

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №1, 2011 Химический журнал Армении

УДК 547.747

**СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛОГОВ
2-АРИЛПИРРОЛИДИНКАРБОНИТРИЛОВ**

С. П. ГАСПАРЯН

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

Поступило 7 XII 2010

На основе разработанной методики осуществлен синтез новых производных 2-арилпролина и 2-арил-5-оксо-2-пирролидинкарбоновой кислоты, заключающийся в получении соответствующих производных фенилглицина и внутримолекулярной циклизации в условиях межфазного катализа. В качестве межфазного катализатора использован хлорид триэтилбензиламмония.

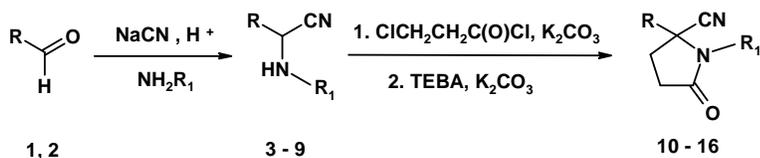
Библ. ссылок 4.

Изыскание новых антибиотических средств, эффективных при лечении вирусных и раковых заболеваний, признано одной из важнейших задач современности.

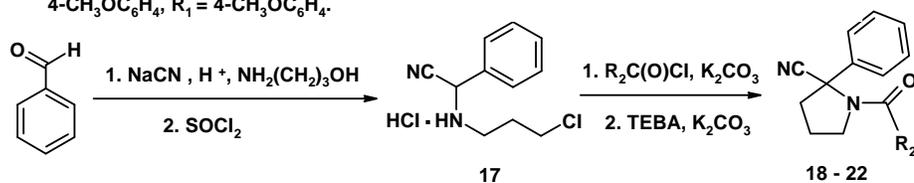
Пролин и его аналоги являются важнейшими компонентами белков, а также исходными соединениями в синтезе новых лекарственных средств. Известно ограниченное число доступных путей синтеза такого рода соединений [1,2]. Ранее нами был разработан новый метод получения производных 2-фенилпролина, заключающийся в синтезе соответствующих производных фенилглицина и внутримолекулярной циклизации в условиях межфазного катализа. В синтезах использовались 2-бром-2-фенилацетонитрил и этиловый эфир 2-бромфенилуксусной кислоты [3,4].

В продолжение исследований в этом направлении в настоящей работе описан синтез новых производных 2-фенилпролина и 2-фенил-5-оксо-2-пирролидинкарбоновой кислоты, где, в отличие от описанных ранее синтезов, для получения производных фенилглицина использованы

p-бром- и *p*-метоксибензальдегиды. Эти альдегиды, реагируя в кислой среде с цианидом натрия и различными ароматическими аминами, образуют соответствующие замещенные 2-арил-2-(ариламино)ацетонитрилы (**3-9**). Ацилирование последних хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и последующая внутримолекулярная циклизация с межфазным катализатором приводит к целевым продуктам **10-16**. В качестве межфазного катализатора использован хлорид триэтилбензиламмония (ТЭБА).



1 R = 4-BrC₆H₄; 2 R = 4-CH₃OC₆H₄; 3, 10 R = 4-BrC₆H₄, R₁ = C₆H₅; 4, 11 R = 4-BrC₆H₄, R₁ = 2-CH₃C₆H₄; 5, 12 R = 4-BrC₆H₄, R₁ = 4-CH₃C₆H₄; 6, 13 R = 4-BrC₆H₄, R₁ = 2-CH₃OC₆H₄; 7, 14 R = 4-BrC₆H₄, R₁ = 4-CH₃OC₆H₄; 8, 15 R = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = C₆H₅; 9, 16 R = 4-CH₃OC₆H₄, R₁ = 4-CH₃OC₆H₄.



18 R₂ = C₆H₅; 19 R₂ = 2-ClC₆H₄; 20 R₂ = 4-C₄H₉OC₆H₄; 21 R₂ = furyl; 22 R₂ = 5-Br-furyl.

Аналогично обработкой бензальдегида цианидом натрия и 3-аминопропан-1-олом и дальнейшим взаимодействием полученного продукта с хлористым тиоилом был синтезирован гидрохлорид 2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетонитрила (**17**) [3]. Продукты ацилирования последнего хлорангидридами бензойной, *o*-хлорбензойной, *p*-бутоксibenзойной, фуранкарбоновой и 5-бромфуранкарбоновой кислот были подвергнуты внутримолекулярной циклизации в условиях межфазного катализа, что привело к производным пролина **18-22**. Здесь также в качестве межфазного катализатора использован ТЭБА.

Таким образом, были синтезированы новые производные 2-арил- и 2-арил-5-оксо-пирролидинкарбонитрилов (**10-16, 18-22**), которые в дальнейшем могут стать исходными соединениями для синтеза соответствующих пенициллинов и цефалоспоринов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений регистрировались на приборе "Varian Mercury-300Vx" с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО-d₆. Контроль за ходом реакции и оценку чистоты веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", в

системах элюентов ацетон–петролейный эфир, 1:2 (а) и ацетон–нонан, 2:1 (б); проявление – парами йода.

Общая методика получения замещенных 2-арил-2-(ариламино)ацетонитрилов (3-9). К раствору 10 ммоль соответствующего альдегида **1,2** в 20 мл EtOH при перемешивании и комнатной температуре прибавляют раствор 0,5 г (10 ммоль) NaCN в 10 мл воды, перемешивают 10 мин, далее прибавляют 0,6 г (10 ммоль) AcOH, перемешивают еще 10 мин и прибавляют раствор 10 ммоль соответствующего амина в 10 мл EtOH. Перемешивание продолжают 2 ч, прибавляют 10 мл холодной воды и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

2-Анилино-2-(4-бромфенил)ацетонитрил (3). Выход 59%, т.пл. 101-102°C, R_f 0,61 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 5.73 (д, 1H, CH, J = 9.2); 6.50 (д, 1H, NH, J = 9.2); 6.70 (тт, 1H, H(4), C₆H₅, J = 7.3, J = 1.1), 6.74 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₅); 7.12 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₅); 7.52-7.58 (м, 4H, H(2), H(6), C₆H₄Br). Найдено, %: Br 27.55; N 9.90. C₁₄H₁₁BrN₂. Вычислено, %: Br 27.83; N 9.76.

2-(4-Бромфенил)-2-(2-толил)ацетонитрил (4). Выход 43%, т.пл. 127-128°C, R_f 0,64 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.21 (с, 3H, CH₃); 5.69 (д, 1H, NH, J = 9.1); 5.77 (д, 1H, CH, J = 9.1); 6.61 (дд, 1H, J = 8.4, J = 1.1), 6.66 (тд, 1H, J = 7.4, J = 1.2), 7.00 (м, 1H) и 7.01 (дд, 1H, C₆H₄CH₃, J = 7.4, J = 0.8); 7.55 (с, 4H, C₆H₄Br). Найдено, %: Br 26.83; N 9.04. C₁₅H₁₃BrN₂. Вычислено, %: Br 26.53; N 9.30.

2-(4-Бромфенил)-2-(4-толил)ацетонитрил (5). Выход 56%, т.пл. 96-97°C, R_f 0,65 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.23 (с, 3H, CH₃); 5.67 (д, 1H, CH, J = 9.5); 5.77 (д, 1H, NH, J = 9.5); 6.65 (м, 2H) и 6.93 (м, 2H, C₆H₄CH₃); 7.54 (с, 4H, C₆H₄Br). Найдено, %: Br 26.34; N 9.00. C₁₅H₁₃BrN₂. Вычислено, %: Br 26.53; N 9.30.

2-(4-Бромфенил)-2-(2-метоксифениламино)ацетонитрил (6). Выход 89%, т.пл. 85-86°C, R_f 0,58 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.86 (с, 3H, OCH₃); 5.45 (д, 1H, NH, J = 9.3); 5.85 (д, 1H, CH, J = 9.3); 6.65-6.84 (м, 4H, C₆H₄O); 7.51-7.58 (м, 4H, C₆H₄Br). Найдено, %: Br 25.44; N 8.60. C₁₅H₁₃BrN₂O. Вычислено, %: Br 25.19; N 8.83.

2-(4-Бромфенил)-2-(4-метоксифениламино)ацетонитрил (7). Выход 47%, т.пл. 87-89°C, R_f 0,55 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.71 (с, 3H, OCH₃); 5.63 (д, 1H, CH, J = 9.4); 6.09 (д, 1H, NH, J = 9.4); 6.71 (с, 4H, C₆H₄OCH₃); 7.54 (с, 4H, C₆H₄Br). Найдено, %: Br 24.90; N 8.45. C₁₅H₁₃BrN₂O. Вычислено, %: Br 25.19; N 8.83.

2-Анилино-2-(4-метоксифенил)ацетонитрил (8). Выход 96%, т.пл. 102-103°C, R_f 0,52 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.82 (с, 3H, OCH₃); 5.59 (д, 1H, CH, J = 8.8); 6.32 (д, 1H, NH, J = 8.8); 6.70 (тт, 1H, H(4), C₆H₅, J = 7.3, J = 1.1); 6.76 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₅); 6.94 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₄);

7.13 (м, 2Н, Н(3), Н(5), С₆Н₅); 7.51 (м, 2Н, Н(2), Н(6), С₆Н₄). Найдено, %: N 11.50. С₁₅Н₁₄Н₂О. Вычислено, %: N 11.76.

2-(4-Метоксифениламино)-2-(4-метоксифенил)ацетонитрил (9). Выход 89%, т.пл. 89-90°C, R_f 0,41 (а). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3.71 (с, 3Н, ОСН₃); 3.82 (с, 3Н, ОСН₃); 5.49 (уш., 1Н, СН); 5.88 (ш., 1Н, NH); 6.72 (с, 4Н, NC₆H₄O); 6.93 (м, 2Н) и 7.50 (м, 2Н, С₆H₄O). Найдено, %: N 10.15. С₁₆Н₁₆Н₂О₂. Вычислено, %: N 10.44.

Общая методика получения 2-арил-2-пирролидинкарбонитрилов (10-16, 18-22). К смеси 10 ммоль соответствующего 2-арилацетонитрила **3-9,17** [3] в 20 мл 1,2-дихлорэтана и 1,4 г (10 ммоль) сухого К₂СО₃ при 10-15°C прикапывают 10 ммоль хлорангидрида 3-хлорпропионовой или замещенных бензойных кислот. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, а затем 2 ч при 40-45°C. По окончании охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат СаСl₂. Растворитель удаляют, к остатку добавляют 1,4 г (10 ммоль) сухого К₂СО₃, 0,1 г (5 ммоль) ТЭБА, 20 мл MeCN и перемешивают при 45-50°C 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат над СаСl₂. Растворитель удаляют, остаток кристаллизуют из EtOH.

2-(4-Бромфенил)-5-оксо-1-фенил-2-пирролидинкарбонитрил (10). Выход 69%, т.пл. 162-163°C, R_f 0.64 (а). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.60 (м, 1Н), 2.71-2.84 (м, 2Н) и 2.94 (м, 1Н, СН₂СН₂); 7.15-7.21 (м, 3Н) и 7.25-7.31 (м, 2Н, С₆Н₅); 7.46-7.53 (м, 4Н, С₆Н₄). Найдено, %: Br 23.20; N 8.55. С₁₇Н₁₃BrN₂О. Вычислено, %: Br 23.42; N 8.21.

2-(4-Бромфенил)-1-(2-толил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (11). Выход 63%, т.пл. 172-173°C, R_f 0.58 (а). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.93 и 2.32 (с, 3Н, СН₃); 2.75-3.13 (м, 4Н, СН₂СН₂); 6.24 (м, 0.5Н), 6.91 (м, 0.5Н), 7.07-7.22 (м, 2Н), 7.30 (м, 0.5Н), 7.41-7.63 (м, 4.5Н, 8Н-аром.). Найдено, %: Br 22.11; N 7.71. С₁₈Н₁₅BrN₂О. Вычислено, %: Br 22.49; N 7.89.

2-(4-Бромфенил)-1-(4-толил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (12). Выход 70%, т.пл. 183-184°C, R_f 0.66 (а). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Jц: 2.29 (с, 3Н, СН₃); 2.58 (м, 1Н), 2.69-2.85 (м, 2Н) и 2.92 (ддд, 1Н, 3,4-СН₂, J= 12.1, J= 7.9, J= 3.8); 7.05 (с, 4Н, С₆Н₄СН₃); 7.45-7.54 (м, 4Н, С₆Н₄Br). Найдено, %: Br 22.60; N 8.02. С₁₈Н₁₅BrN₂О. Вычислено, %: Br 22.49; N 7.89.

2-(4-Бромфенил)-1-(2-метоксифенил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (13). Выход 65%, т.пл. 157-158°C, R_f 0.30 (а). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.67-2.96 (м, 4Н, 3,4-СН₂); 3.75 (с, 3Н, ОСН₃); 6.80 (м, 1Н), 6.90-6.98 (м, 2Н) и 7.23 (м, 1Н, С₆Н₄O); 7.50 (с, 4Н, С₆Н₄Br). Найдено, %: Br 21.80; N 7.30. С₁₈Н₁₅BrN₂О₂. Вычислено, %: Br 21.52; N 7.55.

2-(4-Бромфенил)-1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (14). Выход 74%, т.пл. 172-173°C, R_f 0.62 (а). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2.60 (м, 1Н), 2.69-2.84 (м, 2Н) и 2.91 (м, 1Н, 3,4-СН₂); 3.74 (с, 3Н, ОСН₃); 6.79

(м, 2H) и 7.04 (м, 2H, C₆H₄OCH₃); 7.47-7.55 (м, 4H, C₆H₄Br). Найдено, %: Br 21.28; N 7.41. C₁₈H₁₅BrN₂O₂. Вычислено, %: Br 21.52; N 7.55.

2-(4-Метоксифенил)-5-оксо-1-фенил-2-пирролидинкарбонитрил (15). Выход 60%, т.пл. 110-111°C, R_f 0.31 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.60 (м, 1H), 2.69-2.83 (м, 2H) и 2.85-2.94 (м, 1H, CH₂CH₂); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 6.87 (м, 2H) и 7.41 (м, 2H, C₆H₄); 7.13-7.19 (м, 3H) и 7.23-7.29 (м, 2H, C₆H₅). Найдено, %: N 9.25. C₁₈H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: N 9.58.

1,2-Ди(4-метоксифенил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (16). Выход 65%, т.пл. 151-152°C, R_f 0.36 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.62 (м, 1H) и 2.72-2.92 (м, 3H, 3,4-CH₂); 3.73 (с, 3H, OCH₃); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 6.77 (м, 2H) и 7.00 (м, 2H, C₆H₄O); 6.88 (м, 2H) и 7.42 (м, 2H, C₆H₄O). Найдено, %: N 9.05. C₁₉H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: N 8.69.

1-Бензоил-2-фенил-2-пирролидинкарбонитрил (18). Выход 61%, т.пл. 100-102°C, R_f 0.54 (б). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.04-2.40 (м, 3H) и 2.76 (м, 1H, CH₂CH₂); 3.78 (м, 1H) и 4.00 (м, 1H, NCH₂); 7.25-7.80 (м, 10H, C₆H₅, C₆H₅). Найдено, %: N 10.22. C₁₈H₁₆N₂O. Вычислено, %: N 10.14.

1-(2-Хлорбензоил)-2-фенил-2-пирролидинкарбонитрил (19). Выход 67%, т.пл. 100-101°C, R_f 0.55 (б). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.00-2.40 (м, 3H) и 2.82 (м, 1H, CH₂CH₂); 3.60 (м, 2H, NCH₂); 7.28-7.60 (м, 10H, C₆H₄, C₆H₅). Найдено, %: Cl 11.55; N 9.10. C₁₈H₁₅ClN₂O. Вычислено, %: Cl 11.41; N 9.01.

1-(4-Бутоксibenzoил)-2-фенил-2-пирролидинкарбонитрил (20). Выход 90%, т.пл. 105-107°C, R_f 0.58 (б). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *J*: 1.01 (т, 3H, CH₃, *J* = 7.3); 1.52 (м, 2H, CH₂CH₃); 1.78 (м, 2H, CH₂C₂H₅); 2.09-2.34 (м, 3H) и 2.75 (м, 1H, CH₂CH₂CH₂N); 3.84 (м, 1H) и 4.03 (м, 1H, NCH₂); 4.01 (т, 2H, OCH₂, *J* = 6.4); 6.90 (м, 2H) и 7.61 (м, 2H, C₆H₄); 7.30 (м, 1H, H(4), C₆H₅); 7.38 (м, 2H, H(3), H(5), C₆H₅); 7.50 (м, 2H, H(2), H(6), C₆H₅). Найдено, %: N 8.32. C₂₂H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: N 8.04.

1-(2-Фурилкарбонил)-2-фенил-2-пирролидинкарбонитрил (21). Выход 57%, т.пл. 124-128°C, R_f 0.56 (б). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.12-2.32 (м, 3H) и 2.74 (м, 1H, CH₂CH₂); 4.24 (м, 2H, NCH₂); 6.56 (ш., 1H, H(4), фурил); 7.14 (ш., 1H, H(3), фурил); 7.25-7.47 (м, 5H, C₆H₅); 7.72 (ш., 1H, H(5), фурил). Найдено, %: N 10.20. C₁₆H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: N 10.52.

1-(5-Бром-2-фурилкарбонил)-2-фенил-2-пирролидинкарбонитрил (22). Выход 55%, т.пл. 128-130°C, R_f 0.58 (б). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *J*: 2.17-2.33 (м, 3H) и 2.67-2.81 (м, 1H, CH₂CH₂); 4.22 (м, 2H, NCH₂); 6.59 (д, 1H, *J* = 3.3) и 7.15 (д, 1H, H-фурил, *J* = 3.3); 7.27-7.43 (м, 5H, C₆H₅). Найдено, %: Br 23.44; N 7.89. C₁₆H₁₃BrN₂O₂. Вычислено, %: Br 23.15; N 8.12.

2-ԱՐԻԼՊԻՐՈԼԻՆԿԱՐԲՈՆՆԻՐՈՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Մ. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

2-Արիլպրոլինի և 2-արիլպիրոլիդինկարբոնաթթվի նոր ածանցյալներ սինթեզելու նպատակով մեր կողմից մշակվել է նրանց ստացման մատչելի եղանակ, որը կայանում է համապատասխան ֆենիլզիցինի ածանցյալների ստացման և միջֆազային կատալիզի պայմաններում ներմուլեկուլային ցիկլացման մեջ: Որպես միջֆազային կատալիզատոր օգտագործվել է տրիէթիլբենզիլամոնիումի քլորիդ:

SYNTHESIS OF NEW ANALOGS OF 2-ARYLPYRROLIDINECARBONITRILES

S. P. GASPARYAN

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

On the basis of the developed method, the synthesis of new analogs of 2-arylproline and 2-aryl-5-oxo-2-pyrrolidinecarboxylic acid was carried out, that lies in the synthesis of corresponding derivatives of phenylglycine and intramolecular cyclization under phase transfer catalysis conditions. As a phase transfer catalyst triethylbenzylammonium chloride was used.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Smisman E.E., Chien P.L., Robinson R.A. // J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 3818.*
- [2] *Yasuo H., Suzuki M., Yaneda N. // Chem. Pharm. Bull., 1979, v. 8, p. 1931.*
- [3] *Մարտիրոսյան Ա.Օ., Գասպարյան Ս.Ս., Օգանեսյան Վ.Ե., Մնջոյան Ս.Ս., Ալեքսանյան Մ.Վ., Նիկիշենկո Մ.Ն., Բաբայան Գ. Ս. // ХГС, 2000, №4, т. 36, с. 488.*
- [4] *Մարտիրոսյան Ա.Օ., Օգանեսյան Վ.Ե., Գասպարյան Ս.Ս., Կարապետյան Ա.Ա., Սանոսյան Գ.Ա., Մարտիրոսյան Վ.Օ. // ХГС, 2004, №8, т. 40, с. 1169.*