

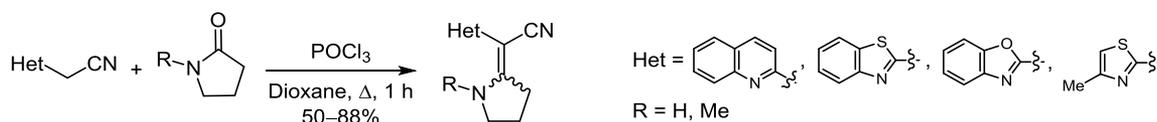
Новый метод синтеза 2-гетарил-2-(1-R-пирролидин-2-илиден)ацетонитрилов

Елена А. Кулешова^{1*}, Ольга В. Хиля¹, Юлиан М. Воловенко¹

¹ Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64/13, Киев 01601, Украина; e-mail: kuleshova.olena91@gmail.com

Поступило 19.09.2017

Принято 19.12.2017



Разработан новый метод синтеза 2-гетарил-2-(1-R-пирролидин-2-илиден)ацетонитрилов трехкомпонентной конденсацией гетарилацетонитрила, оксихлорида фосфора и 1-R-пирролидин-2-она. Данный метод применим в синтезе β-енаминитрилов, содержащих в α-положении к нитрильной группе азолы и шестичленные азгетероароматические циклы.

Ключевые слова: гетарилацетонитрилы, 2-гетарил-2-(1-R-пирролидин-2-илиден)ацетонитрилы, соли пирролиния, трехкомпонентная реакция, реакция конденсации.

Интерес к разработке синтетических подходов, а также к синтезу новых 2-функционализированных пирролидинилиденацетонитрилов **A** уже известными методами, обусловлен богатым синтетическим потенциалом этих соединений. Наличие двух электрофильных (атом углерода нитрильной группы и *sp*²-гибридизованный атом углерода пирролидинового фрагмента (C-2)) и двух ярко выраженных нуклеофильных центров (атом азота N-1, в случае R = H, и атом C-3 пирролидина) делает 2-функционализированные пирролидинилиденацетонитрилы **A** привлекательными прекурсорами для построения фармакофорных молекул (рис. 1). Полученные на их основе пирролизины,¹⁻⁴ пирролопиримидины,⁵⁻⁷ а также пиазолы⁸⁻¹⁰ имеют широкий спектр биологического действия, включая противораковое, противовоспалительное, противовирусное и болеутоляющее.^{1-7,11}

Примечательно, что соединений типа **A**, в которых R¹ является гетероциклическим заместителем, описано в литературе очень мало.^{10,12} Тем не менее введение

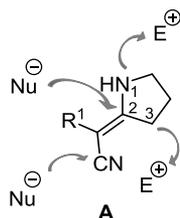


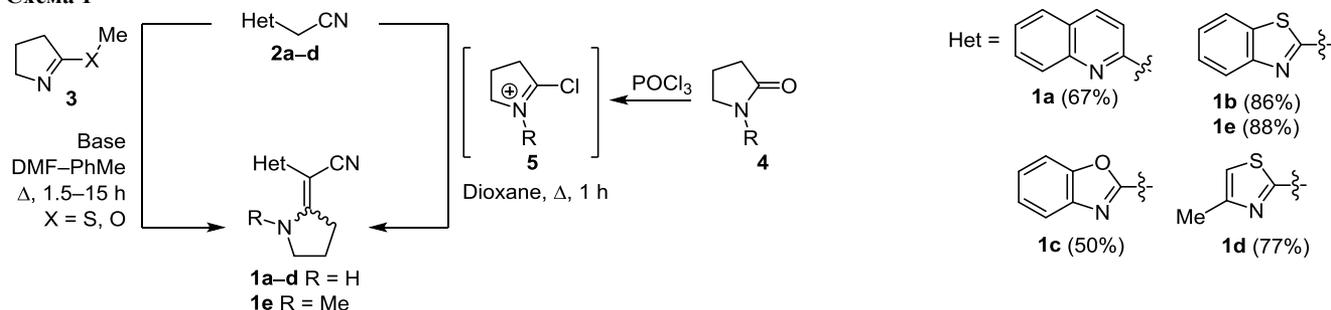
Рисунок 1. Реакционноспособные центры 2-(пирролидин-2-илиден)ацетонитрилов **A**.

гетероциклического заместителя в винильное положение акрилонитрильного фрагмента открывает возможность для комбинированного использования его химико-биологического потенциала, наряду со свойствами енаминитрильного фрагмента, в получении новых биологически активных соединений или их предшественников.

В отличие от описанного ранее^{10,12} метода синтеза 2-гетарил-2-(пирролидин-2-илиден)ацетонитрилов **1**, включающего предварительное получение 5-метоксили или 5-метилсульфанил-3,4-дигидро-2*H*-пирролов **3** и последующую их конденсацию с гетарилацетонитрилами **2**, мы предлагаем упрощенный метод, в основе которого лежит трехкомпонентная реакция между пирролидиноном **4**, POCl₃ и гетарилацетонитрилом **2**, позволяющая генерировать *in situ* катион *N*-замещенного 5-хлоро-3,4-дигидро-2*H*-пирролиния **5** и получать желаемый *N*-замещенный 2-гетарил-2-(пирролидин-2-илиден)ацетонитрил **1** в течение 1 ч (схема 1). Подобный подход применялся для синтеза производных 7-аминохинолина и 7-аминохиназолина.¹³

Данным методом нам удалось получить как известные ранее (*E*)-2-(пирролидин-2-илиден)-2-(хинолин-2-ил)ацетонитрил (**1a**)¹² и (*Z*)-2-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-(пирролидин-2-илиден)ацетонитрил (**1b**),¹⁰ так и новые (*Z*)-2-(1,3-бензоксазол-2-ил)-2-(пирролидин-2-илиден)ацетонитрил (**1c**), (*Z*)-2-(4-метилтиазол-2-ил)-2-(пирролидин-2-илиден)ацетонитрил (**1d**), 2-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-илиден)ацетонитрил (**1e**) с хорошими выходами.

Схема 1



Таким образом, предложенный метод эффективен в синтезе β -енаминонитрилов, содержащих в α -положении к нитрильной группе азолы и шестичленные азаетероароматические циклы.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Pye-Unicam SP 3-300 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Varian Mercury 400 (400 и 101 МГц соответственно) в $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$, внутренний стандарт – TMS; Bruker Avance 300 (300 и 75 МГц соответственно) в $\text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя $\text{DMCO-}d_6$ (2.51 м. д. для ядер ^1H и 40.0 м. д. для ядер ^{13}C); Bruker Avance III 400 (400 и 101 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя CDCl_3 (7.28 м. д. для ядер ^1H и 77.0 м. д. для ядер ^{13}C). Степень замещенности углеродных атомов определена методиками DEPT-135 или JMOD. Элементный анализ выполнен на приборе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на малогабаритном нагревательном столике Voetius с наблюдательным устройством 1399PHMK 05 фирмы VEBAnalytik. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Исходные соединения **2a,b,d** приобретены у компании Enamine.

2-(1,3-Бензоксазол-2-ил)ацетонитрил (2c) синтезирован по методике, описанной для получения 2-(нафто[2,3-*d*]оксазол-2-ил)ацетонитрила.¹⁴ Очищают методом колоночной хроматографии (элюент EtOAc -циклогексан, градиент от 9:1 до 4:1). Выход 64%, белый порошок, т. пл. 56 °C (т. пл. 56–57 °C¹⁵). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.13 (2H, с, CH_2); 7.37–7.45 (2H, м, H Ar); 7.55–7.60 (1H, м, H Ar); 7.74–7.79 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 18.9 (CH_2); 110.8 (CH); 113.0 (CN); 120.4 (CH); 125.1 (CH); 126.0 (CH); 140.7 (C); 151.2 (C); 155.2 (C).

Получение 2-гетарил-2-(1-R-пирролидин-2-илиден)ацетонитрилов 1a–e (общая методика). К активно перемешиваемому раствору 2 ммоль гетарилацетонитрила **2** и 3 ммоль пирролидинона **4** в 8 мл диоксана добавляют по каплям 0.28 мл (3 ммоль) POCl_3 и затем кипятят в течение 1 ч. Потом смесь охлаждают, обрабатывают H_2O и перемешивают при 10 °C в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтро-

вывают и перекристаллизовывают из EtOH (для пирролидинонов **1a,b,d,e**) или из смеси *i*-PrOH–диоксан (для пирролидина **1c**) в присутствии активированного угля.

(E)-2-(Пирролидин-2-илиден)-2-(хинолин-2-ил)ацетонитрил (1a). Выход 315 мг (67%), желтый порошок, т. пл. 207–208 °C (т. пл. 207 °C¹²). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3468 (NH), 2182 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1588 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. д. (J , Гц): 2.08–2.22 (2H, м, 4- CH_2); 3.03 (2H, т, $J = 7.8$, 3- CH_2); 3.84 (2H, т, $J = 7.1$, 5- CH_2); 7.34–7.40 (1H, м, H-6); 7.42 (1H, д, $J = 8.8$, H-3); 7.57–7.63 (1H, м, H-7); 7.75 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.97 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 8.12 (1H, д, $J = 8.8$, H-4); 11.14 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. д.: 21.2 (CH_2); 33.9 (CH_2); 49.4 (CH_2); 72.5 (C); 118.0 (CH); 121.4 (CN); 124.4 (CH); 124.7 (C); 127.4 (CH); 127.6 (CH); 129.4 (CH); 136.3 (CH); 146.8 (C); 156.3 (C); 168.1 (C). Найдено, %: C 76.59; H 5.68; N 17.88. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 76.57; H 5.57; N 17.86.

(Z)-2-(1,3-Бензотиазол-2-ил)-2-(пирролидин-2-илиден)ацетонитрил (1b). Выход 415 мг (86%), белый порошок, т. пл. 226 °C (т. пл. 223–224 °C¹⁰). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450 (NH), 2189 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1595 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.18–2.30 (2H, м, 4- CH_2); 3.08 (2H, т, $J = 7.9$, 3- CH_2); 3.85 (2H, т, $J = 7.1$, 5- CH_2); 7.28 (1H, д. д. д, $J = 7.9$, $J = 7.3$, $J = 1.3$, H-6); 7.41 (1H, д. д. д, $J = 8.0$, $J = 7.3$, $J = 1.2$, H-5); 7.78 (1H, д. д. д, $J = 8.0$, $J = 1.3$, $J = 0.5$, H-7); 7.81 (1H, д. д. д, $J = 7.9$, $J = 1.2$, $J = 0.5$, H-4); 10.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.7 (CH_2); 33.0 (CH_2); 49.1 (CH_2); 70.6 (C); 120.3 (CN); 120.4 (CH); 121.4 (CH); 123.6 (CH); 125.9 (CH); 132.7 (C); 153.4 (C); 166.4 (C); 167.9 (C). Найдено, %: C 64.98; H 4.87; N 17.23; S 13.73. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 64.71; H 4.59; N 17.41; S 13.29.

(Z)-2-(1,3-Бензоксазол-2-ил)-2-(пирролидин-2-илиден)ацетонитрил (1c). Выход 225 мг (50%), белый порошок, т. пл. 230 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437 (NH), 2203 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1602, 1547 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (2H, п, $J = 7.3$, 4- CH_2); 3.06 (2H, т, $J = 7.5$, 3- CH_2); 3.83 (2H, т, $J = 7.1$, 5- CH_2); 7.16–7.30 (2H, м, H-5,6); 7.50 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 7.54 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 9.60 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. д.: 21.4 (CH_2); 33.5 (CH_2); 49.8 (CH_2); 61.9 (C); 110.0 (CH); 117.5 (CH); 118.0 (CN); 123.3 (CH); 124.2 (CH); 141.8 (C); 148.7 (C); 162.6 (C); 169.7 (C). Найдено, %: C 69.33;

H 4.25; N 18.53. C₁₃H₁₁N₃O. Вычислено, %: C 69.32; H 4.92; N 18.66.

(Z)-2-(4-Метилгиазол-2-ил)-2-(пирролидин-2-илиден)ацетонитрил (1d). Выход 316 мг (77%), белый порошок, т. пл. 150–151 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3475 (NH), 2179 (C≡N), 1603 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.08–2.25 (2H, м, 4-CH₂); 2.37 (3H, д, *J* = 1.0, CH₃); 2.99 (2H, т, *J* = 7.8, 3-CH₂); 3.70–3.81 (2H, м, 5-CH₂); 6.56 (1H, к, *J* = 1.0, H-5); 9.83 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 17.2 (CH₃); 21.9 (CH₂); 32.6 (CH₂); 48.7 (CH₂); 70.3 (C); 108.4 (CH); 120.7 (CN); 151.4 (C); 165.8 (2C). Найдено, %: C 58.33; H 5.33; N 20.12; S 15.15. C₁₀H₁₁N₃S. Вычислено, %: C 58.51; H 5.40; N 20.47; S 15.62.

2-(1,3-Бензотиазол-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-илиден)ацетонитрил (1e). Выход 450 мг (88%), белый порошок, т. пл. 186 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2178 (C≡N), 1573 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.99 (2H, п, *J* = 7.5, 4-CH₂); 3.36–3.48 (5H, м, CH₃, 3-CH₂); 3.68 (2H, т, *J* = 7.3, 5-CH₂); 7.25 (1H, т, *J* = 7.7, H-6); 7.39 (1H, т, *J* = 7.7, H-5); 7.72 (1H, д, *J* = 7.7, H-7); 7.93 (1H, д, *J* = 7.7, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 20.0 (CH₂); 36.2 (CH₃); 37.2 (CH₂); 58.1 (CH₂); 68.4 (C); 121.0 (CH); 121.4 (CN); 121.7 (CH); 123.6 (CH); 126.3 (CH); 133.1 (C); 154.6 (C); 167.3 (C); 167.6 (C). Найдено, %: C 65.98; H 5.46; N 16.60; S 12.11. C₁₄H₁₃N₃S. Вычислено, %: C 65.85; H 5.13; N 16.46; S 12.56.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **1a–e**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. Barsoum, F. F. *Arch. Pharm.* **2011**, 344, 56.
2. Abbas, S. E.; Awadallah, F. M.; Ibrahim, N. A.; Gouda, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 482.
3. Gouda, A. M.; Abdelazeem, A. H.; Arafat el, S. A.; Abdellatif, K. R. *Bioorg. Chem.* **2014**, 53, 1.
4. Gouda, A. M.; Abdelazeem, A. H.; Omar, H. A.; Abdalla, A. N.; Abourehab, M. A. S.; Ali, H. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5637.
5. Mezentsseva, M. V.; Kadushkin, A. V.; Alekseeva, L. M.; Sokolova, A. S.; Granik, V. G. *Pharm. Chem. J.* **1991**, 25, 858. [*Хим.-фарм. журн.* **1991**, 25(12), 19.]
6. Kadushkin, A. V.; Nesterova, I. N.; Golovko, T. V.; Nikolaeva, I. S.; Pushkina, T. V.; Fomina, A. N.; Sokolova, A. S.; Chernov, V. A.; Granik, V. G. *Pharm. Chem. J.* **1990**, 24, 875. [*Хим.-фарм. журн.* **1990**, 24(12), 18.]
7. Ragab, F. A.; Hanna, M. M.; Barsoum, F. F.; Fahim, S. H.; Ebeid, M. Y.; Salem, H. A. *Egypt. J. Chem.* **2007**, 50, 105.
8. Pätzelt, M.; Liebscher, J. *Synthesis* **1995**, 879.
9. Shvidenko, K. V.; Nazarenko, K. G.; Shvidenko, T. I.; Tolmachev, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 56. [*Химия гетероцикл. соединений* **2010**, 67.]
10. Shvydenko, K.; Nazarenko, K.; Shvydenko, T.; Vlasenko, Y.; Tolmachev, A.; Kostyuk, A. *Tetrahedron* **2015**, 71, 7567.
11. Khan, M. F.; Alam, M. M.; Verma, G.; Akhtar, W.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 120, 170.
12. Volovenko, Yu. M.; Tverdokhlebov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1351. [*Химия гетероцикл. соединений* **2000**, 1565.]
13. Nesterova, I. N.; Radkevich, T. P.; Granik, V. G. *Pharm. Chem. J.* **1991**, 25, 786. [*Хим.-фарм. журн.* **1991**, 25(11), 28.]
14. Fischer, G. M.; Klein, M. K.; Daltrozzi, E.; Zumbusch, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3421.
15. Golankiewicz, K. *Bull. Pol. Acad. Sci., Chem.* **1965**, 13, 241.