

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №4, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.747

СИНТЕЗ 2-АРИЛ-5-ОКСО-1-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2-
ПИРРОЛИДИНКАРБОНИТРИЛОВ И РЕАКЦИЯ ИХ СЕЛЕКТИВНОГО
ВОССТАНОВЛЕНИЯ

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

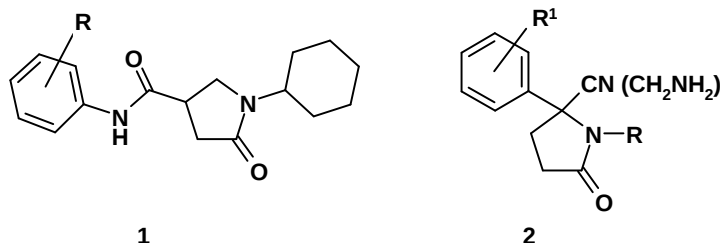
Ацилированием 2-арил-2-(циклогексиламино)ацетонитрилов хлорангидридом 3-хлорпропионо-
вой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией с участием межфазного катализатора
осуществлен синтез 2-арил-5-оксо-1-циклогексилпирролидинкарбонитрилов. Для селективного
восстановления нитрильных групп использована каталитическая металло-комплексная система в соот-
ношении субстрат:CoCl₂:PEG-300:NaBH₄-1:0.2:1:5. В конечном итоге синтезированы аминотильные
производные 2-арил-5-оксо-1-циклогексилпирролидинов.

Библ. ссылок 4.

В течение последних четырех десятилетий ни один противотуберкулезный
препарат не был внедрен в клиническую практику, несмотря на растущий во всем
мире уровень заболеваемости туберкулезом. По этой причине поиск новых проти-
вотуберкулезных препаратов остается первоочередной задачей.

Фермент микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) *InhA enoyl
acyl reductase (ENR)* – один из ключевых ферментов, участвующих в цикле удлине-
ния жирных кислот микобактерий, является эффективной антимикробной ми-
шенью. Американские ученые в 2006 г. обнаружили новый класс *InhA* ингибито-
ров микобактерий туберкулеза. Из числа исследованных примерно 30000 соедине-
ний лишь 30 из ряда 3-пирролидинкарбоксамидов **1** отмечены как новый класс по-
тенциально мощных *InhA* ингибиторов. Самые активные пирролидинкарбоксами-
ды содержат циклогексильный фрагмент в положении 1 пирролидинового кольца
[1].

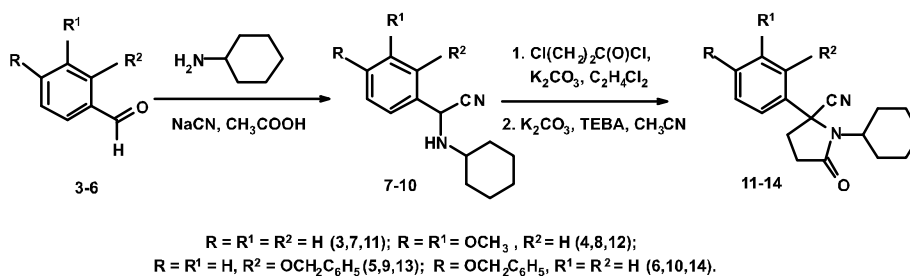
Структуры синтезированных нами ранее 2-арил-5-окспирролидинкарбонитрилов и их восстановленных производных **2** [2,3] были сравнены со структурами исследованных 3-пирролидинкарбоксамидов **1** – класса InhA ингибиторов. С помощью компьютерной программы “Auto Dock” были произведены теоретические расчеты энергий взаимодействия некоторых соединений, относящихся к группам **1** и **2**, с ферментом *InhA enoyl acyl reductase*.



В результате расчетных исследований оказалось, что синтезированные ранее соединения ряда 2-арил-5-окспирролидинов и планируемые для синтеза циклогексилсодержащие соединения (энергия взаимодействия которых с ферментом составляет от -9.84 до -12.28 ккал/моль) могут обладать высокой противотуберкулезной активностью.

Исходя из полученных теоретических результатов, нами осуществлен синтез 2-арил-5-оксо-1-циклогексилпирролидинкарбонитрилов (**11-14**) (схема 1). В качестве исходных веществ были использованы бензальдегид, 3,4-диметоксибензальдегид, 2-бензилокси- и 4-бензилоксибензальдегиды **3-6**, взаимодействием которых с цианидом натрия и циклогексиламином получены соответствующие ацетонитрилы **7-10**. Ацилированием последних хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией с участием межфазного катализатора (хлорид триэтилбензиламмония) получены целевые продукты **11-14**.

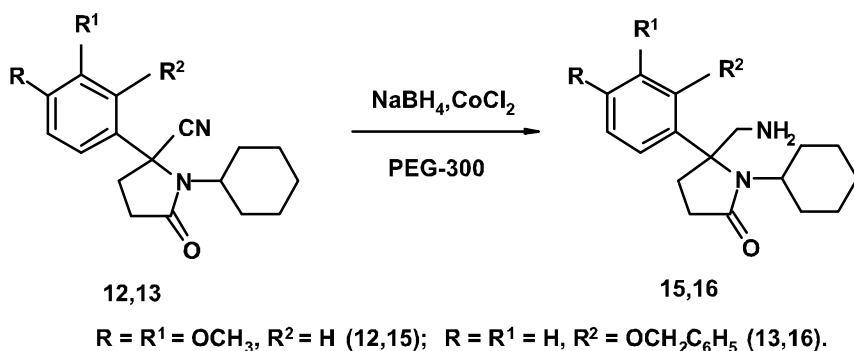
Схема 1



По разработанному нами ранее новому селективному методу восстановления нитрильных групп [4] с использованием каталитической металло-комплексной

системы осуществлен синтез соответствующих аминов **15,16** в соотношении субстрат:CoCl₂:PEG-300:NaBH₄-1:0.2:1:5 (схема 2).

Схема 2



Таким образом, в результате проведенных исследований нами синтезированы новые производные 1-циклогексил-2-арил-5-оксопирролидинкарбонитрилов (**11-14**) и 1-циклогексил-5-аминометил-5-арил-2-оксопирролидинов (**15,16**). 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-d₆. Контроль за ходом реакции и оценку чистоты веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", в системах элюентов ацетон–нонан, 2:1 (а), ацетон–нонан, 1:1 (б) и ацетон–нонан, 3:2 (в), проявление – парами йода.

Общая методика получения замещенных 2-арил-2-(циклогексиламино)ацетонитрилов (7-10). К раствору 10 ммоль соответствующего альдегида **3-6** 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 1.0 г (10 ммоль) циклогексиламина в 10 мл EtOH. Перемешивание продолжают 2 ч, добавляют 10 мл холодной воды и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

2-Фенил-2-циклогексиламиноацетонитрил (7). Выход 89%, т.пл. 127-130°C, R_f 0.72 (а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.08-2.00 (м, 10H, C₆H₁₀-циклогексил); 2.62-2.75 (м, 1H, NCH-циклогексил); 3.16 (дт, 1H, NH, J₁ = 9.2, J₂ = 6.0); 4.88 (д, 1H, NCH, J = 9.2); 7.24-7.72 (м, 5H, C₆H₅). Найдено, %: С 78.71; Н 8.87; N 13.52. С₁₄H₁₈N₂. Вычислено, %: С 78.50; Н 8.41; N 13.08.

2-(3,4-Диметоксифенил)-2-циклогексиламиноацетонитрил (8). Выход 87%, т.пл. 68-70°C, R_f 0.68 (а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.04-1.98 (м, 10H, C_6H_{10} -циклогексил); 2.60-2.72 (м, 1H, NCH-циклогексил); 3.12 (дт, 1H, NH, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 6.0$); 3.84 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 4.78 (д, 1H, NCH, $J = 9.2$); 6.82-7.08 (м, 3H, C_6H_3). Найдено, %: C 69.65; H 8.39; N 10.31. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.07; H 8.03; N 10.22.

2-(2-Бензилоксифенил)-2-циклогексиламиноацетонитрил (9). Выход 84%, т.пл. 102-103°C, R_f 0.50 (б). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.96-1.90 (м, 10H, C_6H_{10} -циклогексил); 2.16-2.28 (м, 1H, NCH-циклогексил); 2.65 (дт, 1H, NH, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 6.0$); 5.00 (д, 1H, NCH, $J = 9.2$); 5.18 (с, 2H, OCH_2); 6.90-7.08 (м, 2H) и 7.24-7.52 (м, 7H, 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-(4-Бензилоксифенил)-2-циклогексиламиноацетонитрил (10). Выход 98%, т.пл. 104-106°C, R_f 0.46 (б). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.04-2.22 (м, 10H, C_6H_{10} -циклогексил); 2.60-2.72 (м, 1H, NCH-циклогексил); 3.12 (дт, 1H, NH, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 6.0$); 4.80 (д, 1H, NCH, $J = 9.2$); 5.09 (с, 2H, OCH_2); 6.92-6.96 (м, 2H) и 7.24-7.44 (м, 7H, C_6H_5). Найдено, %: C 78.60; H 7.80; N 9.20. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.75; H 7.50; N 8.75.

Общая методика получения 2-арил-5-оксо-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрилов (11-14). К смеси 8.2 ммоль соответствующего 2-арилацетонитрила 7-10 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 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 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 хлоридом кальция. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из EtOH.

5-Оксо-2-фенил-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрил (11). Выход 80%, т.пл. 101-103°C, R_f 0.70 (а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.86-2.24 (м, 10H, C_6H_{10} -циклогексил); 2.32-2.44 (м, 1H, NCH-циклогексил); 2.46-2.88 (м, 4H, CH_2CH_2); 7.38-7.60 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: C 75.89; H 7.80; N 10.18. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 76.11; H 7.46; N 10.44.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-оксо-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрил (12). Выход 84%, т.пл. 120-123°C, R_f 0.55 (а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90-2.28 (м, 10H, C_6H_{10} -циклогексил); 2.34-2.68 (м, 4H, CH_2CH_2); 2.72-2.82 (м, 1H, NCH-циклогексил); 3.82 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); 6.86-7.12 (м, 3H, C_6H_3). Найдено, %: C 69.14; H 7.54; N 8.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.51; H 7.32; N 8.53.

2-(2-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрил

(13). Выход 75%, т.пл. 110-113°C, R_f 0.65 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.86-2.22 (м, 10H, C_6H_{10} -циклогексил); 2.24-2.70 (м, 4H, CH_2CH_2); 2.84-2.98 (м, 1H, NCH-циклогексил); 5.10 (с, 2H, OCH_2); 7.00-7.18 (м, 2H) и 7.28-7.64 (м, 7H, C_6H_5). Найдено, %: C 76.74; H 7.23; N 7.05. $C_{24}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: C 77.00; H 6.95; N 7.48.

2-(4-Бензилоксифенил)-5-оксо-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрил

(14). Выход 72%, т.пл. 155-157°C (из изопропанола), R_f 0.62 (а). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.86-1.82 (м, 10H, C_6H_{10} -циклогексил); 1.88-2.42 (м, 4H, CH_2CH_2); 2.64-2.76 (м, 1H, NCH-циклогексил); 5.10 (с, 2H, OCH_2); 7.00-7.08 (м, 2H) и 7.24-7.50 (м, 7H, C_6H_5). Найдено, %: C 77.15; H 6.57; N 7.22. $C_{24}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: C 77.00; H 6.95; N 7.48.

Общая методика получения 5-аминометил-5-арил-1-циклогексил-2-пирролидинонов (15,16). К раствору 3 ммоль соответствующего 2-арил-5-оксо-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрила (12,13) в 10 мл метиленхлорида прибавляют смесь 0.14 г (0,6 ммоль) $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ и 1.2 г (3 ммоль) полиэтиленгликоля (ПЭГ-300). Смесь перемешивают и постепенно добавляют при -5-0°C 0.6 г (15 ммоль) боргидрида натрия. По окончании перемешивание продолжают при той же температуре в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре. После завершения реакции (регистрируют с помощью тонкослойной хроматографии) добавляют 10 мл ледяной воды, фильтруют и экстрагируют 20 мл метиленхлорида. Органический слой промывают водой и сушат хлоридом кальция. Растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют изопропанолом.

5-Аминометил-5-(3,4-диметоксифенил)-1-циклогексил-2-пирролидинон (15).

Выход 77%, т.пл. 162-165°C, R_f 0.70 (в). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.76-1.80 (м, 10H, C_6H_{10} -циклогексил); 2.04-2.50 (м, 4H, CH_2CH_2); 2.82-2.95 (м, 2H, CH_2N); 3.10-3.28 (м, 1H, NCH-циклогексил); 3.80 (с, 6H, $2 \times CH_3$); 4.78-5.24 (ш, 2H, NH_2); 6.78-6.90 (м, 3H, C_6H_3). Найдено, %: C 68.25; H 8.30; N 8.00. $C_{19}H_{28}N_2O_3$. Вычислено, %: C 68.67; H 8.43; N 8.43.

5-Аминометил-5-(2-бензилоксифенил)-1-циклогексил-2-пирролидинон (16).

Выход 40%, т.пл. 172-175°C, R_f 0.60 (а). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.64-1.00 (ш, 2H, NH_2); 1.04-2.40 (м, 10H, C_6H_{10} -циклогексил); 2.80-3.00 (м, 4H, CH_2CH_2); 3.05-3.20 (м, 1H, NCH-циклогексил); 5.04 (с, 2H, OCH_2); 4.04 (ш, 1H) и 5.44 (ш, 1H, CH_2N); 6.88-7.08 (м, 2H) и 7.18-7.42 (м, 7H, C_6H_5). Найдено, %: C 76.05; H 7.75; N 7.25. $C_{24}H_{30}N_2O_2$. Вычислено, %: C 76.19; H 7.93; N 7.40.

**2-ԱՐԻԼ-5-ՕՔՍՈ-1-ՑԻԿԼՈՂԵՔՍԻԼ-2-ՊԻՐՈԼԻԴԻՆԿԱՐԲՈՆՆԻՏՐԻԼՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԸՆՏՐՈՂԱԿԱՆ ՎԵՐԱԿԱՆԳԼՍԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆ**

Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

2-Արիլ-2-(ցիկլոհեքսիլամինո)ացետոնիտրիլների ացիլացումը 3-քլորպրոպիլոնաթթվի քլորանհիդրիդով և հետագա ներմուկեկուլային ցիկլացումը միջֆազային կատալիզատորի ներկայությամբ բերել է 2-արիլ-5-օքսո-1-ցիկլոհեքսիլպիրոլիդինկարբոնիտրիլների առաջացմանը: Նիտրիլային խմբերի ընտրողական վերականգնման նպատակով կիրառվել է կատալիտիկ մետաղա-կոմպլեքսային համակարգ-վերականգնվող միացություն : CoCl_2 : PEG-300 : NaBH_4 - 1 : 0.2 : 1 : 5 հարաբերությամբ: Արդյունքում սինթեզվել են 2-արիլ-5-օքսո-1-ցիկլոհեքսիլպիրոլիդինների ամինամեթիլային ածանցյալներ:

**SYNTHESIS OF 2-ARYL-1-CYCLOHEXYL-5-OXO-2-PYRROLI-
DINECARBONITRILES AND THE REACTION
OF THEIR SELECTIVE REDUCTION**

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

The synthesis of 2-aryl-1-cyclohexyl-5-oxopyrrolidinecarbonitriles was carried out by acylation of 2-aryl-2-(cyclohexylamino)acetonitriles with 3-chloropropanoyl chloride and subsequent intramolecular cyclization in the presence of phase transfer catalyst. Aminomethyl derivatives of 2-aryl-1-cyclohexyl-5-oxopyrrolidines were synthesized by the developed method of selective reduction of nitrile groups (catalytic metal complex system in ratio-reduced compound: CoCl_2 :PEG-300: NaBH_4 -1:0.2:1:5).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Xin He, A. Alian, R. Stroud, P.R. Ortiz de Montellano // J. Med. Chem.*, 2006, v.49, №21, p.6308.
- [2] *Գասպարյան Ս.Պ. // Хим. ж. Армении*, 2011, №1, т.64, с.117.
- [3] *Գասպարյան Ս.Պ., Ալեքսանյան Մ.Վ., Արությունյան Դ.Կ., Օղանեսյան Վ.Ե., Մարտիրոսյան Վ.Վ., Սարգսյան Ս.Վ., Մարտիրոսյան Ա.Օ. // Хим.-фарм.ж.*, 2012, №6, т.46, с.67.
- [4] *Մարտիրոսյան Ա.Օ., Օղանեսյան Վ.Ե., Գասպարյան Ս.Պ., Կազարյան Ք.Կ., Մադակյան Վ.Ն., Մամյան Շ.Շ. // ХГС*, 2006, №2, т.42, с.205.