

СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛОГОВ 2-АРИЛ-2-АЗЕТАНКАРБОНИТРИЛОВ

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

На основе разработанной методики осуществлен синтез новых производных 2-арил-4-оксо-2-азетанкарбонитрилов, заключающийся в получении соответствующих производных фенилглицина, ацилированием последних хлорангидридом монохлоруксусной кислоты и внутримолекулярной циклизацией в условиях межфазного катализа.

Библ. ссылок 11.

β -Лактамные антибиотики известны как химиотерапевтические средства, обладающие широким спектром биологического действия. Исследования последних лет показали что различные природные и синтетические моноциклические β -лактамы, в зависимости от характера заместителей азетидинового кольца, проявляют высокую биологическую активность, в частности, антибактериальную [1], противогрибковую [2], противоопухолевую [3,4], нейропротекторную [5] и др.

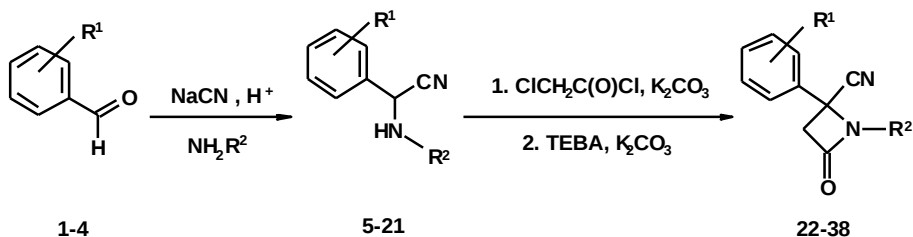
Учитывая широкое фармакологическое действие и используемость β -лактамов соединений, многие ученые интенсивно начали разрабатывать методы синтеза этого класса соединений. Эти синтетические методы классифицировались по типу реакции; среди них можно выделить синтезы, осуществляемые путем внутримолекулярной циклизации в различных условиях, в частности, электрохимической индукцией, фото- и ультразвуковым облучением, катализом основаниями и кислотами Льюиса [6-9].

Недавно нами был разработан новый метод синтеза производных 2-арилпролина, основанный на внутримолекулярной циклизации соответ-

ствующих производных фенилглицина в условиях межфазного катализа [10,11]. Продолжая исследования в данном направлении, мы провели синтез новых производных 2-арилазетидина с использованием в реакции ацилирования хлорангирида монохлоруксусной кислоты.

Реакцией бензальдегида и его производных (*n*-метокси-, *o*-бензилокси- и *p*-бензилокси-) с цианидом натрия и различными ароматическими аминами получены соответствующие ацетонитрилы **5-21**. Ацилирование последних хлорангидридом монохлоруксусной кислоты и последующая внутримолекулярная циклизация полученных соединений в условиях МФК приводит к целевым 2-арил-4-оксо-2-азетанкарбонитрилам (**22-38**) (схема).

Схема



$R^1=H$ (**1**); $R^1=4\text{-OMe}$ (**2**); $R^1=2\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**3**); $R^1=4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**4**); $R^1=H$, $R^2=2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**5,22**); $R^1=H$, $R^2=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**6,23**); $R^1=H$, $R^2=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**7,24**); $R^1=4\text{-MeO}$, $R^2=2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**8,25**); $R^1=4\text{-MeO}$, $R^2=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**9,26**); $R^1=4\text{-OMe}$, $R^2=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**10,27**); $R^1=2\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=\text{C}_6\text{H}_5$ (**11,28**); $R^1=2\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**12,29**); $R^1=2\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**13,30**); $R^1=2\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**14,31**); $R^1=2\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**15,32**); $R^1=4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**16,33**); $R^1=4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=\text{C}_6\text{H}_5$ (**17,34**); $R^1=4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**18,35**); $R^1=4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**19,36**); $R^1=4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**20,37**); $R^1=4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**21,38**).

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 $\text{DMSO-}d_6$. За ходом реакции и чистотой полученных соединений следили с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", в системах элюентов ацетон – нонан, 1:1 (а), ацетон – петр.эфир, 1:2 (б), ацетон – петр.эфир, 1:3 (в), ацетон – нонан, 2:1 (г) и ацетон – нонан, 3:2 (д), проявление – парами йода.

Общая методика получения замещенных 2-арилацетонитрилов (5-21). К раствору 10 ммоль соответствующего альдегида **1-4** 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 про-

должают 2 ч, прибавляют 10 мл холодной воды и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

2-(2-Толуидино)-2-фенилацетонитрил (5). Выход 80%, т.пл. 72-74°C, R_f 0.51 (а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.23 (с, 3H, CH_3); 5.60 (д, 1H, NH, $J = 9.0$); 5.78 (д, 1H, CH, $J = 9.0$); 6.64-6.70 (м, 2H) и 6.98-7.05 (м, 2H, C_6H_4); 7.33-7.46 (м, 3H) и 7.60-7.65 (м, 2H, C_6H_5). Найдено, %: C 80.91; H 6.50; N 12.42. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 81.05; H 6.35; N 12.60.

2-(4-Толуидино)-2-фенилацетонитрил (6) и 2-(4-метоксанилино)-2-фенилацетонитрил (7) описаны в работе [11].

2-(4-Метоксифенил)-2-(2-толуидино)ацетонитрил (8). Выход 82%, т.пл. 107-108°C, R_f 0.55 (б). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.20 (с, 3H, CH_3); 3.82 (с, 3H, OCH_3); 5.39 (д, 1H, NH, $J = 8.8$); 5.64 (д, 1H, CH, $J = 8.8$); 6.63-6.69 (м, 2H) и 6.97-7.05 (м, 2H, NC_6H_4); 6.93 (м, 2H) и 7.52 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$). Найдено, %: C 75.88; H 6.11; N 11.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 76.17; H 6.39; N 11.10.

2-(4-Метоксифенил)-2-(4-толуидино)ацетонитрил (9). Выход 97%, т.пл. 105-106°C, R_f 0.56 (б). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, CH_3); 3.81 (с, 3H, OCH_3); 5.53 (д, 1H, CH, $J = 8.8$); 6.08 (д, 1H, NH, $J = 8.8$); 6.66 (м, 2H), 6.90-6.96 (м, 4H) и 7.50 (м, 2H, C_6H_4). Найдено, %: C 75.93; H 6.18; N 11.41. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 76.17; H 6.39; N 11.10.

2-(4-Метоксанилино)-2-(4-метоксифенил)ацетонитрил (10) описан в работе [10].

2-Анилино-2-(2-бензилоксифенил)ацетонитрил (11). Выход 65%, т.пл. 122-123°C, R_f 0.66 (в). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 5.22 (с, 2H, OCH_2); 5.76 (д, 1H, CH, $J = 8.9$); 6.29 (д, 1H, NH, $J = 8.9$); 6.65-6.74 (м, 3H, H-аром.); 7.02 (тд, 1H, C_6H_4 , $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.1$); 7.06-7.14 (м, 3H, H-аром.); 7.24-7.36 (м, 4H, H-аром.); 7.43 (м, 2H, H-аром.); 7.60 (дд, 1H, C_6H_4 , $J_1 = 7.7$, $J_2 = 1.6$). 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-(2-Бензилоксифенил)-2-(2-толуидино)ацетонитрил (12). Выход 79%, т.пл. 145-146°C, R_f 0.70 (в). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.06 (с, 3H, CH_3); 5.24 (с, 2H, OCH_2); 5.31 (д, 1H, NH, $J = 9.8$); 5.78 (д, 1H, CH, $J = 9.8$); 6.66 (тд, 1H, C_6H_4 , $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.0$); 6.70 (д, 1H, C_6H_4 , $J = 7.9$); 6.96-7.05 (м, 4H, H-аром.); 7.12 (дд, 1H, C_6H_4 , $J_1 = 8.4$, $J_2 = 1.0$); 7.25-7.38 (м, 4H, H-аром.); 7.46 (м, 2H, C_6H_5); 7.58 (дд, 1H, C_6H_4 , $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.7$). 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-(4-толуидино)ацетонитрил (13). Выход 89%, т.пл. 128-129°C, R_f 0.59 (в). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.24 (с, 3H, CH_3); 5.21 (с, 2H, OCH_2); 5.71 (д, 1H, CH, $J = 9.3$); 6.04 (д, 1H, NH, $J = 9.3$); 6.63 (м, 2H) и 6.92 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7.01 (тд, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.1$); 7.07 (дд, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 1.1$); 7.24-7.36 (м, 4H, C_6H_4 и

C_6H_5); 7.44 (м, 2H, 2,6-H, C_6H_5); 7.58 (дд, 1H, C_6H_4O , $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.7$). Найдено, %: С 80.65; Н 6.33; N 8.29. $C_{22}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 80.46; Н 6.14; N 8.53.

2-(2-Бензилоксибензил)-2-(2-метоксианилино)ацетонитрил (14). Выход 82%, т.пл. 141-142°C, R_f 0.58 (в). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H, OCH_3); 5.24 (с, 2H, OCH_2); 5.31 (д, 1H, NH, $J = 9.8$); 5.79 (д, 1H, CH, $J = 9.8$); 6.67-6.83 (м, 4H, $CH_3OC_6H_4$); 7.01 (тд, 1H, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.0$), 7.12 (дд, 1H, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 0.9$), 7.25-7.38 (м, 4H), 7.46 (м, 2H) и 7.55 (дд, 1H, C_6H_4 и C_6H_5 , $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.7$). Найдено, %: С 76.84; Н 6.15; N 8.41. $C_{22}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 76.72; Н 5.85; N 8.13.

2-(2-Бензилоксибензил)-2-(4-метоксианилино)ацетонитрил (15). Выход 94%, т.пл. 124-125°C, R_f 0.41 (в). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.71 (с, 3H, OCH_3); 5.22 (с, 2H, OCH_2); 5.66 (ш, 1H, CH); 5.84 (ш, 1H, NH); 6.70 (с, 4H, $CH_3OC_6H_4$); 7.01 (тд, 1H, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.0$), 7.08 (д, 1H, $J = 8.3$), 7.26-7.37 (м, 4H), 7.45 (м, 2H) и 7.59 (дд, 1H, C_6H_4 и C_6H_5 , $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.6$). Найдено, %: С 76.51; Н 6.01; N 8.33. $C_{22}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 76.72; Н 5.85; N 8.13.

2-Бензиламино-2-(4-бензилоксибензил)ацетонитрил (16). Выход 94%, т.пл. 72-73°C, R_f 0.56 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.09 (дт, 1H, NH, $J_1 = 9.2$, $J_2 = 6.0$); 3.80 (дд, 1H, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.0$) и 3.87 (дд, 1H, NCH_2 , $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.0$); 4.71 (д, 1H, NCH , $J = 9.2$); 5.09 (с, 2H, OCH_2); 6.97 (м, 2H) и 7.17-7.44 (м, 12H, H-аром.). Найдено, %: С 80.18; Н 6.28; N 8.43. $C_{22}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 80.46; Н 6.14; N 8.53.

2-Анилино-2-(4-бензилоксибензил)ацетонитрил (17). Выход 82%, т.пл. 106-107°C, R_f 0.55 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 5.11 (с, 2H, OCH_2); 5.59 (д, 1H, CH, $J = 8.9$); 6.32 (д, 1H, NH, $J = 8.9$); 6.66-6.77 (м, 3H), 7.01 (м, 2H), 7.12 (м, 2H), 7.25-7.43 (м, 5H) и 7.50 (м, 2H, H-аром.). Найдено, %: С 80.36; Н 5.51; N 8.62. $C_{21}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: С 80.23; Н 5.77; N 8.91.

2-(4-Бензилоксибензил)-2-(2-толуидино)ацетонитрил (18). Выход 48%, т.пл. 69-70°C, R_f 0.52 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.20 (с, 3H, CH_3); 5.10 (с, 2H, OCH_2); 5.42 (ш.д, 1H, NH, $J = 8.9$); 5.65 (д, 1H, CH, $J = 8.9$); 6.63-6.68 (м, 2H), 6.98-7.05 (м, 4H), 7.28-7.43 (м, 5H) и 7.52 (м, 2H, H-аром.). Найдено, %: С 80.69; Н 6.44; N 8.74. $C_{22}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 80.46; Н 6.14; N 8.53.

2-(4-Бензилоксибензил)-2-(4-толуидино)ацетонитрил (19). Выход 81%, т.пл. 116-117°C, R_f 0.40 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.25 (с, 3H, CH_3); 5.11 (с, 2H, OCH_2); 5.53 (д, 1H, CH, $J = 8.5$); 6.08 (д, 1H, NH, $J = 8.5$); 6.67 (м, 2H), 6.94 (м, 2H), 7.01 (м, 2H) и 7.50 (м, 2H, C_6H_4); 7.26-7.44 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: С 80.57; Н 6.38; N 8.41. $C_{22}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 80.46; Н 6.14; N 8.53.

2-(4-Бензилоксибензил)-2-(2-метоксианилино)ацетонитрил (20). Выход 50%, т.пл. 106-107°C, R_f 0.54 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.85 (с, 3H, OCH_3); 5.10 (с, 2H, OCH_2); 5.12 (д, 1H, NH, $J = 8.6$); 5.70 (д, 1H, CH, $J =$

8.6); 6.69-6.84 (м, 4Н, $C_6H_4OCH_3$); 7.02 (м, 2Н) и 7.50 (м, 2Н, C_6H_4); 7.26-7.43 (м, 5Н, C_6H_5). Найдено, %: С 76.59; Н 5.73; N 8.34. $C_{22}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 76.72; Н 5.85; N 8.13.

2-(4-Бензилоксифенил)-2-(4-метоксианилино)ацетонитрил (21). Выход 90%, т.пл. 104-105°C, R_f 0.40 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.71 (с, 3Н, OCH_3); 5.11 (с, 2Н, OCH_2); 5.49 (д, 1Н, CH, $J = 8.3$); 5.90 (ш.д, 1Н, NH, $J = 8.3$); 6.72 (с, 4Н, $C_6H_4OCH_3$); 7.01 (м, 2Н) и 7.50 (м, 2Н, C_6H_4); 7.26-7.44 (м, 5Н, C_6H_5). Найдено, %: С 76.45; Н 5.67; N 7.94: $C_{22}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 76.72; Н 5.85; N 8.13.

Общая методика получения 2-арил-4-оксо-2-азетанкарбонитрилов (22-38). К смеси 10 ммоль соответствующего 2-арилацетонитрила 5-21 в 20 мл 1,2-дихлорэтана и 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 при 10-15°C прикапывают 1.4 г (10 ммоль) хлорангирида монохлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, 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 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 , 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 $CaCl_2$. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизуют из EtOH.

1-(2-Метилфенил)-4-оксо-2-фенил-2-азетанкарбонитрил (22). Выход 39%, т.пл. 123-125°C, R_f 0.65 (г). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.31 (с, 3Н, CH_3); 3.82 (д, 1Н) и 4.04 (д, 1Н, CH_2 , $J = 15.4$); 6.99 (м, 1Н), 7.10 (м, 1Н) и 7.18-7.27 (м, 2Н, C_6H_4); 7.42-7.51 (м, 3Н) и 7.62-7.67 (м, 2Н, C_6H_5). Найдено, %: С 77.65; Н 5.05; N 10.38. $C_{17}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: С 77.84; Н 5.38; N 10.68.

1-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-фенил-2-азетанкарбонитрил (23). Выход 43%, т.пл. 114-116°C, R_f 0.66 (г). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.29 (с, 3Н, CH_3); 3.44 (д, 1Н) и 4.10 (д, 1Н, CH_2 , $J = 15.3$); 7.09 (м, 2Н) и 7.17 (м, 2Н, C_6H_4); 7.41-7.51 (м, 3Н) и 7.55-7.60 (м, 2Н, C_6H_5). Найдено, %: С 77.97; Н 5.72; N 10.85. $C_{17}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: С 77.84; Н 5.38; N 10.68.

1-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-фенил-2-азетанкарбонитрил (24). Выход 60%, т.пл. 135-136°C, R_f 0.46 (г). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.44 (д, 1Н) и 4.09 (д, 1Н, CH_2 , $J = 15.3$); 3.74 (с, 3Н, OCH_3); 6.83 (м, 2Н) и 7.20 (м, 2Н, C_6H_4); 7.41-7.52 (м, 3Н) и 7.55-7.60 (м, 2Н, C_6H_5). Найдено, %: С 73.07; Н 5.22; N 10.35. $C_{17}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: С 73.37; Н 5.07; N 10.07.

2-(4-Метоксифенил)-1-(2-метилфенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (25). Выход 40%, т.пл. 114-116°C, R_f 0.60 (д). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.29 (с, 3Н, CH_3); 3.80 (д, 1Н) и 3.98 (д, 1Н, CH_2 , $J = 15.4$); 3.82 (с, 3Н, OCH_3); 6.96 (м, 2Н) и 7.55 (м, 2Н, C_6H_4O); 6.98 (м, 1Н), 7.10 (м, 1Н) и 7.18-7.26 (м, 2Н, C_6H_4). Найдено, %: С 73.67; Н 5.34; N 9.39. $C_{18}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С 73.96; Н 5.52; N 9.58.

2-(4-Метоксифенил)-1-(4-метилфенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (26). Выход 92%, т.пл. 113-115°C, R_f 0.55 (Δ). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.29 (с, 3H, CH_3); 3.42 (Δ, 1H) и 4.05 (Δ, 1H, CH_2 , $J = 15.3$); 3.81 (с, 3H, OCH_3); 6.97 (м, 2H) и 7.47 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 7.08 (м, 2H) и 7.16 (м, 2H, C_6H_4). Найдено, %: C 73.81; H 5.38; N 9.43. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.96; H 5.52; N 9.58.

1,2-Ди(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (27). Выход 97%, т.пл. 92-94°C, R_f 0.57 (Δ). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.42 (Δ, 1H) и 4.04 (Δ, 1H, CH_2 , $J = 15.3$); 3.74 (с, 3H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$) и 3.82 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 6.83 (м, 2H) и 6.97 (м, 2H, C_6H_4); 7.20 (м, 2H) и 7.48 (м, 2H, C_6H_4). Найдено, %: C 70.39; H 5.45; N 9.33. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.12; H 5.23; N 9.09.

2-(2-Бензилоксифенил)-4-оксо-1-фенил-2-азетанкарбонитрил (28). Выход 48%, т.пл. 121-122°C, R_f 0.57 (Δ). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.46 (Δ, 1H) и 4.00 (Δ, 1H, CH_2 , $J = 15.3$); 5.23 (Δ, 1H) и 5.28 (Δ, 1H, OCH_2 , $J = 12.2$); 6.95 (м, 1H), 7.13-7.19 (м, 2H, C_6H_4) и 7.27-7.47 (м, 11H, H-аром). Найдено, %: C 78.10; H 5.31; N 7.65. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.95; H 5.12; N 7.90.

2-(2-Бензилоксифенил)-1-(2-метилфенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (29). Выход 45%, т.пл. 117-119°C, R_f 0.58 (Δ). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.33 (с, 3H, CH_3); 3.75 (Δ, 1H) и 3.85 (Δ, 1H, CH_2 , $J = 15.2$); 5.18 (Δ, 1H) и 5.22 (Δ, 1H, OCH_2 , $J = 12.1$); 6.89 (м, 1H), 7.12-7.40 (м, 10H) и 7.42-7.47 (м, 2H, H-аром). Найдено, %: C 78.10; H 5.31; N 7.65. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.24; H 5.47; N 7.60.

2-(2-Бензилоксифенил)-1-(4-метилфенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (30). Выход 44%, т.пл. 125-127°C, R_f 0.52 (Δ). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.35 (с, 3H, CH_3); 3.42 (Δ, 1H) и 3.97 (Δ, 1H, CH_2 , $J = 15.3$); 5.22 (Δ, 1H) и 5.28 (Δ, 1H, OCH_2 , $J = 12.2$); 6.93 (м, 1H), 7.13-7.19 (м, 3H); 7.25-7.41 (м, 7H) и 7.43-7.47 (м, 2H, H-аром). Найдено, %: C 78.41; H 5.22; N 7.28. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.24; H 5.47; N 7.60.

2-(2-Бензилоксифенил)-1-(2-метоксифенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (31). Выход 50%, т.пл. 136-138°C, R_f 0.50 (а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.69 (с, 3H, OCH_3); 3.70 (Δ, 1H) и 3.89 (Δ, 1H, CH_2 , $J_2 = 15.1$); 5.13 (Δ, 1H) и 5.21 (Δ, 1H, OCH_2 , $J_2 = 12.2$); 6.87-6.93 (м, 3H, Ar), 7.04 (ΔΔ, 1H, Ar, $J_3 = 8.3$, $J_4 = 1.0$); 7.13 (ΔΔΔ, 1H, Ar, $J_3 = 8.3$, $J_3 = 7.3$, $J_4 = 1.7$); 7.27-7.44 (м, 7H) и 7.78 (ΔΔ, 1H, Ar, $J_3 = 7.9$, $J_4 = 1.7$). Найдено, %: C 74.72; H 4.95; N 7.07. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 74.98; H 5.24; N 7.29.

2-(2-Бензилоксифенил)-1-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (32). Выход 82%, т.пл. 108-110°C, R_f 0.55 (г). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.42 (Δ, 1H) и 3.95 (Δ, 1H, CH_2 , $J = 15.2$); 3.79 (с, 3H, OCH_3); 5.23 (Δ, 1H) и 5.28 (Δ, 1H, OCH_2 , $J = 12.1$); 6.90 (м, 2H, C_6H_4 -орто), 6.93 (м, 1H, C_6H_4 -орто) и 7.15 (ΔΔ, 1H, C_6H_4 -орто, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 0.9$); 7.27-7.41 (м, 7H) и

7.43-7.47 (м, 2H, H-аром). Найдено, %: С 75.11; Н 5.05; N 7.63. $C_{24}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.98; Н 5.24; N 7.29.

1-Бензил-2-(4-бензилоксифенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (33). Выход 45%, т.пл. 122-123°C, R_f 0.47 (г). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.80 (д, 1H) и 5.24 (д, 1H, NCH_2 , $J = 14.8$); 4.76 (д, 1H) и 4.91 (д, 1H, CH_2CO , $J = 16.2$); 5.09 (с, 2H, OCH_2); 6.99 (м, 2H) и 7.18-7.43 (м, 12H, H-аром). Найдено, %: С 78.43; Н 5.24; N 7.81. $C_{24}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.47; N 7.60.

2-(4-Бензилоксифенил)-4-оксо-1-фенил-2-азетанкарбонитрил (34). Выход 55%, т.пл. 117-118°C, R_f 0.50 (г). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.45 (д, 1H) и 4.08 (д, 1H, CH_2 , $J = 15.4$); 5.09 (с, 2H, OCH_2); 7.03-7.13 (м, 3H), 7.26-7.42 (м, 9H) и 7.50 (м, 2H, H-аром). Найдено, %: С 77.60; Н 4.94; N 7.78. $C_{23}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: С 77.95; Н 5.12; N 7.90.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(2-метилфенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (35). Выход 49%, т.пл. 110-111°C, R_f 0.78 (б). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.31 (с, 3H, CH_3); 3.77 (д, 1H) и 3.97 (д, 1H, CH_2CO , $J = 15.4$); 5.10 (с, 2H, OCH_2); 6.97-7.58 (м, 13H, H-аром.). Найдено, %: С 78.42; Н 5.39; N 7.87. $C_{24}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.47; N 7.60.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(4-метилфенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (36). Выход 60%, т.пл. 144-145°C, R_f 0.60 (г). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.30 (с, 3H, CH_3); 3.41 (д, 1H) и 4.04 (д, 1H, CH_2CO , $J = 15.3$); 5.09 (с, 2H, OCH_2); 7.04 (м, 2H) и 7.48 (м, 2H, C_6H_4); 7.08 (м, 2H) и 7.17 (м, 2H, C_6H_4); 7.25-7.41 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: С 78.52; Н 5.63; N 7.41. $C_{24}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.47; N 7.60.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(2-метоксифенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (37). Выход 52%, т.пл. 129-130°C, R_f 0.51 (г). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.52 (д, 1H) и 3.99 (д, 1H, CH_2 , $J = 15.4$); 3.67 (с, 3H, OCH_3); 5.06 (с, 2H, OCH_2); 6.87-6.93 (м, 3H), 6.98 (м, 2H), 7.12 (м, 1H), 7.25-7.46 (м, 6H) и 7.74 (дд, 1H, H-аром., $J_1 = 8.3$, $J_2 = 1.6$). Найдено, %: С 74.72; Н 5.11; N 7.48. $C_{24}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.98; Н 5.24; N 7.29.

2-(4-Бензилоксифенил)-1-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-азетанкарбонитрил (38). Выход 45%, т.пл. 132-133°C, R_f 0.68 (г). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.42 (д, 1H) и 4.03 (д, 1H, CH_2 , $J = 15.2$); 3.74 (с, 3H, OCH_3); 5.09 (с, 2H, OCH_2); 6.83 (м, 2H), 7.05 (м, 2H), 7.21 (м, 2H), 7.26-7.42 (м, 5H) и 7.49 (м, 2H, H-аром.). Найдено, %: С 74.61; Н 5.44; N 7.08. $C_{24}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.98; Н 5.24; N 7.29.

2-ԱՐԻԼ-2-ԱԶԵԹ-ԱՆԿԱՐԲՈՆԻՏՐԻԼՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

2-Արիլ-4-օքսո-2-ազետկարբոնիտրիլների նոր ածանցյալներ սինթեզելու նպատակով մեր կողմից մշակվել է նրանց ստացման մատչելի եղանակ, որը կայանում է համապատասխան ֆենիլգլիցինի ածանցյալների ստացման, վերջիններիս մոնոքլորբացախաթթվի քլորանհիդրիդով ացիլման և միջֆազային կատալիզի պայմաններում ներմուկեկուլային ցիկլացման մեջ:

SYNTHESIS OF NEW ANALOGS OF 2-ARYL-2-AZETANCARBONITRILES

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 2-aryl-4-oxo-2-azetane carbonitriles was carried out. That lies in the synthesis of corresponding phenylglycine derivatives, further acylation with monochloroacetic chloride and intramolecular cyclization under phase transfer catalysis conditions.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Turos E., Long T.E., Heldreth A., Leslie J.M., Reddy G.S.K., Wang Y., Coates C., Konaklieva M., Dickey S., Lim D., Alonso E., Gonzalez J. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, v.16, p.2084.
- [2] O'Driscoll M., Greenhalgh K., Young A., Turos E., Dickey S., Lim D. // Bioorg. Med. Chem., 2008, v.16, p.7832.
- [3] Banik B.K., Banik I., Becker F.F. // Bioorg. Med. Chem., 2005, v.13, p.3611.
- [4] E. Turos E., Bhattacharya B. // Tetrahedron, 2012, v.68, №52, p.10665.
- [5] Rothstein J.D., Patel S., Regan M.R., Haenggeli C., Huang Y.H., Bergles D.E., Jin L., Hoberg M.D., Vidensky S., Chung D.S., Toan S.V., Bruijn L.I., Su Z-z., Gupta P., Fisher P.B. // Nature (London), 2005, v.433, №7021, p.73.
- [6] Manhas M.S., Banik B.K., Mathur A., Vincent J.E., Bose A.K. // Tetrahedron, 2000, v.56, №31, p. 5587.
- [7] Bonache M.A., Cativiela C., García-López M.T., González-Muñiz R. // Tetrahedron Lett., 2006, v.47, №33, p. 5883.
- [8] Huang Y., Calter M.A. // Tetrahedron Lett., 2007, v.48, №9, p. 1657.
- [9] Jiayi Xu // Tetrahedron, 2012, v.68, №52, p.10696.
- [10] Гаспарян С.П. // Хим. ж. Армении, 2011, №1, т.64, с.117.
- [11] 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.