

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2025.05.003>

УДК 547.781.2, 547.789.61

Р.В. Шемеген¹, <https://orcid.org/0000-0002-8421-377X>

О.В. Хиля², <https://orcid.org/0000-0002-1155-0740>

¹ АТ «Фармак», Київ, Україна

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна

E-mail: o_v_khilya@knu.ua

Методи синтезу функціоналізованих циклічних енамінітрилів

Представлена членом-кореспондентом НАН України А.І. Вовком

Розроблено низку ефективних підходів до синтезу 2-гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідин-2-іліден)ацетонітрилів. Запропоновані методи дають можливість варіювати як будову гетарилацетонітрильного фрагмента, так і структуру N-замісників піроліденового циклу, зокрема електронозбагачених та гетероароматичних. Піролідиновмісні сполуки виявляють широкий спектр фармакологічної активності, тому отримані продукти можуть бути використані в біологічних дослідженнях.

Ключові слова: піролідиніліден, гетарилацетонітрил, гетероцикли, імідоілхлорид, гетероциклізація, рециклізація, циклізація.

Вступ. Сполуки, в основі яких лежить фрагмент піролідину, є важливим класом синтетичних і природних рослинних метаболітів з різноманітною фармакологічною активністю [1]. Молекули піролідину вважаються не тільки потенційними протираковими структурами, але й характеризуються малими побічними ефектами. Залежно від різноманітних схем заміщення похідних ці молекули виявляють здатність уражати різні мішені, забезпечуючи чудову антипроліферативну активність [2, 3]. У медичній галузі використовують піролідиновмісні препарати, що мають антибактеріальну, антивірусну, протизапальну, знеболювальну дію та виявляють антидіабетичний ефект [4–7]. Численні синтетичні похідні піролідинових сполук, наприклад спірооксиндол, тіазольні та кумаринові похідні, комплекси металів тощо демонструють значну протиракову активність [1]. Зважаючи на наведені факти, дослідження та розроблення різних методів синтезу піролідинового циклу має науковий і практичний інтерес.

Ц и т у в а н н я: Шемеген Р.В., Хиля О.В. Методи синтезу функціоналізованих циклічних енамінітрилів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2025. № 5. С. 3—12. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2025.05.003>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2025. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Метою дослідження було розроблення ефективних підходів для синтезу поліфункціональних похідних циклічних енамінонітрилів — 2-гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідін-2-іліден)ацетонітрилів.

Результати та їх обговорення. Для синтезу піролідинового циклу можна використовувати різні можливості, проте структурна модифікація гетероциклічного фрагмента потребує пошуку специфічних методів створення таких систем. Ми зосередилися на вивченні кількох із них: рециклізації 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів **2** під дією ароматичних амінів; взаємодії ациклічних **3** та циклічних імідоїлхлоридів **A**, отриманих із піролідін-2-онів **5**, з гетарилацетонітрилами (схема 1).

Раніше нами було розроблено умови синтезу заміщених піролідиніліденів **1j—l** шляхом взаємодії 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилу **2e** з ароматичними амінами (метод A) [8]. Зазначене перетворення вимагає жорстких умов для формування піроліденового фрагмента: високої температури реакції, значного надлишку нуклеофілу. Цим методом не вдається одержати піролідени **1**, що містять у структурі 2-гетарильного замісника NH-фрагменти, оскільки відбувається поступова деструкція вихідної сполуки **2** у ході реакції. Проте нівелювати проблему можна шляхом попереднього алкілювання NH-вмісного фрагмента сполуки, що сприяє підвищенню стабільності вихідної молекули, як це показано для сполуки **1d**.

Крім того, істотним фактором, що впливає на можливість формування піроліденової системи сполук **1**, є природа нуклеофільного агента — наявність стеричних перешкод та електроноакцепторних замісників унеможливорює перебіг реакції. Найшвидше і з найкращими виходами реакція відбувається з *n*-R-арилами, де R — електронодонорний фрагмент (схема 2).

Для подолання обмежень описаного методу (електронна будова ароматичних амінів, гетероароматична природа нуклеофілу, наявність незахищених NH-фрагментів у гетероциклічному заміснику біля атома C-2 вихідних фураніліденових похідних **2**) було розглянуто інші підходи до побудови піролідинового фрагмента.

Альтернативою в дослідженні шляхів формування піролідиніліденових похідних **1** стало використання ациклічних імідоїлхлоридів, здатних легко конденсуватися з 2-гетарилацетонітрилами **6a,b** з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією утвореного інтермедіату. Враховуючи широке застосування методу отримання заміщених амідів ацилюванням хлорангідридів кислот аліфатичними або ароматичними амінами [10], ми вибрали стандартні умови проведення такої взаємодії: додавання хлорангідриду γ -хлормасляної кислоти до охолодженого розчину суміші ароматичного аміну та Et₃N (схема 3). Перетворення відбувається швидко з високими виходами 4-хлоро-*N*-арилбутанамідів **3a—e** (89—94 %).

Генерування активних ациклічних імідоїлхлоридів **4a—e** відбувається під дією PCl₅ (метод B). Сполуки **4a—e** вдалося виділити у вигляді солей з виходами 57—88 %. Далі за умов нагрівання в толуені вони легко взаємодіють з відповідними гетарилацетонітрилами з утворенням цільових 2-гетарил-2-(1-R-піролідін-2-іліден)ацетонітрилів **1g—l** з виходами 70—93 %.

Слід зазначити, що одержані на першій стадії ациловані продукти **3a—e** без додаткового виділення хлорімінієвих похідних перетворюються на кінцеві цільові сполуки **1g—l** за умов кип'ятіння в толуені з PCl₅ та подальшого додавання відповідного гетарилацето-

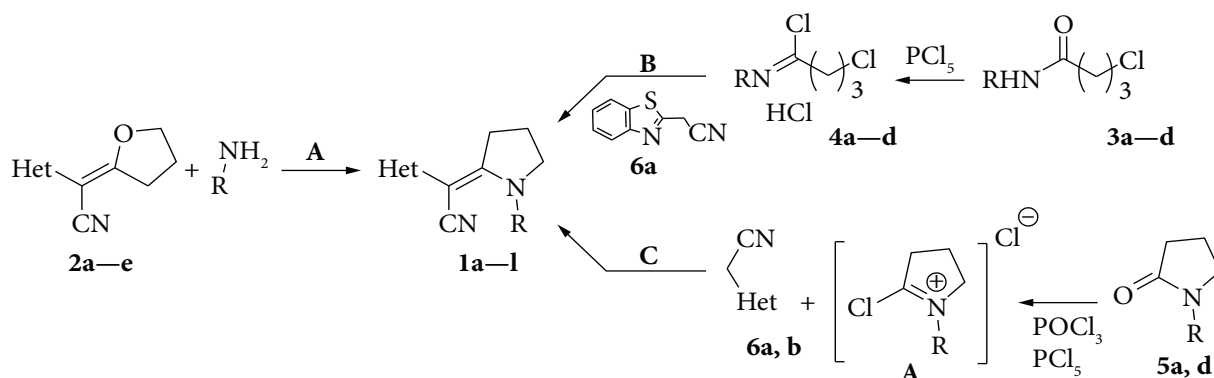


Схема 1. Загальна схема методів синтезу 2-гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідін-2-іліден)ацетонітрилів **1a-l**

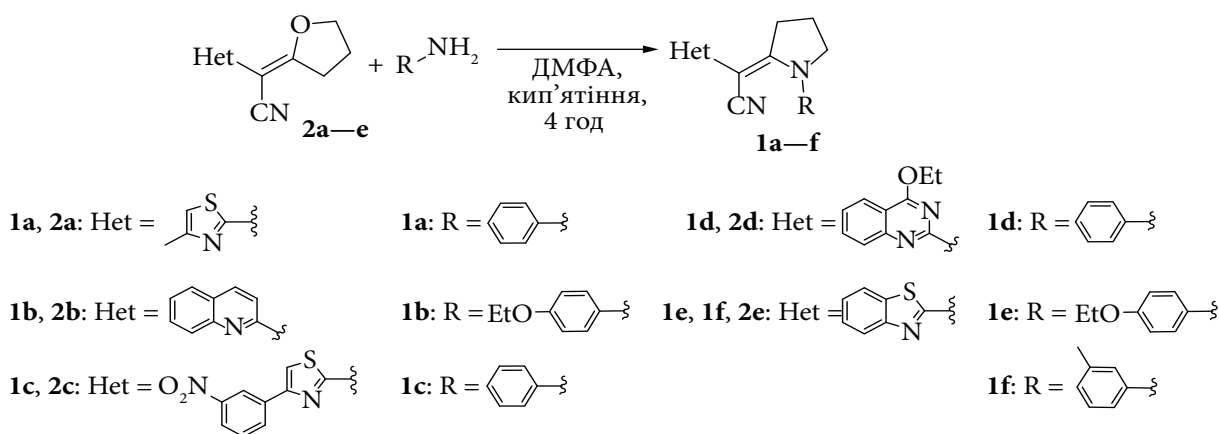


Схема 2. Синтез 2-гетарил-2-(1-арилпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів **1a-f** шляхом рециклізації фураніліденових похідних **2a-e**. Метод А

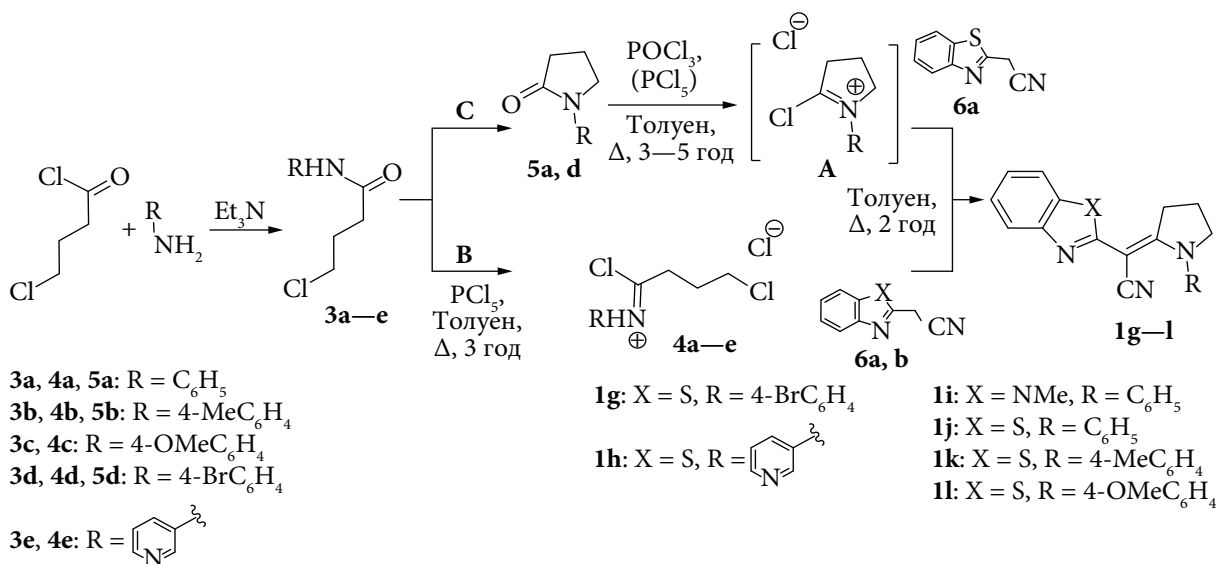


Схема 3. Синтез 2-гетарил-2-(1-арилпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів **1** шляхом генерування циклічних та ациклічних імідоїлхлоридів

нітрилу **6a,b**. Суттєвою перевагою методу є розширення низки використовуваних амінів, зокрема гетероциклічних.

Спектральні характеристики кінцевих продуктів реакції збігаються з отриманими нами раніше [8]. У спектрах ЯМР ^1H піролідиніліденів **1g—l** спостерігаються сигнали метиленових груп у характерних областях (5-CH_2 — 3,96—3,98 м. ч., 4-CH_2 — 2,05—2,23 м. ч., 3-CH_2 — 3,84—3,88 м. ч.).

Для формування піролідиніліденового кільця можуть бути використані циклічні імідоїлхлориди [9]. Метод С передбачає взаємодію між піролід-2-оном **5a,d** та 2-(бенз[*d*]тіазол-2-іл)ацетонітрилом **6a** при додаванні POCl_3 . Згенерований *in situ* катіон 5-хлоро-1-арил-3,4-дигідро-2*H*-піролінію **A** активно реагує з CH -кислотою, в ролі якої виступає гетероацетонітрил **6a**.

Реакція відбувається у висококиплячих ароматичних розчинниках, таких як толуен, ксилен, з використанням POCl_3 або PCl_5 . Далі інтермедіат **A** легко реагує з гетарилацетонітрилами, не потребуючи використання високих температур (див. схему 3). Перетворення характеризується високим ступенем конверсії та хорошими виходами (82—88 %) піролідиніліденів **1g,j**.

Цей метод синтезу дає можливість розширити спектр замісників R ароматичного аміну, знімаючи обмеження щодо електронної будови замісника, притаманні методу А. Спектральні характеристики продукту реакції **1j** та фізичні константи збігаються з характеристиками сполук, отриманих раніше методом А [8]. У спектрах ЯМР ^1H цільового піролідиніліденацетонітрилу **1g**, що містить 4-бромофенільний замісник, у сильному полі спостерігається характеристична група сигналів двох метиленових груп при 3,88 та 3,96 м. ч., що свідчить про наявність піролідиніліденового фрагмента.

Слід зазначити, що способи синтезу з використанням імідоїлхлоридів як ациклічної, так і циклічної будови мають співрозмірні значення виходів цільових сполук **1g—l**. Проте метод С має деякі технологічні переваги. Зокрема, піролід-2-он **5a,d** є стабільною кристалічною сполукою, не схильною до гідролізу або елімінування. Натомість солі ациклічних імідоїлхлоридів виявляють високу реакційну здатність і потребують особливих умов зберігання.

Експериментальна частина. Контроль за перебігом реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Merck 60 F254, використовуючи як елюент систему розчинників CHCl_3 — MeOH , 95 : 5. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР вимірювали на спектрометрі Varian Mercury (робоча частота відповідно 400 та 100 МГц, внутрішній стандарт — тетраметилсилан (ТМС)). Температуру плавлення вимірювали на малогабаритному нагрівальному столі типу Boetius зі спостережним пристроєм РНМК 05 виробництва VEB Analytik.

Спектральні характеристики 2-гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідин-2-іліден)ацетонітрилів **1** наведено в роботі [8].

Загальний метод синтезу 2-гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідин-2-іліден)ацетонітрилів 1a—l.

Метод А. 2-Гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідин-2-іліден)ацетонітрили **1a—f**. До суспензії 1 ммоль 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилу **2a—e** в 7 мл диметилформаміду додають 5 ммоль аміну і перемішують, піддаючи кип'ятінню, протягом 6 год до зникнення вихідної сполуки (ТШХ контроль, елюент CH_2Cl_2 — CH_3OH , 95 : 5). Реакційну

суміш охолоджують, розбавляють 30 мл води. Осад, що випав, фільтрують, промивають холодним EtOH. Додаткову кількість продукту можна виділити шляхом упарювання маточного розчину в вакуумі. До сухого залишку додають 1—2 мл *i*-PrOH (EtOAc), розтирають і фільтрують осад, що утворився, промивають холодним EtOH.

Метод В (шлях 1). 2-Гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідін-2-іліден)ацетонітрили **1g,h,j,k,l**. До гарячого розчину гетарилацетонітрилу **6a,b** (1 ммоль) у толуені додають сіль *N*-заміщеного імідоїлхлориду **4a—e** (2 ммоль) і кип'ятять суміш протягом 2 год. Після цього суміш охолоджують і виливають у холодну воду, перемішуючи. Отриманий продукт фільтрують, промивають водою і перекристалізують з EtOH у присутності активованого вугілля.

Метод В (шлях 2). 2-Гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідін-2-іліден)ацетонітрили **1g—I**. До гарячого розчину 4-хлоро-*N*-арилбутанаміду **3a—e** (1 ммоль) в толуені додають PCl_5 (1,1 ммоль) і нагрівають суміш за температури кипіння. Додають гетарилацетонітрил **6a,b** (1 ммоль) до гарячої реакційної суміші (1 ммоль), далі перемішують протягом 4 год за температури кипіння. Після цього суміш охолоджують і виливають у холодну воду, перемішуючи. Отриманий осад фільтрують, промивають водою і перекристалізують з EtOH у присутності активованого вугілля.

Метод С. 2-Гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідін-2-іліден)ацетонітрили **1g,j**. До *N*-заміщеного піролід-2-ону **5a,d** (1 ммоль) у толуені додають по краплинах POCl_3 (0,22 мл, $d = 1,64$ г/мл, 1,1 ммоль) або частинами PCl_5 (1,1 ммоль). Реакційну суміш розігрівують. До гарячого розчину в одну порцію додають гетарилацетонітрил **6a** (1 ммоль), перемішують протягом 20 хв і нагрівають суміш за температури кипіння протягом 3—5 год.

Після цього суміш охолоджують і виливають на лід, активно перемішуючи. Отриманий продукт фільтрують, кілька разів промивають водою і перекристалізують з EtOH у присутності активованого вугілля.

(*E*)-2-(4-Метилтіазол-2-іл)-2-(1-фенілпіролідін-2-іліден)ацетонітрил (**1a**). Метод А: вихід 73 %, білий порошок (т. пл. 169 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч. (*J*, Гц): 2,02—2,11 (2H, м, 4- CH_2), 2,45 (3H, с, CH_3), 3,33—3,38 (2H, т, *J* = 6,0, 3- CH_2), 3,79—3,85 (2H, м, 5- CH_2), 7,30—7,37 (3H, м, 3,4,5-Н), 7,42—7,48 (2H, м, Н-2,6), 7,81 (1H, с, 4_{Het}-Н). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 11,5, 21,2, 37,2, 59,7, 96,1, 116,0, 121,5, 124,6, 129,0, 129,9, 133,5, 140,6, 154,7, 167,0.

(*Z*)-2-(1-(4-Етоксифеніл)піролідін-2-іліден)-2-(хінолін-2-іл)ацетонітрил (**1b**). Метод А: вихід 89 %, білий порошок (т. пл. 176 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч. (*J*, Гц): 1,41 (3H, т, *J* = 7,2, OCH_2CH_3), 2,21—2,24 (2H, т, *J* = 6,6, 4- CH_2), 3,68—3,70 (2H, т, *J* = 6,7, 3- CH_2), 3,94 (2H, т, *J* = 6,6, 5- CH_2), 4,05—4,07 (2H, кв, *J* = 7,2, OCH_2CH_3), 6,96—6,99 (2H, м, 3,5-Н), 7,22—7,38 (5H, м, 2,6,5_{Het},6_{Het},7_{Het}-Н), 7,69—7,71 (м, 2H, 3_{Het},8_{Het}-Н), 7,78—7,80 (1H, д, *J* = 4,9, 3_{Het}-Н). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 15,6, 21,2, 37,2, 59,6, 64,5, 96,3, 119,6, 121,8, 122,4, 123,9, 124,7, 126,4, 126,9, 129,7, 131,1, 140,2, 154,1, 154,6, 166,5.

(*E*)-2-(4-(3-Нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2-(1-фенілпіролідін-2-іліден)ацетонітрил (**1c**). Метод А: вихід 87 %, білий порошок (т. пл. 180 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч. (*J*, Гц): 2,22—2,25 (2H, м, 4- CH_2), 3,68—3,71 (2H, т, *J* = 6,2, 3- CH_2), 3,95—4,00 (2H, т, *J* = 6,2, 5- CH_2), 7,20—7,25 (4H, м, 6',3,4,5-Н), 7,39—7,47 (4H, м, 2',4',5',2,6-Н), 7,80—7,82 (д, 1H, 5_{Het}-Н). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 21,2, 37,3, 59,7, 96,2, 112,7, 114,8, 120,8, 121,2, 121,3, 122,2, 124,8, 128,4, 128,7, 130,0, 130,2, 133,7, 133,7, 145,4, 154,4, 160,8, 167,2.

(Е)-2-(4-Етоксифіназолін-2-іл)-2-(1-фенілпіролідін-2-іліден)ацетонітрил (**1d**). Метод А: вихід 90 %, білий порошок (т. пл. 198 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч. (J, Гц): 2,24—2,29 (2H, т, $J = 6,7$, 4- CH_2), 2,43—2,49 (3H, т, $J = 6,9$, OCH_2CH_3), 3,53—3,57 (2H, т, $J = 6,7$, 3- CH_2), 4,69—4,76 (2H, кв, $J = 6,9$, OCH_2CH_3), 4,03—4,08 (2H, т, $J = 6,7$, 5- CH_2), 7,32—7,37 (1H, т, $J = 3,8$, 4-H), 7,37—7,46 (4H, м, 3,5,6 $_{\text{Het}}$, 7 $_{\text{Het}}$ -H), 7,55—7,59 (2H, м, H-2,6), 7,76—7,78 (1H, д, $J = 3,8$, 8 $_{\text{Het}}$ -H), 7,90—7,92 (1H, д, $J = 3,8$, 5 $_{\text{Het}}$ -H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 14,3, 21,2, 37,2, 59,7, 61,2, 96,2, 117,6, 120,2, 121,3, 122,4, 128,3, 131,5, 134,1, 137,1, 138,9, 139,6, 150,7, 161,9, 168,0, 168,7.

(Е)-2-(Бенз[d]тіазол-2-іл)-2-(1-(4-гідроксифеніл)піролідін-2-іліден)ацетонітрил (**1e**). Метод А: вихід 85 %, білий порошок (т. пл. 180 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч. (J, Гц): 2,21 (м, $J = 7,7$, 2H, 4- CH_2), 3,67 (т, $J = 7,7$, 2H, 3- CH_2), 3,92 (т, $J = 7,8$, 2H, 5- CH_2), 6,80 (д, $J = 7,9$, 2H, 3,5-H), 7,15—7,20 (м, 3H, 2,6,5 $_{\text{Het}}$ -H), 7,36 (т, $J = 7,8$, 1H, 6 $_{\text{Het}}$ -H), 7,67 (д, $J = 7,9$, 1H, 7 $_{\text{Het}}$ -H), 7,77 (д, $J = 7,9$, 1H, 4 $_{\text{Het}}$ -H), 9,58 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 22,2, 38,4, 60,1, 97,1, 118,7, 121,6, 121,8, 122,5, 124,0, 126,9, 127,8, 129,3, 130,1, 134,7, 141,1, 154,8, 167,3.

(Е)-2-(Бенз[d]тіазол-2-іл)-2-(1-(м-толіл)піролідін-2-іліден)ацетонітрил (**1f**). Метод А: вихід 70 %, білий порошок (т. пл. 168 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч. (J, Гц): 2,20—2,24 (2H, м, 4- CH_2), 2,40 (3H, с, CH_3), 3,69 (2H, т, $J = 6,7$, 3- CH_2), 3,95 (2H, т, $J = 6,7$, 5- CH_2), 7,12 (1H, д, $J = 7,3$, 4-H), 7,20—7,34 (5H, м, 2,5,6,5 $_{\text{Het}}$, 6 $_{\text{Het}}$ -H), 7,68—7,70 (1H, д, $J = 4,7$, 7 $_{\text{Het}}$ -H), 7,76—7,78 (1H, д, $J = 4,7$, 4 $_{\text{Het}}$ -H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 21,0, 21,2, 37,2, 59,67, 96,15, 120,3, 121,9, 123,5, 124,2, 126,2, 127,1, 127,4, 129,1, 130,0, 133,0, 133,2, 140,7, 154,7, 167,0.

(Е)-2-(Бенз[d]тіазол-2-іл)-2-(1-(4-бромфеніл)піролідін-2-іліден)ацетонітрил (**1g**). Метод В: вихід 77 %, білий порошок. Метод С: вихід 82 %, білий порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч. (J, Гц): 2,05 (м, 2H, 4- CH_2), 3,88 (т, $J = 7,9$, 2H, 3- CH_2), 3,96 (т, $J = 7,8$, 2H, 5- CH_2), 6,90 (д, $J = 8,0$, 2H, 3,5-H), 7,26—7,59 (м, 4H, 2,6,5 $_{\text{Het}}$, 6 $_{\text{Het}}$ -H), 7,70 (д, $J = 8,0$, 1H, 7 $_{\text{Het}}$ -H), 7,90 (д, $J = 8,0$, 1H, 4 $_{\text{Het}}$ -H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 22,0, 30,8, 53,2, 87,3, 119,0, 120,3, 120,8, 123,3, 126,7, 128,0, 129,4, 129,8, 130,1, 133,4, 144,7, 153,2, 168,1.

(Е)-2-(Бенз[d]тіазол-2-іл)-2-(1-(піридин-3-іл)піролідін-2-іліден)ацетонітрил (**1h**). Метод В: вихід 86 %, білий порошок (т. пл. 146 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч. (J, Гц): 2,09 (м, 2H, 4- CH_2), 3,84 (т, $J = 7,7$, 2H, 3- CH_2), 3,97 (м, 2H, 5- CH_2), 7,29—7,45 (м, 3H, 3,5,5 $_{\text{Het}}$ -H), 7,68 (т, $J = 7,9$, 1H, 6 $_{\text{Het}}$ -H), 7,78—7,89 (м, 3H, 2,6,7 $_{\text{Het}}$ -H), 8,54 (д, $J = 8,1$, 1H, 4 $_{\text{Het}}$ -H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 22,1, 30,8, 53,3, 79,9, 119,2, 120,3, 122,5, 125,3, 126,1, 126,4, 126,9, 127,9, 129,5, 133,6, 140,4, 144,2, 154,3, 165,9.

(Е)-2-(1-Фенілпіролідін-2-іліден)-2-(1-метил-1H-бенз[d]імідазол-2-іл)ацетонітрил (**1i**). Метод В: вихід 74 %, білий порошок (т. пл. 169 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч. (J, Гц): 2,23 (м, $J = 7,7$, 2H, 4- CH_2), 3,84 (т, $J = 7,7$, 2H, 3- CH_2), 3,98 (т, $J = 7,8$, 2H, 5- CH_2), 4,03 (с, 3H, NMe), 7,05—7,13 (м, 3H, 3,4,5-H), 7,38 (д, $J = 7,8$, 2H, 2,6-H), 7,69 (дд, $J = 7,9$, 1H, 6 $_{\text{Het}}$), 7,71 (дд, $J = 7,9$, 1H, 7 $_{\text{Het}}$), 7,83 (м, 2H, 5 $_{\text{Het}}$, 8 $_{\text{Het}}$ -H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 28,6, 37,8, 44,0, 61,2, 89,8, 111,3, 115,3, 116,4, 117,3, 124,8, 126,5, 127,4, 133,1, 142,2, 145,6, 155,4, 157,2, 162,7.

(Е)-2-(Бенз[d]тіазол-2-іл)-2-(1-фенілпіролідін-2-іліден)ацетонітрил (**1j**). Метод В: вихід 86 %, білий порошок. Метод С: вихід 88 %, білий порошок [8].

(*E*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-2-(1-(*p*-толil)піролідin-2-іліден)ацетонітрил (**1k**). Метод В: вихід 93 %, білий порошок [8].

(*E*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-2-(1-(4-метоксифеніл)піролідin-2-іліден)ацетонітрил (**1l**). Метод В: вихід 91 %, білий порошок [8].

Методика одержання 2-(4-етоксиназолін-2-іл)-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрилу 2d. До гарячого розчину 2-(4-оксо-3,4-дигідроназолін-2-іл)-2-(тетрагідрофуран-2-іліден)ацетонітрилу (6 ммоль) та калію карбонату (18 ммоль) у мінімальній кількості диметилформаміду додають етилхлорид (7,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 60—70 °С і залишають перемішуватися протягом 2 год. Після цього суміш охолоджують, фільтрують. Додаткову кількість продукту можна виділити шляхом упарювання маточного розчину в вакуумі. Сухий залишок промивають водою та холодним EtOH.

Методика одержання і спектральні характеристики гідрохлоридів 4-хлоро-*N*-арилбутанамідоїлхлоридів 4a—e. До суспензії 4-хлоро-*N*-арил(гетарил)бутанаміду **3a—e** (3,0 ммоль) у безводному толуені (10 мл) прикапують розчин пентахлориду фосфору (3,2 ммоль) у безводному толуені (5 мл) за температури 10—15 °С протягом 20 хв. Реакційну суміш доводять спочатку до кімнатної температури, а потім кип'ятять протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують, промивають толуеном і сушать за зниженого тиску від розчинника на ротаторному випарювачі.

Гідрохлорид 4-хлоро-*N*-фенілбутанамідоїлхлориду (4a). Вихід 76 %, коричневі маслянисті кристали (т. пл. 64 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (*J*, Гц): 2,22 (м, 2H, 3- CH_2), 2,58 (м, 2H, 2- CH_2), 3,68 (т, *J* = 6,3, 2H, 4- CH_2), 7,12 (т, *J* = 7,2, 1H, 4-H), 7,34 (м, 2H, 2,6-H), 7,52 (д, *J* = 7,2, 2H, 3,5-H).

Гідрохлорид 4-хлоро-*N*-(*p*-толil)бутанамідоїлхлориду (4b). Вихід 82 %, коричневі маслянисті кристали (т. пл. 69 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (*J*, Гц): 2,21—2,25 (м, 5H, 3- CH_2 , CH_3), 2,55 (т, *J* = 6,1, 2- CH_2), 3,73 (т, *J* = 6,1, 2H, 4- CH_2), 7,28 (д, *J* = 7,2, 2H, 2,6-H), 7,58 (д, *J* = 7,2, 2H, 3,5-H).

Гідрохлорид 4-хлоро-*N*-(4-метоксифеніл)бутанамідоїлхлориду (4c). Вихід 88 %, коричневі маслянисті кристали (т. пл. 73 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (*J*, Гц): 2,28 (м, 2H, 3- CH_2), 2,60 (т, *J* = 6,3, 2- CH_2), 3,40 (с, 3H, OCH_3), 3,73 (т, *J* = 6,3, 2H, 4- CH_2), 7,36 (д, *J* = 7,5, 2H, 2,6-H), 7,62 (д, *J* = 7,5, 2H, 3,5-H), 14,85 (уш. с, 1H, HCl).

Гідрохлорид *N*-(4-бромофеніл)-4-хлоробутанамідоїлхлориду (4d). Вихід 69 %, коричневі маслянисті кристали (т. пл. 77 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (*J*, Гц): 2,29 (м, 2H, 3- CH_2), 2,62 (т, *J* = 6,5, 2- CH_2), 3,74 (т, *J* = 6,5, 2H, 4- CH_2), 7,38 (д, *J* = 7,5, 2H, 2,6-H), 7,65 (д, *J* = 7,5, 2H, 3,5-H).

Гідрохлорид 4-хлоро-*N*-(піридин-3-іл)бутанамідоїлхлориду (4e). Вихід 57 %, коричневі маслянисті кристали (т. пл. 63 °С). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (*J*, Гц): 2,24 (м, 2H, 3- CH_2), 2,59 (м, 2H, 2- CH_2), 3,67 (т, *J* = 6,3, 2H, 4- CH_2), 7,15—7,21 (м, 2H, 5,6-H), 7,29 (д, *J* = 7,5, 1H, 4-H), 7,48 (д, *J* = 7,5, 1H, 2-H).

Методику одержання і спектральні характеристики 4-хлоро-*N*-арилбутанамідів **3** описано в [11], піролідонів **5** — у [12].

Висновки. Розроблено методи синтезу 2-гетарил-2-(1-арил(гетарил)піролідin-2-іліден)ацетонітрилів **1g—l**, що ґрунтуються на конденсації гетарилацетонітрилів **6a,b** з ациклічними та циклічними імідоїлхлоридами. Також розширено ряд 2-гетарильних замісників у реакції рециклізації 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітри-

лів **2a—e**. Показано, що варіювання структури гетарилацетонітрильного компонента та *N*-замісників піроліденового циклу (зокрема, електронозбагачених та гетероароматичних) дає можливість отримати перспективні молекули для проведення біологічного скринінгу.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Bhat A.A., Singh I., Tandon N., Tandon R. Structure activity relationship (SAR) and anticancer activity of pyrrolidine derivatives: Recent developments and future prospects (A review). *Eur. J. Med. Chem.* 2023. **246**. 114954. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114954>
2. Finiuk N., Kryshchysyn-Dylevych A., Holota S., Klyuchivska O., Kozytskiy A., Karpenko O., Manko N., Ivasechko I., Stoika R., Lesyk R. Novel hybrid pyrrolidinedione-thiazolidinones as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2022. **238**. 114422. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114422>
3. Hassan A.H.E., Park H.R., Yoon Y.M., Kim H.I., Yoo S.Y., Lee K.W., Lee Y.S. Antiproliferative 3-deoxysphingomyelin analogs: Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of pyrrolidine-based 3-deoxysphingomyelin analogs as anticancer agents. *Bioorg. Chem.* 2019. **84**. P. 444—455. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.040>
4. Fatahala S.S., Hasabelnaby S., Goudah A., Mahmoud G.I., Abd-El Hameed R.H. Pyrrole and fused pyrrole compounds with bioactivity against inflammatory mediators. *Molecules*. 2017. **22**, № 3. 461. <https://doi.org/10.3390/molecules22030461>
5. Yao C.-P., Zou Z.-X., Zhang Y., Li J., Cheng F., Xu P.-S., Zhou G., Li X.-M., Xu K.-P., Tan G.-S. New adenine analogues and a pyrrole alkaloid from *Selaginella delicatula*. *Nat. Prod. Res.* 2019. **33**, № 14. P. 1985—1991. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1482892>
6. Liu P., Yang Y., Ju Y., Tang Y., Sang Z., Chen L., Yang T., An Q., Zhang T., Luo Y. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrrole derivatives as potential ClpP1P2 inhibitor against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg. Chem.* 2018. **80**. P. 422—432. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.004>
7. Aboul-Enein M.N., El-Azzouny A.A.E.-S., Saleh O., Maklad Y.A., Aboutabl M.E., El-Din M.M.G. Synthesis, bio-evaluation and molecular modeling studies of (2*S*)-1-[(1-substituted cyclohexyl)methyl]amino]acetyl] pyrrolidine-2-carbonitriles for their DPP-4 inhibiting activity. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2016. **39**, № 2. P. 230—240.
8. Шемеген Р., Хилія О., Воловенко Ю. Реакції 2-гетарил-2-(дигідрофуран-2(3*H*)-іліден)ацетонітрилів з ароматичними амінами. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія*. 2020. № 1 (57). С. 42—46. [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1\(57\).12](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1(57).12)
9. Eilingsfeld H., Seefelder M., Weidinger H. Amidchloride und carbamidchloride. *Angew. Chem.* 1960. **72**, № 22. P. 836—845. <https://doi.org/10.1002/ange.19600722>
10. Zhaowen L., Li Z., Chunfen X., Yong Y., Fanbo Z., Kaixun H. Anticancer activities of some arylcarbamoylalkyl triphenylphosphonium chlorides. *Med. Chem. Res.* 2007. **16**, № 7—9. P. 380—391. <https://doi.org/10.1007/s00044-007-9050-7>
11. El-Ahmad Y., Maillet P., Laurent E., Talab A., Tran G., Ollivier R. Synthesis of 1-[ω-[(arylamino)carbonyl]-alkyl]-4-(benzocycloalkyl)piperazines. *HETEROCYCLES*. 1997. **45**, № 4. P. 723—734. <https://doi.org/10.3987/com-97-7736>
12. Lebedev A.T., Mazur D.M., Kudelin A.I., Fedotov A.N., Gloriov I.P., Ustynyuk Yu.A., Artaev V.B. Cyclization of *N*-arylcyclopropanecarboxamides into *N*-arylpiperidin-2-ones under electron ionization and in the condensed phase. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2016. **30**, № 22. P. 2416—2422. <https://doi.org/10.1002/rcm.7717>

Надійшла до редакції 01.08.2025

REFERENCES

1. Bhat, A. A., Singh, I., Tandon, N. & Tandon, R. (2023). Structure activity relationship (SAR) and anticancer activity of pyrrolidine derivatives: Recent developments and future prospects (A review). *Eur. J. Med. Chem.* 246, 114954. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114954>
2. Finiuk, N., Kryshchysyn-Dylevych, A., Holota, S., Klyuchivska, O., Kozytskiy, A., Karpenko, O., Manko, N., Ivasechko, I., Stoika, R. & Lesyk, R. (2022). Novel hybrid pyrrolidinedione-thiazolidinones as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, 238, 114422. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114422>
3. Hassan, A. H. E., Park, H. R., Yoon, Y. M., Kim, H. I., Yoo, S. Y., Lee, K. W. & Lee, Y. S. (2019). Antiproliferative 3-deoxysphingomyelin analogs: Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of pyrrolidine-based 3-deoxysphingomyelin analogs as anticancer agents. *Bioorg. Chem.*, 84, pp. 444-455. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.040>
4. Fatahala, S. S., Hasabelnaby, S., Goudah, A., Mahmoud, G. I. & Abd-El Hameed, R. H. (2017). Pyrrole and fused pyrrole compounds with bioactivity against inflammatory mediators. *Molecules*, 22, No. 3, 461. <https://doi.org/10.3390/molecules22030461>
5. Yao, C.-P., Zou, Z.-X., Zhang, Y., Li, J., Cheng, F., Xu, P.-S., Zhou, G., Li, X.-M., Xu, K.-P. & Tan, G.-S. (2019). New adenine analogues and a pyrrole alkaloid from *Selaginella delicatula*. *Nat. Prod. Res.*, 33, No. 14, pp. 1985-1991. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1482892>
6. Liu, P., Yang, Y., Ju, Y., Tang, Y., Sang, Z., Chen, L., Yang, T., An, Q., Zhang, T. & Luo, Y. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrrole derivatives as potential ClpP1P2 inhibitor against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg. Chem.*, 80, pp. 422-432. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.004>
7. Aboul-Enein, M. N., El-Azzouny, A. A. E.-S., Saleh, O., Maklad, Y. A., Aboutabl, M. E. & El-Din, M. M. G. (2016). Synthesis, bio-evaluation and molecular modeling studies of (2S)-1-[(1-substituted cyclohexyl)methyl]amino)acetyl]pyrrolidine-2-carbonitriles for their DPP-4 inhibiting activity. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 39, No. 2, pp. 230-240.
8. Shemehen, R., Khilya, O. & Volovenko, Yu. (2020). Reaction of 2-hetaryl-2-(dihydrofuran-2(3H)-iliden) acetonitriles with aromatic amines. *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Chemistry*, No. 1 (57), pp. 42-46 (in Ukrainian). [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1\(57\).12](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1(57).12)
9. Eilingsfeld, H., Seefelder, M. & Weidinger, H. (1960). Amidchloride und carbamidchloride. *Angew. Chem.*, 72, No. 22, pp. 836-845. <https://doi.org/10.1002/ange.19600722>
10. Zhaowen, L., Li, Z., Chunfen, X., Yong, Y., Fanbo, Z. & Kaixun, H. (2007). Anticancer activities of some arylcarbamoylalkyltriphenylphosphonium chlorides. *Med. Chem. Res.*, 16, No. 7-9, pp. 380-391. <https://doi.org/10.1007/s00044-007-9050-7>
11. El-Ahmad, Y., Maillet, P., Laurent, E., Talab, A., Tran, G. & Ollivier, R. (1997). Synthesis of 1-[ω-[(arylamino)carbonyl]-alkyl]-4-(benzocycloalkyl)piperazines. *HETEROCYCLES*, 45, No. 4, pp. 723-734. <https://doi.org/10.3987/com-97-7736>
12. Lebedev, A. T., Mazur, D. M., Kudelin, A. I., Fedotov, A. N., Gloriov, I. P., Ustynyuk, Yu. A. & Artaev, V. B. (2016). Cyclization of *N*-arylcyclopropanecarboxamides into *N*-arylpyrrolidin-2-ones under electron ionization and in the condensed phase. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 30, No. 22, pp. 2416-2422. <https://doi.org/10.1002/rcm.7717>

Received 01.08.2025

R. V. Shemehehen¹, <https://orcid.org/0000-0002-8421-377X>

O. V. Khilya², <https://orcid.org/0000-0002-1155-0740>

¹ “Farmak”, Kyiv, Ukraine

² Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

E-mail: o_v_khilya@knu.ua

METHODS FOR SYNTHESIZING FUNCTIONALIZED CYCLIC ENAMINITRILES

A number of effective approaches to the synthesis of 2-hetaryl-2-(1-aryl(hetaryl)pyrrolidin-2-ylidene)acetonitriles have been developed. The methods are based on various ways of constructing the pyrrolidinylidene ring. These include the recycling of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanilidene)acetonitriles upon interaction with aromatic amines, as well as the condensation of alicyclic and cyclic imidoyl chlorides with hetarylacetonitriles. The approaches studied allow for variation in both the structure of the hetarylacetonitrile fragment and the structure of the *N*-substituents of the pyrrolidin ring, including electron-rich and heteroaromatic ones. The structure of the obtained compounds has been established and confirmed by NMR spectroscopy. Pyrrolidine-containing compounds have a wide spectrum of pharmacological activity, therefore the obtained products can be considered promising compounds for biological screening.

Keywords: *pyrrolidinylidene, hetarylacetonitriles, heterocycles, imidoyl chlorides, heterocyclization recyclization, cyclization.*