

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.747

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНКАРБОНИТРИЛОВ

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 26 III 2013

Осуществлен синтез новых производных 1-бензил-2-(1*H*-3-индолил)- и 1-арил-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов по ранее разработанной нами методике – внутримолекулярной циклизацией производных 2-индолил- и 2-фурил- α -аминонитрилов в условиях МФК. В качестве межфазного катализатора использован хлорид триэтилбензиламмония (ТЭБА).

Библ. ссылок 7.

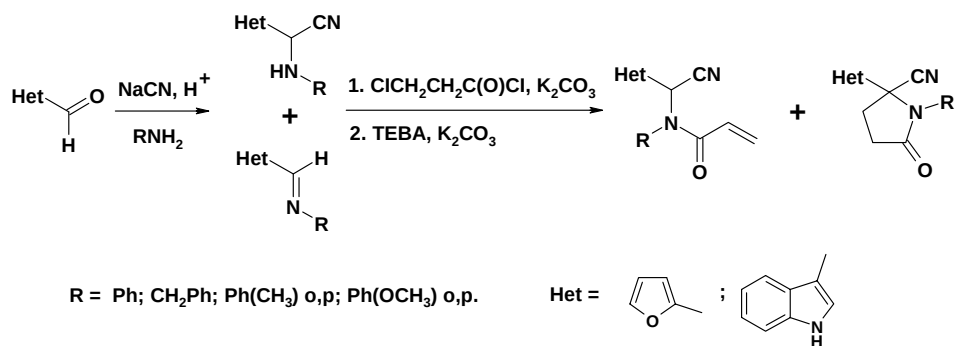
Изыскание новых антибиотиков, эффективных при лечении вирусных и раковых заболеваний, является актуальной задачей современности.

Ранее нами был разработан новый метод получения производных 2-арил-пирролидинкарбоновой кислоты внутримолекулярной циклизацией производных арилглицина в условиях МФК [1, 2]. В настоящей работе с использованием этого же метода нами осуществлен синтез ряда производных 2-индолил- и 2-фурилпирролидинкарбонитрилов, относящихся к ингибиторам класса β -галактозидазы [3-6].

Реакцией в кислой среде фурфурола или индол-3-альдегида с цианидом натрия и различными ароматическими аминами нами получены соответствующие 2-фурил- и 2-индолил α -аминонитрилы (схема 1). Отметим, что в отличие от фурилпроизводных индолилпроизводные в ходе реакции образуют смесь α -аминонитрилов и оснований Шиффа. Попытки извлечения из этой смеси чистого аминонитрила приводили лишь к увеличению относительного количества оснований Шиффа, поэтому вторая стадия проводилась нами без предваритель-

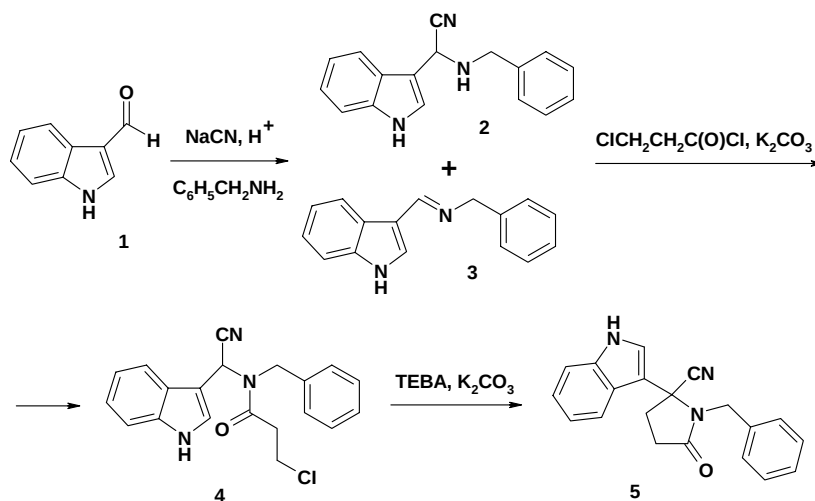
ного разделения реакционной смеси. Последующее ацилирование хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и внутримолекулярная циклизация α -аминонитрилов в случае фурилпроизводных сопровождались осмолением, в случае индолилпроизводных привело к смеси линейного продукта дегидрохлорирования и его циклического производного.

Схема 1



В результате проведенных исследований удалось синтезировать и выделить в чистом виде только 1-бензил-2-(1*H*-3-индолил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (**5**) с низким выходом (схема 2). Структура этого соединения доказана методом ЯМР, дополнительное подтверждение получено рентгеноструктурным исследованием [7].

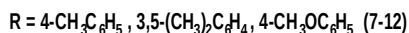
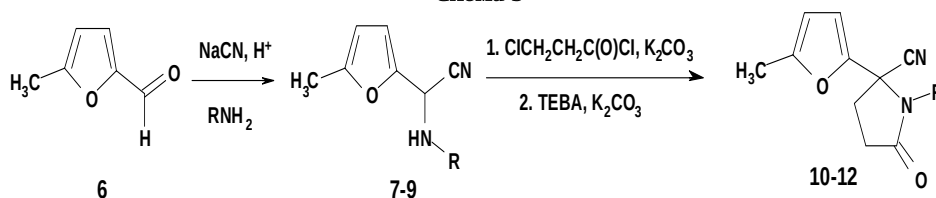
Схема 2



В продолжение исследований в этом направлении в качестве исходного соединения был выбран 5-метил-2-фурфурол, который, реагируя в кислой среде с цианидом натрия и 4-толуидином, 3,5-диметиланилином или 4-анизидином, образует соответствующие замещенные 2-фурил-2-(ариламино)ацетонитрилы (**7-9**) (схема 3). Нами найдено, что при ацилировании соединений **7-9**

хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизации в условиях МФК образуются целевые продукты **10-12**.

Схема 3



Строение синтезированных соединений подтверждено спектрами ЯМР ^1H .

Таким образом, в результате проведенных исследований нам удалось получить новые производные 1-арил-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов (**10-12**) с хорошими выходами. Биологические данные будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений регистрировались на приборе "Varian Mercury-300Vx" с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО- d_6 . Контроль за ходом реакции и оценку чистоты веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системах элюентов: ацетон–нонан, 1:1 (а), ацетон–нонан, 2:1 (б) и ацетон–нонан, 3:2 (в), проявление – парами йода.

N-1-Бензил-N-1-циан(1H-3-индолил)метил-3-хлорпропанамид (4). К раствору 1.5 г (10 ммоль) индол-3-альдегида **1** 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 приливают раствор 1.0 г (10 ммоль) бензиламина в 10 мл EtOH. Перемешивание продолжают 2 ч, прибавляют 10 мл холодной воды и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Полученную смесь 2-бензиламино-2-(1H-3-индолил)ацетонитрила (**2**) и N-бензил-1H-3-индолилметанимина (**3**) растворяют в 20 мл 1,2-дихлорэтана, прибавляют 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 и при 10-15°C прикапывают 1.3 г (10 ммоль) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре и 2 ч при 40-45°C, затем охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют и остаток перекристаллизовывают из EtOH. Выход 2.4 г (67%), т.пл. 178-179°C, R_f 0.38 (а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.74 (ш, 2H, CH_2CO); 3.74-3.87 (м, 2H, CH_2Cl); 4.50 (уш.д, 1H) и 4.57 (уш.д, 1H, NCH_2 , $J = 18.0$); 7.00-7.23 (м, 8H) и 7.37-7.47 (м, 3H, NCH и арил);

11.18 (уш.с, 1Н, NH). Найдено, %: Cl 10.32; N 12.18. $C_{20}H_{18}ClN_3O$. Вычислено, %: Cl 10.08; N 11.94.

1-Бензил-2-(1*H*-3-индолил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (5). Смесь 3.5 г (10 ммолей) *N*-1-бензил-*N*-1-циан(1*H*-3-индолил)метил-3-хлорпропанамид (3), 1.4 г (10 ммолей) сухого K_2CO_3 , 0.1 г (5 ммолей) ТЭБА и 20 мл MeCN перемешивают при 45-50°C 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.32 г (10%), т.пл. 200-205°C, R_f 0.44 (в). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.63-2.85 (м, 4Н, CH_2CH_2); 3.78 (д, 1Н) и 4.68 (д, 1Н, $CH_2C_6H_5$, $J = 14.9$); 6.95-7.15 (м, 7Н), 7.28 (уш.д, 1Н, $J = 8.0$) и 7.42 (уш.д, 1Н, арил, $J = 8.6$); 7.43 (с, 1Н, $=CHNH$); 11.27 (уш. с, 1Н, NH). Найдено, %: C 73.31; H 5.56; N 13.04. $C_{20}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: C 76.17; H 5.43; N 13.32.

Общая методика получения замещенных 2-(ариламино)-2-фурилацетонитрилов (7-9). К раствору 1.1 г (10 ммолей) 5-метил-2-фурфурола (6) в 20 мл EtOH при перемешивании и комнатной температуре прибавляют раствор 0.5 г (10 ммолей) NaCN в 10 мл воды, перемешивают 10 мин, далее прибавляют 0.6 г (10 ммолей) AcOH, перемешивают еще 10 мин и прибавляют раствор 10 ммолей соответствующего амина в 10 мл EtOH. Перемешивание реакционной смеси продолжают 2 ч, прибавляют 10 мл холодной воды и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

2-(5-Метил-2-фурил)-2-(4-толуидино)ацетонитрил (7). Выход 75%, т.пл. 91-93°C, R_f 0.57 (а). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.25 (с, 3Н, $C_6H_4CH_3$); 2.35 (д, 3Н, CH_3 -фурил, $J = 1.0$); 5.66 (д, 1Н, $CHCN$, $J = 9.5$); 6.01 (дк, 1Н, Н-4 фурил, $J = 3.2$, $J = 1.0$); 6.12 (д, 1Н, NH, $J = 9.5$); 6.41 (д, 1Н, Н-3 фурил, $J = 3.2$); 6.67-6.72 (м, 2Н) и 6.93-6.98 (м, 2Н, C_6H_4). Найдено, %: C 74.04; H 6.11; N 12.20. $C_{14}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: C 74.31; H 6.24; N 12.38.

2-(3,5-Диметиланилино)-2-(5-метил-2-фурил)ацетонитрил (8). Выход 65%, т.пл. 86-87°C, R_f 0.59 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 6Н, 3,3'- CH_3); 2.35 (д, 3Н, CH_3 -фурил, $J = 1.0$); 5.65 (д, 1Н, $CHCN$, $J = 9.5$); 6.01 (дк, 1Н, Н-4 фурил, $J = 3.2$, $J = 1.0$); 6.11 (уш.д, 1Н, NH, $J = 9.5$); 6.36 (с, 1Н, Н-4 C_6H_3); 6.39 (с, 2Н, Н-2,2' C_6H_3); 6.41 (д, 1Н, Н-3 фурил, $J = 3.2$). Найдено, %: C 74.70; H 6.85; N 11.90. $C_{14}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: C 74.97; H 6.71; N 11.66.

2-(5-Метил-2-фурил)-2-(4-метоксианилино)ацетонитрил (9). Выход 61%, т.пл. 78-80°C, R_f 0.52 (в). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.35 (д, 3Н, CH_3 -фурил, $J = 1.0$); 3.72 (с, 3Н, OCH_3); 5.61 (д, 1Н, $CHCN$, $J = 9.7$); 5.91 (д, 1Н, NH, $J = 9.7$); 6.01 (дк, 1Н, Н-4 фурил, $J = 3.2$, $J = 1.0$); 6.40 (д, 1Н, Н-3 фурил, $J = 3.2$); 6.70-6.78 (м, 4Н, C_6H_4). Найдено, %: C 69.25; H 6.12; N 11.73. $C_{14}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C 69.41; H 5.82; N 11.56.

Общая методика получения 1-арил-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов (10-12). К смеси 8.2 ммоль соответствующего 2-(ариламино)-2-фурилацетонитрила (7-9) в 20 мл 1,2-дихлорэтана и 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 при 10-15°C прикапывают 1.3 г (10 ммоль) хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты. Реакционную смесь 30 мин перемешивают при комнатной температуре, 2 ч при 40-45°C, затем охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель удаляют, к остатку добавляют 0.7 г (5 ммоль) сухого K_2CO_3 , 0.1 г (5 ммоль) ТЭБА, 15 мл MeCN и перемешивают при 45-50°C 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат над $CaCl_2$. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из EtOH.

1-(4-Метилфенил)-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (10). Выход 82%, т.пл. 171-173°C, R_f 0.50 (в). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.33 (д, 3H, CH_3 -фурил, $J = 1.0$); 2.35 (с, 3H, $C_6H_4CH_3$); 2.71-2.89 (м, 4H, CH_2CH_2); 5.95 (дк, 1H, H-4 фурил, $J = 3.2$, $J = 1.0$); 6.33 (д, 1H, H-3 фурил, $J = 3.2$); 6.81-6.86 (м, 2H) и 7.10-7.15 (м, 2H, C_6H_4). Найдено, %: C 73.10; H 5.95; N 10.24. $C_{17}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: C 72.84; H 5.75; N 9.99.

1-(3,5-Диметилфенил)-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (11). Выход 62%, т.пл. 70°C, R_f 0.54 (в). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.27 (с, 6H, 3,3'- CH_3); 2.33 (д, 3H, CH_3 -фурил, $J = 1.0$); 2.70-2.89 (м, 4H, CH_2CH_2); 5.96 (дк, 1H, H-4 фурил, $J = 3.2$, $J = 1.0$); 6.35 (д, 1H, H-3 фурил, $J = 3.2$); 6.55 (уш.с, 2H, H-2,2' C_6H_3) и 6.91 (уш.с, 1H, H-4 C_6H_3). Найдено, %: C 73.55; H 5.90; N 9.37. $C_{18}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: C 73.45; H 6.16; N 9.52.

1-(4-Метоксифенил)-2-(5-метил-2-фурил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (12). Выход 55%, т.пл. 154-155°C, R_f 0.55 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.34 (д, 3H, CH_3 -фурил, $J = 1.0$); 2.71-2.86 (м, 4H, CH_2CH_2); 3.78 (с, 3H, OCH_3); 5.96 (дк, 1H, H-4 фурил, $J = 3.2$, $J = 1.0$); 6.34 (д, 1H, H-3 фурил, $J = 3.2$); 6.84 (с, 4H, C_6H_4). Найдено, %: C 69.13; H 5.60; N 9.24. $C_{17}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: C 68.91; H 5.44; N 9.45.

2-ՀԵՏԵՐԻԼՊԻՐՈԼԻԴԻՆԿԱՐԲՈՆԻՏՐԻԼՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ա. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

1-Բենզիլ-2-(1H-3-ինդոլիլ)- և 1-արիլ-2-(5-մեթիլ-2-ֆուրիլ)-5-օքսո-2-պիրոլիդինկարբոնիտրիլների նոր ածանցյալներ սինթեզելու նպատակով մեր կողմից մշակվել է նրանց ստացման մատչելի եղանակ, որը կայանում է համապատասխան 2-ինդոլիլ- և 2-ֆուրիլ-(-ամինոնիտրիլների ածանցյալների ստացման և միջֆազային կատալիզի պայմաններում ներմուլեկուլային ցիկլացման մեջ: Որպես միջֆազային կատալիզատոր օգտագործվել է տրիէթիլբենզիլամոնիումի քլորիդը (ՏԷԲԱ):

SYNTHESIS OF NEW ANALOGS OF 2-HETERYLPYRROLIDINECARBONITRILES

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., 0014, Yerevan, Armenia
E-mail: g_sahak@yahoo.com

On the basis of the developed method the synthesis of new analogs of 1-benzyl-2-(1H-3-indolyl)- and 1-aryl-2-(5-methyl-2-furyl)-5-oxo-2-pyrrolidinecarbonitrile was carried out, that lies in the synthesis of corresponding derivatives of 2-indolyl- и 2-furyl- α -aminonitrile and intramolecular cyclization under phase transfer catalyzes conditions. As a phase transfer catalyst triethylbenzylammonium chloride (TEBA) was used.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Гаспарян С.П. // Хим. ж. Армении, 2011, №1, т.64, с.117.
- [2] Гаспарян С.П., Алексанян М.В., Арутюнян Г.К., Оганесян В.Е., Мартиросян В. В., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Мартиросян А.О. // Хим.-фарм.ж., 2012, №6, т. 46, с. 67.
- [3] Merino P., Anoro S., Merchan F.L., Tejero T. // *Molecules*, 2000, №5, p.132.
- [4] Robina I., Moreno-Vargas A.J., Fernandez-Bolanos J.G., Fuentes J., Demange R., Vogel P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, №11, p. 2555.
- [5] Moreno-Vargas A.J., Demange R., Fuentes J., Robina I., Vogel P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, №12, p. 2335.
- [6] 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. // *J. Med. Chem.*, 2008, №51, p. 3905.
- [7] Tamazyan R., Ayvazyan A., Martirosyan A., Gasparyan S., Schinazi R. // *Acta Crystallogr., Sect. E*, 2008, E64, p. 368.