.98; H 6.33; N 7.99.

2-(4-Изопропоксифенил)-1-(1-нафтил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (108). Выход 52 %, т.пл. 189–191 °С, R_f 0.46 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1604 (аром.); 1699 (C=O); 2243 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , смеси двух стереоизомеров в соотношении ~ 3:2 (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Γy): 1.17 (3.6H, д, J = 6.0) и 1.35 (2.4H, д, J = 6.0, 2·CH $_3$ -*изо*-Pr); 2.86–3.25 (4H, м, CH $_2$ CH $_2$); 4.38 (0.6H, сп., J = 6.0) и 4.63 (0.4H, сп., J = 6.0, CH-*изо*-Pr); 6.50–7.93 (11H, м, H-аром.). Найдено, %: C 77.65; H 6.22; N 7.73. C $_{24}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: C 77.81; H 5.99; N 7.56.

2-(2-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбонитрил (109). Выход 58 %, т.пл. 129–130 °С, R_f 0.70 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1596 (аром.); 1724 (C=O); 2243 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 2.31 (1H, ддд, J_1 = 17.0, J_2 = 9.5, J_3 = 5.3), 2.66 (1H, ддд, J_1 = 17.0, J_2 = 9.5, J_3 = 7.5) и 2.78–2.95 (2H, м, CH $_2$ CH $_2$); 5.18 (2H, с, OCH $_2$); 6.90–7.47 (14H, м, H-аром.). Найдено, %: C 78.46; H 5.19; N 7.51. C $_{24}$ H $_{20}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: C 78.24; H 5.47; N 7.60.

1-Бензил-2-(2-бензилоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (110). Выход 62 %, т.пл. 117–119 °С, R_f 0.60 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1595 (аром.); 1699 (C=O); 2236 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 2.11 (1H, ддд, J_1 = 16.9, J_2 = 10.1, J_3 = 4.9), 2.49 (1H, ддд, J_1 = 16.9, J_2 = 10.0, J_3 = 7.2) и 2.60–2.80 (2H, м, CH $_2$ CH $_2$); 4.20 (1H, д, J = 14.9) и 4.36 (1H, д, J = 14.9, NCH $_2$); 4.74 (1H, д, J = 14.9) и 4.36 (1H, д, J = 14.9, OCH $_2$); 6.90 (1H, дд, J_1 = 8.3, J_2 = 1.0, C $_6$ H $_4$); 6.97–7.03 (3H, м, H-аром.); 7.10–7.15 (3H, м, H-аром.); 7.30–7.41 (6H, м, H-аром.); 7.50 (1H, дд, J = 7.7, J = 1.7, C $_6$ H $_4$). Найдено, %: C 78.41; H 5.73; N 7.62. C $_{25}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: C 78.51; H 5.80; N 7.32.

2-(2-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-(2-толил)-пирролидин-2-карбонитрил (111). Выход 57 %, т.пл. 147–148 °С, R_f 0.70 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1601 (аром.); 1699 (C=O); 2242 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 2.29 (3H, с, CH $_3$); 2.28 (1H, м), 2.59 (1H, м) и 2.92 (2H, т, J = 8.3, CH $_2$ CH $_2$); 5.22 (1H, д, J = 11.6) и 5.26 (1H, д, J = 11.6, OCH $_2$); 6.17 (1H, д, J = 8.0), 6.84 (1H, т, J = 7.6), 6.96 (1H, т, J = 7.5), 7.16 (1H, т, J = 7.4) и 7.23–7.46 (9H, м, H-аром.). Найдено, %: C 78.45; H 5.97; N 7.24. C $_{25}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: C 78.51; H 5.80; N 7.32.

2-(2-Бензилоксифенил)-1-(2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (112). Выход 57 %, т.пл. 87–88 °С, R_f 0.43 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1595 (аром.); 1676 (C=O); 2236 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , смеси двух стереоизомеров в соотношении 1:1 (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γy): 2.29–2.39 (1H, м) и 2.44–2.55 (1H, м, CH $_2$); 3.19 (1.5H, с) и 3.89 (1.5H, с, OCH $_3$); 3.60–3.76 (2H, м, CH $_2$); 5.09–5.23 (2H, м, OCH $_2$); 6.28 (0.5H, дд, J_1 = 7.8, J_2 = 1.6), 6.56–6.81 (2H, м), 6.89 (0.5H, дд, J_1 = 7.6, J_2 = 1.6), 6.97–7.09 (3H, м) и 7.19–7.47 (8H, м, H-аром.). Найдено, %: C 75.52; H 5.41; N 7.38. C $_{25}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_3$. Вычислено, %: C 75.36; H 5.56; N 7.03.

2-(2-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-(4-толил)-пирролидин-2-карбонитрил (113). Выход 67 %, т.пл. 129–130 °С, R_f 0.61 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1597 (аром.); 1715 (C=O);

2229 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.29 (3H, с, CH₃); 2.28 (1H, ддд, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 9.7$, $J_3 = 5.6$), 2.64 (1H, ддд, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 9.4$, $J_3 = 7.7$) и 2.76–2.93 (2H, м, CH₂CH₂); 5.18 (2H, с, OCH₂); 6.91 (1H, тд, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.0$, H-4, C₆H₄-O); 6.98–7.05 (4H, м, C₆H₄-Me); 7.13 (1H, дд, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 1.0$, H-6, C₆H₄ C₆H₄-O); 7.31–7.46 (7H, м, H-аром.). Найдено, %: C 78.80; H 6.05; N 7.18. C₂₅H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 78.51; H 5.80; N 7.32.

2-(2-Бензилоксифенил)-1-(4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (114). Выход 63 %, т.пл. 148–150 °C, R_f 0.41 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1595 (аром.); 1705 (C=O); 2234 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.25 (1H, ддд, $J_1 = 16.8$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 5.1$), 2.62 (1H, ддд, $J_1 = 16.8$, $J_2 = 9.7$, $J_3 = 7.7$) и 2.75–2.94 (2H, м, CH₂CH₂); 3.74 (3H, с, OCH₃); 5.19 (2H, с, OCH₂); 6.75 (2H, м) и 6.98 (2H, м, C₆H₄OCH₃), 6.91 (1H, тд, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.0$, 6H-C₆H₄-орто), 7.15 (1H, дд, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 1.0$, 2H-C₆H₄-орто), 7.32–7.46 (7H, м 3H- и 5H-C₆H₄-орто). Найдено, %: C 73.65; H 5.33; N 7.37. C₂₅H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: C 75.36; H 5.56; N 7.03.

2-(2-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-циклогексилпирролидин-2-карбонитрил (115). Выход 75 %, т.пл. 110–113 °C, R_f 0.65 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1692 (C=O); 2237 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.86–2.22 (10H, м, C₆H₁₀-циклогексил); 2.24–2.70 (4H, м, CH₂CH₂); 2.84–2.98 (1H, м, NCH-циклогексил); 5.10 (2H, с, OCH₂); 7.00–7.18 (2H, м) и 7.28–7.64 (7H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 76.74; H 7.23; N 7.05. C₂₄H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 77.00; H 6.95; N 7.48.

2-(4-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбонитрил (116). Выход 55 %, т.пл. 122–123 °C, R_f 0.42 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1614 (аром.); 1709 (C=O); 2228 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl₄ – 1:3, δ , м.д.): 2.59 (1H, м) и 2.69–2.94 (3H, м, CH₂CH₂); 5.05 (2H, с, OCH₂); 6.95 (2H, м) и 7.13–7.45 (12H, м, H-аром.). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 29.3 (CH₂); 36.8 (CH₂); 65.4 (C≡N); 69.2 (OCH₂); 114.7 (2·CH); 118.8 (CN); 125.2 (2·CH); 126.2 (CH); 126.9 (2·CH); 127.3 (CH); 127.8 (2·CH); 127.9 (CH); 128.1 (2·CH); 135.6; 136.1; 158.6; 172.1 (CO). Найдено, %: C 78.55; H 5.32; N 7.78. C₂₄H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: C 78.24; H 5.47; N 7.60.

1-Бензил-2-(4-бензилоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (117). Выход 57 %, т.пл. 139–140 °C, R_f 0.45 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром.); 1702 (C=O); 2237 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.40–2.50 (1H, м) и 2.61–2.78 (3H, м, CH₂CH₂); 3.95 (1H, д, $J = 14.9$) и 4.50 (1H, д, $J = 14.9$, NCH₂); 5.10 (2H, с, OCH₂); 6.93–7.03 (4H, м), 7.13–7.18 (3H, м) и 7.27–7.43 (7H, м, H-аром.). Найдено, %: C 78.61; H 5.64; N 7.11. C₂₅H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 78.51; H 5.80; N 7.32.

2-(4-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-(2-толил)-пирролидин-2-карбонитрил (118). Выход 45 %, т.пл. 176–177 °C, R_f 0.64 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1614 (аром.); 1691 (C=O); 2243 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , смеси двух стереоизомеров в соотношении 1:1 (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.88 (1.5H, с) и 2.32 (1.5H, с, CH₃); 2.74–3.06 (4H, м, CH₂CH₂); 5.02 (1H, с) и 5.13 (1H, с, OCH₂);

6.18 (0.5H, м) и 6.84–7.51 (12.5H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 78.36; Н 6.13; N 7.51. $C_{25}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.51; Н 5.80; N 7.32.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (119). Выход 55 %, т.пл. 148–150 °С, R_f 0.43 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (аром.); 1708 (C=O); 2236 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ): 2.69–2.92 (4H, м, CH_2CH_2); 3.74 (3H, с, OCH_3); 5.05 (2H, с, OCH_2); 6.78 (1H, тд, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.1$), 6.88–6.94 (4H, м) и 7.18–7.47 (8H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 75.43; Н 5.32; N 7.31. $C_{25}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 75.36; Н 5.56; N 7.03.

2-(4-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-(4-толил)-пирролидин-2-карбонитрил (120). Выход 61 %, т.пл. 146–147 °С, R_f 0.44 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1584, 1605 (аром.); 1712 (C=O); 2236 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6/CCl_4 – 1:3, δ , м.д., Γ): 2.29 (3H, с, CH_3); 2.54–2.62 (1H, м) и 2.67–2.93 (3H, м, CH_2CH_2); 5.05 (2H, с, OCH_2); 6.93–6.98 (6H, м) и 7.27–7.44 (7H, м, Н-аром.). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 (Me); 29.2 (CH_2); 36.6 (CH_2); 65.5 ($\underline{C}CN$); 69.2 (OCH_2); 114.7 (2·CH); 118.8 (CN); 125.4 (2·CH); 126.9 (2·CH); 127.0 (2·CH); 127.3 (CH); 127.8 (2·CH); 128.0; 128.7 (2·CH); 132.9; 135.7; 136.1; 158.6; 172.1 (CO). Найдено, %: С 78.33; Н 5.72; N 7.45. $C_{25}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.51; Н 5.80; N 7.32.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (121). Выход 64 %, т.пл. 122–123 °С, R_f 0.39 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром.); 1711 (C=O); 2250 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.62 (1H, м), 2.73–2.82 (2H, м) и 2.88 (1H, м, CH_2CH_2); 3.74 (3H, с, OCH_3); 5.06 (2H, с, OCH_2); 6.77 (2H, м) и 7.42 (2H, м, C_6H_4); 6.93–7.03 (4H, м) и 7.27–7.45 (5H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 75.60; Н 5.27; N 7.18. $C_{25}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 75.36; Н 5.56; N 7.03.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(3,5-диметилфенил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (122). Выход 81 %, т.пл. 105–107 °С, R_f 0.61 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (аром.); 1707 (C=O); 2244 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.22 (6H, с, 2· CH_3); 2.50–2.90 (4H, м, CH_2CH_2); 5.06 (2H, с, OCH_2); 6.73 (2H, уш.с, Н-2,2' C_6H_3); 6.78 (1H, уш.с, Н-4, C_6H_3); 6.94–6.99 (2H, м) и 7.39–7.44 (2H, м, C_6H_4); 7.24–7.37 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 78.85; Н 6.22; N 7.30. $C_{26}H_{24}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.76; Н 6.10; N 7.07.

2-(4-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-циклогексилпирролидин-2-карбонитрил (123). Выход 72 %, т.пл. 155–157 °С, R_f 0.62 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1608 (аром.); 1696 (C=O); 2228 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.91–1.21 (3H, м), 1.41–1.57 (2H, м), 1.63–1.80 (3H, м), 1.98 (1H, м), 2.15 (1H, м) и 2.82 (1H, м, C_6H_{11} -циклогексил); 2.36 (1H, м), 2.48–2.55 (2H, м) и 2.69 (1H, м, CH_2CH_2); 5.11 (2H, с, OCH_2); 7.04 (2H, м) и 7.47 (2H, м, C_6H_4); 7.26–7.43 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 77.15; Н 6.57; N 7.22. $C_{24}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: С 77.00; Н 6.95; N 7.48.

2-[4-(2,4-Дихлорбензилокси)фенил]-5-оксо-1-(4-толил)-пирролидин-2-карбонитрил

(124). Выход 81 %, т.пл. 161–162 °С, R_f 0.53 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1587, 1611 (аром.); 1712 (C=O); 2228 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.29 (3H, с, CH $_3$); 2.55–2.69 (1H, м), 2.71–2.84 (2H, м) и 2.86–2.94 (1H, м, CH $_2$ CH $_2$); 5.10 (2H, с, OCH $_2$); 6.94–6.99 (2H, м) и 7.42–7.47 (2H, м, C $_6$ H $_4$ O); 6.99–7.07 (4H, м, C $_6$ H $_4$ CH $_3$); 7.32 (1H, дд, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.1$, H-5 C $_6$ H $_3$), 7.45 (1H, д, $J = 2.1$, H-3 C $_6$ H $_3$) и 7.53 (1H, д, $J = 8.3$, H-6 C $_6$ H $_3$). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 (Me); 29.2 (CH $_2$); 36.6 (CH $_2$); 65.4 (C≡N); 65.9 (OCH $_2$); 114.7 (2·CH); 118.7 (CN); 125.4 (2·CH); 126.8 (CH); 127.1 (2·CH); 128.4 (CH); 128.5; 128.7 (2·CH); 129.9 (CH); 132.6; 132.8; 133.5; 135.7; 158.1; 172.1 (CO). Найдено, %: С 66.38; Н 4.32; N 6.14. C $_{25}$ H $_{20}$ Cl $_2$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: С 66.53; Н 4.47; N 6.21.

2-[4-(2,6-Дихлорбензилокси)фенил]-5-оксо-1-(4-толил)-пирролидин-2-карбонитрил

(125). Выход 76 %, т.пл. 178–180 °С, R_f 0.52 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром.); 1713 (C=O); 2227 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.30 (3H, с, CH $_3$); 2.55–2.65 (1H, м), 2.73–2.83 (2H, м) и 2.96–3.05 (1H, м, CH $_2$ CH $_2$); 5.22 (2H, с, OCH $_2$); 7.00 (2H, м) и 7.45 (2H, м, C $_6$ H $_4$ O); 7.02–7.10 (4H, м, C $_6$ H $_4$ CH $_3$); 7.36 (1H, м) и 7.41 (2H, м, C $_6$ H $_3$). Найдено, %: С 66.70; Н 4.58; N 6.12. C $_{25}$ H $_{20}$ N $_2$ O $_2$ Cl $_2$. Вычислено, %: С 66.53; Н 4.47; N 6.21.

N,N-Диметил-4-((4-толилимино)метил)анилин (126). Смесь 1.49 г (0.01 моль) 4-(диметиламино)бензальдегида и 1.07 г (0.01 моль) 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 °С, R_f 0.65 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.35 (3H, с, CH $_3$); 3.07 (6H, с, N(CH $_3$) $_2$); 6.68–6.73 (2H, м), 6.98–7.03 (2H, м), 7.08–7.13 (2H, м) и 7.65–7.70 (2H, м, Ar); 8.27 (1H, с, N=CH). Найдено, %: С 80.45; Н 7.73; N 11.54. C $_{16}$ H $_{18}$ N $_2$. Вычислено, %: С 80.63; Н 7.61; N 11.75.

2-(4-(Диметиламино)фенил)-5-оксо-1-(4-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота (127).

Смесь 2.38 г (0.01 моль) соединения **42** и 1.0 г (0.01 моль) 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 °С, R_f 0.47 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1601, 1634 (аром.); 1718 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.25 (3H, с, CH $_3$); 2.71 (1H, дд, $J_1 = 16.5$, $J_2 = 5.6$, CH $_2$ (а)) и 2.80 (1H, дд, $J_1 = 16.5$, $J_2 = 9.1$, CH $_2$ (б)); 2.90 (6H, с, N(CH $_3$) $_2$); 2.93 (1H, ддд, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 5.6$, $J_3 = 4.4$, CHCH $_2$); 5.34 (1H, д, $J = 4.4$, NCH); 6.56–6.61 (2H, м), 6.97–7.01 (2H, м), 7.02–7.07 (2H, м) и 7.22–7.27 (2H, м, Ar); 12.49 (1H, ш., COOH). Найдено, %: С 71.15; Н 6.33; N 8.41. C $_{20}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_3$. m/z 338 [M $^+$]. Вычислено, %: С 70.99; Н 6.55; N 8.28.

N-Замещенные производные 2-арилацетонитрилов 128–130 получают аналогично общей методике синтеза N-замещенных 2-арилацетонитрилов **42–83**, из 0.01 моль соответствующего

альдегида, 0.49 г (0.01 моль) цианида натрия, 0.6 г (0.01 моль) уксусной кислоты и 0.01 моль соответствующего амина.

2-(2-Толил)-2-фенилацетонитрил (128). Выход 80 %, т.пл. 72–74 °С, R_f 0.51 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.23 (3H, с, CH $_3$); 5.60 (1H, д, J = 9.0, NH); 5.78 (1H, д, J = 9.0, CH); 6.64–6.70 (2H, м) и 6.98–7.05 (2H, м, C $_6$ H $_4$); 7.33–7.46 (3H, м) и 7.60–7.65 (2H, м, C $_6$ H $_5$). Найдено, %: С 80.91; Н 6.50; N 12.42. C $_{15}$ H $_{14}$ N $_2$. Вычислено, %: С 81.05; Н 6.35; N 12.60.

2-(4-Метоксифенил)-2-(2-толил)ацетонитрил (129). Выход 82 %, т.пл. 107–108 °С, R_f 0.55 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.20 (3H, с, CH $_3$); 3.82 (3H, с, OCH $_3$); 5.39 (1H, д, J = 8.8, NH); 5.64 (1H, д, J = 8.8, CH); 6.63–6.69 (2H, м) и 6.97–7.05 (2H, м, NC $_6$ H $_4$); 6.93 (2H, м) и 7.52 (2H, м, C $_6$ H $_4$ O). Найдено, %: С 75.88; Н 6.11; N 11.32. C $_{16}$ H $_{16}$ N $_2$ O. Вычислено, %: С 76.17; Н 6.39; N 11.10.

2-(4-Метоксифенил)-2-(4-толил)ацетонитрил (130). Выход 97 %, т.пл. 105–106 °С, R_f 0.56 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.24 (3H, с, CH $_3$); 3.81 (3H, с, OCH $_3$); 5.53 (1H, д, J = 8.8, CH); 6.08 (1H, д, J = 8.8, NH); 6.66 (2H, м), 6.90–6.96 (4H, м) и 7.50 (2H, м, C $_6$ H $_4$). Найдено, %: С 75.93; Н 6.18; N 11.41. C $_{16}$ H $_{16}$ N $_2$ O. Вычислено, %: С 76.17; Н 6.39; N 11.10.

N-Замещенные производные 2-арил-4-оксоазетидин-2-карбонитрилов 131-147 получают аналогично общей методике синтеза N-замещенных 2-арил-5-оксопирролидин-2-карбонитрилов **84-125**, из 0.01 моль соответствующего 2-арилацетонитрила **45,46,56,67,69-72,74-79,128-130**, 1.4 г (0.01 моль) сухого K $_2$ CO $_3$ и 1.2 г (0.01 моль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты. Полученные азетанкарбонитрилы перекристаллизовывают из этанола.

4-Оксо-1-(2-толил)-2-фенилазетидин-2-карбонитрил (131). Выход 39 %, т.пл. 123–125 °С, R_f 0.65 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1493, 1600 (аром.); 1770 (C=O); 2240 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.31 (3H, с, CH $_3$); 3.82 (1H, д, J = 15.4) и 4.04 (1H, д, J = 15.4, CH $_2$); 6.99 (1H, м), 7.10 (1H, м) и 7.18–7.27 (2H, м, C $_6$ H $_4$); 7.42–7.51 (3H, м) и 7.62–7.67 (2H, м, C $_6$ H $_5$). Найдено, %: С 77.65; Н 5.05; N 10.38. C $_{17}$ H $_{14}$ N $_2$ O. Вычислено, %: С 77.84; Н 5.38; N 10.68.

4-Оксо-1-(4-толил)-2-фенилазетидин-2-карбонитрил (132). Выход 43 %, т.пл. 114–116 °С, R_f 0.66 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1613 (аром.); 1774 (C=O); 2240 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.29 (3H, с, CH $_3$); 3.44 (1H, д, J = 15.3) и 4.10 (1H, д, J = 15.3, CH $_2$); 7.09 (2H, м) и 7.17 (2H, м, C $_6$ H $_4$); 7.41–7.51 (3H, м) и 7.55–7.60 (2H, м, C $_6$ H $_5$). Найдено, %: С 77.97; Н 5.72; N 10.85. C $_{17}$ H $_{14}$ N $_2$ O. Вычислено, %: С 77.84; Н 5.38; N 10.68.

1-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-фенилазетидин-2-карбонитрил (133). Выход 60 %, т.пл. 135–136 °С, R_f 0.46 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1580 (аром.); 1769 (C=O); 2240 (C $\equiv$ N).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 3.44 (1H, д, $J = 15.3$) и 4.09 (1H, д, $J = 15.3$, CH $_2$); 3.74 (3H, с, OCH $_3$); 6.83 (2H, м) и 7.20 (2H, м, C $_6$ H $_4$); 7.41–7.52 (3H, м) и 7.55–7.60 (2H, м, C $_6$ H $_5$). Найдено, %: С 73.07; Н 5.22; N 10.35. С $_{17}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: С 73.37; Н 5.07; N 10.07.

2-(4-Метоксифенил)-4-оксо-1-(2-толил)азетидин-2-карбонитрил (134). Выход 40 %, т.пл. 114–116 °С, R_f 0.60 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1605 (аром.); 1771 (C=O); 2242 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.29 (3H, с, CH $_3$); 3.80 (1H, д, $J = 15.4$) и 3.98 (1H, д, $J = 15.4$, CH $_2$); 3.82 (3H, с, OCH $_3$); 6.96 (2H, м) и 7.55 (2H, м, C $_6$ H $_4$ O); 6.98 (1H, м), 7.10 (1H, м) и 7.18–7.26 (2H, м, C $_6$ H $_4$). Найдено, %: С 73.67; Н 5.34; N 9.39. С $_{18}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: С 73.96; Н 5.52; N 9.58.

2-(4-Метоксифенил)-4-оксо-1-(4-толил)азетидин-2-карбонитрил (135). Выход 92 %, т.пл. 113–115 °С, R_f 0.55 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1610 (аром.); 1767 (C=O); 2240 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.29 (3H, с, CH $_3$); 3.42 (1H, д, $J = 15.3$) и 4.05 (1H, д, $J = 15.3$, CH $_2$); 3.81 (3H, с, OCH $_3$); 6.97 (2H, м) и 7.47 (2H, м, C $_6$ H $_4$ O); 7.08 (2H, м) и 7.16 (2H, м, C $_6$ H $_4$). Найдено, %: С 73.81; Н 5.38; N 9.43. С $_{18}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: С 73.96; Н 5.52; N 9.58.

1,2-Ди-(4-Метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-карбонитрил (136). Выход 97 %, т.пл. 92–94 °С, R_f 0.57 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1605 (аром.); 1769 (C=O); 2242 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 3.42 (1H, д, $J = 15.3$) и 4.04 (1H, д, $J = 15.3$, CH $_2$); 3.74 (3H, с, NC $_6$ H $_4$ OCH $_3$) и 3.82 (3H, с, C $_6$ H $_4$ OCH $_3$); 6.83 (2H, м) и 6.97 (2H, м, C $_6$ H $_4$); 7.20 (2H, м) и 7.48 (2H, м, C $_6$ H $_4$). Найдено, %: С 70.39; Н 5.45; N 9.33. С $_{18}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_3$. Вычислено, %: С 70.12; Н 5.23; N 9.09.

2-(2-Бензилоксифенил)-4-оксо-1-фенилазетидин-2-карбонитрил (137). Выход 48 %, т.пл. 121–122 °С, R_f 0.57 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1596, 1600 (аром.); 1757 (C=O); 2238 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 3.46 (1H, д, $J = 15.3$) и 4.00 (1H, д, $J = 15.3$, CH $_2$); 5.23 (1H, д) и 5.28 (1H, д, $J = 12.2$, OCH $_2$); 6.95 (1H, м), 7.13–7.19 (2H, м, C $_6$ H $_4$) и 7.27–7.47 (11H, м, Н-аром). Найдено, %: С 78.10; Н 5.31; N 7.65. С $_{23}$ H $_{18}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: С 77.95; Н 5.12; N 7.90.

2-(2-Бензилоксифенил)-4-оксо-1-(2-толил)азетидин-2-карбонитрил (138). Выход 45 %, т.пл. 117–119 °С, R_f 0.58 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1602 (аром.); 1768 (C=O); 2231 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.33 (3H, с, CH $_3$); 3.75 (1H, д, $J = 15.2$) и 3.85 (1H, д, $J = 15.2$, CH $_2$); 5.18 (1H, д) и 5.22 (1H, д, $J = 12.1$, OCH $_2$); 6.89 (1H, м), 7.12–7.40 (10H, м) и 7.42–7.47 (2H, м, Н-аром). Найдено, %: С 78.10; Н 5.31; N 7.65. С $_{24}$ H $_{20}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.47; N 7.60.

2-(2-Бензилоксифенил)-1-(2-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-карбонитрил (139). Выход 50 %, т.пл. 136–138 °С, R_f 0.50 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1598 (аром.); 1773 (C=O);

2240 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 3.69 (3H, с, OCH $_3$); 3.70 (1H, д, J = 15.1) и 3.89 (1H, д, J = 15.1, CH $_2$); 5.13 (1H, д, J = 12.2) и 5.21 (1H, д, J = 12.2, OCH $_2$); 6.87–6.93 (3H, м, Ar), 7.04 (1H, дд, J_1 = 8.3, J_2 = 1.0, Ar); 7.13 (1H, ддд, J_1 = 8.3, J_2 = 7.3, J_3 = 1.7, Ar); 7.27–7.44 (7H, м) и 7.78 (1H, дд, J_1 = 7.9, J_2 = 1.7, Ar). Найдено, %: C 74.72; H 4.95; N 7.07. C $_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 74.98; H 5.24; N 7.29.

2-(2-Бензилоксифенил)-4-оксо-1-(4-толил)азетидин-2-карбонитрил (140). Выход 44 %, т.пл. 125–127 °C, R_f 0.52 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1780 (C=O); 2238 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.35 (3H, с, CH $_3$); 3.42 (1H, д, J = 15.3) и 3.97 (1H, д, J = 15.3, CH $_2$); 5.22 (1H, д, J = 12.2) и 5.28 (1H, д, J = 12.2, OCH $_2$); 6.93 (1H, м), 7.13–7.19 (3H, м), 7.25–7.41 (7H, м) и 7.43–7.47 (2H, м, H-аром). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 (CH $_3$); 51.8 (CH $_2$); 52.2 (CH $_2$); 69.9 (C); 112.7 (CH); 116.1 (2·CH); 116.9; 120.2 (CH); 121.6; 126.2 (CH); 127.0 (2·CH); 127.4 (CH); 128.0 (2·CH); 129.2 (2·CH); 130.6 (CH); 133.3; 134.1; 135.6; 155.1; 160.4. Найдено, %: C 78.41; H 5.22; N 7.28. C $_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.24; H 5.47; N 7.60.

2-(2-Бензилоксифенил)-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-карбонитрил (141). Выход 82 %, т.пл. 108–110 °C, R_f 0.55 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1587 (аром.); 1775 (C=O); 2243 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 3.42 (1H, д, J = 15.2) и 3.95 (1H, д, J = 15.2, CH $_2$); 3.79 (3H, с, OCH $_3$); 5.23 (1H, д, J = 12.1) и 5.28 (1H, д, J = 12.1, OCH $_2$); 6.90 (2H, м), 6.93 (1H, м) и 7.15 (1H, дд, J_1 = 8.3, J_2 = 0.9, C $_6\text{H}_4$ -орто); 7.27–7.41 (7H, м) и 7.43–7.47 (2H, м, H-аром). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52.0 (CH $_2$); 52.2 (CH $_2$); 54.7 (OCH $_3$); 69.9 (C); 112.7 (CH); 114.1 (2·CH); 117.0; 117.6 (2·CH); 120.2 (CH); 121.7; 126.3 (CH); 127.0 (2·CH); 127.5 (CH); 128.0 (2·CH); 129.8; 130.6 (CH); 135.6; 155.1; 155.9; 160.1. Найдено, %: C 75.11; H 5.05; N 7.63. C $_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 74.98; H 5.24; N 7.29.

2-(4-Бензилоксифенил)-4-оксо-1-фенилазетидин-2-карбонитрил (142). Выход 55 %, т.пл. 117–118 °C, R_f 0.50 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1612 (аром.); 1762 (C=O); 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 3.45 (1H, д, J = 15.4) и 4.08 (1H, д, J = 15.4, CH $_2$); 5.09 (2H, с, OCH $_2$); 7.03–7.13 (3H, м), 7.26–7.42 (9H, м) и 7.50 (2H, м, H-аром). Найдено, %: C 77.60; H 4.94; N 7.78. C $_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.95; H 5.12; N 7.90.

1-Бензил-2-(4-бензилоксифенил)-4-оксоазетидин-2-карбонитрил (143). Выход 45 %, т.пл. 122–123 °C, R_f 0.47 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1607 (аром.); 1735 (C=O); 2233 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 3.80 (1H, д, J = 14.8) и 5.24 (1H, д, J = 14.8, NCH $_2$); 4.76 (1H, д, J = 16.2) и 4.91 (1H, д, J = 16.2, CH $_2\text{CO}$); 5.09 (2H, с, OCH $_2$); 6.99 (2H, м) и 7.18–7.43 (12H, м, H-аром). Найдено, %: C 78.43; H 5.24; N 7.81. C $_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.24; H 5.47; N 7.60.

2-(4-Бензилоксифенил)-4-оксо-1-(2-толил)азетидин-2-карбонитрил (144). Выход 49 %, т.пл. 110–111 °C, R_f 0.78 (ацетон–петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1604 (аром.); 1780

(C=O); 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.31 (3H, с, CH₃); 3.77 (1H, д, $J = 15.4$) и 3.97 (1H, д, $J = 15.4$, CH₂CO); 5.10 (2H, с, OCH₂); 6.97–7.58 (13H, м, H-аром.). Найдено, %: C 78.42; H 5.39; N 7.87. C₂₄H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: C 78.24; H 5.47; N 7.60.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(2-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-карбонитрил (145). Выход 52 %, т.пл. 129–130 °C, R_f 0.51 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром.); 1702 (C=O); 2231 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 3.52 (1H, д, 15.4) и 3.99 (1H, д, $J = 15.4$, CH₂); 3.67 (3H, с, OCH₃); 5.06 (2H, с, OCH₂); 6.87–6.93 (3H, м), 6.98 (2H, м), 7.12 (1H, м), 7.25–7.46 (6H, м) и 7.74 (1H, дд, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 1.6$, H-аром.). Найдено, %: C 74.72; H 5.11; N 7.48. C₂₄H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: C 74.98; H 5.24; N 7.29.

2-(4-Бензилоксифенил)-4-оксо-1-(4-толил)азетидин-2-карбонитрил (146). Выход 60 %, т.пл. 144–145 °C, R_f 0.60 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1609 (аром.); 1764 (C=O); 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.30 (3H, с, CH₃); 3.41 (1H, д, $J = 15.3$) и 4.04 (1H, д, $J = 15.3$, CH₂CO); 5.09 (2H, с, OCH₂); 7.04 (2H, м) и 7.48 (2H, м, C₆H₄); 7.08 (2H, м) и 7.17 (2H, м, C₆H₄); 7.25–7.41 (5H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 78.52; H 5.63; N 7.41. C₂₄H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: C 78.24; H 5.47; N 7.60.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-карбонитрил (147). Выход 45 %, т.пл. 132–133 °C, R_f 0.68 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1609 (аром.); 1760 (C=O); 2247 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 3.42 (1H, д, $J = 15.2$) и 4.03 (1H, д, $J = 15.2$, CH₂); 3.74 (3H, с, OCH₃); 5.09 (2H, с, OCH₂); 6.83 (2H, м), 7.05 (2H, м), 7.21 (2H, м), 7.26–7.42 (5H, м) и 7.49 (2H, м, H-аром.). Найдено, %: C 74.61; H 5.44; N 7.08. C₂₄H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: C 74.98; H 5.24; N 7.29.

Общая методика получения этилового эфира 2-(2,3-дихлор-N-фенилпропанамидо)-2-фенилуксусной кислоты (148) и 2,3-дихлор N-(циан(фенил)метил)-N-фенилпропанамид (149). К смеси 0.01 моль соединения **14** или **42**, 1.05 г (0.01 моль) триэтиламина в 30 мл ацетона при 0–5 °C прикапывают 1.6 г (0.01 моль) хлорангидрида α,β -дихлорпропионовой кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, ацетон отгоняют, к остатку прибавляют 100 мл эфира, промывают разб. раствором HCl, водой, сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из этанола.

Этиловый эфир 2-(2,3-дихлор-N-фенилпропанамидо)-2-фенилуксусной кислоты (148). Выход 79 %, т.пл. 85–86 °C, R_f 0.52 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 3.57–3.74 (1H, м, CHCl); 4.00–4.31 (4H, м, OCH₂, CH₂Cl); 5.95 и 5.99 (1H, с, CHN); 6.35–7.85 (10H, м, 2·C₆H₅). Найдено, %: C 59.73; H 5.18; N 4.00. C₁₉H₁₉Cl₂NO₃. Вычислено, %: C 60.01; H 5.04; N 3.68.

2,3-Дихлор-N-(циан(фенил)метил)-N-фенилпропанамид (149). Выход 77 %, т.пл. 94–95 °C, R_f 0.61 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 3.67 (1H, дд, $J_1 = 8.3$,

$J_2 = 3.2$, CHCl); 4.09 (1H, дд, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 3.2$) и 4.14 (1H, дд, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 8.3$, CH₂Cl); 6.54 (1H, уш.с, NCH); 7.25–7.47 (10H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 61.40; Н 4.51; N 8.70. C₁₇H₁₄Cl₂N₂O. Вычислено, %: С 61.28; Н 4.23; N 8.41.

Этиловый эфир 1,2-дифенил-5-оксо-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты (150) и 1,2-дифенил-5-оксо-4-хлорпирролидин-2-карбонитрил (151) получают аналогично общей методике синтеза соединений **9,10**, из 0.01 *моль* **148** или **149**, 1.4 г (0.01 *моль*) сухого K₂CO₃ и 0.1 г (0.0005 *моль*) ТЭБА. Полученные продукты перекристаллизовывают из изопропанола.

Этиловый эфир 1,2-дифенил-5-оксо-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты (150). Выход 84 %, т.пл. 74–76 °С, R_f 0.45 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, смеси двух стереоизомеров в соотношении 1:1 (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 1.10 (1.5H, т, $J = 7.1$) и 1.19 (1.5H, т, $J = 7.1$, CH₃); 2.82 (0.5H, дд, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 9.6$), 3.04 (0.5H, дд, $J_1 = 14.0$, $J_2 = 4.3$), 3.32 (0.5H, дд, $J_1 = 14.0$, $J_2 = 7.4$) и 3.43 (0.5H, дд, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 8.3$, CH₂); 4.11–4.36 (2H, м, OCH₂); 4.67 (0.5H, дд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 4.4$) и 4.91 (0.5H, дд, $J_1 = 9.5$, $J_2 = 8.1$, CHCl); 7.02–7.36 (10H, м, 2·C₆H₅). Найдено, %: С 66.12; Н 5.38; N 4.12. C₁₉H₁₈ClNO₃. Вычислено, %: С 66.38; Н 5.28; N 4.07.

1,2-Дифенил-5-оксо-4-хлорпирролидин-2-карбонитрил (151). Выход 58 %, т.пл. 169–171 °С, R_f 0.47 (ацетон–гексан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1593 (аром.); 1719 (C=O); 2228 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 3.10 (1H, дд, $J_1 = 14.9$, $J_2 = 2.5$) и 3.28 (1H, дд, $J_1 = 14.9$, $J_2 = 7.4$, CH₂); 4.90 (1H, дд, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 2.5$, CHCl); 7.17–7.41 (8H, м) и 7.58–7.63 (2H, м, 2·C₆H₅). ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 45.4 (NC); 51.9 (CH); 63.8 (C≡N); 118.0 (CN); 125.6 (2·CH); 126.0 (2·CH); 127.0 (CH); 128.3 (2·CH); 128.5 (2·CH); 128.9 (CH); 134.9; 135.0; 168.6 (CO). Найдено, %: С 68.55; Н 4.49; N 9.20. C₁₇H₁₃ClN₂O. Вычислено, %: С 68.81; Н 4.42; N 9.44.

Этиловый эфир 2-аллиламино-2-фенилуксусной кислоты (152) получают аналогично общей методике синтеза соединений **3,4** из смеси 2.43 г (0.01 *моль*) этилового эфира 2-бром-2-фенилуксусной кислоты, 1.38 г (0.01 *моль*) сухого K₂CO₃ и 0.6 г (0.01 *моль*) аллиламина. Получают вязкую жидкость, которую переводят в оксалат. Выход 98 %, т.пл. 124–128 °С (с разл.), R_f 0.65 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 1.21 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 3.16 (2H, дт, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 1.5$, NCH₂); 4.08 (1H, дк, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 7.1$) и 4.16 (1H, дк, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 7.1$, OCH₂); 4.39 (1H, с, NCH); 5.10 (1H, дк, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.5$) и 5.15 (1H, дк, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.5$, =CH₂), 5.84 (1H, ддт, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.4$, $J_3 = 6.0$, =CH); 7.00 (3H, уш.с, NH и (COOH)₂); 7.23–7.38 (5H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 58.55; Н 6.27; N 4.34. C₁₃H₁₇NO₂·(COOH)₂. Вычислено, %: С 58.25; Н 6.19; N 4.53.

Этиловый эфир 2-(N-аллилбензамидо)-2-фенилуксусной кислоты (153). К смеси 2.19 г (0.01 *моль*) соединения **152** и 1.05 г (0.01 *моль*) триэтиламина в 10 мл диэтилового эфира при 0–5 °С прикапывают 1.3 г (0.01 *моль*) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре, а затем 2 ч при 25–30 °С, после чего охлаждают, добавляют 50 мл

диэтилового эфира. Экстракт промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , эфир отгоняют. Вязкая некристаллизуемая жидкость, выход 93 %, R_f 0.54 (ацетон–нонан, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1713 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 3.75 (1H, дд, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 5.5$) и 3.89 (1H, дд, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 5.5$, NCH_2); 4.20 (1H, дк, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 7.1$) и 4.23 (1H, дк, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 7.1$, OCH_2); 4.86 (1H, дк, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 1.5$) и 4.89 (1H, дк, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.47 (1H, ддт, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 5.5$, $=\text{CH}$); 5.54 (1H, с, NCH); 7.39–7.53 (8H, м) и 7.94–7.98 (2H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 74.43; Н 6.68; N 4.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 74.28; Н 6.55; N 4.33.

Этиловый эфир 1-бензоил-2-фенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты (154). Смесь 3.23 г (0.01 моль) соединения **153**, 0.9 г (0.01 моль) пиридина и 10 мл 1,2-дихлорэтана, охлажденную до 0–5 °С, насыщают газообразным хлором до увеличения массы смеси на 0.71 г (0.01 моль Cl_2) и оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем добавляют 30 мл 1,2-дихлорэтана и экстрагируют, экстракт промывают водой, сушат CaCl_2 и отгоняют растворитель. К остатку добавляют 2.76 г (0.02 моль) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (0.0005 моль) ТЭБА, в 20 мл MeCN перемешивают при 45–50 °С 4 ч. По окончании реакцию массу охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 66 %, т.пл. 157–159 °С, R_f 0.45 (ацетон–гексан, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1629 (аром.); 1735 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , смеси двух стереоизомеров в соотношении 3:2 ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 1.29 (1.8H, т, $J = 7.1$) и 1.32 (1.2H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.41 (0.6H, дд, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 9.2$), 2.76–2.88 (0.8H, м) и 3.21 (0.6H, дд, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 6.5$, CH_2); 3.70–3.79 (0.4H, м) и 3.88 (0.6H, дд, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 8.2$, NCH_2), 4.09–4.32 (3.4H, м, OCH_2 , NCH_2 , CHCl), 4.62 (0.6H, м, CHCl); 7.23–7.65 (10H, м, Н-аром.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 и 13.7 (CH_3); 49.3 и 49.5 (NCH_2); 51.2 и 51.6 (CH); 56.8 и 57.7 (CH_2); 60.7 и 60.8 (OCH_2); 70.5 и 70.7 ($\underline{\text{C}}-\text{Ph}$); 126.0; 126.3; 126.5; 126.7; 126.8; 127.0; 127.1; 127.9; 129.4 и 130.1 (CH , Ph); 135.1 и 135.8 (C''); 137.7 и 138.9 (C''); 168.4 и 169.1 (CO); 169.9 (CO). Найдено, %: С 67.40; Н 5.15; N 4.0. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 67.13; Н 5.63; N 3.91.

1-Бензоил-2-фенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновая кислота (155). Получают аналогично общей методике синтеза соединений **21–24**, из 3.6 г (0.01 моль) соединения **154** и 0.4 г (0.01 моль) NaOH в 30 мл метанола. Выход 55 %, т.пл. 185–189 °С (с разл.), R_f 0.56 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H , смеси двух стереоизомеров в соотношении 4:1 ($\text{DMCO}-d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., Гц): 2.39 (1H, дд, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 9.1$) и 3.24 (1H, дд, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.4$, CH_2); 3.86 (1H, дд, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 8.1$) и 4.19 (1H, дд, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 6.7$, NCH_2); 4.60–4.71 (1H, м, CHCl); 7.21–7.66 (10H, м, Н-аром.); 12.85 (1H, ш.с, COOH). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 49.6 (CH_2); 51.8 (CH_2); 58.0 (CH); 70.7 (C); 126.3 (CH); 126.4 (2· CH); 126.8 (2· CH); 126.9 (2· CH); 127.9 (2· CH); 130.0 (CH); 135.5; 139.5; 168.6

(NCO); 171.6 (OCO). Найдено, %: С 65.41; Н 4.55; N 4.39. $C_{18}H_{16}ClNO_3$. Вычислено, %: С 65.56; Н 4.89; N 4.25.

2-(Аллиламино)-2-(2-бензилоксифенил)ацетонитрил (156). Получают аналогично общей методике синтеза N-замещенных 2-арилацетонитрилов **42-83**, из 2.12 г (0.01 моль) 2-(бензилокси-фенил)бензальдегида, 0.49 г (0.01 моль) цианида натрия, 0.6 г (0.01 моль) уксусной кислоты и 1.4 г (0.01 моль) аллиламина. Вязкая жидкость, которую переводят в оксалат. Выход 88 %, т.пл. 112–118 °С (с разл.), R_f 0.42 (ацетон–гексан, 1:2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Γ_y): 3.28 (1H, ддт, $J_1 = 14.0$, $J_2 = 6.3$, $J_3 = 1.5$) и 3.39 (1H, ддт, $J_1 = 14.0$, $J_2 = 5.5$, $J_3 = 1.5$, NCH $_2$); 4.93 (1H, с, NCH); 5.07 (1H, ддт, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.7$, $J_3 = 1.5$) и 5.22 (1H, ддт, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 1.7$, $J_3 = 1.5$, =CH $_2$); 5.18 (2H, с, OCH $_2$); 5.81 (1H, дддд, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 6.3$, $J_4 = 5.5$, =CH); 6.98 (1H, тд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.0$, H5), 7.03 (1H, дд, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 1.0$, H3) и 7.27–7.33 (2H, м, H4,6-C $_6$ H $_4$); 7.34–7.38 (2H, м) и 7.44–7.48 (3H, м, C $_6$ H $_5$). Найдено, %: С 65.04; Н 5.23; N 7.88. $C_{18}H_{18}N_2O \cdot (COOH)_2$. Вычислено, %: С 65.21; Н 5.47; N 7.60.

N-Аллил-N-((2-бензилокси)фенил(циано)метил)бензамид (157) получен аналогично соединению **153** из 2.78 г (0.01 моль) нитрила **156**. Выход 63 %, т.пл. 109–110 °С (EtOH), R_f 0.45 (ацетон–гексан, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1601 (аром.); 1656 (C=O); 2242 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_y): 3.64 (1H, ддт, $J_1 = 16.4$, $J_2 = 6.1$, $J_3 = 1.3$) и 3.92 (1H, ддт, $J_1 = 16.4$, $J_2 = 5.7$, $J_3 = 1.3$, NCH $_2$); 4.87 (1H, дк, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.3$) и 5.01 (1H, дк, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.3$, =CH $_2$); 5.15 (2H, с, OCH $_2$); 5.60 (1H, ддт, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.4$, $J_3 = 5.7$, =CH), 6.64 (1H, уш.с, NCH); 7.03 (1H, тд, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 0.8$), 7.09 (1H, д, $J = 8.3$), 7.22 (2H, м), 7.31–7.44 (9H, м) и 7.64 (1H, дд, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.6$, H-аром.). Найдено, %: С 78.23; Н 5.95; N 7.67. $C_{25}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.51; Н 5.80; N 7.32.

2-(2-(Бензилокси)-5-хлорфенил)-1-бензоил-4-хлорпирролидин-2-карбонитрил (158) получен аналогично соединению **154**, из 3.82 г (0.01 моль) бензамида **157**. Выход 20 %, т.пл. 197–198 °С (EtOH), R_f 0.48 (ацетон–гексан, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (аром.); 1637, 1717 (C=O); 2242 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Γ_y): 2.99 (1H, уш.д, $J = 15.0$) и 3.12 (1H, уш.дд, $J_1 = 15.0$, $J_2 = 4.6$, CH $_2$); 3.52 (1H, уш.д, $J = 12.0$) и 3.80 (1H, уш.дд, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 4.0$, NCH $_2$); 4.60 (1H, уш.дд, $J_1 = 4.6$, $J_2 = 4.0$, CHCl); 5.19 (1H, д, $J = 10.8$) и 5.24 (1H, д, $J = 10.8$, OCH $_2$); 7.20–7.60 (13H, м, H-аром.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 47.4 (CH $_2$); 55.7 (CH); 58.9 (CH $_2$); 60.1 ($\underline{C}$ Ph); 70.6 (OCH $_2$); 114.3 (CH); 117.1 (CN); 124.6; 125.9; 126.8 (CH); 127.6 (CH); 127.7 (CH); 128.1 (CH); 128.2 (CH); 128.4 (CH); 129.1 (CH); 130.0 (CH); 134.6; 135.4; 153.2; 166.7 (CO). Найдено, %: С 66.39; Н 4.81; N 6.03. $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$. Вычислено, %: С 66.53; Н 4.47; N 6.21.

2-(Аллиламино)-2-(4-бензилоксифенил)ацетонитрил (159) получен аналогично соединению **156** из 2.12 г (0.01 моль) 4-(бензилоксифенил)бензальдегида и введен в последующую реакцию без выделения и очистки.

N-аллил-N-(4-(бензилокси)фенил(циано)метил)бензамид (160). Получают аналогично соединению **153** из 2.78 г (0.01 моль) нитрила **159**. Выход 70 %, т.пл. 95–97 °С (EtOH), R_f 0.66 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1633 (аром.); 1653 (C=O); 2238 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 3.73 (1H, ддт, $J_1 = 16.5$, $J_2 = 6.2$, $J_3 = 1.4$) и 3.99 (1H, ддт, $J_1 = 16.5$, $J_2 = 5.6$, $J_3 = 1.4$, NCH $_2$); 4.95 (1H, дк, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.4$) и 5.05 (1H, дк, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.4$, =CH $_2$); 5.11 (2H, с, OCH $_2$); 5.65 (1H, дддд, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 6.2$, $J_4 = 5.6$, =CH); 6.51 (1H, уш.с, NCH); 6.97–7.08 (2H, м) и 7.25–7.50 (12H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 78.34; Н 5.63; N 7.09. С $_{25}$ Н $_{22}$ Н $_2$ О $_2$. Вычислено, %: С 78.51; Н 5.80; N 7.32.

2-(4-(Бензилокси)фенил)-1-бензоил-4-хлорпирролидин-2-карбонитрил (161). Получают аналогично соединению **154** из 3.82 г (0.01 моль) бензамида **160**. Выход 41 %, т.пл. 110–112 °С (EtOH), R_f 0.51 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=O); 2238 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.83 (1H, уш.дд, $J_1 = 14.7$, $J_2 = 4.7$) и 3.03 (1H, дт, $J_1 = 14.7$, $J_2 = 1.9$, CH $_2$); 3.82 (1H, уш.д, $J = 12.0$) и 4.56 (1H, дд, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 4.3$, NCH $_2$); 4.73–4.78 (1H, м, CHCl); 5.10 (2H, с, OCH $_2$); 6.96–7.03 (2H, м), 7.25–7.51 (10H, м) и 7.56–7.68 (2H, м, Н-аром.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.4 (CH $_2$); 55.4 (CH); 59.4 (NCH $_2$); 60.8 (CCN); 69.2 (OCH $_2$); 114.6 (2·CH); 118.0 (CN); 125.6 (2·CH); 126.9 (2·CH); 127.0 (2·CH); 127.2 (CH); 127.8 (2·CH); 127.9 (2·CH); 130.1 (CH); 130.7; 134.8; 136.4; 158.0 (CO). Найдено, %: С 72.34; Н 5.27; N 6.44. С $_{25}$ Н $_{21}$ ClН $_2$ О $_2$. Вычислено, %: С 72.02; Н 5.08; N 6.72.

Общая методика получения карбоксамидов 162-177. В 10 мл конц. серной кислоты растворяют 0.01 моль соответствующего N-замещенного 2-арилацетонитрила **53,54**, 2-арил-5-оксопирролидин-2-карбонитрила **84,85,87,88,90,92,94,96** или 2-арилпирролидин-2-карбонитрила **10,31-33,35,36** при температуре 0–5 °С. Смесь оставляют при комнатной температуре 3 ч, затем медленно выливают в стакан со льдом. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают разбавленным раствором бикарбоната натрия, водой и перекристаллизовывают из этанола.

2-(2,6-дихлорфенил)-2-(4-толиламино)ацетамид (162). Выход 93 %, т.пл. 144–146 °С, R_f 0.45 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1669 (C=O); 3380 (NH $_2$); 3494 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.17 (3H, с, CH $_3$); 5.42 (1H, ш.д, $J = 8.7$, NH); 5.65 (1H, д, $J = 8.7$, CH); 6.57–6.63 (2H, м) и 6.82–6.87 (2H, м, C $_6$ H $_4$); 6.92 (1H, ш.) и 7.35 (1H, ш., NH $_2$); 7.19–7.25 (1H, м) и 7.31–7.34 (2H, м, C $_6$ H $_3$ Cl $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.9 (CH $_3$); 58.1 (CH); 113.3 (2·CH); 126.0; 128.3 (2·CH); 128.8 (CH); 128.9 (2·CH); 135.0 (ш.); 135.3; 143.8; 170.3 (CO). Найдено, %: С 58.07; Н 4.24; N 8.78. С $_{15}$ Н $_{14}$ Cl $_2$ Н $_2$ О. Вычислено, %: С 58.27; Н 4.56; N 9.06.

2-(2,6-дихлорфенил)-2-(3,5-диметилфениламино)ацетамид (163). Выход 94 %, т.пл. 147–148 °С, R_f 0.51 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1603 (аром.); 1671 (C=O); 3364 (NH); 3453 (NH $_2$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.16 (6H, с, 2·CH $_3$); 5.41 (1H, д, $J = 8.7$,

CH); 5.65 (1H, д, $J = 8.7$, NH); 6.23 (1H, с, 4-H) и 6.32 (2H, с, 2,6-H (CH₃)₂C₆H₃); 6.88 (1H, ш.) и 7.35 (1H, ш., NH₂); 7.23 (1H, т, $J = 7.8$, 4-H) и 7.33 (2H, д, $J = 7.8$, 3,5-H C₆H₃Cl₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.9 (2·CH₃); 57.7 (CH); 111.1 (CH-2,2' C₆H₃Me₂); 119.4 (CH); 128.4 (CH); 128.8 (CH); 135.0 (ш.); 137.4 (2·C); 146.0; 170.3 (CO). Найдено, %: C 59.38; H 4.77; N 8.54. C₁₆H₁₆Cl₂N₂O. Вычислено, %: C 59.46; H 4.99; N 8.7.

1,2-Дифенил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (164). Выход 87 %, т.пл. 212–214 °С, R_f 0.49 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1651, 1696 (C=O); 3394, 3458 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.28–2.56 (3H, м) и 2.84 (1H, м, CH₂CH₂); 7.02 (1H, м, H-4 C₆H₅); 7.10–7.30 (9H, м, H-аром. и NH₂); 7.36 (2H, м, H-аром.). Найдено, %: C 72.53; H 5.40; N 9.75. C₁₇H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: C 72.84; H 5.75; N 9.99.

1-Бензил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоксамид (165). Выход 89 %, т.пл. 182–184 °С, R_f 0.50 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1668 (C=O); 3173, 3314 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ , м.д., Γ _H): 2.32–2.44 (3H, м) и 2.72–2.85 (1H, м, CH₂CH₂); 4.14 (1H, д, $J = 15.5$) и 4.60 (1H, д, $J = 15.5$, NCH₂); 6.84–6.90 (2H, м) и 7.01–7.06 (3H, м, C₆H₅); 7.12 (1H, ш.) и 7.19–7.29 (6H, м, NH₂ и C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 28.7 (CH₂); 32.6 (CH₂); 45.2 (NCH₂); 73.2 (C*); 125.6 (CH); 127.0 (2·CH); 127.2 (CH); 127.3 (2·CH); 127.5 (2·CH); 127.6 (2·CH); 138.1 (C*); 139.2 (C*); 172.5 (C*=O); 174.0 (C*=O). Найдено, %: C 73.10; H 5.95; N 9.24. C₁₈H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: C 73.45; H 6.16; N 9.52.

5-Оксо-1-(4-толил)-2-фенилпирролидин-2-карбоксамид (166). Выход 75 %, т.пл. 215–217 °С, R_f 0.44 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1593 (аром.); 1649, 1686 (C=O); 3357, 3395 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.26 (3H, с, CH₃); 2.32–2.55 (3H, м) и 2.81 (1H, м, CH₂CH₂); 6.93 (2H, м) и 7.07 (2H, м, C₆H₄); 7.12 (2H, ш., NH₂); 7.21–7.29 (3H, м) и 7.35 (2H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 73.74; H 6.30; N 9.35. C₁₈H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: C 73.45; H 6.16; N 9.52.

1-(4-Метоксифенил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоксамид (167). Выход 80 %, т.пл. 217–220 °С, R_f 0.50 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1612 (аром.); 1663, 1684 (C=O); 3381 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.30–2.56 (3H, м) и 2.79 (1H, м, CH₂CH₂); 3.71 (3H, с, OCH₃); 6.66 (2H, м) и 7.05 (2H, м, C₆H₄OCH₃); 7.07 (1H, ш.) и 7.14 (1H, ш., NH₂); 7.20–7.35 (5H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 70.00; H 6.14; N 8.85. C₁₈H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 69.66; H 5.85; N 9.03.

2-(4-Бромфенил)-5-оксо-1-фенилпирролидин-2-карбоксамид (168). Выход 79 %, т.пл. 178–179 °С, R_f 0.56 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (аром.); 1656, 1690 (C=O); 3377 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.28–2.40 (2H, м), 2.44–2.58 (1H, м) и 2.85 (1H, м, CH₂CH₂); 7.04 (1H, м) и 7.14–7.26 (4H, м, C₆H₅); 7.14 (1H, ш.) и 7.38 (1H, ш., NH₂); 7.29 (2H, м) и 7.40 (2H, м, C₆H₄Br). Найдено, %: C 56.62; H 4.37; N 7.92. C₁₇H₁₅BrN₂O₂. Вычислено, %: C 56.84; H 4.21; N 7.80.

2-(4-Бромфенил)-5-оксо-1-(4-толил)пирролидин-2-карбоксамид (169). Выход 74 %, т.пл. 200–201 °С, R_f 0.58 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613 (аром.); 1676 (C=O); 3454 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.27 (3H, с, CH₃); 2.28–2.41 (2H, м), 2.50 (1H, м) и 2.82 (1H, м, CH₂CH₂); 6.96 (2H, м) и 7.09 (2H, м, C₆H₄CH₃); 7.11 (1H, ш.) и 7.29 (1H, ш., NH₂); 7.28 (2H, м) и 7.40 (2H, м, C₆H₄Br). Найдено, %: C 58.17; H 4.35; N 7.44. C₁₈H₁₇BrN₂O₂. Вычислено, %: C 57.92; H 4.59; N 7.51.

2-(4-Бромфенил)-1-(4-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (170). Выход 68 %, т.пл. 254–255 °С, R_f 0.42 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1607, 1620 (аром.); 1668, 1689 (C=O); 3341, 3444 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ , м.д.): 2.28–2.54 (3H, м) и 2.79 (1H, м, CH₂CH₂); 3.73 (3H, с, OCH₃); 6.69 (2H, м) и 7.08 (2H, м, C₆H₄OCH₃); 7.14 (1H, ш.) и 7.23 (1H, ш., NH₂); 7.26 (2H, м) и 7.40 (2H, м, C₆H₄Br). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 29.5 (CH₂); 34.8 (CH₂); 54.5 (CH₃); 74.1 (C*); 112.7 (2·CH); 120.8 (C*); 126.2 (2·CH); 130.1 (2·CH); 130.1 (C*); 130.1 (2·CH); 138.0 (C*), 156.4 (C*), 172.1 (C*=O), 173.2 (C*=O). Найдено, %: C 55.33; H 4.26; N 7.41. C₁₈H₁₇BrN₂O₃. Вычислено, %: C 55.54; H 4.40; N 7.20.

1-(3,5-Диметилфенил)-2-(2,6-дихлорфенил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (171). Выход 87 %, т.пл. 184–186 °С, R_f 0.49 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром.); 1684, 1709 (C=O); 3380 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.19 (6H, с, 2·CH₃); 2.09–2.60 (3H, м) и 3.01–3.32 (1H, м, CH₂CH₂); 6.69–6.81 (3H, м, C₆H₃(CH₃)₂); 7.05 (1H, ш., NH₂); 7.30–7.46 (3H, м, C₆H₃Cl₂); 7.47 (1H, ш.) и 7.62 (1H, ш., NH₂). Найдено, %: C 60.81; H 4.65; N 7.28. C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: C 60.49; H 4.81; N 7.43.

1-Ацетил-2-фенилпирролидин-2-карбоксамид (172). Выход 80 %, т.пл. 140–141 °С, R_f 0.30 (ацетон–гексан, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1641, 1688 (C=O); 3305 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.57 и 2.15 (3H, с, CH₃); 1.60–2.88 (3H, м), 2.74 и 2.88 (1H, м, CH₂CH₂); 3.60–3.90 (2H, м, NCH₂); 6.94 (1H, с) и 7.43 (1H, с, NH₂); 7.10–7.40 (5H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 67.23; H 7.09; N 12.25. C₁₃H₁₆N₂O₂. m/z 232 [M⁺]. Вычислено, %: C 67.22; H 6.94; N 12.06.

2-Фенил-1-(2-хлорбензоил)пирролидин-2-карбоксамид (173). Выход 84 %, т.пл. 178–180 °С, R_f 0.55 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1592 (аром.); 1639, 1682 (C=O); 3303 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ , м.д.): 1.73–1.99 (3H, м) и 2.92–3.05 (1H, м, CH₂CH₂); 3.40–3.57 (2H, м, NCH₂); 7.21 (2H, ш.с, NH₂); 7.21–7.48 (9H, м, H-аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.2 (CH₂); 41.1 (CH₂); 50.4 (NCH₂); 74.6; 125.5 (ш.с); 126.3 (CH); 126.9 (CH); 127.0 (ш.с); 127.4 (2·CH); 129.1 (CH); 129.8 (CH); 136.9; 139.9; 166.2; 172.1. Найдено, %: C 65.47; H 4.95; N 8.41. C₁₈H₁₇ClN₂O₂. Вычислено, %: C 65.75; H 5.21; N 8.52.

1-(2-Бромбензоил)-2-фенилпирролидин-2-карбоксамид (174). Выход 65 %, т.пл. 188–189 °С, R_f 0.44 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590 (аром.); 1639, 1680 (C=O); 3150, 3350 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.70–2.04 (3H, м), 2.90–3.10 (1H, м) и 3.36–3.60 (2H, м,

CH₂CH₂CH₂); 7.12 (1H, ш.) и 7.18–7.66 (10H, м, NH₂ и H-аром.). Найдено, %: С 58.07; Н 4.80; N 7.30. C₁₈H₁₇BrN₂O₂. Вычислено, %: С 57.92; Н 4.59; N 7.51.

1-(4-Бромбензоил)-2-фенилпирролидин-2-карбоксамид (175). Выход 90 %, т.пл. 219–220 °С, *R_f* 0.44 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1589 (аром.); 1637, 1688 (C=O); 3236 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.71–2.00 (3H, м), 2.89–2.98 (1H, м) и 3.63–3.75 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 7.09 (1H, ш.), 7.18–7.33 (5H, м), 7.40 (1H, м) и 7.51–7.62 (4H, м, NH₂ и H-аром.). Найдено, %: С 57.60; Н 4.22; N 7.63. C₁₈H₁₇BrN₂O₂. Вычислено, %: С 57.92; Н 4.59; N 7.51.

1-(4-Метокси-3-нитробензоил)-2-фенилпирролидин-2-карбоксамид (176). Выход 80 %, т.пл. 183–185 °С, *R_f* 0.52 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1620 (аром.); 1639, 1661, 1687 (C=O); 3187, 3334, 3388 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.71–2.04 (1.5H, м), 2.32–3.00 (2.5H, м), 3.43 (1H, м) и 3.80 (1H, м, CH₂CH₂CH₂); 4.12 (3H, с, OCH₃); 7.10 (1H, ш.), 7.17–7.90 (8H, м) и 8.16 (1H, ш., NH₂ и H-аром.). Найдено, %: С 61.50; Н 4.85; N 11.00. C₁₉H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С 61.78; Н 5.18; N 11.38.

1-(Фуран-2-карбонил)-2-фенилпирролидин-2-карбоксамид (177). Выход 58 %, т.пл. 160–162 °С, *R_f* 0.42 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1611 (аром.); 1685, 1709 (C=O); 3283 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.82–2.06 (3H, м) и 2.91 (1H, м, CH₂CH₂); 4.17 (2H, м, NCH₂); 6.57 (1H, ш., H(4) фурил); 7.04 (1H, ш.) и 7.47 (1H, ш., NH₂); 7.11 (1H, ш., H(3) фурил); 7.15–7.29 (5H, м, C₆H₅); 7.70 (1H, ш., H(5) фурил). Найдено, %: С 67.25; Н 5.83; N 9.56. C₁₆H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 67.59; Н 5.67; N 9.85.

1-(2-(Аминометил)-2-фенилпирролидин-1-ил)этанон (178). К смеси 2.14 г (0.01 моль) 1-ацетил-2-фенилпирролидин-2-карбонитрила (**10**) и 0.2 г (0.0002 моль) катализатора мезо-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфирина кобальта (CoTOEtPyP) [261] в 50 мл метанола, при 25–30 °С, в течение 2 ч небольшими порциями прибавляют 1.52 г (0.04 моль) боргидрида натрия. После прибавления всего количества боргидрида натрия перемешивание продолжают еще 2 ч, метанол отгоняют, к остатку прибавляют 30 мл воды и экстрагируют эфиром. После отгонки эфира получают вязкую жидкость, которую переводят в оксалат. Выход 68 %, т.пл. 134–135 °С (из этанола), *R_f* 0.57 (пропанол–вода, 4:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1635 (C=O); 3371 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *Gy*): 1.79 (3H, с, CH₃); 1.84–2.00 (1H, м), 2.05–2.27 (2H, м) и 2.33–2.43 (1H, м, CH₂CH₂); 3.19–3.29 (1H, м) и 3.44–3.54 (1H, м, CONCH₂); 3.55 (1H, дд, *J*₁ = 14.5, *J*₂ = 6.0) и 3.58 (1H, дд, *J*₁ = 14.5, *J*₂ = 6.0, NCH₂); 7.30 (1H, т, *J* = 7.9, 4-Н аром.), 7.38 (2H, т, *J* = 7.9, 3,5-Н аром.) и 7.48 (2H, т, *J* = 7.9, 2,6-Н аром.); 7.60 (3H, ш., (COOH)₂ и NH); 8.10 (1H, уш.т, *J* = 6.0, NH). Найдено, %: С 58.33; Н 6.49; N 9.21. C₁₃H₁₈N₂O·(COOH)₂. Вычислено, %: С 58.62; Н 6.23; N 9.12.

Соединение **178** получено в аналогичных условиях с применением 0.18 г (0.0005 моль) катализатора [CoCl₃][Et₃NCH₂C₆H₅]⁺ (приготовленного по методике [260] или *in situ* из эквимольных количеств хлоридов кобальта и триэтилбензиламмония) с выходом 62 %.

1-Бензил-5-(гидроксиметил)-5-фенилпирролидин-2-он (179) получен аналогично соединению **178** из 3.2 г (0.01 моль) этилового эфира 1-бензил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**19**), 0.2 г (0.0002 моль) катализатора *мезо*-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфирина меди (CuTOEtPyP) [261] в 50 мл метанола. Выход 74 %, т.пл. 86–87 °С (из этанола), R_f 0.46 (ацетон–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 0.97 (1H, м) и 1.98 (1H, м, CH_2); 2.40–2.70 (3H, м, CH_2 и OH); 3.62 (1H, д, $J = 17.0$) и 5.20 (1H, д, $J = 17.0$, NCH_2); 3.75–3.90 (2H, м, OCH_2); 7.10–7.50 (10H, м, H-аром.). Найдено, %: C 76.73; H 7.00; N 4.75. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 76.84; H 6.81; N 4.98.

Соединение **179** получено в аналогичных условиях с применением 0.18 г (0.0005 моль) катализатора $[\text{CuCl}_3][\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (приготовленного по методике [260] или *in situ* из эквимольных количеств хлоридов кобальта и триэтилбензиламмония) с выходом 69 %.

Общая методика получения 5-аминометилпирролидин-2-онов 180-193. К раствору 0.01 моль N-замещенного 2-арилпирролидин-2-карбонитрила **33,84,85,87,96,101-103,113,115,117,120,122,125** в 10 мл метиленхлорида прибавляют смесь 0.48 г (0.002 моль) $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 3.0 г (0.01 моль) полиэтиленгликоля (ПЭГ-300). Смесь перемешивают и постепенно добавляют 1.9 г (0.05 моль) боргидрида натрия при -5–0 °С. По окончании перемешивание продолжают при той же температуре в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре. После завершения реакции добавляют 10 мл ледяной воды, реакцию смесь фильтруют и экстрагируют 20 мл метиленхлорида, промывают водой и сушат CaCl_2 . Растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из изопропанола или переводят в соответствующую соль.

5-Аминометил-1,5-дифенилпирролидин-2-он (180). Выход 45 %, т.пл. 118–121 °С (оксалата), R_f 0.41 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1648, 1698 ($\text{C}=\text{O}$); 3486 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 2.08–2.13 (1H, м), 2.51–2.60 (2H, м) и 2.63–2.75 (1H, м, CH_2CH_2); 3.37 (1H, д, $J = 13.7$) и 3.72 (1H, д, $J = 13.7$, NCH_2); 4.80 (4H, ш., NH_2 и $(\text{COOH})_2$); 7.00–7.05 (2H, м) и 7.12–7.42 (8H, м, H-аром.). Найдено, %: C 64.21; H 5.53; N 7.55. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot (\text{COOH})_2$. Вычислено, %: C 64.04; H 5.66; N 7.86.

5-Аминометил-1-бензил-5-фенилпирролидин-2-он (181). Выход 40 %, т.пл. 226–229 °С (гидрохлорида), R_f 0.57 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1667, 1709 ($\text{C}=\text{O}$); 3360 ш. (NH_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., Гц): 2.11–2.21 (1H, м), 2.40–2.55 (1H, м) и 2.60–2.72 (2H, м, CH_2CH_2); 3.31 (1H, д, $J = 13.6$) и 3.55 (1H, д, $J = 13.6$, CH_2NH_2); 4.11 (1H, д, $J = 15.0$) и 4.29 (1H, д, $J = 15.0$, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 7.05–7.24 (10H, м, H-аром.); 8.53 (3H, ш., NH_2 и HCl). Найдено, %: C 68.35; H 6.41; N 9.03. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 68.24; H 6.68; N 8.84.

5-Аминометил-1-(4-толил)-5-фенилпирролидин-2-он (182). Выход 55 %, т.пл. 129–130 °С, R_f 0.54 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1650 ($\text{C}=\text{O}$), 3400 ш. (NH_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., Гц): 1.92–2.01 (1H, м), 2.47–2.53 (2H, м) и 2.68–2.79 (1H, м, CH_2CH_2); 2.28 (3H, с, CH_3); 2.92 (2H, ш., $\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$); 3.20 (1H, д, $J = 13.5$) и 3.27 (1H, д, $J = 13.5$,

NCH₂); 6.85–6.90 (2H, м) и 6.97–7.02 (2H, м, C₆H₄); 7.23–7.38 (5H, м, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.4 (CH₃); 29.4 (CH₂); 31.0 (CH₂); 44.1 (NCH₂); 70.0 (N-CPh); 125.2 (2·CH); 125.3 (2·CH); 126.8 (CH); 128.2 (2·CH); 128.4 (2·CH); 134.0; 134.6; 143.9; 174.0 (CO). Найдено, %: С 77.32; Н 7.28; N 10.15. C₁₈H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 77.11; Н 7.19; N 9.99.

5-Аминометил-1-(3,5-диметилфенил)-5-(2,6-дихлорофенил)пирролидин-2-он (183). Выход 30 %, т.пл. 211–213 °С (гидрохлорида), R_f 0.40 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1687, 1764 (C=O); 3370 ш. (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, смеси двух стереоизомеров в соотношении 3:2 (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 2.17 (2.4H, с) и 2.21 (3.6H, с, 2·CH₃); 2.47–2.94 (4H, м, CH₂CH₂); 3.38 (0.4H, д, J = 13.2) и 3.69 (0.6H, д, J = 13.6, NCH₂), 3.76 (0.4H, д, J = 13.2) и 4.20 (0.6H, д, J = 13.6, NCH₂); 6.60 (0.8H, с) и 6.68 (1.2H, с, H-2,2' C₆H₃Me₂), 6.79 (0.4H, с) и 6.81 (0.6H, с, H-4, C₆H₃Me₂); 7.23–7.52 (3H, м, C₆H₃Cl₂); 8.83 (3H, ш., NH₂+HCl). Найдено, %: С 57.15; Н 4.93; N 7.13. C₁₉H₂₀Cl₂N₂O · HCl. Вычислено, %: С 57.09; Н 5.29; N 7.01.

5-Аминометил-5-(3,4-диметоксифенил)-1-циклогексилпирролидин-2-он (184). Выход 77 %, т.пл. 162–165 °С, R_f 0.70 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1600 (аром.); 1656 (C=O); 3400 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 0.76–1.80 (10H, м, C₆H₁₀-циклогексил); 2.04–2.50 (4H, м, CH₂CH₂); 2.82–2.95 (2H, м, CH₂N); 3.10–3.28 (1H, м, NCH-циклогексил); 3.80 (6H, с, 2·CH₃); 4.78–5.24 (2H, ш., NH₂); 6.78–6.90 (3H, м, C₆H₃). Найдено, %: С 68.27; Н 8.30; N 8.24. C₁₉H₂₈N₂O₃. Вычислено, %: С 68.65; Н 8.49; N 8.43.

5-Аминометил-5-(4-изопропоксифенил)-1-фенилпирролидин-2-он (185). Выход 35 %, т.пл. 177–180 °С (гидрохлорида), R_f 0.49 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1618 (аром.); 1666, 1698, 1724 (C=O); 3200 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 1.32 (6H, д, J = 6.0, 2·CH₃); 2.10–2.20 (1H, м) и 2.47–2.72 (3H, м, CH₂CH₂); 3.35 (1H, д, J = 13.7) и 3.72 (1H, д, J = 13.7, NCH₂); 4.57 (1H, сп, J = 6.0, OCH); 6.09 (4H, ш., NH₂+(COOH)₂); 6.81–6.87 (2H, м), 6.98–7.04 (2H, м) и 7.13–7.27 (5H, м, H-аром.). Найдено, %: С 66.23; Н 6.72; N 7.55. C₂₀H₂₄N₂O₂·HCl. Вычислено, %: С 66.56; Н 6.98; N 7.76.

5-Аминометил-1-(3,5-диметилфенил)-5-(4-изопропоксифенил)пирролидин-2-он (186). Выход 62 %, т.пл. 179–181 °С, R_f 0.48 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1607 (аром.); 1694 (C=O); 3230 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 1.20 (2H, ш., NH₂); 1.31 (3H, д, J = 6.0) и 1.32 (3H, д, J = 6.0, 2·CH₃); 2.08–2.19 (1H, м, CH₂); 2.21 (6H, с, (CH₃)₂-Ar); 2.58–2.69 (1H, м, CH₂); 2.96–3.06 (1H, м, CH₂); 3.10–3.20 (1H, м, CH₂); 4.43 (1H, ш., NCH₂); 4.56 (1H, сп., J = 6.0, CH); 5.31 (1H, ш., NCH₂); 6.47 (1H, уш.с, H-2,2' C₆H₃); 6.80 (1H, уш.с, H-4, C₆H₃); 6.78–6.83 (2H, м) и 7.10–7.15 (2H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 74.69; Н 8.25; N 7.80. C₂₂H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 74.97; Н 8.01; N 7.95.

5-Аминометил-5-(2-бензилоксифенил)-1-(4-толил)пирролидин-2-он (187). Выход 27 %, т.пл. 168–169 °С (гидрохлорида), R_f 0.51 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1599 (аром.);

1683 (C=O); 3213 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 2.03–2.15 (1H, м) и 2.42–2.64 (3H, м, CH₂CH₂); 2.27 (3H, с, CH₃); 3.30 (1H, д, *J* = 13.2) и 3.69 (1H, д, *J* = 13.2, NCH₂); 5.20 (1H, д, *J* = 11.9) и 5.24 (1H, д, *J* = 11.9, OCH₂); 6.78–6.86 (3H, м), 6.96–7.02 (3H, м), 7.10 (1H, уш.д, *J* = 8.2), 7.22–7.28 (1H, м) и 7.32–7.47 (5H, м, Н-аром.); 8.61 (3H, ш., NH₂+HCl). Найдено, %: С 70.69; Н 6.18; N 6.40. C₂₅H₂₆N₂O₂·HCl. Вычислено, %: С 70.99; Н 6.43; N 6.62.

5-Аминометил-5-(2-бензилоксифенил)-1-циклогексилпирролидин-2-он (188). Выход 40 %, т.пл. 172–175 °С, R_f 0,60 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1583 (аром.); 1671 (C=O); 3230 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.64–1.00 (2H, ш., NH₂); 1.04–2.40 (10H, м, C₆H₁₀-циклогексил); 2.80–3.00 (4H, м, CH₂CH₂); 3.05–3.20 (1H, м, NCH-циклогексил); 5.04 (2H, с, OCH₂); 4.04 (1H, ш.) и 5.44 (1H, ш., NCH₂); 6.88–7.08 (2H, м) и 7.18–7.42 (7H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 76.05; Н 7.75; N 7.25. C₂₄H₃₀N₂O₂. Вычислено, %: С 76.16; Н 7.99; N 7.40.

5-Аминометил-1-бензил-5-(4-бензилоксифенил)пирролидин-2-он (189). Выход 35 %, т.пл. 177–180 °С (гидрохлорида), R_f 0.40 (ацетон–нонан, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1604 (аром.); 1675 (C=O); 3330 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 2.12–2.22 (1H, м), 2.40–2.50 (1H, м) и 2.57–2.68 (2H, м, CH₂CH₂); 3.24 (1H, д, *J* = 13.7) и 3.47 (1H, д, *J* = 13.7, NCH₂); 4.07 (1H, д, *J* = 15.0) и 4.26 (1H, д, *J* = 15.0, NCH₂Ph); 5.04 (2H, с, OCH₂); 6.78–6.83 (2H, м), 7.03–7.12 (7H, м) и 7.25–7.41 (5H, м, Н-аром.); 8.50 (3H, уш.с, NH₂+HCl). Найдено, %: С 70.75; Н 6.33; N 6.71. C₂₅H₂₆N₂O₂·HCl. Вычислено, %: С 70.99; Н 6.43; N 6.62.

5-Аминометил-5-(4-бензилоксифенил)-1-(4-толил)пирролидин-2-он (190). Выход 52 %, т.пл. 169–170 °С (гидрохлорида), R_f 0.46 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1608 (аром.); 1680 (C=O); 3214 ш. (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ, м.д., Гц): 2.29 (3H, с, CH₃); 2.19–2.33 (1H, м) и 2.53–2.80 (3H, м, CH₂CH₂); 3.28 (1H, д, *J* = 13.6) и 3.61 (1H, д, *J* = 13.6, NCH₂); 5.08 (2H, с, OCH₂); 6.84–6.79 (2H, м), 6.93–6.98 (2H, м), 7.00–7.05 (2H, м) и 7.20–7.25 (2H, м, C₆H₄); 7.25–7.43 (5H, м, C₆H₅); 8.65 (3H, ш., NH₂+HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.4 (CH₃); 29.1 (CH₂); 30.3 (CH₂); 41.5 (NCH₂); 68.9 (NC); 69.1 (OCH₂); 111.6 (2·CH); 126.6 (2·CH); 126.8 (2·CH); 127.0 (2·CH); 127.2 (CH); 127.8 (2·CH); 128.7 (2·CH); 132.8; 133.8; 135.5; 136.4; 157.7; 173.6 (CO). Найдено, %: С 71.26; Н 6.59; N 6.45. C₂₅H₂₆N₂O₂·HCl. Вычислено, %: С 70.99; Н 6.43; N 6.62.

5-Аминометил-5-(4-бензилоксифенил)-1-(3,5-диметилфенил)пирролидин-2-он (191). Выход 70 %, т.пл. 197–199 °С, R_f 0.69 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1611 (аром.); 1692 (C=O); 3209 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., Гц): 1.19 (2H, ш., NH₂); 2.19 (6H, с, 2·CH₃); 2.10 (1H, ддд, *J*₁ = 13.3, *J*₂ = 7.9, *J*₃ = 3.7), 2.50–2.62 (1H, м) и 3.00–3.22 (2H, м, CH₂CH₂); 4.21 (1H, ш.) и 5.27 (1H, ш., NCH₂); 5.05 (2H, с, OCH₂); 6.48 (2H, д, *J* = 1.2, Н-2,2') и 6.78 (1H, т, Н-4, *J* = 1.2, C₆H₃); 6.88–6.93 (2H, м) и 7.12–7.17 (2H, м, C₆H₄); 7.22–7.39 (5H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 78.11; Н 6.85; N 7.13. C₂₆H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 77.97; Н 7.05; N 6.99.

5-Аминометил-5-(4-(2,6-дихлорбензилокси)фенил)-1-(4-толил)пирролидин-2-он (192).

Выход 28 %, т.пл. 193–194 °С (оксалата), R_f 0.47 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1607 (аром.); 1647, 1713 (C=O); 3353 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, CF₃COOD, δ , м.д.): 1.79–1.96 (3H, м) и 2.36–2.52 (1H, м, CH₂CH₂); 2.15 (3H, с, CH₃); 3.54 (1H, ш.) и 3.88 (1H, ш., NH₂); 3.73 (2H, уш.с, NCH₂); 5.16 (2H, с, OCH₂); 6.30–6.36 (2H, м), 6.81–6.90 (4H, м) и 6.99–7.05 (2H, м, C₆H₄); 7.27–7.39 (3H, м, C₆H₃). Найдено, %: С 59.32; Н 4.68; N 5.25. C₂₅H₂₄N₂O₂Cl₂·(COOH)₂. Вычислено, %: С 59.46; Н 4.80; N 5.14.

(2-(Аминометил-2-фенилпирролидин-1-ил)(4-бромфенил)метанон (193).

Выход 44 %, т.пл. 216–218 °С (гидрохлорида), R_f 0.60 (пропанол–вода, 7:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1645 (C=O); 3302 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.02 (1H, м), 2.21 (1H, м), 2.32 (1H, м) и 2.56 (1H, м, NCH₂CH₂CH₂); 3.35 (1H, м) и 3.58 (1H, м, NCH₂CH₂); 3.82 (1H, дд, $J_1 = 14.6$, $J_2 = 5.6$) и 3.96 (1H, дд, $J_1 = 14.6$, $J_2 = 7.2$, NH₂CH₂); 7.27–7.40 (3H, м), 7.49–7.56 (4H, м) и 7.88 (2H, м, Н-аром.); 9.05 (1H, дд, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 5.6$) и 9.36 (1H, дд, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 5.6$, NH₂); 11.28 (1H, ш., HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.7 (CH₂); 33.4 (CH₂); 43.3 (NCH₂) 45.0 (NCH₂); 72.6 (C-Ph); 126.0 (2·CH); 127.2 (2·CH); 127.5 (2·CH); 127.5 (CH); 127.9 (2·CH); 130.5; 133.3; 138.2; 165.9 (CO). Найдено, %: С 54.29; Н 5.34; N 7.13. C₁₈H₁₉BrN₂O·HCl. Вычислено, %: С 54.63; Н 5.09; N 7.08.

2-Бензиламино-2-(1H-3-индолил)ацетонитрил (194).

Получают аналогично общей методике синтеза N-замещенных 2-арилацетонитрилов **42–83**, из 1.45 г (0.01 моль) индол-3-альдегида, 0.49 г (0.01 моль) цианида натрия, 0.6 г (0.01 моль) уксусной кислоты и 1.07 г (0.01 моль) бензиламина. Получают смесь 2-бензиламино-2-(1H-3-индолил)ацетонитрила (**194**) и N-((1H-индол-3-ил)метил)-1-фенилметанамина, которая введена в последующую реакцию без выделения и очистки.

N-Бензил-3-хлор-N-(циан(1H-индол-3-ил)метил)пропанамида (195).

Смесь 2-бензиламино-2-(1H-3-индолил)ацетонитрила (**194**) и N-((1H-индол-3-ил)метил)-1-фенилметанамина растворяют в 20 мл 1,2-дихлорэтана, прибавляют 1.4 г (0.01 моль) сухого K₂CO₃ и при 10–15 °С прикапывают 1.3 г (0.01 моль) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре и 2 ч при 40–45 °С, затем охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют и остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 67 %, т.пл. 178–179 °С, R_f 0.38 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.74 (2H, ш., CH₂CO); 3.74–3.87 (2H, м, CH₂Cl); 4.50 (1H, уш.д, $J = 18.0$) и 4.57 (1H, уш.д, $J = 18.0$, NCH₂); 7.00–7.23 (8H, м) и 7.37–7.47 (3H, м, NCH и Н-аром.); 11.18 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 68.50; Н 5.41; N 12.18. C₂₀H₁₈ClN₃O. Вычислено, %: С 68.28; Н 5.16; N 11.94.

1-Бензил-2-(1H-индол-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (196) получают аналогично общей методике синтеза соединений **9,10**, из 3.5 г (0.01 моль) N1-бензил-N1-циан(1H-3-индол-3-ил)метил-3-хлорпропанамида (**195**), 1.4 г (0.01 моль) сухого K₂CO₃ и 0.1 г (0.0005 моль) ТЭБА. Полученное соединение перекристаллизовывают из этанола. Выход 10 %, т.пл. 200–205 °С, R_f 0.44 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1682 (C=O); 3210 (NH); 2220 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., Гц): 2.63–2.85 (4H, м, CH₂CH₂); 3.78 (1H, д, *J* = 14.9) и 4.68 (1H, д, *J* = 14.9, CH₂C₆H₅); 6.95–7.15 (7H, м), 7.28 (1H, уш.д, *J* = 8.0) и 7.42 (1H, уш.д, *J* = 8.6, H-аром.); 7.43 (1H, с, =CHNH); 11.27 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: C 73.31; H 5.56; N 13.04. C₂₀H₁₇N₃O. Вычислено, %: C 76.17; H 5.43; N 13.32.

Общая методика получения 3-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-, 1-бензил-3-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)- и 3-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-2-фенил-1H-индолов (200–202). К 1.7 г (0.02 моль) пирролидин-2-она в 5 мл хлороформа при 0–5 °С и интенсивном перемешивании прибавляют по каплям 2.74 г (0.02 моль) PCl₃. Реакционную смесь перемешивают 15 мин при 30 °С и в течение 10 мин постепенно добавляют 0.01 моль соответствующего индола **197–199**, растворенного в минимальном количестве хлороформа. Перемешивают 3 ч при 60 °С, после охлаждения добавляют 30 мл ледяной воды, отфильтровывают от небольшого количества осадка, фильтрат нейтрализуют 30 %-ным NH₄OH и выдерживают сутки при 5 °С. Образовавшийся осадок фильтруют и сушат на воздухе.

3-(3,4-Дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1H-индол (200). Выход 12 %, т.пл. 118–120 °С, R_f 0.35 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., Гц): 1.88–1.99 (2H, м, CH₂CH₂CH₂N); 2.91 (2H, уш.т, *J* = 8.2, CH₂CH₂CH₂N); 3.96 (2H, уш.т, *J* = 7.1, NCH₂); 7.01–7.12 (2H, м, C₆H₄); 7.36 (1H, уш.д, *J* = 7.8, C₆H₄); 7.54 (1H, с, =CH); 8.26 (1H, уш.д, *J* = 7.8, C₆H₄); 11.17 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: C 78.32; H 6.32; N 15.45. C₁₂H₁₂N₂. Вычислено, %: C 78.23; H 6.57; N 15.21.

1-Бензил-3-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1H-индол (201). Выход 14 %, т.пл. 110–114 °С (из этанола), R_f 0.60 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., Гц): 1.88–2.00 (2H, м, CH₂CH₂CH₂N); 2.90 (2H, т, *J* = 8.1, CH₂CH₂CH₂N); 3.98 (2H, т, *J* = 7.2, NCH₂); 5.41 (2H, с, CH₂C₆H₅); 7.06–7.31 (8H, м) и 8.31–8.35 (1H, м, C₆H₄ и C₆H₅); 7.65 (1H, с, =CH). Найдено, %: C 83.40; H 6.48; N 10.02. C₁₉H₁₈N₂. Вычислено, %: C 83.18; H 6.61; N 10.21.

3-(3,4-Дигидро-2H-пиррол-5-ил)-2-фенил-1H-индол (202). Выход 15 %, т.пл. 240–243 °С, R_f 0.68 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., Гц): 1.71–1.82 (2H, м, CH₂CH₂CH₂N); 2.39 (2H, уш.т, *J* = 8.0, CH₂CH₂CH₂N); 3.91 (2H, уш.т, *J* = 7.2, NCH₂); 7.00–7.12 (2H, м), 7.33 (1H, уш.д, *J* = 7.8); 7.41–7.49 (3H, м), 7.53–7.58 (2H, м) и 8.23 (1H, уш.д, *J* = 7.7, C₆H₄ и C₆H₅); 11.29 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: C 82.76; H 6.32; N 10.54. C₁₈H₁₆N₂. Вычислено, %: C 83.04; H 6.19; N 10.76.

3-(Пирролидин-2-ил)-1H-индол (203). К раствору 2.0 г (0.01 моль) 3-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1H-индола (**200**) в 10 мл изопропанола при перемешивании и комнатной температуре

постепенно добавляют 0.4 г (0.01 моль) боргидрида натрия. Перемешивание продолжают 2 ч, растворитель отгоняют и остаток перекристаллизовывают из бензола. Выход 67 %, т.пл. 135–137 °С, R_f 0.25 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 1.73–1.94 (3H, м) и 2.10–2.21 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 2.90 (1H, ддд, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 7.7$, $J_3 = 6.7$) и 2.90 (1H, ддд, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 7.7$, $J_3 = 5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 4.27 (1H, т, $J = 7.2$, NCH); 6.90 (1H, ддд, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 6.9$, $J_3 = 1.1$) и 7.00 (1H, ддд, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 6.9$, $J_3 = 1.2$, C_6H_4); 7.08 (1H, д, $J = 2.4$, $=\text{CHNH}$); 7.29 (1H, дт, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 1.0$) и 7.56 (1H, уш.д, $J = 7.8$, C_6H_4); 10.49 (1H, уш.с, NHCH=). Найдено, %: С 77.53; Н 7.85; N 15.21. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 77.38; Н 7.58; N 15.04.

2-(Ариламино)-2-фурилацетонитрилы 204-206 получают аналогично общей методике синтеза N-замещенных 2-арилацетонитрилов **42-83**, из 1.1 г (0.01 моль) 5-метил-2-фурфурола, 0.49 г (0.01 моль) цианида натрия, 0.6 г (0.01 моль) уксусной кислоты и 0.01 моль соответствующего амина. Полученные соединения перекристаллизовывают из этанола.

2-(5-Метил-2-фурил)-2-(4-толуидино)ацетонитрил (204). Выход 75 %, т.пл. 91–93 °С, R_f 0.57 (ацетон–нонан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.25 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 2.35 (3H, д, $J = 1.0$, CH_3 -фурил); 5.66 (1H, д, $J = 9.5$, CHCN); 6.01 (1H, дк, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.0$, Н-4 фурил); 6.12 (1H, д, $J = 9.5$, NH); 6.41 (1H, д, $J = 3.2$, Н-3 фурил); 6.67–6.72 (2H, м) и 6.93–6.98 (2H, м, C_6H_4). Найдено, %: С 74.04; Н 6.11; N 12.20. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.31; Н 6.24; N 12.38.

2-(3,5-Диметиланилино)-2-(5-метил-2-фурил)ацетонитрил (205). Выход 65 %, т.пл. 86–87 °С, R_f 0.59 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.24 (6H, с, 3,3'- CH_3); 2.35 (3H, д, $J = 1.0$, CH_3 -фурил); 5.65 (1H, д, $J = 9.5$, CHCN); 6.01 (1H, дк, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.0$, Н-4 фурил); 6.11 (1H, уш.д, $J = 9.5$, NH); 6.36 (1H, с, Н-4 C_6H_3); 6.39 (2H, с, Н-2,2' C_6H_3); 6.41 (1H, д, $J = 3.2$, Н-3 фурил). Найдено, %: С 74.70; Н 6.85; N 11.90. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.97; Н 6.71; N 11.66.

2-(5-Метил-2-фурил)-2-(4-метоксианилино)ацетонитрил (206). Выход 61 %, т.пл. 78–80 °С, R_f 0.52 (ацетон–нонан, 3:2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- $d_6/\text{CCl}_4 - 1:3$, δ , м.д., Гц): 2.35 (3H, д, $J = 1.0$, CH_3 -фурил); 3.72 (3H, с, OCH_3); 5.61 (1H, д, $J = 9.7$, CHCN); 5.91 (1H, д, $J = 9.7$, NH); 6.01 (1H, дк, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.0$, Н-4 фурил); 6.40 (1H, д, $J = 3.2$, Н-3 фурил); 6.70–6.78 (4H, м, C_6H_4). Найдено, %: С 69.25; Н 6.12; N 11.73. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.41; Н 5.82; N 11.56.

1-Арил-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилы 207-209 получают аналогично общей методике синтеза N-замещенных 2-арил-5-оксопирролидин-2-карбонитрилов **84-125**, из 0.01 моль соответствующего 2-(ариламино)-2-фурилацетонитрила **204-206**, 1.4 г (0.01 моль) сухого K_2CO_3 и 1.2 г (0.01 моль) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты. Полученные соединения перекристаллизовывают из этанола.

1-(4-Метилфенил)-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (207). Выход 82 %, т.пл. 171–173 °С, R_f 0.50 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1712 (C=O); 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 2.33 (3H, д, $J = 1.0$, CH_3 -фурил); 2.35 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$);

2.71–2.89 (4H, м, CH₂CH₂); 5.95 (1H, дк, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.0$, Н-4 фурил); 6.33 (1H, д, $J = 3.2$, Н-3 фурил); 6.81–6.86 (2H, м) и 7.10–7.15 (2H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 73.10; Н 5.95; N 10.24. C₁₇H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: С 72.84; Н 5.75; N 9.99.

1-(3,5-Диметилфенил)-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (208). Выход 62 %, т.пл. 70 °С, R_f 0.54 (ацетон–нонан, 3:2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1711 (C=O); 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., Гц): 2.27 (6H, с, 3,3'-CH₃); 2.33 (3H, д, $J = 1.0$, CH₃-фурил); 2.70–2.89 (4H, м, CH₂CH₂); 5.96 (1H, дк, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.0$, Н-4 фурил); 6.35 (1H, д, $J = 3.2$, Н-3 фурил); 6.55 (2H, уш.с, Н-2,2' C₆H₃) и 6.91 (1H, уш.с, Н-4 C₆H₃). Найдено, %: С 73.55; Н 5.90; N 9.37. C₁₈H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 73.45; Н 6.16; N 9.52.

1-(4-Метоксифенил)-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (209). Выход 55 %, т.пл. 154–155 °С, R_f 0.55 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1712 (C=O); 2225 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.34 (3H, д, $J = 1.0$, CH₃-фурил); 2.71–2.86 (4H, м, CH₂CH₂); 3.78 (3H, с, OCH₃); 5.96 (1H, дк, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.0$, Н-4 фурил); 6.34 (1H, д, $J = 3.2$, Н-3 фурил); 6.84 (4H, с, C₆H₄). Найдено, %: С 69.13; Н 5.60; N 9.24. C₁₇H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 68.91; Н 5.44; N 9.45.

Общая методика получения 6-амино-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дионов и метиловых эфиров 5-(6-амино-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновых кислот (212–215). К 0.03 моль пирролидин-2-она или метилового эфира 5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты в 10 мл 1,4-диоксана при 0–5 °С и интенсивном перемешивании прибавляют по каплям 4.11 г (0.03 моль) PCl₃. Реакционную смесь перемешивают 15 мин при 30 °С и в течение 10 мин постепенно добавляют 0.01 моль 6-аминопиримидин-2,4(1H,3H)- или 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (210,211) в 10 мл 1,4-диоксана. Перемешивают 3 ч при 60 °С, температуру повышают до 100 °С и перемешивают еще 15 мин. После охлаждения добавляют 30 мл ледяной воды, отфильтровывают от небольшого количества осадка, фильтрат нейтрализуют 30 %-ным NH₄OH и выдерживают сутки при 5 °С. Образовавшийся осадок фильтруют и сушат на воздухе.

6-Амино-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (212). Выход 30 %, т.пл. 300–305 °С, R_f 0.27 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1631, 1663, 1746 (C=O); 3110, 3295, 3330 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆/CCl₄ – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.08 (2H, к, $J = 7.5$, CH₂CH₂CH₂N); 3.30 (2H, т, $J = 7.4$, CH₂CH₂CH₂N); 3.76 (2H, т, $J = 7.5$, NCH₂); 8.28 (2H, ш., NH₂); 11.34 (1H, ш., NH) и 11.62 (1H, ш., NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.0 (CH₂); 35.6 (CH₂); 50.4 (ш., NCH₂); 83.2 (C–CO); 147.9 (NC); 158.7 (NC); 164.0 (NC); 173.9 (NC). Найдено, %: С 49.77; Н 5.35; N 28.73. C₈H₁₀N₄O₂. Вычислено, %: С 49.48; Н 5.19; N 28.85.

Метилловый эфир 5-(6-амино-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты (213). Выход 28 %, т.пл. 280–281 °С, R_f 0.44 (бутанол–

уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1651, 1709, 1736 (C=O); 3110, 3290, 3380, 3520 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.82 (1H, м) и 2.08 (1H, м, CHCH $_2$); 3.35–2.97 (2H, м, CH $_2$ C=); 3.65 (3H, с, OCH $_3$); 4.63 (1H, дд, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 6.4$, NCH); 7.03 (1H, ш., =NH); 10.41 (1H, ш., NH); 10.54 (1H, ш., NH); 10.71 (1H, ш., NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.5 (CH $_2$); 38.4 (CH $_2$); 51.7 (OCH $_3$); 70.8 (NCH); 83.0 (C–CO); 149.2 (NC); 156.5 (NC); 163.0 (NC); 175.1 (NC). Найдено, %: C 47.84; H 4.67; N 22.08. C $_{10}$ H $_{12}$ N $_4$ O $_4$. Вычислено, %: C 47.62; H 4.80; N 22.21.

6-Амино-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (214). Выход 75 %, т.пл. 214–215 °C, R_f 0.37 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1620, 1699 (C=O); 3297, 3320 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.82 (2H, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 7.5$, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N); 3.12 (2H, тт, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 1.7$, CH $_2$ C=N); 3.17 (3H, с, CH $_3$); 3.35 (3H, с, CH $_3$); 3.79 (2H, тт, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.7$, NCH $_2$); 7.51 (1H, ш., NH); 12.22 (1H, ш., NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5 (CH $_2$); 27.0 (CH $_3$); 28.9 (CH $_3$); 38.1 (CH $_2$); 57.0 (NCH $_2$); 83.8 (C–CO); 149.7 (NC); 155.6 (NC); 160.4 (NC); 173.2 (NC). Найдено, %: C 54.22; H 6.57; N 25.03. C $_{10}$ H $_{14}$ N $_4$ O $_2$. Вычислено, %: C 54.04; H 6.35; N 25.21.

Метилловый эфир 5-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты (215). Выход 70 %, т.пл. 220–221 °C, R_f 0.70 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1700, 1743 (C=O); 3500–3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.90 (1H, м) и 2.15 (1H, м, CH $_2$ CH); 3.16 (1H, м) и 3.22 (1H, м, NCCH $_2$); 3.18 (3H, с, NCH $_3$); 3.37 (3H, с, NCH $_3$); 3.69 (3H, с, OCH $_3$); 4.64 (1H, ддт, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 6.6$, $J_3 = 1.5$, NCH); 7.72 (1H, ш., =NH); 11.92 (1H, ш., NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.6 (CH $_2$); 27.1 (CH $_3$); 29.0 (CH $_3$); 38.5 (CH $_2$); 51.0 (OCH $_3$); 70.3 (CH); 83.7 (C–CO); 149.5 (NC); 155.7 (NC); 160.4 (NC); 172.8 (NC); 175.6 (OCO). Найдено, %: C 51.42; H 5.75; N 19.99. C $_{12}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_4$. Вычислено, %: C 51.67; H 5.61; N 20.12.

6-Амино-5-(2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (216). Смесь 2.8 г (0.01 моль) метилового эфира 5-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты (215), 1.1 г (0.03 моль) боргидрида натрия, 0.35 г (0.0015 моль) CoCl $_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 4.0 г (0.01 моль) полиэтиленгликоля (ПЭГ-400) в 10 мл 1,4-диоксана при перемешивании кипятят в течение 2 ч. После завершения реакции растворитель отгоняют, к остатку добавляют 10 мл ледяной воды и образовавшийся осадок фильтруют. Выход 80 %, т.пл. 174–175 °C, R_f 0.68 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1624, 1703 (C=O); 3190, 3270, 3345 OH, NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.58 (1H, м) и 1.90 (1H, м, CHCH $_2$); 3.06 (1H, м) и 3.21 (1H, м, CH $_2$ C=); 3.17 (3H, с, NCH $_3$); 3.35 (3H, с, NCH $_3$); 3.44 (2H, м, OCH $_2$); 4.04 (1H, м, NCH); 4.23 (1H, т, $J = 5.5$, OH); 7.49 (1H, ш., =NH); 12.31 (1H, ш., NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.0 (CH $_2$); 27.0 (CH $_3$); 28.8 (CH $_3$); 38.0 (CH $_2$); 65.1 (OCH $_2$); 70.4 (CH); 83.8 (=C); 149.8 (N–C=); 155.7

(N=C); 160.6 (CO); 173.2 (CO). Найдено, %: С 52.22; Н 6.45; N 22.50. $C_{11}H_{16}N_4O_3$. Вычислено, %: С 52.37; Н 6.39; N 22.21.

Общая методика получения 6-арил-10-ароил-2,4-диметил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3-дионов 217-221 и 2,4-диметил-9,10-дигидро-2*H*-пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазин-1,3-(4*H*,8*H*)-дион-6-оксида (222). К смеси 2.2 г (0.01 моль) 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (214) и 2.0 г (0.02 моль) триэтиламина в 20 мл хлороформа при комнатной температуре и перемешивании прибавляют по каплям 0.02 моль соответствующего хлорангидрида замещенной бензойной кислоты или 1.8 г (0.015 моль) тионилхлорида. Полученную смесь перемешивают при кипении в течение 2 ч. Органический раствор промывают водой, сушат $CaCl_2$, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из этанола.

10-Бензоил-2,4-диметил-6-(фенил)-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3-дион (217). Выход 67 %, т.пл. 249–250 °С, R_f 0.62 (ацетон–нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (аром.); 1669, 1704 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6/CCl_4 – 1:3, δ , м.д., Гц): 2.82 (3*H*, с, CH_3); 3.02 (2*H*, дд, $J_1 = 9.8$, $J_2 = 8.4$, CH_2); 3.45 (3*H*, с, CH_3); 4.14 (2*H*, т, $J = 9.2$, NCH_2); 7.27–7.38 (3*H*, м), 7.50–7.58 (3*H*, м), 7.63 (2*H*, м) и 7.74 (2*H*, м, *H*-аром.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.1 (CH_3); 28.9 (CH_3); 29.3 (CH_2); 49.2 (NCH_2); 104.7 и 104.8 ($C-CO$); 126.9, 127.2, 127.6 и 128.0 (орто и мета CH); 129.8 и 130.5 (пара- CH); 132.8; 139.4; 140.8; 150.1; 154.9; 157.0; 160.7; 190.7 ($CO-Ph$). Найдено, %: С 69.72; Н 4.93; N 13.75. $C_{24}H_{20}N_4O_3$. Вычислено, %: С 69.89; Н 4.89; N 13.58.

2,4-Диметил-10-(4-метилбензоил)-6-(4-толил)-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3-дион (218). Выход 65 %, т.пл. 224–226 °С, R_f 0.42 (ацетон–нонан, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (аром.); 1662, 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.31 (3*H*, с CH_3); 2.41 (3*H*, с, CH_3); 2.75 (3*H*, с, NCH_3); 2.88–2.96 (2*H*, м, CH_2); 3.37 (3*H*, с, NCH_3); 4.09–4.17 (2*H*, м, NCH_2); 7.11–7.16 (2*H*, м), 7.35–7.40 (2*H*, м), 7.50–7.55 (2*H*, м) и 7.69–7.74 (2*H*, м, $2 \times C_6H_4$). Найдено, %: С 70.68; Н 5.35; N 12.81. $C_{26}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, %: С 70.89; Н 5.49; N 12.72.

10-(3,5-Диметилбензоил)-6-(3,5-диметилфенил)-2,4-диметил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3-дион (219). Выход 68 %, т.пл. 196–198 °С, R_f 0.45 (ацетон–нонан, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (аром.); 1707, 1664 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6/CCl_4 – 1:3, δ , м.д.): 2.31 (6*H*, с, $2 \cdot CH_3$); 2.41 (6*H*, с, $2 \cdot CH_3$); 2.87 (3*H*, с, NCH_3); 2.94–3.01 (2*H*, м, CH_2); 3.45 (3*H*, с, NCH_3); 4.06–4.15 (2*H*, м, NCH_2); 7.00 (1*H*, уш.с, H_4 , C_6H_3), 7.17 (1*H*, уш.с, H_4' , C_6H_3), 7.22 (2*H*, уш.с, $H_{2,2'}$, C_6H_3), 7.31 (2*H*, уш.с, $H_{2,2'}$, C_6H_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.6 ($2 \cdot CH_3$); 20.7 ($2 \cdot CH_3$); 27.1 (CH_3); 29.2 (CH_2); 30.5 (CH_3); 49.3 (NCH_2); 90.3; 105.1, 124.9 ($2 \cdot CH$); 125.1 ($2 \cdot CH$); 131.5 (CH); 132.0 (CH); 132.7; 136.2 ($2 \cdot CCH_3$); 137.5 ($2 \cdot CCH_3$); 138.8; 140.4; 150.1;

154.7; 156.9; 161.0; 190.7 (C=O C_6H_3). Найдено, %: С 71.52; Н 5.86; N 12.13. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.78; Н 6.02; N 11.96.

10-(4-Хлорбензоил)-6-(4-хлорфенил)-2,4-диметил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[5,4-*e*]-пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3-дион (220). Выход 57 %, т.пл. 245–247 °С, R_f 0.38 (ацетон–нонан, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1652, 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6/\text{CCl}_4$ – 1:3, δ , м.д.): 2.85 (3H, с, NCH_3); 2.97–3.05 (2H, м, CH_2); 3.44 (3H, с NCH_3); 4.10–4.17 (2H, м NCH_2); 7.26–7.31 (2H, м), 7.51–7.57 (2H, м), 7.60–7.65 (2H, м) и 7.76–7.81 (2H, м, 2· C_6H_4). Найдено, %: С 59.59; Н 3.45; N 11.58. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59.89; Н 3.77; N 11.64.

10-(3-Хлор-4-метоксибензоил)-6-(3-хлор-4-метоксифенил)-2,4-диметил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3-дион (221). Выход 54 %, т.пл. 205–207 °С, R_f 0.32 (ацетон–нонан, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1616 (аром.); 1665, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $\Gamma\eta$): 2.76 (3H, с NCH_3); 2.96 (2H, т, $J = 9.0$, CH_2); 3.41 (3H, с, NCH_3); 3.94 (3H, с, OCH_3); 4.03 (3H, с, OCH_3); 4.19 (2H, т, $J = 9.0$, NCH_2); 7.32 (1H, д, $J = 8.8$, H5, C_6H_3); 7.56 (1H, д, $J = 8.8$, H5', C_6H_3); 7.87 (1H, дд, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.1$, H6, C_6H_3); 8.02 (1H, д, $J = 2.1$, H2, C_6H_3); 8.14 (1H, дд, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.2$, H6', C_6H_3); 8.39 (1H, д, $J = 2.2$, H2', C_6H_3). Найдено, %: С 57.76; Н 4.23; N 10.21. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.68; Н 4.10; N 10.35.

2,4-Диметил-9,10-дигидро-2H-пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазин-1,3(4H,8H)-дион-6-оксид (222). Выход 60 %, т.пл. 149–151 °С, R_f 0.53 (ацетон–нонан, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1612 (аром.); 1698 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6/\text{CCl}_4$ – 1:3, δ , м.д.): 2.07–2.23 (1H, м, CH_2); 2.32–2.45 (1H, м, CH_2); 3.26 (3H, с, NCH_3); 3.47 (3H, с, NCH_3); 3.50–3.70 (2H, м, CH_2); 4.03–4.12 (1H, м) и 4.18–4.28 (1H, м, NCH_2). Найдено, %: С 44.83; Н 4.28; N 20.97. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 44.77; Н 4.51; N 20.88.

1-Бензил-6-хлорпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (224) получен по методике [295].

1-(3-Фенилпропил)-6-хлорпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (225). Смесь 1.47 г (0.01 моль) 6-хлорпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (223) [294], 2.0 г (0.01 моль) 1-(3-бромпропил)бензола, 1.4 г (0.01 моль) K_2CO_3 в 10 мл ДМФА нагревают при 65 °С 8 ч. Растворитель отгоняют, остаток растирают в 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из изопропанола. Выход 72 %, т.пл. 140–142 °С, R_f 0.73 (ацетон–нонан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6/\text{CCl}_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\eta$): 1.88–1.99 (2H, м, CH_2); 2.65 (2H, т, $J = 7.5$, CH_2Ph); 3.71–3.78 (2H, м, NCH_2); 5.71 (1H, д, $J = 1.9$, $=\text{CH}$); 7.09–7.24 (5H, м, H-аром.); 11.41 (1H, уш.д, $J = 1.9$, NH). Найдено, %: С 58.80; Н 4.73; N 10.29. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.99; Н 4.95; N 10.58.

Общая методика получения пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов 226–228. Смесь 0.01 моль пиримидин-2,4(1H,3H)-диона 224 или 225 и 0.02 моль анилина или диметиланилина кипятят до окончания реакции (контроль с помощью ТСХ). Добавляют 10 мл воды, растирают и образовав-

шийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из изопропанола.

6-Анилино-1-бензилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (226). Выход 75 %, т.пл. 301–303 °С, R_f 0.42 (ацетон–нонан, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1681 (C=O); 3268 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., Γ_{H}): 4.58 (1H, д, J = 1.6, =CH); 5.27 (2H, с, NCH $_2$); 7.08–7.38 (10H, м, H-аром.); 8.24 (1H, с, NHPh); 10.59 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 69.81; Н 5.33; N 14.02. C $_{17}$ H $_{15}$ N $_3$ O $_2$. Вычислено, %: С 69.61; Н 5.15; N 14.33.

1-Бензил-6-(3,5-диметиланилино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (227). Выход 80 %, т.пл. 273–275 °С, R_f 0.79 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1638 (аром.); 1690 (C=O); 3277 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_{H}): 2.29 (6H, с, 2×CH $_3$); 4.60 (1H, д, J = 1.4, =CH); 5.25 (2H, с, NCH $_2$); 6.70 (2H, д, J = 1.4) и 6.77 (1H, уш.т, J = 1.4, C $_6$ H $_3$); 7.20–7.36 (5H, м, H-аром.); 8.07 (1H, с, NHPh); 10.44 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 71.28; Н 5.69; N 13.24. C $_{19}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_2$. Вычислено, %: С 71.01; Н 5.96; N 13.08.

6-(3,5-Диметиланилино)-1-(3-фенилпропил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (228). Выход 69 %, т.пл. 240–242 °С, R_f 0.74 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1614 (аром.); 1653, 1693 (C=O); 3178, 3240 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_{H}): 1.90–2.02 (2H, м, CH $_2$); 2.33 (6H, с, 2×CH $_3$); 2.65–2.72 (2H, м, CH $_2$ Ph); 3.98–4.05 (2H, м, NCH $_2$); 4.50 (1H, д, J = 2.0, =CH); 6.82 (3H, с, C $_6$ H $_3$); 7.09–7.14 (1H, м) и 7.19–7.26 (4H, м, H-аром.); 8.08 (1H, с, NHPh); 10.25 (1H, уш.д, J = 2.0, NH). Найдено, %: С 72.43; Н 6.31; N 12.25. C $_{21}$ H $_{23}$ N $_3$ O $_2$. Вычислено, %: С 72.18; Н 6.63; N 12.03.

Пиримидин-2,4(1H,3H)-дионы 229–231 получают аналогично общей методике синтеза 6-пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов **212–215**, из 1.9 г (0.02 моль) пирролидин-2-она, 2.74 г (0.02 моль) PCl $_3$ и 0.01 моль соединения **226–228**.

1-Бензил-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-6-(фениламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (229). Выход 60 %, т.пл. 173–175 °С, R_f 0.63 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (аром.); 1637, 1698 (C=O); 3204, 3320 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_{H}): 1.82–1.95 (2H, м, CH $_2$); 2.44–2.83 (2H, м, CH $_2$); 3.55 (2H, уш.т, J = 7.2, CH $_2$); 4.95 (2H, уш.с, NCH $_2$ Ph); 6.65–6.69 (2H, м), 6.82–6.88 (1H, м) и 7.00–7.23 (7H, м, H-аром.); 10.31 (1H, уш.с, NH); 11.08 (1H, ш., NH). Найдено, %: С 69.74; Н 5.83; N 15.33. C $_{21}$ H $_{20}$ N $_4$ O $_2$. Вычислено, %: С 69.98; Н 5.59; N 15.55.

1-Бензил-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-6-(3,5-диметилфениламино)пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (230). Выход 64 %, т.пл. 198–199 °С, R_f 0.71 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1696 (C=O); 3149 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_{H}): 1.88–2.01 (2H, м, CH $_2$); 2.18 (6H, с, 2×CH $_3$); 2.72–3.00 (2H, м, CH $_2$); 3.54–3.65 (2H, м, NCH $_2$); 4.87 (2H, уш.с, NCH $_2$ Ph); 6.22 (2H, уш.д, J = 1.4) и 6.49 (1H, уш.т, J = 1.4, C $_6$ H $_3$); 6.83–7.02 (2H, м) и 7.10–

7.23 (3H, м, Н-аром.); 10.28 (1H, уш.с, NH); 11.55 (1H, ш., NH). Найдено, %: С 70.85; Н 6.02; N 14.74. $C_{23}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, %: С 71.11; Н 6.23; N 14.42.

5-(3,4-Дигидро-2H-пиррол-5-ил)-6-(3,5-диметилфениламино)-1-(3-фенилпропил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (231). Выход 58 %, т.пл. 224–225 °С, R_f 0.66 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1693 (C=O); 3180, 3240 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.63–1.77 (2H, м, CH_2); 1.92–2.05 (2H, м, CH_2); 2.16–2.34 (2H, м, CH_2); 2.26 (6H, с, 2· CH_3); 3.11 (2H, ш., CH_2); 3.58–3.69 (4H, м, NCH_2); 6.40 (2H, уш.с, H2,2', C_6H_3) и 6.56 (1H, уш.с, H4, C_6H_3); 7.00–7.20 (5H, м, Н-аром.); 10.12 (1H, с, NH); 11.96 (1H, ш., NH). Найдено, %: С 72.39; Н 6.65; N 13.14. $C_{25}H_{28}N_4O_2$. Вычислено, %: С 72.09; Н 6.78; N 13.45.

6-Амино-2-(пропилсульфанил)пиримидин-4(3H)-он (233). Смесь 1.43 г (0.01 моль) 6-амино-2-сульфанилиден-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она (232), 1.25 г (0.01 моль) 1-бромпропана и 0.4 г (0.01 моль) NaOH в смеси 10 мл воды и 2 мл изопропанола кипятят 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывают от небольшого количества осадка, фильтрат нейтрализуют разбавленной уксусной кислотой, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из изопропанола. Выход 82 %, т.пл. 201–203 °С, R_f 0.80 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\zeta$): 1.03 (3H, т, J = 7.3, CH_3); 1.70 (2H, секстет, J = 7.3, CH_2); 3.03 (2H, т, J = 7.3, SCH_2); 4.89 (1H, с, =CH); 5.91 (2H, уш.с, NH_2); 11.34 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 45.21; Н 5.65; N 22.47. $C_7H_{11}N_3OS$. Вычислено, %: С 45.39; Н 5.99; N 22.68.

1-Амино-2-(бензилтио)пиримидин-4(3H)-он (234) получен по методике [307].

Пиримидин-2,4(1H,3H)-дионы 235–237 получают аналогично общей методике синтеза 6-пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов 212–215, из 1.9 г (0.02 моль) пирролидин-2-она, 2.74 г (0.02 моль) PCl $_3$ и 0.01 моль соединения 232–234.

6-Амино-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-2-сульфанилиден-1,2-дигидропиримидин-4(3H)-он (235). Выход 30 %, т.пл. 285 °С (с разл.), R_f 0.27 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (C=O); 3370, 3529 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\zeta$): 1.75–1.87 (2H, м, CH_2); 3.06 (2H, уш.т, J = 8.0, =CCH $_2$); 3.77 (2H, т, J = 7.4, NCH_2); 6.74 (1H, уш.с, =NH); 11.03 (1H, ш.с, NH); 11.39 (2H, ш.с, 2·NH). Найдено, %: С 45.88; Н 4.52; N 26.44. $C_8H_{10}N_4OS$. Вычислено, %: С 45.70; Н 4.79; N 26.65.

6-Амино-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-2-(пропилсульфанил)пиримидин-4(3H)-он (236). Выход 52 %, т.пл. 176 °С (с разл.), R_f 0.58 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (C=O); 3135, 3348 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\zeta$): 1.04 (3H, т, J = 7.3, CH_3); 1.72 (2H, секстет, J = 7.3, CH_2CH_3); 1.75–1.87 (2H, м, $NCH_2CH_2CH_2$); 3.04–3.12 (4H, м, SCH_2 и =CCH $_2$); 3.81 (2H, уш.т, J = 7.4, NCH_2); 6.83 (1H, ш.с, =NH); 10.51 (1H, ш.с, NH); 11.65 (1H, ш.с, NH). Найдено, %: С 52.61; Н 6.12; N 22.52. $C_{11}H_{16}N_4OS$. Вычислено, %: С 52.36; Н 6.39; N 22.20.

6-Амино-2-бензилсульфанил-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)пиримидин-4(3H)-он (237).

Выход 45 %, т.пл. 203 °С (с разл.), R_f 0.53 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (C=O); 3157, 3352 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCl $_4$ – 1:3, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.76–1.88 (2H, м, CH $_2$); 3.09 (2H, уш.т, J = 8.0, =CCH $_2$); 3.81 (2H, уш.т, J = 7.4, NCH $_2$); 4.37 (2H, с, SCH $_2$); 7.17–7.31 (3H, м) и 7.38–7.43 (2H, м, Н-аром.); 7.29 (1H, ш.с, =NH); 10.51 (1H, ш.с, NH); 11.62 (1H, ш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.6 (CH $_2$); 33.3 (CH $_2$); 38.1 (CH $_2$); 57.6 (NCH $_2$); 89.2 (C=O); 126.6 (CH $_4$ Ph); 127.9 и 128.7 (CH $_2$, 2' CH $_3$, 3' Ph); 137.0 (C $_{\text{ipso}}$); 160.4 (ш.с, NC); 161.9; 171.2 (ш.с, NC). Найдено, %: С 59.65; Н 5.54; N 18.90. C $_{15}$ H $_{16}$ N $_4$ OS. Вычислено, %: С 59.98; Н 5.37; N 18.65.

Общая методика получения 5-пиримидинил-2-оксоацетатов 238,239. К раствору 0.01 *моль* соответствующего 2,4-пиримидиндиона **210,211** в 10 *мл* ДМФА при перемешивании прибавляют по каплям 1.37 *г* (0.01 *моль*) этил хлороксоацетата. Температура реакционной смеси поднимается до 60 °С и при этой температуре перемешивание продолжают 30 *мин*. После добавляют 10 *мл* сухого ацетона и перемешивают еще 1 *ч* при 60 °С. Растворитель отгоняют в вакууме, добавляют бензола, отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Этил 2-(6-амино-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)-2-оксоацетат (238). Выход 60 %, т.пл. 280–282 °С, R_f 0.66 (ацетон–гексан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.32 (3H, т, J = 7.1, CH $_3$); 4.21 (2H, к, J = 7.1, OCH $_2$); 7.45 (1H, уш.с, NH); 9.28 (1H, уш.с, NH); 10.66 (1H, уш.с, NH); 10.73 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 42.22; Н 3.75; N 18.73. C $_8$ H $_9$ N $_3$ O $_5$. Вычислено, %: С 42.30; Н 3.99; N 18.50.

Этил 2-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)-2-оксоацетат (239). Выход 81 %, т.пл. 218–220 °С, R_f 0.75 (ацетон–гексан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.33 (3H, т, J = 7.1, CH $_3$); 3.19 (3H, с, NCH $_3$); 3.39 (3H, с, NCH $_3$); 4.23 (2H, к, J = 7.1, OCH $_2$); 8.60 (1H, уш.с) и 10.16 (1H, уш.с, NH $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5 (CH $_3$); 26.9 (NCH $_3$); 29.0 (NCH $_3$); 59.9 (OCH $_2$); 87.0 (C=O); 149.4; 157.9 (O=O); 160.3; 164.6; 184.2 (C=O). Найдено, %: С 47.29; Н 5.01; N 16.18. C $_{10}$ H $_{13}$ N $_3$ O $_5$. Вычислено, %: С 47.06; Н 5.13; N 16.46.

Общая методика получения 5-пиримидинил-2-оксоацетамидов 240-249. К раствору 0.01 *моль* этил пиримидинилоксоацетата **238,239** в 10 *мл* ДМФА прибавляют 0.02 *моль* соответствующего амина и при перемешивании температуру поднимают до получения однородной массы. После охлаждения реакционной смеси подкисляют разбавленным раствором HCl до слабокислой реакции, образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

2-(6-Амино-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)-N1-(4-толил)-2-оксоацетамид (240). Выход 80 %, т.пл. > 300 °С, R_f 0.73 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1645, 1734 (C=O); 3218 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.30 (3H, с, CH $_3$); 7.00–7.06 (2H, м) и 7.44–7.51 (2H, м, Н-аром.); 7.35 (1H, уш.с) и 10.57 (1H, уш.с, NH $_2$); 9.45 (1H, уш.с,

NH); 9.73 (1H, уш.с, NH); 10.57 (1H, ш.с, NH). Найдено, %: С 54.24; Н 4.43; N 19.31. $C_{13}H_{12}N_4O_4$. Вычислено, %: С 54.17; Н 4.20; N 19.44.

2-(6-Амино-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)-N1-(4-хлорфенил)-2-оксоацетамид (241). Выход 49 %, т.пл. > 300 °С, R_f 0.69 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1649, 1751 (C=O); 3135, 3188, 3299, 3373 (NH₂, NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCl₄ – 1:3, δ , м.д.): 7.33–7.38 (2H, м) и 7.57–7.62 (2H, м, H-аром.); 7.60 (1H, уш.с) и 10.78 (1H, уш.с, NH₂); 9.37 (1H, уш.с, NH); 10.23 (1H, уш.с, NH); 11.00 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 46.80; Н 3.11; N 18.0. $C_{12}H_9ClN_4O_4$. Вычислено, %: С 46.69; Н 2.94; N 18.15.

2-(6-Амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)-N1-(4-толил)-2-оксоацетамид (242). Выход 62 %, т.пл. 236–239 °С (изопропанол), R_f 0.70 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640, 1717 (C=O); 3185, 3351 (NH₂, NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.31 (3H, с, CH₃Ph); 2.89 (3H, с, NCH₃); 3.19 (3H, с, NCH₃); 7.01–7.07 (2H, м) и 7.45–7.51 (2H, м, H-аром.); 8.44 (1H, уш.с) и 10.32 (1H, уш.с, NH₂); 9.74 (1H, с, NHPh). Найдено, %: С 56.81; Н 5.32; N 17.52. $C_{15}H_{16}N_4O_4$. Вычислено, %: С 56.96; Н 5.10; N 17.71.

2-(6-Амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)-N1-(3,5-диметилфенил)-2-оксоацетамид (243). Выход 65 %, т.пл. 232–234 °С (изопропанол), R_f 0.69 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1646, 1711 (C=O); 3176, 3305 (NH₂, NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.29 (6H, с, PhCH₃3,3'); 3.19 (3H, с, NCH₃); 3.41 (3H, с, NCH₃); 6.63 (1H, с, 4 H-аром.), 7.22 (1H, с, 2,2' H-аром.); 8.44 (1H, уш.с) и 10.31 (1H, уш.с, NH₂); 9.65 (1H, с, NHPh). Найдено, %: С 58.33; Н 5.60; N 16.77. $C_{16}H_{18}N_4O_4$. Вычислено, %: С 58.18; Н 5.49; N 16.96.

2-(6-Амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинил)-N1-бензил-2-оксоацетамид (244). Выход 60 %, т.пл. 214–217 °С (изопропанол), R_f 0.42 (ацетон–нонан, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1622, 1714 (C=O); 3176, 3290 (NH₂, NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_y): 3.22 (3H, с, CH₃); 3.39 (3H, с, CH₃); 4.38 (2H, д, J = 5.9, CH₂); 7.16 (1H, м, 4 H-аром.), 7.25–7.31 (2H, м, 3,3' H-аром.), 7.37–7.41 (2H, м, 2,2' H-аром.); 8.12 (1H, т, J = 5.9, NHCH₂); 8.37 (1H, уш.с) и 10.34 (1H, уш.с, NH₂). Найдено, %: С 56.80; Н 4.85; N 17.62. $C_{15}H_{16}N_4O_4$. Вычислено, %: С 56.96; Н 5.10; N 17.71.

6-Амино-5-(2-морфолино-2-оксоацетил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидиндион (245). Выход 89 %, т.пл. > 300 °С (изопропанол), R_f 0.69 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1733, 1807 (C=O); 3185, 3314 (NH₂, NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.14–3.27 (2H, м) и 3.38–3.77 (6H, м, 4·CH₂ морф.); 7.38 (1H, уш.с, NH); 9.42 (1H, уш.с, NH); 10.63 (1H, уш.с, NH); 10.71 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 44.89; Н 4.40; N 20.58. $C_{10}H_{12}N_4O_5$. Вычислено, %: С 44.78; Н 4.51; N 20.89.

6-Амино-1,3-диметил-5-(2-морфолино-2-оксоацетил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидин-дион (246). Выход 91 %, т.пл. 228–231 °С (изопропанол), R_f 0.57 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640, 1713 (C=O); 3157 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 3.14–3.25 (2H, м) и 3.45–3.81 (6H, м, 4·CH₂ морф.); 3.20 (3H, с, CH₃); 3.38 (3H, с, CH₃); 8.50 (1H, уш.с) и 10.31 (1H, уш.с, NH₂). Найдено, %: С 48.78; Н 5.20; N 19.23. C₁₂H₁₆N₄O₅. Вычислено, %: С 48.65; Н 5.44; N 18.91.

1,3-Диметил-1H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5,6(3H,7H)-тетраон (247). Выход 45 %, т.пл. > 260 °С, что соответствует литературным данным [310].

N'-(2,4,5-Триоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)изоникотиногидразид (248). Выход 60 %, т.пл. > 300 °С, R_f 0.45 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1606 (аром.); 1643, 1707, 1759 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 7.85–7.90 (2H, м) и 8.73–8.85 (2H, м, H-пиридин); 8.20 (1H, уш.с, NH); 10.82 (1H, уш.с, NH); 11.35 (1H, ш.с, NH); 14.10 (1H, с, NH). Найдено, %: С 48.31; Н 2.55; N 28.17. C₁₂H₈N₆O₄. Вычислено, %: С 48.01; Н 2.69; N 27.99.

N'-(1,3-Диметил-2,4,5-триоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-изоникотиногидразид (249). Выход 52 %, т.пл. > 300 °С, R_f 0.55 (бутанол–уксусная кислота–вода, 3:1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1780 (C=O); 3267 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 3.38 (3H, с, CH₃); 3.39 (3H, с, CH₃); 7.85–7.91 (2H, м) и 8.81–8.87 (2H, м, H-пиридин); 12.10 (1H, ш.с, NH); 13.99 (1H, с, NH). Найдено, %: С 51.43; Н 3.33; N 25.30. C₁₄H₁₂N₆O₄. Вычислено, %: С 51.22; Н 3.68; N 25.60.

Общая методика получения пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов 252–255. Смесь 0.01 моль N-замещённого 5-гидроксипирролидин-2-она **250** [315], **251** [316] и 0.01 моль соединения **210**, **211**, **227** в 15 мл ледяной уксусной кислоты выдерживают при 115–130 °С 2 ч с момента образования раствора. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой и нейтрализуют карбонатом натрия. Образовавшийся осадок отделяют, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

6-Амино-5-(1-бензил-5-оксотетрагидро-1H-пиррол-2-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (252). Выход 64 %, т.пл. 286–287 °С (бутанол), R_f 0.52 (бутанол–насыщ. NH₃). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1695, 1715 (C=O); 3220, 3340, 3400 (NH₂, NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.92–2.29 (3H, м) и 2.33–2.68 (1H, м, CH₂CH₂); 3.72 (0.5H, уш.с) и 3.77 (0.5H, уш.с, CH); 4.38–4.90 (2H, уш.с, NCH₂); 5.47–5.89 (2H, уш.с, NH₂); 7.13–7.26 (5H, м, H-аром.); 9.79 (1H, с, NH); 9.75–10.10 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 60.31; Н 4.98; N 18.91. C₁₅H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.37; N 18.66.

6-Амино-5-[1-(4-метоксифенил)-5-оксотетра-гидро-1H-пиррол-2-ил]пиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (253). Выход 65 %, т.пл. 293–294 °С (метилцеллозольв–вода), R_f 0.43 (бутанол–

насыщ. NH_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1688, 1713 ($\text{C}=\text{O}$); 3218, 3250, 3300, 3325, 3400 (NH_2 , NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.00–2.70 (4H, м, CH_2CH_2); 3.71 (3H, с, OCH_3); 5.19 (0.7H, уш.с) и 5.44 (0.3H, уш.с, CH); 5.88 (0.6H, уш.с) и 6.23 (1.4H, уш.с, NH_2); 6.80–6.86 (2H, м) и 7.13–7.19 (2H, м, C_6H_4); 9.68–9.86 (1H, уш.с, NH); 10.01–10.35 (1H, уш.с, NH). Найдено, %: С 56.72; Н 5.31; N 17.87. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.96; Н 5.10; N 17.71.

6-Амино-5-(1-бензил-5-оксотетрагидро-1H-пиррол-2-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (254). Выход 82 %, т.пл. 278–279 °С (бутанол), R_f 0.42 (бутанол–насыщ. NH_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1656 ($\text{C}=\text{O}$); 3204, 3390 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.92–2.32 (3H, м) и 2.36–2.74 (1H, м, CH_2CH_2); 2.97 (2.1H, с) и 3.17 (0.9H, с, CH_3); 3.27 (3H, с, CH_3); 3.78 (0.3H, д, $J = 14.0$), 4.05 (0.7H, д, $J = 14.0$), 4.23 (0.7H, д, $J = 14.0$) и 4.53 (0.3H, д, $J = 14.0$, NCH_2); 4.59–4.68 (0.7H, м) и 4.98–5.08 (0.3H, м, CH); 5.96 (0.6H, уш.с) и 6.38 (1.4H, уш.с, NH_2); 7.07–7.25 (5H, м, Н-аром.). Найдено, %: С 62.39; Н 6.45; N 16.85. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62.18; Н 6.14; N 17.06.

1-Бензил-5-(1-бензил-5-оксотетрагидро-1H-пиррол-2-ил)-6-(3,5-диметиланилино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (255). Выход 63 %, т.пл. 252–254 °С (бутанол), R_f 0.74 (бутанол–насыщ. NH_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1699 ($\text{C}=\text{O}$); 3260 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 1.82–1.94 (2H, м, CHCH_2); 2.03–2.18 (1H, м, $\text{O}=\text{C}-\text{CH } b$); 2.14 (6H, с, $2\cdot\text{CH}_3$); 2.52–2.68 (1H, м, $\text{O}=\text{C}-\text{CH } a$); 3.76 (1H, д, $J = 14.8$, NCH_2); 4.24–4.32 (1H, м, NCH); 4.41 (1H, д, $J = 14.8$, NCH_2); 4.85 (1H, д, $J = 15.6$, NCH_2); 5.13 (1H, д, $J = 15.6$, NCH_2); 6.07 (2H, уш.с, $\text{H}_{2,2'}$, C_6H_3) и 6.38 (1H, уш.с, H_4 , C_6H_3); 6.97–7.02 (2H, м) и 7.08–7.25 (8H, м, $2\cdot\text{C}_6\text{H}_5$); 7.53 (1H, уш.с, NH); 11.03 (1H, с, NH). Найдено, %: С 72.48; Н 6.25; N 11.23. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72.85; Н 6.11; N 11.33.

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый эффективный способ синтеза 2-арилпирролидинов и 2-арилазетидин-карбонитрилов внутримолекулярной циклизацией производных фенилглицина в условиях МФК.
2. Показано, что циклизации этилового эфира 2-[1,2-дихлорэтил(фенил)карбоксамидо]-2-фенилуксусной кислоты и 2,3-дихлор-N1-фенил-N1-циано(фенил)метилпропионамида в условиях МФК протекают региоселективно с образованием *цис*- и *транс*-стереоизомеров 4-хлорпирролидонов.
3. Ацилированием этилового эфира 2-аллиламино-2-фенилуксусной кислоты, 2-аллиламино-2-(2-бензилоксифенил)- и 2-аллиламино-2-(4-бензилоксифенил)ацетонитрилов бензоил хлоридом, последующим хлорированием и внутримолекулярной циклизацией в условиях МФК впервые синтезированы 4-хлорзамещенные 2-арилпирролидины, причем в случае 2-бензилоксипроизводного одновременно происходит хлорирование двойной связи и замещение атома водорода на атом хлора в бензольном кольце.
4. Рентгеноструктурным анализом 4-хлорзамещенных аналогов пирролидина установлено, что в структуре этилового эфира 1-бензоил-2-фенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты присутствуют четыре возможных стереоизомера (2*R*,4*R*), (2*R*,4*S*), (2*S*,4*R*), (2*S*,4*S*), а 2-арил-4-хлорпирролидинкарбонитрилы представляют собой рацемические смеси двух стереоизомеров – (2*R*,4*S*) и (2*S*,4*R*).
5. Предложены новые методы восстановления нитрильной и сложноэфирной групп:
 - показана возможность восстановления нитрильной группы 1-ацетил-2-фенилпирролидин-2-карбонитрила боргидридом натрия в присутствии металлокомплексных катализаторов – CoCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония или *мезо*-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфирином кобальта с получением 2-аминометильного производного;
 - показана возможность восстановления сложноэфирной группы этилового эфира 1-бензил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты до 2-гидроксиметильной боргидридом натрия в присутствии металлокомплексных катализаторов – CuCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония или *мезо*-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфирином меди;
 - разработан принципиально новый метод селективного восстановления нитрильных групп пирролидинкарбонитрилов до аминометильных с использованием каталитической металлокомплексной системы на основе боргидрида натрия и полиэтиленгликоля.

6. Впервые разработаны альтернативные методы синтеза ранее неизвестных 6-замещенных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, содержащих пиррольного фрагмента в положении 5 пиримидинового кольца:
- конденсацией замещенных 6-аминопиримидинов с пирролидиноном или метиловым эфиром пироглутаминовой кислоты синтезированы 6-аминозамещенные 5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы;
 - взаимодействием производных 6-аминопиримидинов с *N*-замещёнными 5-гидроксипирролидин-2-онами синтезированы 6-аминозамещенные 5-(5-оксотетрагидро-1*H*-пиррол-2-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы.
7. Установлено, что реакция 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с хлорангидридами замещенных бензойных кислот протекает как тандемный процесс ацилирования и циклизации с образованием производных пиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидина. Взаимодействие 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с хлористым тионилем протекает по пути бинуклеофильного замещения с замыканием цикла и образованием 2,4-диметил-9,10-дигидро-2*H*-пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазин-1,3(4*H*,8*H*)-дион-6-оксида. В результате осуществленных превращений получены две новые гетероциклические системы – пиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидина и пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазина.
8. Изучением связи между химической структурой синтезированных соединений и биологической активностью выявлен ряд закономерностей:
- **антибактериальная активность**
 - достаточно высокой антибактериальной активностью обладают 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны, на основе которых в ходе дальнейших разработок могут быть получены активные антибактериальные препараты;
 - четырехчленные 1,2-диарилазетидинкарбонитрилы уступали по антибактериальной активности соответствующим пятичленным пирролидинкарбонитрилам, а в свою очередь производные 1,2-диарилпирролидинкарбонитрилов оказались более активными, чем 1-ароил-2-фенилпирролидины;
 - наличие CH_3 , *изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ заместителей в арильных фрагментах в 1-ом и во 2-ом положениях пирролидинового кольца в ряду 1,2-диарилпирролидинов приводят к повышению антибактериальной активности;
 - среди 2-арилпирролидинов, содержащих карбоксамидные, нитрильные, карбоксильные и аминотетильные группы, антибактериальная активность усиливается в следующем порядке: $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2 < \text{CN} < \text{COOH} < \text{CH}_2\text{NH}_2$;
 - в ряду 2-пиримидинилпирролидинов с заместителями во 2-ом положении пиримидинового кольца активность возрастает в ряду $\text{C}=\text{O} < \text{C}=\text{S} < \text{C}_3\text{H}_7\text{S} < \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}$.

- **противоопухолевая активность**

- 2-фенилпирролидин-2-карбоновые кислоты и 2-арилпирролидин-2-карбоксамиды, обладающая сравнительно низкой токсичностью, проявляют умеренную противоопухолевую активность;
- производные замещенных 1-ароил-2-фенилпирролидинов по токсичности и противоопухолевой активности уступают аналогам 1,2-диарил-5-оксопирролидинов, то есть обнаружена сходная закономерность между изменениями антибактериальной и противоопухолевой активностями;
- среди синтезированных соединений, содержащих аминотильные, нитрильные, карбоксамидные и карбоксильные группы, наблюдалось увеличение противоопухолевой активности в следующем порядке: $\text{CH}_2\text{NH}_2 \leq \text{CN} < \text{C(O)NH}_2 < \text{COOH}$.

- **анти-ВИЧ активность**

- в ряду 2-арилпирролидинов соединения, структуры которых близки к структуре *ловирида*, а также 1,2-диарилпирролидин-2-карбонитрилы оказались высокоактивными;
- пирролидинкарбонитрилы, замещенные по различным положениям пирролидинового кольца: в положении 1 – 3,5-диметил- и 4-метиларильные, а в положении 2 – 2-бензилокси-, 4-бензилокси- и 4-изопропоксиарильные группы, способствуют усилению анти-ВИЧ активности;
- в 1,2-диарилпирролидинах, содержащих карбоксамидные, аминотильные и нитрильные группы во втором положении пирролидинового кольца, наблюдается увеличение активности в следующем ряду: $\text{C(O)NH}_2 < \text{CH}_2\text{NH}_2 < \text{CN}$;
- разница между анти-ВИЧ активностями соединений, содержащих 4-х и 5-и членные циклы, была незначительной;
- в ряду 2-гетерилпирролидинов наилучшие результаты продемонстрировали пиримидинилпроизводные, причем важное значение имеет наличие бензильного фрагмента в 1-ом, пирролидинового фрагмента в 5-ом и анилинового фрагмента в 6-ом положениях пиримидинового кольца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семьянов А. В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия. *Нейрофизиология*, 2002, т. 34, № 1, с. 82-92.
2. Hitoshi S., Yoshiyuki M., Junzo N., Juichiro S. Synthesis and anticonvulsant activity of 1-acyl-2-pyrrolidinone derivatives. *J. Med. Chem.*, 1991, v. 34, № 2, p. 628-633.
3. Kenda B. M., Matagne A. C., Talaga P. E., Pasau P. M., Differding E., Lallemand B. I., Frycia A. M., Moureau F. G., Klitgaard H. V., Gillard M. R., Fuks B., Michel P. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. *J. Med. Chem.*, 2004, v. 47, № 3, p. 530-549.
4. Magerlein B. J., Birkenmeyer R. D., Kagan F. Lincomycin. VI. 4'-Alkyl analogs of Lincomycin. Relationship between structure and antibacterial activity. *J. Med. Chem.*, 1967, v. 10, № 3, p. 355-359.
5. Wu Y.-H., Lobeck W. G., Feldkamp R. F. Pyrrolidines. VIII. 3-Acyloxy-3-aryl-1-ethyl- and -1-methylpyrrolidines. *J. Med. Chem.*, 1962, v. 5, № 4, p. 762-769.
6. Bowman R. E., Collier H. O. J., Lockhart I. M., Schneider C., Webb N. E., Wright M. Analgetics based on the pyrrolidine ring. *J. Med. Chem.*, 1973, v. 16, № 10, p. 1181-1183.
7. Schipper E., Boehme W. R., Graeme M. L., Siegmund E., Chinery E. 1-Substituted 2,5-bischloromethylpyrrolidines. A new class of adrenolytic agents. *J. Med. Pharm. Chem.*, 1961, v. 4, № 1, p. 79-95.
8. Xun Li, Yalin Li, Wenfang Xu. Design, synthesis, and evaluation of novel galloyl pyrrolidine derivatives as potential anti-tumor agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, v. 14, № 50, p. 1287-1293.
9. Oh S., Moon H.-I., Son I.-H., Jung J.-Ch. Synthesis of sulfonamides and evaluation of their Histone Deacetylase (HDAC) activity. *Molecules*, 2007, v. 12, № 5, p. 1125-1135.
10. Xin He, Alian A., Stroud R., Ortiz de Montellano P. R. Pyrrolidine carboxamides as a novel class of inhibitors of Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Med. Chem.*, 2006, v. 49, № 21, p. 6308-6323.
11. 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. Synthesis and structure-activity relationships of potent 4-fluoro-2-cyanopyrrolidine dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, v. 16, № 7, p. 4093-4106.
12. Miyamoto Y., Banno Y., Yamashita T., Fujimoto T., Oi S., Moritoh Y., Asakawa T., Kataoka O., Takeuchi K., Suzuki N., Ikeda K., Kosaka T., Tsubotani Sh., Tani A., Funami M., Amano M., Yamamoto Y., Aertgeerts K., Yano J., Maezaki H. Design and synthesis of 3-pyridylacetamide

- derivatives as dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitors targeting a bidentate interaction with Arg 125. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, v. 19, № 1, p. 172-185.
13. Kanai K., Aranyi P., Bocskei Z., Ferenczy G., Harmat V., Simon K., Batori S., Naray-Szabo G., Hermecz I. Prolyl Oligopeptidase inhibition by N-acyl-pro-pyrrolidine-type molecules. *J. Med. Chem.*, 2008, v. 51, № 23, p. 7514-7522.
 14. Imamura Sh., Ishihara Y., Hattori T., Kurasawa O., Matsushita Y., Sugihara Y., Kanzaki N., Iizawa Y., Baba M., Hashiguchi Sh. CCR5 Antagonists as anti-HIV-1 agents. 1. Synthesis and biological evaluation of 5-oxopyrrolidine-3-carboxamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, v. 52, № 1, p. 63-73.
 15. 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. Discovery of proline sulfonamides as potent and selective Hepatitis C virus NS5b Polymerase inhibitors. Evidence for a new NS5b Polymerase binding site. *J. Med. Chem.*, 2006, v. 49, № 11, p. 3052-3055.
 16. Chatterjee B. G., Venkateswara R. V., Roy S. K., Chawla H. P. S. Synthesis of substituted β - and γ -lactams. *Tetrahedron*, 1967, v. 23, № 1, p. 493-498.
 17. Chatterjee B. G., Nyss N. L. Studies on lactams. *Z. Naturforsch.*, 1970, 25 b, p. 665-675.
 18. Martin T. A., Comer W. T., Combs C. M., Corrigan J. R. 2-Phenylaspartic acid derivatives from β -lactams. *J. Org. Chem.*, 1970, v. 35, № 11, p. 3814-3818.
 19. Anderson D. W., Campbell M. M., Malik M. Tetrazolyl peptides and the tetrazole analogue of 3-aminonocardicinic acid. *Tetrahedron Lett.*, 1990, v. 31, № 12, p. 1755-1758.
 20. Bavin P. M. G. (-)-5-Ethyl-5-phenyl-2-pyrrolidinone. Unusual reactions of 4-nitro-4-phenylhexanoic acid. *J. Med. Chem.*, 1966, v. 9, № 1, p. 52-55.
 21. Hanusch-Kompa C., Ugi I. Multi-component reactions 13: Synthesis of γ -Lactams as part of a multi-ring system via Ugi-4-centre-3-component reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1998, v. 39, № 18, p. 2725-2728.
 22. Никоноров А. А., Остроглядов Е. С., Васильева О. С., Берестожицкая В. М. Синтез 3-метоксикарбонил-4-арил (гетерил)-5-фенил-2-пирролидонов. *ЖОХ*, 2010, т. 80, вып. 11, с. 1933-1934.
 23. Comesse S., Sanselme M., Daich A. New and expeditious tandem sequence aza-Michael / intramolecular nucleophilic substitution route to substituted γ -lactams: Synthesis of the tricyclic core of ($\pm$)-Martinellines. *J. Org. Chem.*, 2008, v. 73, № 14, p. 5566-5569.
 24. Castagnoli N. J. The condensation of succinic anhydride with benzyldimethylamine. A stereoselective synthesis of *trans*- and *cis*-1-methyl-4-carboxy-5-phenyl-2-pyrrolidinone. *J. Org. Chem.*, 1969, v. 34, № 10, p. 3187-3189.

25. Dugar S., Kirkup M. P., Clader J. W., Lin S.-I., Rizvi R., Snow M. E. *Gamma*-Lactams and related compounds as cholesterol absorption inhibitors: Homologs of the β -Lactam cholesterol absorption inhibitor SCH 48461. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, v. 5, № 24, p. 2947-2952.
26. Gandon V., Bertus P., Szymoniak J. Conversion of imines into C,N-dimagnesiated compounds and trapping with electrophiles. One-pot access to 1-azaspirocyclic framework. *Synthesis*, 2002, № 8, p. 1115-1120.
27. Machrouhi F., Namy J.-L. A new coupling reaction between β -lactones and electrophiles mediated by a SmI_2 / (NiI_2 catalytic) system. *Tetrahedron*, 1998, v. 54, № 37, p. 11111-11122.
28. Pohmakotr M., Yotapan N., Tuchinda P., Kuhakarn Ch., Reutrakul V. Highly diastereoselective synthesis of β -carboxy- γ -lactams and their ethyl esters via $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -catalyzed imino Mukaiyama-aldol type reaction of 2,5-bis(trimethylsilyloxy)furan with imines. *J. Org. Chem.*, 2007, v. 72, № 13, p. 5016-5019.
29. Houlihan W. J., Gogerty J. H., Ryan E. A., Schmitt G. Sleep-inducing N-alkyl-5-[*m*-(trifluoromethyl)phenyl]-5-hydroxy-2-pyrrolidinones and N-alkyl-3-(trifluoromethyl)cinnamamides. *J. Med. Chem.*, 1985, v. 28, № 1, p. 28-31.
30. Ha D.-Ch., Yun K.-S., Park H.-S., Choung W.-K., Kwon Y.-E. Stereoselectivity in the condensation reactions between malate enolate and imines to 2-pyrrolidinone derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1995, v. 36, № 46, p. 8445-8448.
31. Choudhury P. K., Foubelo F., Yus M. Indium-promoted preparation of α -methylene- γ -butyrolactams from 2-(bromomethyl)acrylic acid and aldimines. *J. Org. Chem.*, 1999, v. 64, № 9, p. 3376-3378.
32. Macia E., Foubelo F., Yus M. Indium-mediated diastereoselective allylation of N-*tert*-butanesulfinyl imines derived from α -ketoesters. *Tetrahedron*, 2016, v. 72, № 40, p. 6001-6010.
33. Shen A., Liu M., Jia Zh.-Sh., Xu M.-H., Lin G.-Q. One-pot synthesis of chiral α -methylene- γ -lactams with excellent diastereoselectivities and enantioselectivities. *Org. Lett.*, 2010, v. 12, № 22, p. 5154-5157.
34. Sell M. S., R. Klein W., Rieke R. D. Facile synthesis of γ -lactams and secondary amines from conjugated dienes and imines. *J. Org. Chem.*, 1995, v. 60, № 4, p. 1077-1080.
35. Ha D.-Ch., Kang S., Chung C.-M., Lim H.-K. Stereospecific ring expansion of β -lactams to γ -lactams with trimethylsilyldiazomethane. *Tetrahedron Lett.*, 1998, v. 39, № 41, p. 7541-7544.
36. Bellina F., Rossi R. Synthesis and biological activity of pyrrole, pyrroline and pyrrolidine derivatives with two aryl groups on adjacent positions. *Tetrahedron*, 2006, v. 62, № 31, p. 7213-7256.
37. Di Mauro E., Fry A. J. Convenient synthesis of a reactive ester homoenolate. *Tetrahedron Lett.*, 1999, v. 40, № 45, p. 7945-7949.
38. So S. S., Auvil T. J., Garza V. J., Mattson A. E. Boronate urea activation of nitrocyclopropane carboxylates. *Org. Lett.*, 2012, v. 14, № 2, p. 444-447.

39. Tsuge O., Ueno K., Kanemasa S., Yoroze K. Michael addition and alkylation of 2-azaallyl anions derived from N-(1-cyanoalkyl)imines, and stereoselective cyclization of imine esters or ketones leading to 1-pyrrolines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, v. 60, № 9, p. 3347-3358.
40. Anderson J. C., Horsfall L. R., Kalogirou A. S., Mills M. R., Stepney G. J., Tizzard G. J. Stereoselective synthesis of densely functionalized pyrrolidin-2-ones by a Conjugate Addition/Nitro-Mannich/Lactamization reaction. *J. Org. Chem.*, 2012, v. 77, № 14, p. 6186-6198.
41. Rigo B., Fasseur D., Cherepy N., Couturier D. Decarboxylation of pyroglutamic acids with P_2O_5 / CH_3SO_3H : A general synthesis of 5-aryl-2-pyrrolidinones. *Tetrahedron Lett.*, 1989, v. 30, № 50, p. 7057-7060.
42. Morgan I. R., Yazici A., Pyne S. G. Diastereoselective borono-Mannich reactions on cyclic N-acyliminium ions. *Tetrahedron*, 2008, v. 64, № 7, p. 1409-1419.
43. Palomo C., Cossio F. P. A β -lactam approach to γ -amino- β -keto acid derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1991, v. 32, № 26, p. 3115-3118.
44. Hama Salih M. A., Male L., Spencer N., Fossey J. S. γ -Lactams and furan bispyrrolidines via iodine mediated cyclisation of homoallylamines. *Org. Chem. Front.*, 2015, v. 2, № 11, p. 1445-1449.
45. Wu Y.-H., Gould W. A., Lobeck W. G., Roth H. R., Feldkamp R. F. 3-Hydroxy-1-pyrrolidine-carboxylic acid esters. *J. Med. Chem.*, 1962, v. 5, № 4, p. 752-762.
46. Gould W. A., Lish P. M., Wu Y.-H., Roth H. R., Lobeck W. G., Berdahl J. M., Feldkamp R. F. 3-Hydroxy-1-pyrrolidinecarboxylic acid esters. *J. Med. Chem.*, 1964, v. 7, № 1, p. 60-67.
47. Hanna P. E. 3-Amino-5-phenyl-1-(2-pyridyl)pyrrolidines. Synthesis and stereochemistry. *J. Heterocycl. Chem.*, 1973, v. 10, № 5, p. 747-753.
48. Aboul-Enein M. N., El-Difrawy S., Abdallah N. A., Khalifa N. M., Ebeid M. Y., Werner W. Synthesis and analgesic potential of some substituted pyrrolidines. *J. Islamic Acad. Sci.*, 1990, v. 3, № 3, p. 180-184.
49. Watanabe Y., Ueno Y., Tanaka Ch., Okawara M., Endo T. Radical cyclization via dichloromethyl radical. Stereoselective synthesis of *cis*-2,4-disubstituted pyrrolidine derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1987, v. 28, № 34, p. 3953-3956.
50. Tokuda M., Yamada Y., Takagi T., Sugimoto H. Aminyl radical cyclization by means of anodic oxidation. Stereoselective synthesis of *cis*-1-methyl-2,5-disubstituted pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.*, 1985, v. 26, № 49, p. 6085-6088.
51. Dhavale D. D., Jachak S. M. The 5-*endo*-trig cyclization of *D*-glucose derived γ -alkenylamines with mercury (II) salts: Synthesis of 1-deoxycastanospermine and its 8a-*epi*-analogue. *Molecules*, 2005, v. 10, № 8, p. 893-900.
52. Knight D. W., Redfern A. L., Gilmore J. The synthesis of 5-substituted proline derivatives and of 5-substituted pyrrole-2-carboxylates by 5-*endo* cyclisations featuring a method for effectively

- favouring these with respect to 5-*exo* cyclisations. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2001, № 21, p. 2874-2883.
53. Amjad M., Knight D. W. On the rapid synthesis of highly substituted proline analogues by 5-*endo-trig* iodocyclisation. *Tetrahedron Lett.*, 2006, v. 47, № 16, p. 2825-2828.
 54. Griffiths-Jones Ch. M., Knight D. W. Carbenium ion trapping using sulfonamides: an acid-catalysed synthesis of pyrrolidines by intramolecular hydroamination. *Tetrahedron*, 2010, v. 66, № 23, p. 4150-4166.
 55. Fan R., Wen F., Qin L., Pu D., Wang B. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ induced intramolecular oxidative bromocyclization of homoallylic sulfonamides with KBr as the bromine source. *Tetrahedron Lett.*, 2007, v. 48, № 42, p. 7444-7447.
 56. Gershon H., Scala A., Parmegiani R. Amino acid analogs. I. Analogs of the glutamic acid-proline interconversion. III. Substituted 2-acetamido-4-benzoylbutyric acids and 5-phenylprolines. *J. Med. Chem.*, 1965, v. 8, № 6, p. 877-881.
 57. Lygo B., Beynon Ch., McLeod M. C., Roy C.-E., Wade Ch. E. Application of asymmetric phase-transfer catalysis in the enantioselective synthesis of *cis*-5-substituted proline esters. *Tetrahedron*, 2010, v. 66, № 46, p. 8832-8836.
 58. Smissman E. E., Chien P. L., Robinson R. A. Synthesis of a bicyclohydantoin. *J. Org. Chem.*, 1970, v. 35, № 11, p. 3818-3820.
 59. Yasuo H., Suzuki M., Yoneda N. A convenient synthesis of α -substituted cyclic α -imino acids. *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, v. 27, № 8, p. 1931-1934.
 60. Harrison T., Williams B. J., Swain C. J. *Gem*-Dimbstituted amino-ether based substance P antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, v. 4, № 23, p. 2733-2734.
 61. Bosch J., Rubiralta M. Reinvestigation of the Stevens rearrangement of 1-benzyl-1,3,4-trimethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinium salts. II. Synthesis of 2-aryl-3-isopropenyl-1,3-dimethylpyrrolidines. *J. Heterocycl. Chem.*, 1981, v. 18, № 3, p. 485-494.
 62. Bersch H.-W., Ribmann R., Schon D. Isomerisierungen von tertiaren allylaminen und ringerweiternde umlagerungen durch quaternisierung. *Arch. Pharm.*, 1982, v. 315, № 9, p. 749-760.
 63. Basha F. Z., De Bernardis J. F. A novel three carbon-amino Grignard reagent: Its use in an efficient pyrrolidine synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1984, v. 25, № 46, p. 5271-5274.
 64. Jiang Zh.-H., Tanaka T., Inutsuka Ch., Kouno I. Alkaloids, diarylheptanoid and naphthalene carboxylic acid ester from *Rhoiptelea chiliantha*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2001, v. 49, № 6, p. 737-740.
 65. Bodem G. B., Leete E. Synthesis of shihunine and dihydroshihunine. *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, № 25, p. 4696-4697.
 66. Elliot R. L., Ryther K. B., Anderson D. J., Raszkiewicz J. L., Campbell J. E., Sullivan J. P., Garvey D. S. Phenyl pyrrolidine analogues as potent nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, v. 5, № 9, p. 991-996.

67. Dieter K. R., Li S. Copper cyanide catalyzed palladium coupling of α -lithio amines and aryl iodides. *Tetrahedron Lett.*, 1995, v. 36, № 21, p. 3613-3616.
68. Dieter K. R., Li S. Copper cyanide-catalyzed palladium coupling of N-*tert*-butoxycarbonyl-protected α -lithio amines with aryl iodides or vinyl iodides. *J. Org. Chem.*, 1997, v. 62, № 22, p. 7726-7735.
69. Campos K. R., Klapars A., Waldman J. H., Dormer P. G., Chen C.-Y. Enantioselective, palladium-catalyzed α -arylation of N-Boc-pyrrolidine. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, v. 128, № 11, p. 3538-3539.
70. Campos K. R. Direct sp^3 C–H bond activation adjacent to nitrogen in heterocycles. *Chem. Soc. Rev.*, 2007, № 36, p. 1069-1084.
71. Klapars A., Campos K. R., Waldman J. H., Zewge D., Dormer P. G., Chen C.-Y. Enantioselective Pd-catalyzed α -arylation of N-Boc-pyrrolidine: The key to an efficient and practical synthesis of a Glucokinase Activator. *J. Org. Chem.*, 2008, v. 73, № 13, p. 4986-4993.
72. Burgess L. E., Meyers A. I. A simple asymmetric synthesis of 2-substituted pyrrolidines and 5-substituted pyrrolidinones. *J. Org. Chem.*, 1992, v. 57, № 6, p. 1656-1662.
73. Higashiyama K., Inoue H., Takahashi H. Diastereoselective addition of chiral imines and 1,3-oxazolidines with Grignard reagents; Asymmetric synthesis of (*R*)-2-aryl- and (*R,R*)-2,5-bis(aryl)-pyrrolidines. *Tetrahedron*, 1994, v. 50, № 4, p. 1083-1093.
74. Manescalchi F., Nardi A. R., Savoia D. Reductive amination of 1,4- and 1,5-dicarbonyl compounds with (*S*)-valine methyl ester. Synthesis of (*S*)-2-phenylpyrrolidine and (*S*)-2-phenylpiperidine. *Tetrahedron Lett.*, 1994, v. 35, № 17, p. 2775-2778.
75. Willoughby C. A., Buchwald S. L. Synthesis of highly enantiomerically enriched cyclic amines by the catalytic asymmetric hydrogenation of cyclic imines. *J. Org. Chem.*, 1993, v. 58, № 27, p. 7627-7629.
76. Pastine S. J., Gribkov D. V., Sames D. sp^3 C–H Bond arylation directed by amidine protecting group: α -Arylation of pyrrolidines and piperidines. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, v. 128, № 44, p. 14220-14221.
77. Gribkov D. V., Pastine S. J., Schnurch M., Sames D. Ruthenium catalyzed decarbonylative arylation at sp^3 carbon centers in pyrrolidine and piperidine heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, v. 129, № 38, p. 11750-11755.
78. Leemans E., Mangelinckx S., Kimpe N. D. Asymmetric synthesis of 2-arylpyrrolidines starting from γ -chloro N-(*tert*-butanesulfinyl)ketimines. *Chem. Commun.*, 2010, v. 46, № 18, p. 3122-3124.
79. Reddy L. R., Das S. G., Liu Y., Prashad M. A facile asymmetric synthesis of either enantiomer of 2-substituted pyrrolidines. *J. Org. Chem.*, 2010, v. 75, № 7, p. 2236-2246.
80. Reddy L. R., Prashad M. Asymmetric synthesis of 2-substituted pyrrolidines by addition of Grignard reagents to gamma-chlorinated N-*tert*-butanesulfinyl imine. *Chem. Commun.*, 2010, v. 46, № 2, p. 222-224.

81. Wu Sh., Lee S., Beak P. Asymmetric deprotonation by BuLi/(-)-Sparteine: Convenient and highly enantioselective syntheses of (S)-2-aryl-Boc-pyrrolidines. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, v. 118, № 4, p. 715-721.
82. Gilbert E. J., Brunskill A., Cai J., Cai Y., Chu X.-J., Dai X., Hao J., Kuethe J. T., Lai Zh., Liu H., Mu C., Qi Y., Scott J. D., Taoka B., Truong Q., Walsh Sh. P., Wu W.-L., Cumming J. N. A novel domino reaction for the preparation of substituted non-racemic β -proline derivatives. *Tetrahedron*, 2016, v. 72, № 40, p. 6011-6020.
83. Betsbrugge J. V., Tourwe D., Kaptein B., Kierkels H., Broxterman R. A convenient synthesis of protected (R)- α -phenylproline derivatives using the Mitsunobu reaction. *Tetrahedron*, 1997, v. 53, № 27, p. 9233-9240.
84. Meyer N., Werner F., Opatz T. One-pot synthesis of polysubstituted pyrrolidines from amino-nitriles. *Synthesis*, 2005, № 6, p. 945-956.
85. Maeda K., Miller R. A., Szumigala R. H., Shafiee A., Karady S., Armstrong J. D. Stereoselective synthesis of 4-hydroxy-2-phenylproline framework. *Tetrahedron Lett.*, 2005, v. 46, № 9, p. 1545-1549.
86. Katritzky A. R., Luo Zh., Fang Y. A facile route to 2-substituted N-Boc pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.*, 2000, v. 41, № 49, p. 9691-9693.
87. Achini R. Synthesis of phenyl- and benzyl-substituted pyrrolidines and of a piperidine by intramolecular C-alkylation. Synthons for tricyclic skeletons. *Helv. Chim. Acta*, 1981, v. 64, № 7, p. 2203-2218.
88. Yus M., Soler T., Foubelo F. A new and direct synthesis of 2-substituted pyrrolidines. *J. Org. Chem.*, 2001, v. 66, № 18, p. 6207-6208.
89. Xu T., Qiu S., Liu G. Palladium-catalyzed inter- and intramolecular hydroamination of styrenes coupled with alcohol oxidation using N-fluorobenzenesulfonimide as the oxidant. *J. Organomet. Chem.*, 2011, v. 696, № 1, p. 46-49.
90. Schomaker J. M., Bhattacharjee S., Yan J., Borhan B. Diastereomerically and enantiomerically pure 2,3-disubstituted pyrrolidines from 2,3-aziridin-1-ols using a sulfoxonium ylide: A one-carbon homologative relay ring expansion. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, v. 129, № 7, p. 1996-2003.
91. Shi M., Liu L.-P., Tang J. Gold(I)-catalyzed domino ring-opening ring-closing hydroamination of methylenecyclopropanes (MCPs) with sulfonamides: Facile preparation of pyrrolidine derivatives. *Org. Lett.*, 2006, v. 8, № 18, p. 4043-4046.
92. Rao W., Chan P. W. Gold- and silver-catalyzed tandem amination/ring expansion of cyclopropyl methanols with sulfonamides as an expedient route to pyrrolidines. *Chem. Eur. J.*, 2008, v. 14, № 33, p. 10486-10495.
93. Makosza M., Judka M. New synthesis of pyrrolidines via reaction of γ -halocarbanions with imines. *Helv. Chim. Acta*, 2005, v. 88, № 7, p. 1676-1681.

94. Cui Zh., Yu H.-J., Yang R.-F., Gao W.-Y., Feng Ch.-G., Lin G.-Q. Highly enantioselective arylation of N-tosylalkylaldimines catalyzed by rhodium-diene complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, v. 133, № 32, p. 12394-12397.
95. WO patent, 0058285 A1, 2000. Hoffman L. R., Mutel V., Viera E., Wichmann J. 1-Arenesulfonyl-2-aryl-pyrrolidine and piperidine derivatives for the treatment of CNS disorders.
96. Verma V. A., Shore D. G. M., Chen H., Chen J., Do S., Hackos D. H., Kolesnikov A., Lyssikatos J. P., Tay S., Wang L., Estrada A. A. α -Aryl pyrrolidine sulfonamides as TRPA1 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, v. 26, № 2, p. 495-498.
97. Pei Z., Li X., Longenecker K., von Geldern T. W., Wiedeman P. E., Lubben T. H., Zinker B. A., Stewart K., Ballaron S. J., Stashko M. A., Mika A. K., Beno D. W. A., Long M., Wells H., Kempf-Grote A. J., Madar D. J., McDermott T. S., Bhagavatula L., Fickes M. G., Pireh D., Solomon L. R., Lake M. R., Edalji R., Fry E. H., Sham H. L., Trevillyan J. M. Discovery, structure-activity relationship, and pharmacological evaluation of (5-substituted-pyrrolidinyl-2-carbonyl)-2-cyanopyrrolidines as potent Dipeptidyl Peptidase IV inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2006, v. 49, № 12, p. 3520-3535.
98. Foschi F., Landini D., Lupi V., Mihali V., Penso M., Pilati T., Tagliabue A. Enantioselective rearrangement of proline sulfonamides: An easy entry to enantiomerically pure α -aryl quarternary prolines. *Chem. Eur. J.*, 2010, v. 16, № 35, p. 10667-10670.
99. Kano T., Sakamoto R., Mii H., Wang Y.-G., Maruoka K. Catalytic asymmetric synthesis of cyclic α -alkyl-amino acid derivatives by C,N-double alkylation. *Tetrahedron*, 2010, v. 66, № 26, p. 4900-4904.
100. Yoda H., Nakajima T., Takabe K. Total synthesis of natural (-)-Codonopsinine employing stereoselective reduction of quaternary α -hydroxypyrrolidine. *Tetrahedron Lett.*, 1996, v. 37, № 31, p. 5531-5534.
101. Pak Ch. S., Nyerges M. Nef reaction of nitropyrrolidines: Novel synthesis of hydroxypyrrolidine derivatives. *Synlett*, 2007, № 15, p. 2355-2358. 17.09.207
102. Horenstein B. A., Zabinski R. F., Schramm V. L. A new class of C-nucleoside analogues. 1-(S)-aryl-1,4-dideoxy-1,1-imino-D-ribitols, transition state analogue inhibitors of Nucleoside Hydrolase. *Tetrahedron Lett.*, 1993, v. 34, № 45, p. 7213-7216.
103. Furneaux R. H., Limberg G., Tyler P. C., Schramm V. L. Synthesis of transition state inhibitors for N-riboside hydrolases and transferases. *Tetrahedron*, 1997, v. 53, № 8, p. 2915-2930.
104. Furneaux R. H., Schramm V. L., Tyler P. C. Transition state analogue inhibitors of Protozoan Nucleoside Hydrolases. *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, v. 7, № 11, p. 2599-2606.
105. Tsou E.-L., Chen S.-Y., Yang M.-H., Wang Sh.-Ch., Cheng T.-R. R., Cheng W.-Ch. Synthesis and biological evaluation of a 2-aryl polyhydroxylated pyrrolidine alkaloid-based library. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, v. 16, № 24, p. 10198-10204.

106. Ghani U. Re-exploring promising α -glucosidase inhibitors for potential development into oral anti-diabetic drugs: Finding needle in the haystack. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, № 103, p. 133-162.
107. Jeong H. J., Lee J. M., Kim M. K., Lee S.-G. Synthesis of pyrrolidine based natural or unnatural product derivatives (1): Application of efficient asymmetric induction of C-2 position in polysubstituted pyrrolidines. *J. Heterocycl. Chem.*, 2002, v. 39, № 5, p. 1019-1024.
108. Harwood L. M., Hamblett G., Jimenez A. I., Watkin D. J. Enantiomerically pure 3-substituted 2-phenylprolines by caesium fluoride / tetramethoxysilane mediated 1,4-addition of 3-(S)-5-(R)-diphenylmorpholin-2-one to acrylates. *Synlett*, 1997, № 8, p. 935-938.
109. Tasker A. S., Sorensen B. K., Jae H.-S., Winn M., von Geldern T. W., Dixon D. B., Chiou W. J., Dayton B. D., Calzadilla S., Hernandez L., Marsh K. C., WuWong J. R., Opgenorth T. J. Potent and selective non-benzodioxole-containing Endothelin-A receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 1997, v. 40, № 3, p. 322-330.
110. Jae H.-S., Winn M., von Geldern T. W., Sorensen B. K., Chiou W. J., Nguyen B., Marsh K. C., Opgenorth T. J. Pyrrolidine-3-carboxylic acids as Endothelin antagonists. 5. Highly selective, potent and orally active ET_A antagonists. *J. Med. Chem.*, 2001, v. 44, № 23, p. 3978-3984.
111. Bunce R. A., Herron D. M., Lewis J. R., Kotturi Sh. V. N-phenyl-substituted pyrrolidines, piperidines and azabicyclics by a tandem reduction-double reductive amination reaction. *J. Heterocycl. Chem.*, 2003, v. 40, № 1, p. 113-120.
112. Sato M., Gunji Y., Ikeno T., Yamada T. Efficient preparation of optically pure C₂-symmetrical cyclic amines for chiral auxiliary. *Synthesis*, 2004, № 9, p. 1434-1438.
113. Onomura O., Kirira P. G., Tanaka T., Tsukada Sh., Matsumura Y., Demizu Y. Diastereoselective arylation of L-proline derivatives at the 5-position. *Tetrahedron*, 2008, v. 64, № 32, p. 7498-7503.
114. Buev E. M., Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y. Spiroanthraceneoxazolidine as a synthetic equivalent of methanimine in the reaction with donor-acceptor cyclopropanes. Synthesis of diethyl 5-arylpyrrolidine-3,3-dicarboxylates. *Tetrahedron Lett.*, 2016, v. 57, № 33, p. 3731-3734.
115. Grigg R., Kemp J. X=Y-ZH Systems as potential 1,3-dipoles. The stereochemistry and regiochemistry of cycloaddition reactions of imines of α -amino-acid esters. *Tetrahedron Lett.*, 1980, v. 21, № 25, p. 2461-2464.
116. Joucla M., Mortier J., Hamelin J. Pyrrolidines from α -amino-acids derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1985, v. 26, № 23, p. 2775-2778.
117. Moustafa F. A., Hussien H. A.-T., Elghareeb E. E. Stereospecific non-decarboxylative 1,3-dipolar cycloaddition as a potential route to proline derivatives, part III. *Arkivoc*, 2010, iii, p. 237-263.
118. Dryanska V., Popandova-Yambolieva K., Ivanov C. Synthesis by means of N-benzylidenebenzylamine in a two-phase system. *Tetrahedron Lett.*, 1979, v. 20, № 5, p. 443-446.
119. Yaozhong J., Changyou Z., Shengde W. Solid-liquid phase transfer catalytic synthesis. VI. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of aldimines. *Synth. Commun.*, 1987, v. 17, № 1, p. 33-38.

120. Achiwa K., Sekiya M. A new trimethylsilyl triflate-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition leading to pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.*, 1982, v. 23, № 25, p. 2589-2592.
121. Novikov M. S., Khlebnikov A. F., Masalev A. E., Kostikov R. R. Generation and 1,3-dipolar cycloadditions of fluorine-containing azomethine ylides derived from difluorocarbene and imines. *Tetrahedron Lett.*, 1997, v. 38, № 23, p. 4187-4190.
122. Akiyama T., Sugano M., Kagoshima H. Lewis acid-mediated [3+2] cycloaddition of allyltriisopropylsilane to N-sulfonyl aldimines. *Tetrahedron Lett.*, 2001, v. 42, № 23, p. 3889-3892.
123. Restorp P., Fischer A., Somfai P. Stereoselective synthesis of functionalized pyrrolidines via a [3+2]-annulation of N-Ts- α -amino aldehydes and 1,3-bis(silyl)propenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, v. 128, № 39, p. 12646-12647.
124. Xue M.-X., Zhang X.-M., Gong L.-Z. The first organocatalytic *enantio*- and *diastereoselective* 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with nitroalkenes. *Synlett*, 2008, № 5, p. 691-694.
125. Crovetto L., Ramon Rios R. One-pot, three-component, highly *diastereoselective* metal-free synthesis of 2,3,4,5-tetrasubstituted pyrrolidines. *Synlett*, 2008, № 12, p. 1840-1844.
126. Xie J., Yoshida K., Takasu K., Takemoto Y. Thiourea-catalyzed asymmetric formal [3+2] cycloaddition of azomethine ylides with nitroolefins. *Tetrahedron Lett.*, 2008, v. 49, № 48, p. 6910-6913.
127. Кудрявцев К. В., Загуляева А. А. 1,3-Дипольное циклоприсоединение азометинов и электронодефицитных алкенов, катализируемые α -аминокислотами. *ЖОрХ*, 2008, т. 44, вып. 3, с. 384-393.
128. Gothelf K. V., Jorgensen K. A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem. Rev.*, 1998, v. 98, № 2, p. 863-909.
129. Pyne S. G., Safaei-G. J., Koller F. *Exo*-Diastereoselective 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides to (2*R*)-3-benzoyl-4-methylene-2-phenyloxazolidin-5-one. *Tetrahedron Lett.*, 1995, v. 36, № 14, p. 2511-2514.
130. Kudryavtsev K. V., Tsentalovich M. Yu., Yegorov A. S., Kolychev E. L. Highly *diastereoselective* synthesis of chimeras of proline and glutamate. *J. Heterocycl. Chem.*, 2006, v. 43, № 6, p. 1461-1466.
131. Кудрявцев К. В., Нуколова Н. В., Кокорева О. В., Смолин Е. С. Стереоселективный синтез функциональных производных 2-(2-карбоксиэтил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. *ЖОрХ*, 2006, т. 42, вып. 3, с. 424-434.
132. Kauffmann T. 1,3-Anionic cycloadditions of organolithium compounds : An initial survey. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1974, v. 13, № 10, p. 627-639.
133. Barr D. A., Grigg R., Sridharan V. Ti(IV) Mediated transesterification and regio- and stereo-specific cycloaddition of imines of α -aminoesters. Reversal of normal regiochemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1989, v. 30, № 35, p. 4727-4730.

134. Barr D. A., Dorrity M. J., Grigg R., Malone J. F., Montgomery J., Rajviroongit Sh., Stevenson P. Metal ion catalysed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of imines of α -amino esters. *Tetrahedron Lett.*, 1990, v. 31, № 45, p. 6569-6572.
135. Abellan T., Casas J., Costa A., Najera C., Sansano J. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions with azomethine ylides catalysed by Ag(I). Synthesis of substituted prolines. In *Proceedings of the 4th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem.* Sciforum Electronic Conference Series, 2000, v. 4, p. a0030.
136. Kudryavtsev K. V., Bentley M. L., McCafferty D. G. Probing of the *cis*-5-phenyl proline scaffold as a platform for the synthesis of mechanism-based inhibitors of the *Staphylococcus aureus* sortase SrtA isoform. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, v. 17, № 7, p. 2886-2893.
137. Кудрявцев К. В., Подоплелова Н. А., Новикова А. А., Пантелеев М. А., Заболотнев Д. В., Зефилов Н. С. Ингибирование прокоагулянтной активности тромбоцитов крови винилсульфонилпроизводными пирролидин-2-карбоновой кислоты. *Изв. РАН, Сер. хим.*, 2011, № 4, с. 665-670.
138. Кудрявцев К. В., Шульга Д. А., Чупахин В. И., Чураков А. В., Дацук Н. Г., Заболотнев Д. В., Зефилов Н. С. Дизайн низкомолекулярных ингибиторов тромбина на основе *цис*-5-фенилпролинового молекулярного каркаса. *Изв. РАН, Сер. хим.*, 2011, № 4, с. 671-679.
139. Калязин В. А., Петров П. С., Васин В. А., Сомов Н. В. Синтез эфиров 4-метилсульфонилзамещенных *цис*-5-арилпролинов – потенциальных ингибиторов сортазы А *Staphylococcus aureus* и тромбина (фактора IIА). *Вестник Нижегородского унив.*, 2013, т. 3, № 1, с. 94-101.
140. Boruah M., Konwar D., Sharma S. D. KF/Al₂O₃ mediated 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides: a novel and convenient procedure for the synthesis of highly substituted pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.*, 2007, v. 48, № 26, p. 4535-4537.
141. Carson Ch. A., Kerr M. A. Diastereoselective synthesis of pyrrolidines via the Yb(OTf)₃ catalyzed three-component reaction of aldehydes, amines, and 1,1-cyclopropanediester. *J. Org. Chem.*, 2005, v. 70, № 20, p. 8242-8244.
142. Li G.-Y., Chen J., Yu W.-Y., Hong W., Che Ch.-M. Stereoselective synthesis of functionalized pyrrolidines by ruthenium porphyrin-catalyzed decomposition of α -diazo esters and cascade azomethine ylide formation/1,3-Dipolar cycloaddition reactions. *Org. Lett.*, 2003, v. 5, № 12, p. 2153-2156.
143. Galliford Ch. V., Beenen M. A., Nguyen S. T., Scheidt K. A. Catalytic, three-component assembly reaction for the synthesis of pyrrolidines. *Org. Lett.*, 2003, 5(19), pp. 3487-3490.
144. Pellissier H. Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron*, 2007, v. 63, № 16, p. 3235-3285.
145. Allway P., Grigg R. Chiral Co(II) and Mn(II) catalysts for the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides derived from arylidene imines of glycine. *Tetrahedron Lett.*, 1991, v. 32, № 41, p. 5817-5820.

146. Longmire J. M., Wang B., Zhang X. Highly enantioselective Ag(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition of azomethine ylides. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, v. 124, № 45, p. 13400-13401.
147. Zeng W., Chen G.-Y., Zhou Y.-G., Li Y.-X. Hydrogen-bonding directed reversal of enantioselectivity. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, v. 129, № 4, p. 750-751.
148. Chen C., Li X., Schreiber S. Catalytic asymmetric [3+2] cycloaddition of azomethine ylides. Development of a versatile stepwise, three-component reaction for diversity-oriented synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, v. 125, № 34, p. 10174-10175.
149. Knopf T. F., Aschwanden P., Ichikawa T., Watanabe T., Carreira E. M. Readily available biaryl P,N ligands for asymmetric catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, v. 43, № 44, p. 5971-5973.
150. Zeng W., Zhou Y.-G. Bifunctional AgOAc-catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition of azomethine ylides. *Org. Lett.*, 2005, v. 7, № 22, p. 5055-5058.
151. Shimizu K., Ogata K., Fukuzawa Sh. Ag/ThioClickFerrophos catalyzed highly enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with alkenes. *Tetrahedron Lett.*, 2010, v. 51, № 38, p. 5068-5070.
152. Oura I., Shimizu K., Ogata K., Fukuzawa Sh. Highly *endo*-selective and enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide with α -enones catalyzed by a Silver(I)/ThioClickFerrophos complex. *Org. Lett.*, 2010, v. 12, № 8, p. 1752-1755.
153. Kimura M., Matsuda Y., Koizumi A., Tokumitsu Ch., Tokoro Y., Fukuzawa Sh. Bifunctional AgOAc / ThioClickFerrophos catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides to nitroalkenes. *Tetrahedron*, 2016, v. 72, № 21, p. 2666-2670.
154. Fukuzawa Sh., Oki H. Highly enantioselective asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide catalyzed by a Copper(I) / ClickFerrophos complex. *Org. Lett.*, 2008, v. 10, № 9, p. 1747-1750.
155. Alemparte C., Blay G., Jorgensen K. A. A convenient procedure for the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and alkenes. *Org. Lett.*, 2005, v. 7, № 21, p. 4569-4572.
156. Najera C., Retamosa M. G., Martin-Rodriguez M., Sansano J. M., de Cozar A., Cossio F. P. Synthesis of prolines by enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and alkenes catalyzed by chiral phosphoramidite-silver(I) complexes. *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, № 32, p. 5622-5634.
157. Gao W., Zhang X., Raghunath M. Cu(I)-Catalyzed highly *exo*-selective and enantioselective [3+2] cycloaddition of azomethine ylides with acrylates. *Org. Lett.*, 2005, v. 7, № 19, p. 4241-4244.
158. Yan X.-X., Peng Q., Zhang Y., Zhang K., Hong W., Hou X.-L., Wu Y.-D. A highly *enantio*- and *diastereoselective* Cu-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with nitroalkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, v. 45, № 12, p. 1979-1983.

159. Li Q.-H., Xue Zh.-Y., Tao H.-Y., Wang Ch.-J. Cu(I)/DTBM-BIPHEP-catalyzed exo-selective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with *cis*-trifluorocrotonate for asymmetric construction of trifluoromethylated pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.*, 2012, v. 53, № 28, p. 3650-3653.
160. Han Fu.-Zh., Yu S.-Bo, Zhang Ch., Hu X.-P. Chiral ferrocenyl P,S-ligands for highly efficient copper-catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition of azomethine ylides. *Tetrahedron*, 2016, v. 72, № 21, p. 2616-2622.
161. Gothelf A. S., Gothelf K. V., Hazell R. G., Jorgensen K. A. Catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides - a simple approach to optically active highly functionalized proline derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, v. 41, № 22, p. 4236-4238.
162. Saito S., Tsubogo T., Kobayashi Sh. Chiral calcium complexes as Bronsted Base catalysts for asymmetric addition of α -amino acid derivatives to α,β -unsaturated carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, v. 129, № 17, p. 5364-5365.
163. Murugan R., Raghunathan R., Narayanan S. S. Synthesis of highly substituted pyrrolidines through 1,3-dipolar cycloaddition reaction of N-metalated azomethine ylides with triarylidenecetylacetone as dipolarophile using titanocene dichloride. *Synth. Commun.*, 2009, v. 39, № 11, p. 1936-1948.
164. Yokoyama M., Ikeue T., Ochiai Y., Momotake A., Yamaguchi K., Togo H. Synthesis and properties of C-aza-2-deoxy-L-lyxonucleosides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, № 14, p. 2185-2191.
165. Yokoyama M., Ikenogami T., Togo H. Stereoselective synthesis of C-4'-aminouridines (uracil C-4-amino-D-ribonucleosides). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, № 13, p. 2067-2071.
166. Momotake A., Mito J., Yamaguchi K., Togo H., Yokoyama M. Synthesis and properties of C-azalyxonucleosides. *J. Org. Chem.*, 1998, v. 63, № 21, p. 7207-7212.
167. Kim D. Ch., Yoo K. Ho, Kim D. J., Chung B. Y., Park S. W. Synthesis of new pyrrolidine C-nucleosides via Staudinger-aza-Wittig cyclization of γ -azido ketone. *Tetrahedron Lett.*, 1999, v. 40, № 26, p. 4825-4828.
168. Haberli A., Leumann Ch. J. Synthesis of pyrrolidine C-nucleosides via Heck reaction. *Org. Lett.*, 2001, v. 3, № 3, p. 489-492.
169. Haberli A., Leumann Ch. J. DNA binding properties of oligodeoxynucleotides containing pyrrolidino C-nucleosides. *Org. Lett.*, 2002, v. 4, № 19, p. 3275-3278.
170. Han Bo, Rajwanshi V., Nandy J., Krishnamurthy R., Eschenmoser A. Mannich-type C-nucleosidations with 7-carba-purines and 4-aminopyrimidines. *Synlett*, 2005, № 5, p. 0744-0750.
171. Coutouli-Argyropoulou E., Trakossas S. 1,3-Dipolar cycloaddition approach to pyrrolidine analogues of C-nucleosides related to pseudouridine. *Tetrahedron*, 2011, v. 67, № 10, p. 1915-1923.
172. Островский В. А. Синтетические лекарственные средства против ВИЧ/СПИД. *Соросовский образовательный журнал*, 1999, № 9, с. 44-51.

173. De Clercq E. Development of resistance of human immunodeficiency virus (HIV) to anti-HIV agents: how to prevent the problem? *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1997, v. 9, № 1, p. 21-36.
174. De Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2009, v. 33, № 4, p. 307-320.
175. Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science*, 2000, v. 287, № 5460, p. 1960-1964.
176. Волькенштейн М. В. Молекулярная биофизика. М., Наука, 1974, 616 с.
177. Das K., Lewi P. J., Hughes S. H., Arnold E. Crystallography and the design of anti-AIDS drugs: conformational flexibility and positional adaptability are important in the design of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Prog. in Biophys. and Mol. Biol.*, 2005, № 88, p. 209-231.
178. Prajapati Dh. G., Ramajayam R., Yadav M. R., Giridhar R. The search for potent, small molecule NNRTIs. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, v. 17, № 16, p. 5744-5762.
179. Pauwels R., Andries K., Debyser Z., Van Daele P., Schols D., Stoffels P., De Vreese D., Woestenborghs R., Vandamme A.-M., Janssen C. G. M., Anne J., Cauwenbergh G., Desmyter J., Heykants J., Janssen M. A. C., De Clercq E., Janssen P. A. J. Potent and highly selective human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) inhibition by a series of α -anilinophenylacetamide derivatives targeted at HIV-1 reverse transcriptase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, v. 90, № 5, p. 1711-1715.
180. De Corte B. L. From 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,1-jk](1,4)benzodiazepin-2(1H)-one (TIBO) to Etravirine (TMC125): Fifteen years of research on Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. *J. Med. Chem.*, 2005, v. 48, № 6, p. 1689-1696.
181. Titmuss S. J., Keller P. A., Griffith R. Docking experiments in the flexible Non-nucleoside Inhibitor binding pocket of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, v. 7, № 6, p. 1163-1170.
182. De Clercq E. Antiretroviral drugs. *Curr. Opinion in Pharm.*, 2010, v. 10, № 5, p. 507-515.
183. Mitsuya H., Weinhold K. J., Furman P. A., St Clair M. H., Lehrman S. N., Gallo R. C., Bolognesi D., Barry D. W., Broder S. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III / lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, v. 82, № 20, p. 7096-7100.
184. Umezawa H., Yamamoto T., Takeuchi T., Osato T., Okami Y., Yamaoka S., Okuda T., Nitta K., Yagishita K., Utahara R., Umezawa S. Sarkomycin, an anti-cancer substance produced by *Streptomyces*. *Antibiotics and Chemotherapy*, 1954, № 4, p. 514-520.
185. Шемякин М. М., Щукина Л. А., Виноградова Е. И., Колосов М. Н., Вдовина Р. Г., Карапетян М. Г., Радионов В. Я., Равдель Г. А., Швецов Ю. Б., Бамдас Э. М., Чаман Е. С., Ермолаев К. М., Семкин Е. П. Исследования в области саркомицина и его аналогов. I. Синтез дигидросаркомицина и его антипода. *ЖОХ*, 1957, № 27, с. 742-748.

186. Sung S.-Y., Frahm A. W. Asymmetric synthesis and structure activity relationship of the four stereoisomers of the antibiotic amidinomycin. *Arch. Pharm.*, 1996, v. 329, № 6, p. 291-300.
187. Гольдберг Ю. Ш. Избранные главы межфазного катализа. Рига, Зинатне, 1989, 554 с.
188. Мартиросян А. О., Гаспарян С. П., Оганесян В. Е., Алексанян М. В., Бабаян Г. Ш. Новый метод синтеза 2-фенилпролина и его аналогов. IV Республиканская конференция "Органический синтез". Ереван, НАН РА, 1998, с. 48.
189. Мартиросян А. О., Гаспарян С. П., Оганесян В. Е., Мнджоян Ш. Л., Алексанян М. В., Никищенко М. Н., Бабаян Г. Ш. Новый метод синтеза 2-фенилпролина и его производных. *ХГС*, 2000, т. 36, № 4, с. 488-492.
190. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. Синтез и антибактериальная активность производных 2-арил-5-оксопирролидина. *Хим. ж. Армении*, 2017, т. 70, № 4, с. 537-545.
191. Wright W. B., Brabander H. J., Greenblatt E. N., Day I. P., Hardy R. A. Derivatives of 1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-5,11(10H)-dione as anxiolytic agents. *J. Med. Chem.*, 1978, v. 21, № 10, p. 1087-1089.
192. Hu W.-P., Wang J.-J., Lin F.-L., Lin Y.-Ch., Lin Sh.-R., Hsu M.-H. An efficient synthesis of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine. Synthesis of the antibiotic DC-81. *J. Org. Chem.*, 2001, v. 66, № 8, p. 2881-2883.
193. US patent, 6660856 B2, 2003. Wang J.-J. Synthesis of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine analogues.
194. Kariyone K., Yazawa H., Kohsaka M. The structures of Tomaymycin and Oxotomaymycin. *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, v. 19, № 11, p. 2289-2293.
195. Kamal A., Rao M. V., Reddy B. S. The newer synthetic strategies for DNA binding pyrrolo-benzodiazepine antibiotics. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1998, v. 34, № 12, p. 1342-1358.
196. Kamal A. Enzymatic approach to the synthesis of the pyrrolo[1,4]benzodiazepine antibiotics. *J. Org. Chem.*, 1991, v. 56, № 6, p. 2237-2240.
197. Curran T. P., McEnany P. M. A short synthesis of bicyclic dipeptides corresponding to Xxx-L-Pro and Xxx-D-Pro having constrained cis-proline amides. *Tetrahedron Lett.*, 1995, v. 36, № 2, p. 191-194.
198. Kraus A. G., Liu P. A direct route to the pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine ring system using aryl triflates. *Tetrahedron Lett.*, 1995, v. 36, № 42, p. 7595-7598.
199. Kamal A., Laxman E., Arifuddin M. An efficient reduction of azides to amines: synthesis of DNA interactive pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines. *Tetrahedron Lett.*, 2000, v. 41, № 40, p. 7743-7746.
200. Schmidt A., Shilabin A. G., Namyslo J. C., Nieger M., Hemmen S. Pyrimidine-annulated pyrrolo-benzodiazepines. A new ring system related to *Aspergillus* alkaloids. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, № 9, p. 1781-1789.

201. Legeren L., Gomez E., Dominguez D. Enantiospecific synthesis of 5-phenylpyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepines. *Tetrahedron Lett.*, 2008, v. 49, № 50, p. 7174-7177.
202. Gasparyan S. P. Syntheses and conversions of 2-phenylproline's derivatives. 2nd International conference on organic chemistry: "Advances in heterocyclic chemistry" GeoHet-2011. Tbilisi, Georgia, 2011, p. 132-133.
203. Гаспарян С. П., Мартиросян А. О., Паносян Г. А. Синтез 2-фенилпирролидинов и конденсированных гетероциклов на их основе. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, с. 315-320.
204. Tamazyan R., Ayvazyan A., Martirosyan A., Harutyunyan G., Martirosyan V. 7-Chloro-11a-phenyl-2,3,5,10,11,11a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-5,11-dione. *Acta Crystallogr.*, 2008, E64, p. O587.
205. Гаспарян С. П. Синтез новых аналогов 2-арилпирролидинкарбонитрилов. *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, № 1, с. 117-122.
206. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Оганесян В. Е., Мартиросян В. В., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Мартиросян А. О. Синтез и биологические свойства новых производных 2-арилпирролидинкарбонитрилов и пирролидинкарбоксамидов. *Хим. фарм. ж.*, 2012, т. 46, № 6, с. 67-70.
207. Mai Kh., Patil Gh. Facile synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Lett.*, 1984, v. 25, № 41, p. 4583-4586.
208. Ranu B. C., Dey S. S., Hajra A. Indium trichloride catalyzed one-step synthesis of α -aminonitriles by a three-component condensation of carbonyl compounds, amines and potassium cyanide. *Tetrahedron*, 2002, v. 58, № 13, p. 2529-2532.
209. El-Ahl A.-A. S. A novel uncatalyzed insertion reaction of in situ formed trichlorosilyl cyanide with imines: A facile silicon mediated synthesis of α -aminonitriles. *Synth. Commun.*, 2003, v. 33, № 6, p. 989-998.
210. Royer L., De S. K., Gibbs R. A. Iodine as a novel and efficient reagent for the synthesis of α -aminonitriles by a three-component condensation of carbonyl compounds, amines, and trimethylsilyl cyanide. *Tetrahedron Lett.*, 2005, v. 46, № 27, p. 4595-4597.
211. Martinez R., Ramon D. J., Yus M. Catalyst-free multicomponent Strecker reaction in acetonitrile. *Tetrahedron Lett.*, 2005, v. 46, № 49, p. 8471-8474.
212. De S. K. RuCl₃ Catalyzed one-pot synthesis of α -aminonitriles. *Synth. Commun.*, 2005, v. 35, № 5, p. 653-656.
213. De S. K., Gibbs R. A. Praseodymium trifluoromethylsulfonate as an efficient and recyclable catalyst for the synthesis of α -aminonitriles. *Synth. Commun.*, 2005, v. 35, № 7, p. 961-966.
214. Paraskar A. S., Sudalai A. Cu(OTf)₂ or Et₃N-catalyzed three-component condensation of aldehydes, amines and cyanides: a high yielding synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Lett.*, 2006, v. 47, № 32, p. 5759-5762.

215. Surendra K., Krishnaveni N. S., Mahesh A., Rao K. R. Supramolecular catalysis of Strecker reaction in water under neutral conditions in the presence of β -cyclodextrin. *J. Org. Chem.*, 2006, v. 71, № 6, p. 2532-2534.
216. Heydari A., Khaksar S., Pourayoubi M., Mahjoub A. R. Sulfamic acid: an efficient, cost-effective and recyclable solid acid catalyst for the three-component synthesis of α -amino nitriles. *Tetrahedron Lett.*, 2007, v. 48, № 23, p. 4059-4060.
217. Khan N. H., Agrawal S., Kureshy R. I., Abdi S. H. R., Singh S., Suresh E., Jasra R. V. $\text{Fe}(\text{Cp})_2\text{PF}_6$ catalyzed efficient Strecker reactions of ketones and aldehydes under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 2008, v. 49, № 4, p. 640-644.
218. Majhi A., Kim S. S., Kadam S. T. Rhodium (III) iodide hydrate catalyzed three-component coupling reaction: synthesis of α -aminonitriles from aldehydes, amines, and trimethylsilyl cyanide. *Tetrahedron*, 2008, v. 64, № 23, p. 5509-5514.
219. Shen Z.-L., Ji Sh.-J., Loh T.-P. Indium (III) iodide-mediated Strecker reaction in water: an efficient and environmentally friendly approach for the synthesis of α -aminonitrile via a three-component condensation. *Tetrahedron*, 2008, v. 64, № 35, p. 8159-8163.
220. Mojtahedi M. M., Abaee M. S., Alishiri T. Superparamagnetic iron oxide as an efficient catalyst for the one-pot, solvent-free synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Lett.*, 2009, v. 50, № 20, p. 2322-2325.
221. Niknam Kh., Saberi D., Sefat M. N. Silica-bonded S-sulfonic acid: an efficient and recyclable solid acid catalyst for the three-component synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Lett.*, 2010, v. 51, № 22, p. 2959-2962.
222. Li Zh., Ma Y., Xu J., Shi J., Cai H. One-pot three-component synthesis of α -aminonitriles using potassium hexacyanoferrate (II) as an eco-friendly cyanide source. *Tetrahedron Lett.*, 2010, v. 51, № 30, p. 3922-3926.
223. Dekamin M. G., Mokhtari Z. Highly efficient and convenient Strecker reaction of carbonyl compounds and amines with TMSCN catalyzed by MCM-41 anchored sulfonic acid as a recoverable catalyst. *Tetrahedron*, 2012, v. 68, № 3, p. 922-930.
224. Shah S., Singh B. Catalyst-free, facile, and an efficient synthesis of α -aminonitriles employing $\text{Zn}(\text{CN})_2$ as an ecofriendly cyanating agent. *Tetrahedron Lett.*, 2012, v. 53, № 2, p. 151-156.
225. Гаспарян С. П. Синтез 2-арил-5-оксо-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрилов и реакция их селективного восстановления. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 4, с. 655-660.
226. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Мартиросян А. О. Синтез и превращения новых аналогов 2-фенилпролина. *Сб. трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии"*. Ереван, НАН РА, 2015, вып. 2, с. 212-223.
227. Гаспарян С. П. Синтез новых производных 2-арилпирролидинкарбонитрилов и пирролидинкарбоксамидов. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 3, с. 333-340.

228. Martirosyan A. H., Gasparyan S. P., Alexanyan M. V., Harutyunyan G. K., Panosyan H. A., Schinazi R. F. Anti-Human immunodeficiency activity of novel 2-arylpyrrolidine analogs. *Med. Chem. Res.*, 2017, v. 26, № 1, p. 101-108.
229. Banik B. K., Banik I., Becker F. F. Stereocontrolled synthesis of anticancer β -lactams via the Staudinger reaction. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, v. 13, № 11, p. 3611-3622.
230. Rothstein J. D., Patel S., Regan M. R., Haenggeli C., Huang Y. H., Bergles D. E., Jin L., Dykes H. M., Vidensky S., Chung D. S., Toan S. V., Bruijn L. I., Su Z. Z., Gupta P., Fisher P. B. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, 2005, v. 433, № 7021, p. 73-77.
231. Turos E., Long T. E., Heldreth B., Leslie J. M., Reddy G. S. K., Wang Y., Coates C., Konaklieva M., Dickey S., Lim D. V., Alonso E., Gonzalez J. N-Thiolated β -lactams: A new family of anti-*Bacillus* agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, v. 16, № 8, p. 2084-2090.
232. O'Driscoll M., Greenhalgh K., Young A., Turos E., Dickey S., Lim D. V. Studies on the antifungal properties of N-thiolated β -lactams. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, v. 16, № 16, p. 7832-7837.
233. Bhattacharya B., Turos E. Synthesis and biology of N-thiolated β -lactams. *Tetrahedron*, 2012, v. 68, № 52, p. 10665-10685.
234. Гаспарян С. П. Синтез новых аналогов 2-арил-2-азетанкарбонитрилов. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 1, с. 111-118.
235. Karapetyan H., Tamazyan R., Martirosyan A., Hovhannesian V., Gasparyan S. 1-Substituted derivatives of 2-aryl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid. *Acta Crystallogr.*, 2002, C58, p. o399-o401.
236. Мартиросян А. О., Оганесян В. Е., Гаспарян С. П., Карапетян А. А., Паносян Г. А., Мартиросян В. О. Синтез этилового эфира *цис*- и *транс*-5-оксо-1,2-дифенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты. *ХГС*, 2004, т. 40, № 8, с. 1169-1170.
237. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Мартиросян А. О., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Паносян Г. А. Синтез и рентгеноструктурные исследования производных 2-арил-4-хлорпирролидин-2-карбонитрила. *ЖОрХ*, 2015, т. 51, вып. 6, с. 870-876.
238. Tamazyan R., Ayvazyan A., Martirosyan A., Martirosyan V., Schinazi R. Ethyl 1-benzoyl-4-chloro-2-phenylprolinate. *Acta Crystallogr.*, 2007, E63, p. o3967.
239. Tamazyan R., Matevosyan L., Martirosyan A., Gasparyan S., Schinazi R. *cis*-1-Benzoyl-2-(2-benzoyloxy-5-chlorophenyl)-4-chloropyrrolidine-2-carbonitrile. *Acta Crystallogr.*, 2007, E63, p. o4069.
240. Мартиросян А. О., Оганесян В. Е., Гаспарян С. П., Мамян С. С., Казарян Р. К., Мадакян В. Н. Металлокомплексный катализ при восстановлении функциональных групп боргидридом натрия в синтезе производных пирролидина. *ХГС*, 2006, т. 42, № 2, с. 205-208.
241. Tamazyan R., Ayvazyan A., Martirosyan A., Harutyunyan G., Schinazi R. 1-(4-Methylphenyl)-5-oxo-2-phenylpyrrolidine-2-carboxamide – methanol (1/1). *Acta Crystallogr.*, 2007, E63, p. o4017.

242. Tamazyan R., Karapetyan H., Martirosyan A., Hovhannesian V., Gasparyan S. 1-Substituted derivatives of 2-phenylpyrrolidine-2-carboxamide. *Acta Crystallogr.*, 2002, C58, p. o386-o388.
243. Tamazyan R., Ayvazyan A., Martirosyan A., Harutyunyan G., Martirosyan V. 1-(4-Bromobenzoyl)-2-phenylpyrrolidine-2-carboxamide. *Acta Crystallogr.*, 2008, E64, p. o580.
244. Зильберман Е. Н. Реакции нитрилов. М., Химия, 1972, 448 с.
245. Osby J. O., Ganem B. Rapid and efficient reduction of aliphatic nitro compounds to amines. *Tetrahedron Lett.*, 1985, v. 26, № 52, p. 6413-6416.
246. Nose A., Kudo T. Reduction with sodium borohydride – transition metal salt systems. I. Reduction of aromatic nitro compounds with the sodium borohydride – nickelous chloride system. *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, v. 29, № 4, p. 1159-1161.
247. Satoh T., Suzuki Sh., Suzuki Y., Miyaji Y., Imai Z. Reduction of organic compounds with sodium borohydride-transition metal salt systems. (1) Reduction of organic nitrile, nitro and amide compounds to primary amines. *Tetrahedron Lett.*, 1969, v. 10, № 52, p. 4555-4558.
248. Shinichi I., Yoshiki S., Koichi I. Reduction of some functional groups with zirconium tetrachloride/sodium borohydride. *Synthesis*, 1988, № 12, p. 995-996.
249. Satoh T., Nanba K., Suzuki Sh. Reduction of organic compounds with NaBH₄ – transition metal salt systems. IV. Selective hydrogenation of olefins in unsaturated esters. *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, v. 19, № 4, p. 817-820.
250. Akabori S., Takanohashi Y. Novel borane-selenium complex: Highly selective reduction of tertiary amides and nitriles to the corresponding amines with sodium borohydride – dialkylselenium dibromide. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, № 2, p. 479-482.
251. Ipaktschi J. Reduktion von oximen mit natriumborant in gegenwart von ubergangsmetallverbindungen. *Chem. Ber.*, 1984, Bd 117, № 2, s. 856-858.
252. Singh A., Yoder R. A., Shen Bo, Johnston J. N. Chiral proton catalysis: Enantioselective Brønsted acid catalyzed additions of nitroacetic acid derivatives as glycine equivalents. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, v. 129, № 12, p. 3466-3467.
253. Haldar P., Ray J. K. NaBH₄-InCl₃-Mediated one-pot chemo- and stereoselective decarboxylative reduction of α -aza *gem*-dicarboxylic esters to monoalcohols. *Org. Lett.*, 2005, v. 7, № 20, p. 4341-4343.
254. Satyanarayana N., Periasamy M. Hydroboration or hydrogenation of alkenes with CoCl₂-NaBH₄. *Tetrahedron Lett.*, 1984, v. 25, № 23, p. 2501-2504.
255. Heinzman S. W., Ganem B. The mechanism of sodium borohydride-cobaltous chloride reductions. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, v. 104, № 24, p. 6801-6802.
256. Nagata T., Yoshimura T., Fujimori K., Oae Sh. Reduction of sulfoxides and sulfilimines catalyzed by metalloporphyrins. *Tetrahedron Lett.*, 1984, v. 25, № 3, p. 341-344.

257. Fleischer E. B., Krishnamurthy M. Reduction of acetylene and nitrogen by a cobalt-porphyrin system. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, v. 94, № 4, p. 1382-1384.
258. Fuhrhop J.-H., Kadish K. M., Davis D. G. The redox behavior of metallo octaethylporphyrins. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, v. 95, № 16, p. 5140-5147.
259. Richoux M. C., Neta P., Harriman A., Baral S., Hambright P. One- and two-electron reduction of metalloporphyrins. Radiation chemical, photochemical, and electrochemical studies. Kinetics of the decay of π -radical anions. *J. Phys. Chem.*, 1986, v. 90, № 11, p. 2462-2468.
260. Iovel I., Golberg Yu., Shymanska M., Lukevicse E. Quaternary onium chlorometallates as hydro-silylation catalysts. *Appl. Organomet. Chem.*, 1987, № 1, p. 371-378.
261. Мадакян В. Н., Казарян Р. К., Степанян А. С., Куртикян Т. С., Борян Р. Г., Ордян М. Б. Новые N-тетразамещенные мезо-(тетра-4-пиридил)порфирины и их металлокомплексы. *Арм. хим. ж.*, 1985, т. 38, № 6, с. 386-391.
262. Suzuki N., Kaneko Y., Tsukanaka T., Nomoto T., Ayaguchi Y., Izawa Y. Effective hydrogenation of carbon-carbon triple bonds by $\text{NaBH}_4/\text{PdCl}_2$ in polyethylene glycol/ CH_2Cl_2 : Usefulness of PEG in synthetic reactions. *Tetrahedron*, 1985, v. 41, № 12, p. 2387-2392.
263. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Оганесян В. Е., Мартиросян А. О., Паносян Г. А. Металлокомплексное восстановление нитрильной группы в замещенных пирролидинкарбонитрилах. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, с. 239-246.
264. Harutyunyan G., Alexanyan M., Gasparyan S. Reduction of nitrile group in pyrrolidinecarbonitriles. 2nd International conference of young chemists: "Chemistry today" ICYC-2012. Tbilisi, Georgia, 2012, p. 17-18.
265. Tamazyan R., Karapetyan H., Martirosyan A., Martirosyan V., Harutyunyan G., Gasparyan S. 1,2,5-Substituted derivatives of 2-phenylpyrrolidine. *Acta Crystallogr.*, 2004, C60, p. o390-o392.
266. Youngdale G. A., Anger D. G., Anthony W. C., Davanzo J. P., Greig M. E., Heinzelman R. V., Keasling H. H., Szmuszkowicz J. Synthesis and pharmacological activity of 3-(2-pyrrolidinyl)indoles. *J. Med. Chem.*, 1964, v. 7, № 4, p. 415-427.
267. Perron V. G., Minor W. F., Bierwagen M. E., Ridlon S. A., Pindell M. H. 3-Indolylsuccinimides and 3-(3-pyrrolidinyl)indoles. *J. Med. Chem.*, 1966, v. 9, № 1, p. 136-140.
268. Nagasaka T., Abe M., Ozawa N., Kosugi Y., Hamaguchi F. 5-Acetoxy-2-pyrrolidinone as a precursor for N-acylimminium ion. *Heterocycles*, 1983, v. 20, № 6, p. 985-990.
269. Robina I., Moreno-Vargas A. J., Fernandez-Bolanos J. G., Fuentes J., Demange R., Vogel P. New leads for selective inhibitors of α -L-Fucosidases. Synthesis and glycosidase inhibitory activities of [(2R,3S,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-2-yl]furan derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, v. 11, № 18, p. 2555-2559.

270. Moreno-Vargas A. J., Demange R., Fuentes J., Robina I., Vogel P. Synthesis of [(2S,3S,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-2-yl]-5-methylfuran-4-carboxylic acid derivatives: New leads as selective β -galactosidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, v. 12, № 17, p. 2335-2339.
271. Scapecchi S., Nesi M., Matucci R., Bellucci C., Buccioni M., Dei S., Guandalini L., Manetti D., Martini E., Marucci G., Romanelli M. N., Teodori E., Cirilli R. Synthesis and pharmacological characterization of chiral pyrrolidinylfuran derivatives: The discovery of new functionally selective Muscarinic agonists. *J. Med. Chem.*, 2008, v. 51, № 13, p. 3905-3912.
272. Гаспарян С. П. Синтез новых производных 2-гетерилпирролидинкарбонитрилов. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 3, с. 449-454.
273. Tamazyan R., Ayzvazyan A., Martirosyan A., Gasparyan S., Schinazi R. 1-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carbonitrile. *Acta Crystallogr.*, 2008, E64, p. o368.
274. Fasseur D., Rigo B., Leduc C., Cauliez P., Couturier D. Studies on pyrrolidones. Synthesis and N-alkylation of β -enaminoesters derived from pyroglutamic acid. *J. Heterocycl. Chem.*, 1992, v. 29, № 5, p. 1285-1291.
275. Black D. StC., Bowyer M. C., Ivory A. J., Jolliffe K. A., Kumar N. Synthesis of 7-indolyl-imines by the reaction of 4,6-dimethoxyindoles with secondary amides and phosphoryl chloride. *Tetrahedron*, 1996, v. 52, № 13, p. 4687-4696.
276. Petricci E., Mugnaini C., Radi M., Togninelli A., Bernardini C., Manetti F., Parlato M. C., Renzulli M. L., Alongi M., Falciani Ch., Corelli F., Botta M. Towards new methodologies for the synthesis of biologically interesting 6-substituted pyrimidines and 4(3*H*)-pyrimidinones. *Arkivoc*, 2006, vii, p. 452-478.
277. De Clercq E. Strategies in the design of antiviral drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2002, № 1, p. 13-25.
278. Baba M., De Clercq E., Tanaka H., Ubasawa M., Takashima H., Sekiya K., Nitta I., Umezaki K., Walker R. T., Mori S., Ito M., Shigeta S., Miyasaka T. Highly potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by a novel series of 6-substituted acyclouridine derivatives. *Mol. Pharmacol.*, 1991, v. 39, № 6, p. 805-810.
279. Tanaka H., Takashima H., Ubasawa M., Sekiya K., Nitta I., Baba M., Shigeta Sh., Walker R. T., De Clercq E., Miyasaka T. Structure-activity relationships of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine analogues: Effect of substitutions at the C-6 phenyl ring and at the C-5 position on anti-HIV-1 activity. *J. Med. Chem.*, 1992, v. 35, № 2, p. 337-345.
280. Balzarini J., Karlsson A., De Clercq E. Human immunodeficiency virus type 1 drug-resistance patterns with different 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine derivatives. *Mol. Pharmacol.*, 1993, v. 44, № 4, p. 694-671.

281. Baba M., Tanaka H., Miyasaka T., Yuasa S., Ubasawa M., Walker R. T., De Clercq E. Hept derivatives: 6-Benzyl-1-ethoxymethyl-5-isopropyluracil (MKC-442). *Nucleosides and Nucleotides*, 1995, v. 14, № 3-5, p. 575-583.
282. Mai A., Artico M., Sbardella G., Quartarone S., Massa S., Loi A. G., De Montis A., Scintu F., Putzolu M., La Colla P. Dihydro(alkylthio)(naphthylmethyl)oxypyrimidines: Novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of the S-DABO series. *J. Med. Chem.*, 1997, v. 40, № 10, p. 1447-1454.
283. Slater M. J., Amphlett E. M., Andrews D. M., Bravi G., Burton G., Cheasty A. G., Corfield J. A., Ellis M. R., Fenwick R. H., Fernandes S., Guidetti R., Haigh D., Hartley C. D., Howes P. D., Jackson D. L., Jarvest R. L., Lovegrove V. L. H., Medhurst K. J., Parry N. R., Price H., Shah P., Singh O. M. P., Stocker R., Thommes P., Wilkinson C., Wonacott A. Optimization of novel acyl pyrrolidine inhibitors of Hepatitis C virus RNA-dependent RNA Polymerase leading to a development candidate. *J. Med. Chem.*, 2007, v. 50, № 5, p. 897-900.
284. Butora G., Olsen D. B., Carroll S. S., McMasters D. R., Schmitt Ch., Leone J. F., Stahlhut M., Burlein Ch., MacCoss M. Synthesis and HCV inhibitory properties of 9-deaza- and 7,9-dideaza-7-oxa-2'-C-methyladenosine. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, v. 15, № 15, p. 5219-5229.
285. Guntaka R. V., Varma B. R., Weber K. T. Triplex-forming oligonucleotides as modulators of gene expression. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2003, v. 35, № 1, p. 22-31.
286. Yokoyama M., Toyoshima H., Shimizu M., Togo H. Stereoselective coupling of riboses with metallic salts of aromatic heterocycles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, № 1, p. 29-34.
287. Ganem B., Papandreou G. Mimicking the glucosidase transition state: shape/charge considerations. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, v. 113, № 23, p. 8984-8985.
288. Schramm V. L. Enzymatic transition states and transition state analog design. *Annu. Rev. Biochem.*, 1998, № 67, p. 693-720.
289. Wong Ch.-H., Provencher L., Porco J. A., Jung S.-H., Wang Yi-F., Chen L., Wang R., Steensma D. H. Synthesis and evaluation of homoaza sugars as Glycosidase inhibitors. *J. Org. Chem.*, 1995, v. 60, № 6, p. 1492-1501.
290. Chen X.-Y., Link T. M., Schramm V. L. Inhibition of Ricin by RNA Stem-Loop containing a riboxocarbenium mimic. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, v. 118, № 12, p. 3067-3068.
291. Hainke S., Arndt S., Seitz O. Concise synthesis of aryl-C-nucleosides by Friedel-Crafts alkylation. *Org. Biomol., Chem.* 2005, v. 3, № 23, p. 4233-4238.
292. Wellington K. W., Benner S. A. Synthesis of aryl C-glycosides via the Heck coupling reaction. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids*, 2006, № 25, p. 1309-1333.
293. Katritzky A. R., Mehta S., He H.-Y., Cui X. Preparation of 1,5-disubstituted pyrrolidin-2-ones. *J. Org. Chem.*, 2000, v. 65, № 14, p. 4364-4369.

294. Martirosyan A., Tamazyan R., Gasparyan S., Alexanyan M., Panosyan H., Martirosyan V., Schinazi R. Synthesis of 6-imino-5-tetrahydro-1H-2-pyrrolylidenhexahydro-2,4-pyrimidinediones as intermediates for the synthesis of C-azanucleosides. *Tetrahedron Lett.*, 2010, v. 51, № 2, p. 231-233.
295. Bernier J. L., Henichart J. P., Warin V., Baert F. Synthesis and structure-activity relationship of a pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine derivative with antidepressant activity. *J. Pharm. Sci.*, 1980, v. 69, № 11, p. 1343-1345.
296. Hamama W. S., Ismail M. A., Al-Saman H. A., Zoorob H. H. Facile construction of substituted pyrimido[4,5-*d*]pyrimidones by transformation of enamino-uracil. *J. Adv. Res.*, 2013, № 4, p. 115-121.
297. Mohamed M. S., Awad S. M., Sayed A. I. Synthesis of certain pyrimidine derivatives as anti-microbial agents and anti-inflammatory agents. *Molecules*, 2010, № 15, p. 1882-1890.
298. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Мартиросян А. О., Степанян Г. М., Мурадян Р. Е., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г. Синтез 10-(*R*-бензоил)-2,4-диметил-6-(*R*-фенил)-8,9-дигидропиримидо[5,4-*e*]-пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3(2*H*,4*H*)-дионов и 2,4-диметил-9,10-дигидро-6λ⁴-пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазин-1,3,6(2*H*,4*H*,8*H*)-триона. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 9, с. 1359-1363.
299. Zhi Ch., Long Zh.-Yu, Gambino J., Xu Wei-Chu, Brown N. C., Barnes M., Butler M., LaMarr W., Wright G. E. Synthesis of substituted 6-anilinouracils and their inhibition of DNA Polymerase III C and gram-positive bacterial growth. *J. Med. Chem.*, 2003, v. 46, № 13, p. 2731-2739.
300. Kuhl A., Svenstrup N., Ladel Ch., Otteneder M., Binas A., Schiffer G., Brands M., Lampe T., Ziegelbauer K., Rubsamen-Waigmann H., Haebich D., Ehler K. Biological characterization of novel inhibitors of the gram-positive DNA Polymerase III C enzyme. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, v. 49, № 3, p. 987-995.
301. El-Emam A. A., Massoud M. A. M., El-Bendary E. R., El-Sayed M. A. Synthesis of certain 6-(arylthio)uracils and related derivatives as potential antiviral agents. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2004, v. 25, № 7, p. 991-996.
302. Maruyama T., Kozai Sh., Demizu Y., Witvrouw M., Pannecouque Ch., Balzarini J., Snoecks R., Andrei G., De Clerc E. Synthesis and anti-HIV-1 and anti-HCMV activity of 1-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 2006, v. 54, № 3, p. 325-333.
303. Singh P., Paul K. Anti-cancer activities of 5-acyl-6-[2-hydroxy/benzyloxy-3-(amino)-propylamino]-1,3-dialkyl-1H-pyrimidin-2,4-diones. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, v. 14, № 24, p. 8622-8625.
304. Cresswell R. M., Wood H. C. S. The biosynthesis of pteridines. Part I. The synthesis of riboflavin. *J. Chem. Soc.*, 1960, p. 4768-4775.

305. Ishikawa I., Itoh T., Melik-Ohanjanyan R. G., Takayanagi H., Nizuno Y., Ogura H., Kawahara N. Synthesis and X-ray analysis of 1-benzyl-6-chlorouracil. *Heterocycles*, 1990, v. 31, № 9, p. 1641-1646.
306. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Кочаров С. Л., Мартиросян А. О., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Паносян Г. А., Данагулян Г. Г. Синтез новых производных 5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)пиримидина. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 11, с. 1652-1658.
307. Nguyen H. N., Bregman H., Buchanan J. L., Dua B., Feric E., Huang L., Li X., Ligutti J., Liu D., Malmberg A. B., Matson D. J., McDermott J. S., Patel V. F., Wilenkin B., Zou A., McDonough S. I., DiMauro E. F. Discovery and optimization of aminopyrimidinones as potent and state-dependent Nav1.7 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, v. 22, № 2, p. 1055-1060.
308. Гаспарян С. П., Данагулян Г. Г. Синтез новых аналогов 2-пиримидинилпролина. Десятая юбилейная годовичная научная конференция: Сб. научных статей: Физ.-мат. и естеств. науки. Ереван, РАУ, 2016, с. 158-161.
309. Tamazyan R., Ayvazyan A., Martirosyan V., Avagyan K., Martirosyan A. 1-Benzyl-6-phenylimino-5-(pyrrol-2-ylidene) hexahydropyrimidine-2,4-dione. *Acta Crystallogr.*, 2008, E64, p. o483.
310. Bernier J. L., Henichart J. P. Reaction of tetraoxopyrrolo[2,3-d]pyrimidines, isatin analogues, with o-phenylenediamine. *J. Heterocycl. Chem.*, 1979, v. 16, № 4, p. 717-720.
311. Bernier J. L., Henichart J. P., Warin V., Baert F. Synthesis and structure-activity relationship of a pyrimido[4,5-d]pyrimidine derivative with antidepressant activity. *J. Pharm. Sci.*, 1980, v. 69, № 11, p. 1343-1345.
312. Bernier J. L., Henichart J. P., Warin V., Trentesaux Ch., Jardillier J. C. 5-Cinnamoyl-6-aminouracil derivatives as novel anticancer agents. Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.*, 1985, v. 28, № 4, p. 497-502.
313. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Мартиросян А. О., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. N-Замещенные 2-(6-амино-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-оксоацетамиды. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 8, с. 1186-1189.
314. Hubert J. C., Steege W., Speckamp W. N., Huisman H. O. A novel reductive cyclization of imides. *Synth. Commun.*, 1971, v. 1, № 2, p. 103-109.
315. Guzman A., Romero M., Muchowski J. M. Vilsmeier-Haack reaction with succinamidals. A convenient synthesis of 5-chloropyrrole-2-carboxaldehydes and 5-chloropyrrole-2,4-dicarboxaldehydes. *Can. J. Chem.*, 1990, v. 68, № 5, p. 791-794.
316. Hubert J. C., Wijnberg J. B. P. A., Speckamp W. N. NaBH₄ reduction of cyclic imides. *Tetrahedron*, 1975, v. 31, № 11/12, p. 1437-1441.
317. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, под ред. А. Н. Миронова и др., М., Медицина, 2012, т. 1, 944 с.
318. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, 1216 с.

319. Martirosyan A., Tamazyan R., Harutyunyan G., Martirosyan V., Ayvazyan A., Schinazi R. Molecular modeling and synthesis of new antibiotic compounds with Anti-HIV-1 activity. International Conference, RESC Collaboration in Chemistry, Biology and Medicine. Aghveran, Armenia, 2008, p. 29-32.
320. Гаспарян С. П., Арутюнян Г. К., Алексанян М. В., Мартиросян А. О., Авакимян Дж. А., Аракелян А. Г., Степанян Г. М. Скрининг и изучение взаимосвязи структура – анти-бактериальная активность в ряду производных 2-арилпирролидинов. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 3, с. 290-295.
321. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США, под ред. З. П. Софьяна и др., М., Медицина, 1980, 295 с.
322. Schinazi R. F., Sommadossi J. P., Saalman V., Cannon D. L., Xie M.-W., Hart G. C., Smith G. A., Hahn E. F. Activities of 3'-azido-3'-deoxythymidine nucleotide dimers in primary lymphocytes infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, v. 34, № 6, p. 1061-1067.
323. Stuyver L. J., Lostia S., Adams M., Mathew J., Pai B. S., Grier J., Tharnish P., Choi Y., Chong Y., Choo H., Chu C. K., Otto M. J., Schinazi R. F. Antiviral activities and cellular toxicities of modified 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrocytidine analogues. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, v. 46, № 12, p. 3854-3860.
324. Gasparyan S., Ayvazyan A., Alexanyan M., Harutyunyan G., Martirosyan V. Synthesis of new 2-arylprolines as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. 2nd International conference on organic chemistry: "Advances in heterocyclic chemistry" GeoHet-2011. Tbilisi, Georgia, 2011, p. 128-129.
325. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К. Синтез и ВИЧ-1 ревертазо ингибирующая активность аналогов 2-арил- и 2-пиримидинилпролинов. III Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) "Успехи в области органической и фармацевтической химии". Материалы конф., Ереван, 2012, с. 10.
326. С. П. Гаспарян. Синтез и биологические свойства 2-пиримидинилпирролидинов. *Сб. трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии"*. Ереван, НАН РА, 2017, вып. 3, с. 270-278.
327. Chatterjee B. G., Rao V. V., Mazumdar B. N. G. Synthesis of substituted β - and γ -lactams. *J. Org. Chem.*, 1965, v. 30, № 12, p. 4101-4104.
328. *Beilstein*, H 21, s. 482.
329. *Beilstein*, H 21, s. 483.
330. McEwen W. E., Grossi A. V., MacDonald R. J., Stamegna A. P. Synthetic uses of open-chain analogs of Reissert compounds. *J. Org. Chem.*, 1980, v. 45, № 7, p. 1301-1308.

ПРИЛОЖЕНИЕ

УТВЕРЖДАЮ
Директор НТЦ ОФХ НАН РА
член-корр. НАН РА, д.х.н., проф. В. О. Топузян
02 марта 2018 г.

АКТ

о биологических испытаниях новых производных 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов

Названные соединения впервые синтезированы в “Лаборатории синтеза антибиотиков” Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА (ИТОХ НТЦ ОФХ НАН РА) кандидатом химических наук С. П. Гаспаряном с целью изучения и выявления их биологических (противоопухолевых и антибактериальных) свойств. Испытания проводились в “Лаборатории химиотерапии и токсикологии” ИТОХ (зав. лаб., к.б.н. Р. Е. Мурадян).

1. Исследование противоопухолевой активности

В “Лаборатории химиотерапии и токсикологии” вед. научн. сотр., к.б.н. Г. М. Степаняном проводилась изучение токсичности и противоопухолевой активности 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов по известным методам (Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США, под ред. З. П. Софьиной и др., М., Медицина, 1980, 295 с.; Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, под ред. А. Н. Миронова и др., М., Медицина, 2012, т. 1, с. 640-654).

Предварительно, в острых опытах на белых беспородных мышах были определены летальная (LD_{100}) и максимально переносимая (МПД) дозы веществ. Соединения вводили мышам однократно, внутрибрюшинно в различных дозах (2500, 2000, 1500, 1000 $мг/кг$). Животные находились под наблюдением в течение 15 *суток*, в течение которых систематически регистрировались гибель животных, изменения веса и различные токсические проявления. Противоопухолевую активность изучали на четырех моделях перевиваемых опухолей: крысиной саркоме 45, мышинных саркомах 37, 180 и асцитной карциномы Эрлиха. В химиотерапевтических опытах соединения были испытаны в дозах, составляющих 1/15–1/20 от LD_{100} . Ввиду плохой растворимости вещества вводили животным в 0.5 % растворе карбоксиметилцеллюлозы, в объеме 0.5 *мл*. Саркома 45 перевивается на белых беспородных крысах с исходным весом 90–120 *г*, а остальные штаммы – на мышах весом 19–22 *г*. В стерильных условиях 10–12-дневная

опухолевая ткань очищается от некротических участков, измельчается микроизмельчителем и готовится гомогенат со стерильным физиологическим раствором в соотношении 1:4–1:5. Полученную взвесь при помощи шприца вводят под кожу в объеме 0.3 мл. Испытуемые вещества вводят внутрибрюшинно спустя 3–5 дней после перевивки опухоли крысам 8 раз, мышам 6 раз. В случае асцитной карциномы Эрлиха вещества вводят через 24 ч после перевивки. Число животных в опытной и контрольной группах составляет соответственно 6 и 8 мышей и крыс. Продолжительность экспериментов составляет 12–14 дней. Спустя 48 ч после последней инъекции веществ животных забивают эфирным наркозом, извлекают опухоль и определяют вес опухоли и животных. Эффективность соединений определяется по проценту торможения роста опухоли (Т, %) по сравнению с контрольной группой. Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента – Фишера. Использованное количество крыс – 170, мышей – 540.

При изучении острой токсичности установлено, что ЛД₁₀₀ 2-фенилпирролидин-2-карбоновых кислот **21,23** составляет 3000–4000 мг/кг, а для большинства остальных соединений – 2000–2500 мг/кг. Несколько токсичнее оказались вещества **182,187,190,214**, ЛД₁₀₀ которых колеблется в пределах 500–1050 мг/кг. Среди изученных соединений более токсичными оказались вещества **212** и **222**, которые вызывают гибель животных в дозах 250 мг/кг (табл. 1).

Таблица 1

Токсичность и противоопухолевая активность 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов

Соед.	Код.	Токсичность ЛД ₁₀₀ / МПД (мг/кг)	Торможение роста опухоли (%)			СПЖ, %
			С - 180	С - 45	С - 37	АКЭ
1	2	3	4	5	6	7
21	SM-405	3000 / 1250	-	49	46	-
23	SM-008	4000 / 1750	-	46	42	-
29	MAO-533	2000 / 950	-	0	0	-
35	VG-022	2500 / 1250	-	-	39	0
99	VG-066	2500 / 1250	-	-	45	39
100	VG-068	2500 / 1250	-	-	40	35
127	SM-113	2500 / 1250	45.6	-	-	-
164	VG-002	2500 / 1200	42.5	-	59	57
165	VG-021	2200 / 1050	40	34.8	40	38
166	VG-003	2500 / 1200	-	-	53	52
167	VG-001	2500 / 1200	38.4	39.4	50	45
173	VG-051	2200 / 1250	41	-	-	-

1	2	3	4	5	6	7
174	VG-018	2200 / 1050	35	33.7	35	0
175	VG-019	2200 / 1050	-	40	32	0
176	VG-023	2200 / 1000	43.3	42.4	43	0
182	VG-090	850 / 400	43.3	43.9	-	-
187	SM-066	1050	-	40	-	-
190	SM-068	950	-	45	-	-
202	SM-099	500 / 220	33.5	41.8	43.5	-
212	SM-098	250 / 110	45.5	45.5	47.8	-
214	MAO-309	750 / 350	39.3	32.7	21.7	-
215	MAO-400	2200 / 1000	-	20	31	-
217	MAO-316	2200 / 1000	-	41.2	37.3	-
218	SM-116	2000 / 900	0	-	-	-
219	SM-117	1800 / 750	48	-	-	-
220	SM-118	1800 / 750	46	-	-	-
222	SM-114	250 / 110	44	-	-	-
227	MAO-426	2500 / 1150	-	36.2	24	-

В химиотерапевтических экспериментах выявлено, что изученные вещества, за исключением **29** и **215**, подавляют рост саркомы 45 в пределах достоверности ($T = 33\text{--}49\%$). В отношении саркомы 37 некоторые карбоксамидные производные **164,166,167** проявляют умеренную активность, подавляя рост опухоли на $50\text{--}59\%$. В опытах с саркомой 180 изученные вещества, за исключением **218**, также достоверно задерживают рост опухоли ($T = 33\text{--}45\%$). В отношении асцитной карциномы Эрлиха аналогичную активность проявляют только 2-арилпирролидин-2-карбонитрилы **99,100** и 2-арилпирролидин-2-карбоксамиды **164-167**.

2. Исследование антибактериальной активности

В микробиологической группе (зав. группой вед.н.с., к.б.н. Г. М. Степанян) научными сотрудниками А. Г. Аракелян, Р. В. Пароникян и А. С. Сафарян исследованы антибактериальные свойства синтезированных соединений по методу “диффузии в агаре” (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, под ред. А. Н. Миронова и др., М., Медицина, 2012, т. 1, с. 509-524), при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus*

209p и 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858 и *Escherichia coli* 0-55). Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. На чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы исследуемых веществ в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37 °С. В качестве положительного контроля использовали лекарственный препарат фуразолидон (Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с. 851). Данные по антибактериальной активности исследованных соединений представлены в таблице 2.

Таблица 2

Антибактериальная активность 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов

Соед.	Код.	Диаметр зоны отсутствия роста микробов (мм)			
		<i>Staphylococcus aureus</i> 209p	<i>Staphylococcus aureus</i> 1	<i>Shigella Flexneri</i> 6858	<i>Escherichia Coli</i> 055
1	2	3	4	5	6
10	VG-026	14	10	15	0
11	SM-011	17	17	19	17
22	SM-009	18	18	18	0
23	SM-008	0	0	0	0
24	SM-010	17	17	17	17
26	SM-034	15	11	15	13
28	SM-035	10	10	13	10
29	MAO-533	16	15	10	10
30	VG-047	0	0	15	0
31	VG-045	10	13	10	0
32	VG-020	10	0	0	0
33	VG-029	10	0	10	0
34	VG-024	12	10	0	0
35	VG-022	10	0	0	0
36	VG-036	12	10	15	0
39	VG-102	17	13	12	0
40	VG-103	13	10	11	10
41	VG-092	0	0	0	0
84	VG-006	0	0	0	0

1	2	3	4	5	6
85	VG-009	0	0	12	10
86	VG-004	9	0	0	10
87	VG-008	0	0	0	0
88	VG-005	9	9	10	10
89	VG-030	0	0	0	0
90	SM-007	13	0	0	0
92	SM-003	13	13	0	0
93	SM-006	15	0	15	0
94	SM-005	0	10	10	0
96	VG-054	10	10	16	0
98	SM-001	10	0	10	0
99	VG-066	0	0	9	9
100	VG-068	0	0	9	9
101	VG-035	12	13	0	0
102	VG-013	0	0	0	0
103	VG-063	0	9	0	0
104	VG-015	10	0	0	0
105	VG-012	9	9	0	12
106	VG-014	0	0	0	13
107	VG-011	0	0	10	0
108	VG-016	9	0	0	0
109	SM-014	0	0	0	0
110	SM-030	10	0	0	0
111	SM-013	0	0	0	0
112	SM-020	0	0	0	0
114	SM-019	9	10	0	0
115	VG-027	10	10	15	0
116	SM-026	9	9	0	0
117	SM-027	0	12	0	0
118	SM-025	0	0	0	0
119	SM-024	0	0	9	0
120	SM-028	0	0	0	0

1	2	3	4	5	6
121	SM-015	9	9	0	0
122	VG-010	12	0	11	0
123	VG-076	10	10	10	0
124	SM-081	10	0	0	0
125	SM-084	10	0	0	0
127	SM-113	15	15	14	11
131	VG-077	0	0	0	0
132	VG-078	10	0	10	0
133	VG-079	10	0	10	0
134	VG-082	10	0	0	0
135	VG-081	10	0	0	0
137	VG-083	0	0	0	0
138	VG-084	0	0	0	0
139	SM-057	0	0	0	0
140	VG-085	0	0	0	0
141	VG-086	0	0	0	0
142	SM-017	0	0	0	0
143	SM-016	0	0	0	0
144	SM-022	0	0	0	0
145	SM-012	0	0	0	0
146	SM-029	0	0	0	0
147	SM-021	0	0	0	0
151	SM-080	13	10	10	12
154	SM-036	0	0	0	0
155	VG-091	13	13	13	15
158	SM-032	15	12	14	11
164	VG-002	9	0	10	13
165	VG-021	0	0	0	0
166	VG-003	0	9	0	0
167	VG-001	0	0	0	0
168	SM-061	10	10	0	0
169	SM-058	15	10	0	0

1	2	3	4	5	6
172	VG-042	13	10	11	13
174	VG-018	0	0	0	0
175	VG-019	10	0	0	0
176	VG-023	0	0	0	0
177	VG-044	10	15	15	0
178	MAO-008	14	12	13	13
180	VG-037	18	17	20	20
181	VG-057	15	15	17	13
182	VG-090	25	25	22	20
183	VG-056	20	18	16	18
184	VG-041	15	0	13	0
185	VG-040	25	20	21	18
186	VG-064	10	9	9	9
187	SM-066	14	14	14	14
188	VG-074	15	15	13	0
190	SM-068	15	12	15	15
191	VG-031	10	12	15	0
193	VG-043	11	8	14	13
202	SM-099	8	8	0	0
207	VG-089	10	0	11	0
208	VG-088	11	0	10	0
209	VG-087	0	0	0	0
212	SM-098	6	6	6	6
213	SM-106	0	0	0	0
214	MAO-309	0	0	0	0
215	MAO-400	12	12	12	12
217	MAO-316	11	10	11	10
218	SM-116	15	12	13	18
219	SM-117	10	11	13	13
220	SM-118	13	12	15	13
221	SM-119	13	10	13	11
222	SM-114	18	18	18	18

1	2	3	4	5	6
227	MAO-426	0	0	0	0
228	MAO-420	15	10	15	10
235	SM-120	13	10	12	12
236	SM-122	15	10	15	15
237	SM-124	19	15	18	17
240	SM-085	8	8	10	10
248	SM-112	10	8	0	0
249	VG-098	12	10	10	10
Кон- троль	Фуразо- лидон	25	24	24	24

Исследование антибактериальной активности синтезированных соединений показало, что среди них выраженной активностью обладают 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны **182** и **185**, подавляющие рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром $d = 20\text{--}25$ мм. Умеренно активными являются 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны **180,181,183**, подавляющие рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром $d = 18\text{--}20$ мм, в то время как остальные 2-аминометилпроизводные **178,184, 186-188,190,191,193** обладают слабой активностью ($d = 10\text{--}14$ мм). Соединения **11,22,24** оказались чуть слабее ($d = 17\text{--}19$ мм), а **127** проявляла активность в зоне диаметром $d = 11\text{--}15$ мм.

Слабой антибактериальной активностью ($d = 10\text{--}14$ мм) обладают также соединения **88,92, 93,96,101,115,122,123** из ряда 1,2-диарил-5-оксопирролидин-2-карбонитрилов (**84-90,92-94,98-112,114-125**) и соединения **10,31,33,34,36** из ряда 1-ароил-2-фенилпирролидин-2-карбонитрилов (**10,30-36**). При переходе к карбоксамидным производным, в ряду 1,2-диарил-5-оксопирролидин-2-карбоксамидов (**164-169**) и 1-ароил-2-фенилпирролидин-2-карбоксамидов (**172,174-177**), наблюдается аналогичное проявление антибактериальной активности ($d = 10\text{--}14$ мм). Такими соединениями являются карбоксамиды **168,169,172,177**, однако они активны лишь в отношении грамположительных штаммов. Соединения **26,28,29,151,155,158** также проявляют слабую антибактериальную активность ($d = 10\text{--}14$ мм) в отношении всех использованных микроорганизмов.

Из ряда производных 2-гетерилпирролидинов отличались пиримидинилпирролидины, среди которых умеренно активными являются соединения **222** и **237**, подавляющие рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром $d = 15\text{--}19$ мм, а пиримидинилпирролидины **215, 217-221** проявляют слабую антибактериальную активность ($d = 10\text{--}14$ мм). Остальные 2-гетерилпирролидины оказались практически неактивными соединениями.

Таким образом, среди исследованных соединений сравнительно высокой антибактериальной активностью обладают 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны, два из которых оказались на уровне, а остальные значительно уступали контрольному препарату фуразолидону ($d = 24\text{--}25\text{ мм}$).

Зав. “Лаб. химиотерапии и токсикологии”, к.б.н.

Р. Е. Мурадян

Зав. микробиологической группы, к.б.н.

Г. М. Степанян

научн. сотр.

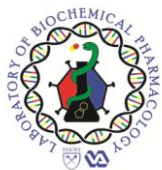
А. Г. Аракелян

мл. научн. сотр.

Р. В. Пароникян

мл. научн. сотр.

А. С. Сафарян



07/22/2017 – Confidential

Report from Catherine Montero & Raymond F Schinazi (Emory University)

The objective of the current study was to evaluate the antiviral effect of AM compounds against HIV-1/LAI.

Material and methods:

Compounds: A total of 119 compounds were received from Dr. Ashot Martirosyan's laboratory with the Institute of Fine Organic Chemistry, Armenia. They were given the code AM for testing purposes. The table under current review is comprised of 64 of the original 119 compounds submitted.

Results & Conclusion

Cytotoxicity of AM compounds in three cell types – Results are summarized in **Table 1** and represent means from triplicate wells. Positive control cycloheximide exhibited expected toxicity in the PBM, CEM, and Vero cells, with an IC_{50} (μM) of 1.2, < 0.1 , and 0.5 respectively (data not shown). 38 of the 64 compounds of interest exhibited no apparent toxicity, with an IC_{50} (μM) $\geq 30 \mu M$ in all three cell types (see **Table 1**). The remaining compounds of interest exhibited toxicity $\leq 30 \mu M$ in at least one of the cell lines

Anti-HIV-1 activity in Human PMBC's – Results are summarized in Table 1.

1. As expected the positive control (AZT) demonstrated expected antiviral activity with an $EC_{50} < 0.001 \mu M$.
2. Of the 64 compounds in **Table 1**, 6 compounds exhibited antiviral activity that was $< 20 \mu M$ while also exhibiting no apparent toxicity ($IC_{50} \geq 30 \mu M$) in all three cell lines. Compounds 95, 102, 120, 146, 187, and 227 all showed activity below $25 \mu M$ while showing no toxicity in any of the cell lines tested.

Table 1. anti-HIV activity of compounds

Comp.	code	Anti-HIV-1 activity in human PBM cells (μM)		Cytotoxicity (IC_{50}, μM)		
		EC_{50}	EC_{90}	PBM	CEM	VERO
26	AM-036	> 100	> 100	4.2	> 100 (19.0)	> 100 (35.5)
28	AM-037	20.7	99.7	< 1.0 (50.3)	> 100 (8.3)	> 100 (32.0)
29	AM-079	> 100	> 100	9.3	18.0	> 100 (30.0)
39	AM-066	> 100	> 100	> 100 (37.9)	> 100 (25.1)	> 100 (12.4)
40	AM-067	> 100	> 100	> 100 (39.5)	33.1	58.6
71	AM-017	14.4	50.1	15.6	3.8	23.7
78	AM-016	4.7	> 100	23.5	20.1	69.6
82	AM-019	3.1	22.4	15.0	11.7	39.7
83	AM-018	9.6	30.0	14.0	16.8	80.9
95	AM-072	24.5	> 100	$\geq$ 100 (49.8)	48.1	> 100 (31.6)
96	AM-071	72.2	> 100	59.0	20.3	> 100 (33.7)
102	AM-070	5.2	29.8	95.8	> 100 (41.6)	> 100
106	AM-068	37.3	> 100	> 100 (39.4)	17.0	> 100
108	AM-069	22.4	71.3	73.9	19.4	> 100 (31.2)
113	AM-024	17.3	> 100	22.8	16.1	77.9
117	AM-023	9.8	30.7	5.9	7.0	3.0
120	AM-020	16.7	> 100	> 100 (40.7)	30.3	53.9
124	AM-026	5.3	24.4	9.7	6.6	21.8
125	AM-025	2.0	51.9	14.1	16.6	52.9
143	AM-022	> 100	> 100	> 100 (37.3)	29.4	6.2
146	AM-021	8.9	> 100	> 100 (18.9)	70.1	38.3
151	AM-034	14.4	51.7	8.4	31.2	50.0
154	AM-033	> 100	> 100	9.4	> 100 (46.8)	46.5

158	AM-032	> 100	> 100	7.4	66.5	> 100 (24.6)
163	AM-076	0.43	3.1	6.1	5.8	68.7
169	AM-010	> 100	> 100	> 100 (28.5)	> 100 (39.9)	> 100 (10.7)
171	AM-073	> 100	> 100	> 100 (7.6)	> 100 (7.7)	> 100 (18.3)
174	AM-011	50.3	> 100	> 100 (12.9)	> 100 (35.1)	> 100 (15.2)
175	AM-014	> 100	> 100	> 100 (12.3)	> 100 (25.5)	> 100 (11.0)
176	AM-012	> 100	> 100	> 100 (31.3)	> 100 (28.2)	> 100 (33.5)
181	AM-009	> 100	> 100	> 100 (17.3)	> 100 (19.5)	> 100 (17.7)
182	AM-001	32.6	> 100	54.1	53.6	> 100 (5.5)
183	AM-074	> 100	> 100	> 100 (41.4)	≥ 100 (50.6)	> 100 (23.5)
185	AM-075	> 100	> 100	48.3	32.9	> 100 (33.0)
187	AM-002	11.5	> 100	45.2	47.9	> 100 (38.2)
189	AM-008	33.4	> 100	15.7	23.6	13.1
190	AM-003	10.8	41.5	15.9	33.7	12.3
193	AM-030	> 100	> 100	> 100 (42.4)	96.1	> 100 (43.0)
196	AM-047	> 100	> 100	88.8	> 100 (42.6)	71.4
200	AM-056	54.1	> 100	64.3	77.2	> 100 (33.1)
201	AM-057	10.3	27.2	27.0	41.6	45.6
202	AM-058	27.8	69.4	> 100 (46.0)	50.0	37.9
203	AM-082	> 100	> 100	> 100 (40.5)	> 100 (16.6)	> 100 (7.2)
212	AM-055	> 100	> 100	> 100 (29.8)	> 100 (-6.0)	> 100 (38.7)
213	AM-084	> 100	> 100	> 100 (37.7)	> 100 (16.6)	> 100 (6.2)
214	AM-054	57.0	> 100	49.1	> 100 (9.5)	> 100 (32.0)
215	AM-085	32.4	> 100	> 100 (22.9)	> 100 (-1.1)	> 100 (5.3)
216	AM-086	> 100	> 100	> 100 (14.0)	> 100 (6.0)	> 100 (1.7)

217	AM-119	4.5	> 100	11.4	> 100 (-29.2)	> 100 (39.5)
226	AM-061	73.8	> 100	> 100 (41.3)	> 100 (1.9)	75.6
227	AM-090	4.7	13.9	> 100 (46.9)	50.0	32.8
228	AM-089	60.1	> 100	> 100 (14.5)	> 100 (21.4)	> 100 (35.0)
229	AM-065	8.9	45.6	15.5	27.8	35.3
230	AM-087	0.48	2.8	20.4	18.5	8.0
231	AM-088	45.4	> 100	65.2	> 100 (47.0)	7.9
240	AM-049	> 100	> 100	> 100 (29.1)	96.1	45.9
241	AM-048	> 100	> 100	< 1.0 (51.9)	> 100 (39.8)	> 100 (9.9)
242	AM-051	> 100	> 100	> 100 (20.8)	> 100 (9.4)	> 100 (23.4)
243	AM-092	> 100	> 100	> 100 (35.1)	> 100 (8.1)	> 100 (3.9)
244	AM-052	> 100	> 100	> 100 (29.3)	> 100 (10.5)	> 100 (28.2)
245	AM-050	> 100	> 100	> 100 (36.3)	> 100 (31.0)	> 100 (11.5)
246	AM-053	> 100	> 100	> 100 (14.9)	> 100 (-10.3)	> 100 (18.1)
248	AM-096	> 100	> 100	> 100 (36.9)	> 100 (20.2)	> 100 (16.0)
249	AM-095	> 100	> 100	> 100 (41.4)	> 100 (39.9)	> 100 (26.4)
AZT	-	0.0018	0.015	> 100	14.3	50.6

^aHIV drug susceptibility assay was done as previously described in:

Schinazi, R.F., Sommadossi, J.P., Saalman, V., Cannon, D.L., Xie, M.-W., Hart, G.C., Smith, G.A., and Hahn, E.F. Activity of 3'-azido-3'-deoxythymidine nucleotide dimers in primary lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34 (6):1061-1067, 1990.

^bCytotoxicity assays in PBM, CEM and Vero cells were done as previously described in:

Stuyver, L.J., Lostia, S., Adams, M., Mathew, J., Pai, B.S., Grier, J., Tharnish, P., Choi, Y., Chong, Y., Choo, H., Chu, C.K., Otto, M.J., Schinazi, R.F. Antiviral activities and cellular toxicities of modified 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrocytidine analogues *Antimicrob. Agents Chemother.* 46 (12):3854-3860, 2002.

Acknowledgements

This work was supported in part by NIH grant 5P30-AI-50409 (CFAR) and grant XXXXXX from the yyyy.