

М. Ворона, Г. Вейнберг\*, С. Викайнис, Е. Кузнецов, А. Лебедев,  
Ю. Пономарев, А. Чернобровый, Л. Звейнице, М. Дамброва

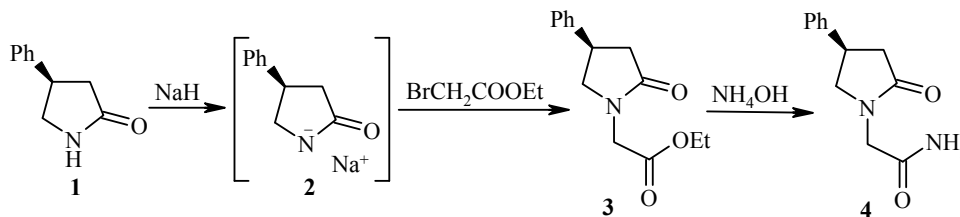
НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА  
2-[(4*R*)-2-ОКСО-4-ФЕНИЛПИРРОЛИДИН-1-ИЛ]АЦЕТАМИДА  
(*R*)-ФЕНОТРОПИЛА

Разработаны два новых метода получения 2-[(4*R*)-2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]-ацетамида (*R*-Фенотропила). Согласно первому *n*-бутиловый эфир (3*R*)-4-амино-3-фенилмасляной кислоты алкилируют галогенацетамидом в ДМФА в присутствии моногидрата фосфата калия с последующей циклизацией промежуточного эфира 4-карбамоилметиламино-3-фенилмасляной кислоты кипячением в толуоле в присутствии моногидрата фосфата калия и бромида тетрабутиламмония. Второй метод при сходных условиях реакции отличается использованием хлорацетонитрила вместо галогенацетамида. Оба метода позволяют получать (*R*)-Фенотропил с выходами 40–60% в расчёте на *n*-бутиловый эфир (3*R*)-4-амино-3-фенилмасляной кислоты.

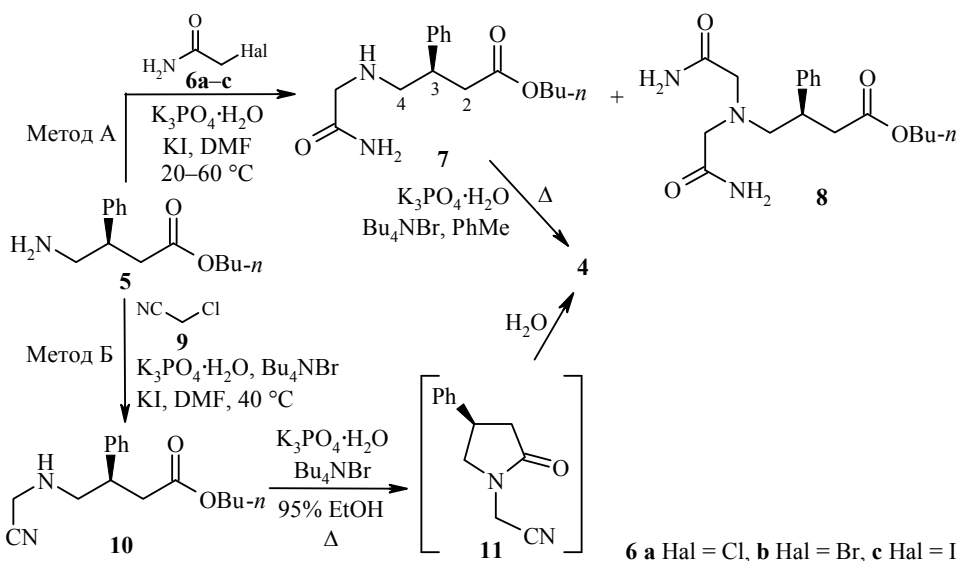
**Ключевые слова:** *n*-бутиловый эфир (3*R*)-4-карбамоилметиламино-3-фенилмасляной кислоты, *n*-бутиловый эфир (3*R*)-3-фенил-4-цианометиламино-3-фенилмасляной кислоты, 2-[(4*R*)-2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетамид, алкилирование, циклизация.

Фенотропил (2-[(4*R*)-2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетамид) является представителем группы рацетамов – ноотропных препаратов, содержащих 2-пирролидиноновый цикл [1]. Наличие в молекуле Фенотропила хирального центра в положении 4 предполагает возможность его медицинского применения как в виде рацемической смеси, так и в индивидуальной энантиомерной форме. До 2006 г. в литературе отсутствовали данные о методах синтеза и об активности (*R*)- и (*S*)-энантиомеров Фенотропила. Разработанный нами метод получения стереоизомеров и сравнительное изучение их фармакологических свойств позволило выявить существенное преимущество (*R*)-Фенотропила по сравнению с его (*S*)-антиподом по интенсивности антидепрессивного эффекта. Установлено также, что одинаковое воздействие на мышечный тонус и координацию движений мышей обеспечивается меньшей дозой (*R*)-Фенотропила по сравнению с его (*S*)-изомером [2].

Предложенный нами ранее способ синтеза (*R*)-Фенотропила **4** [2] основывался на известных методах его получения [3, 4]. (4*R*)-4-Фенил-2-пирролидон (**1**) действием гидрида натрия превращали в натриевое производное **2**, которое затем без выделения алкилировали этиловым эфиром бромуксусной кислоты. Полученный эфир **3** подвергали аммонолизу водным аммиаком, получая целевой продукт **4**.



Учитывая способность *N*-алкилированных эфиров 4-аминомасляной кислоты циклизоваться в *N*-алкилпирролидин-2-оны [5], мы изучили возможность синтеза *n*-бутилового эфира (3*R*)-4-карбамоилметиламино-3-фенилмасляной кислоты (7) и его циклизацию в целевой продукт 4 (метод А).



(*R*)-Энантиомер *n*-бутилового эфира 4-амино-3-фенилмасляной кислоты (5) может быть получен по разработанному нами биокаталитическому методу разделения рацемического эфира 5 с использованием  $\alpha$ -химотрипсина [6]. Исходное вещество для синтеза эфира 5 – 4-амино-3-фенилмасляная кислота – также известно как транквилизирующее средство Фенибут.

Апробация предлагаемого метода показала, что определяющую роль в процессе *N*-алкилирования эфира 5 играет основание. При применении гидроксида натрия, гидроксида калия, триэтиламина, морфолина или *N*-метилморфолина преобладала циклизация соединения 5 в (4*R*)-4-фенил-2-пирролидон (1), сопровождаемая отщеплением *n*-бутанола. Однако при использовании моногидрата фосфата калия в среде полярного растворителя (ДМФА) при комнатной температуре или нагревании при 60 °С наблюдалось преимущественное образование *N*-алкилированного продукта 7. Выход повышался при использовании хлорацетамида (6a) и каталитического количества иодида калия. Избыток бром- (6b) или иодацетамида (6c) способствовал образованию *N,N*-бис-алкилированного продукта 8. Циклизация *n*-бутилового эфира (3*R*)-4-карбамоилметиламино-3-фенилмасляной кислоты (7) в целевой 2-[(4*R*)-2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетамид (4) в толуоле при кипячении в присутствии смеси моногидрата фосфата калия и бромид тетрабутиламмония протекала практически количественно (по данным ТСХ).

Оптимизация метода А включала удаление неорганических солей из реакционной смеси фильтрованием, замену ДМФА на толуол, добавление к полученному раствору моногидрата фосфата калия и бромид тетрабутиламмония и кипячение смеси в течение 2 ч. Это позволило исключить стадию выделения и очистки моноалкилированного промежуточного продукта 7. Очистка полученного (*R*)-Фенотропила от пирролидона 1, *N,N*-бис-алкилированного продукта 8 и других примесей проводилась колоночной хроматографией или перекристаллизацией из воды, при этом выход конечного продукта составил соответственно 63 и 48% в пересчёте на исходный эфир 5.

Метод Б основан на взаимодействии *n*-бутилового эфира 4-амино-3-фенилмасляной кислоты (**5**) с хлорацетонитрилом (**9**). Условия этой реакции не отличались от упомянутых выше для реакции с ацетамидами **6a–c**. Кратковременное нагревание полученного таким образом *n*-бутилового эфира (3*R*)-3-фенил-4-цианометиламиномасляной кислоты (**10**) в 95% этаноле в присутствии основания, сопровождаемое циклизацией и гидролизом цианогруппы, приводило к образованию (*R*)-Фенотропила (**4**) с выходом 44% в пересчёте на исходный эфир **5**.

Разработанные способы получения (*R*)-Фенибута, не уступающие по эффективности приведённым в литературе [2, 3] и базирующиеся на использовании гидрохлорида *n*-бутилового эфира (3*R*)-4-амино-3-фенилмасляной кислоты, расширяют сырьевую и методологическую базу для синтеза не только этого продукта, но и сходных по строению рацетамов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на приборе Varian Mercury-400 (400 МГц) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel с проявлением в УФ свете. Хиральная ВЭЖХ выполнена на приборе Waters Alliance, на колонке Chiralpac IC (4.6 × 250 мм) фирмы Daicel, заполненной трис(3,5-дихлорфенилкарбаматом) целлюлозы, иммобилизованным на силикагеле (5 мкм); элюент 35% этанол + 65% гексан + 0.1% этаноламин, скорость потока 1 мл/мин, спектрофотометрический детектор (λ 210 нм). Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Merck Kieselgel (0.06–0.20 мм), элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH, 10:1 (соединение **4**) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–EtOH, 15:1 (остальные соединения). В экспериментах использовались реагенты и материалы фирмы Acros.

***n*-Бутиловый эфир (3*R*)-4-карбамоилметиламино-3-фенилмасляной кислоты (7)**. К раствору 0.272 г (1 ммоль) гидрохлорида *n*-бутилового эфира (3*R*)-4-амино-3-фенилмасляной кислоты (**5**) и 0.137 г (1 ммоль) бромацетамида (**6b**) в 20 мл ДМФА добавляют 0.691 г (3 ммоль) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O и 2 г молекулярных сит 4Å. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Соединение **7** выделяют колоночной хроматографией, выход 0.155 г (53%). Маслообразный продукт, R<sub>f</sub> 0.52. При использовании вместо бромацетамида (**6b**) смеси 0.094 г (1 ммоль) хлорацетамида (**6a**) и 0.008 г (0.05 ммоль) KI выход эфира **7** составил 0.193 г (66%). При использовании вместо бромацетамида (**6b**) 0.185 г (1 ммоль) иодацетамида (**6c**) выход эфира **7** составил 0.181 г (62%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.88 (3H, т, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.17–1.39 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.43–1.63 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.63 (1H, д, *J* = 3.8) и 2.67 (1H, д, *J* = 3.8, 2-CH<sub>2</sub>); 2.84 (2H, д, *J* = 7.5, 4-CH<sub>2</sub>); 3.20 (2H, д, *J* = 4.2, СОСН<sub>2</sub>НН); 3.22–3.37 (1H, м, 3-СН); 4.01 (2H, т, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.54 (1H, уш. с) и 6.23 (1H, уш. с, CONH<sub>2</sub>); 6.89 (1H, уш. с, NH); 7.13–7.41 (5H, м, Н Ph). Найдено, %: С 65.86; Н 8.37; N 9.67. С<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 65.73; Н 8.27; N 9.58.

***n*-Бутиловый эфир (3*R*)-4,4-бис(карбамоилметил)амино-3-фенилмасляной кислоты (8)**. К раствору 1.00 г (3.42 ммоль) гидрохлорида *n*-бутилового эфира (3*R*)-4-амино-3-фенилмасляной кислоты (**5**) и 2.04 г (11.00 ммоль) иодацетамида (**6c**) в 50 мл ДМФА добавляют 2.36 г (10.26 ммоль) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 3 г молекулярных сит 4Å и 0.011 г (0.036 ммоль) Вu<sub>4</sub>NBr. Суспензию перемешивают при 40 °С в течение 48 ч, фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Соединение **8** выделяют колоночной хроматографией. Выход 0.55 г (46%). При использовании вместо иодацетамида (**6c**) 1.52 г (11 ммоль) бромацетамида (**6b**) выход соединения **8** составил 0.51 г (43%). Аморфное вещество, R<sub>f</sub> 0.20. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.16–1.37 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.42–1.59 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.61–2.92 (4H, м,

2,4-CH<sub>2</sub>); 3.19 (4H, с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.24–3.42 (1H, м, 3-CH); 4.01 (2H, т, *J* = 6.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.77 (2H, уш. с, CONH<sub>2</sub>); 6.24 (1H, уш. с) и 6.89 (1H, уш. с, CONH<sub>2</sub>); 7.16–7.39 (5H, м, H Ph). Найдено, %: С 61.98; Н 7.84; N 12.13. С<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 61.87; Н 7.79; N 12.03.

***n*-Бутиловый эфир (3*R*)-3-фенил-4-цианометиламиномасляной кислоты (10).**

К раствору 2.0 г (7.36 ммоль) гидрохлорида *n*-бутилового эфира (3*R*)-4-амино-3-фенилмасляной кислоты (5) и 0.7 мл (11.04 ммоль) хлорацетонитрила в 60 мл ДМФА добавляют 3.4 г (14.72 ммоль) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 0.123 г (0.74 ммоль) KI, 3 г молекулярных сит 4Å и 0.024 г (0.074 ммоль) Bu<sub>4</sub>NBr. Суспензию перемешивают при 40 °С в течение 48 ч, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Соединение 10 выделяют колоночной хроматографией. Выход 0.95 г (47%). Маслообразный продукт, *R*<sub>f</sub> 0.64. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.38–1.66 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.42–1.60 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.99 (1H, уш. с, NH); 2.53–3.11 (4H, м, 2,4-CH<sub>2</sub>); 3.26–3.43 (1H, м, 3-CH); 3.55 (2H, д, *J* = 1.4, CH<sub>2</sub>NH); 4.00 (2H, т, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.15–7.46 (5H, м, H Ph). Найдено, %: С 70.16; Н 8.21; N 10.33. С<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.04; Н 8.08; N 10.21.

**2-[(4*R*)-2-Оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетамид (4).** А. К раствору 7.50 г (27.6 ммоль) гидрохлорида *n*-бутилового эфира (3*R*)-4-амино-3-фенилмасляной кислоты (5) и 5.61 г (30.3 ммоль) иодацетамида (6с) в 150 мл ДМФА добавляют 19.07 г (82.8 ммоль) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O и 10 г молекулярных сит 4Å. Полученную суспензию перемешивают в течение 14 ч при 60 °С, фильтруют и упаривают досуха. Остаток раствора в 150 мл толуола, к раствору добавляют 2 г (8.68 ммоль) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O и 0.05 г (0.15 ммоль) Bu<sub>4</sub>NBr. Суспензию кипятят в течение 2 ч, охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают досуха. Конечный продукт 4 очищают от примесей колоночной хроматографией. Выход 3.55 г (63%). В другом варианте синтеза при использовании таких же количеств исходных веществ конечный продукт был очищен перекристаллизацией из 35 мл воды. Выход 2.70 г (48%).

Б. К раствору 0.549 г (2.00 ммоль) эфира 10 в 40 мл 95% EtOH добавляют 0.550 г (2.40 ммоль) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O и 0.050 г (0.15 ммоль) Bu<sub>4</sub>NBr, суспензию кипятят 2 ч, охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают досуха. Целевой продукт 4 выделяют колоночной хроматографией. Выход 0.192 г (44%). Т. пл. 110–112 °С (т. пл. 110 °С [2]; для рацемического продукта т. пл. 129–130 °С [3]). *R*<sub>f</sub> 0.40. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +8.5° (*c* 3.0, MeOH), оптическая чистота 97%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H полученного соединения 4 совпадает с приведённым в литературе [2].

*Исследование выполнено в рамках реализации проекта Европейского регионального фонда развития ERAF 2DP/2.1.1.1.0/10/APIA/VIAA/059.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. G. Malykh, M. R. Sadaie, *Drugs*, **70**, 287 (2010).
2. G. Veinberg, M. Vorona, M. Dambrova, L. Karina, L. Zvejniece, A. Chernobrovijs, I. Kalvinsh, LV Pat. Appl. 13630; *Chem. Abstr.*, **147**, 365386 (2006).
3. О. М. Глозман, И. С. Морозов, Л. А. Жмуренко, В. А. Загоревский, *Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 11, 43 (1980).
4. А. Г. Шипов, Е. П. Крамарова, В. В. Негребецкий, С. А. Погожих, В. И. Ахапкина, Ю. А. Бауков, *Вестн. РГМУ*, **48**, 58 (2006).
5. J. Gobert, C. Giurgea, J.-P. Geerts, G. Bodson, EP Pat. Appl. 165919; *Chem. Abstr.*, **105**, 97305 (1986).
6. G. Veinberg, M. Vorona, A. Lebedevs, A. Chernobrovijs, I. Kalvinsh, LV Pat. Appl. 13635; *Chem. Abstr.*, **147**, 385825 (2006).

*Латвийский институт органического синтеза,  
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия  
e-mail: veinberg@osi.lv*

*Поступило 10.05.2011*