

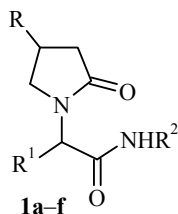
М. Ворона¹, Н. Орлова¹, Е. Кузнецов¹, С. Викайнис¹,
Э. Лиепиньш¹, С. Беляков¹, А. Мишнев¹, Г. Вейнберг^{1*}

МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 4-АРИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ И ИХ 5-БРОМПРОИЗВОДНЫХ

Разработан эффективный метод превращения 1-ацетил-4-фенил-2-пирролидона в 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-он реакцией бромирования–дегидробромирования *N*-бромсукцинимидом, катализируемой динитрилом азобисизомасляной кислоты или УФ облучением. Метод распространяется и на структурные аналоги 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-она. Избыток *N*-бромсукцинимида в условиях данной реакции приводит к бромированию 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-она и его структурных аналогов по положению 5.

Ключевые слова: 1-ацетил-5-бром-4-фенил-3-пирролин-2-он, 1-ацетил-4-фенил-2-пирролидон, 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-он, фенибут, аллильное бромирование, дегидробромирование, радикальное бромирование.

Структурная модификация заместителей в 2-пирролидоне относится к перспективному разделу медицинской химии благодаря наличию этого гетероцикла в качестве фармакофора в составе так называемых "рацетамов" – группы биологически активных веществ, включающих психотропные препараты **1a–f** [1, 2].

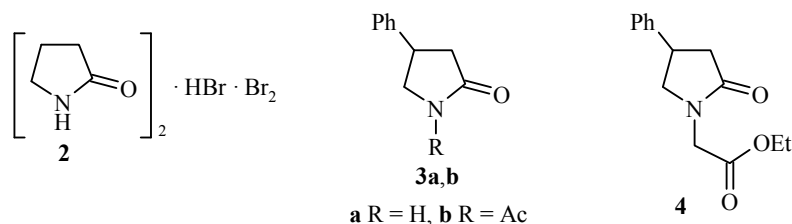


- a** (Пирацетам) $R = R^1 = R^2 = H$;
b (Прамирацетам) $R = R^1 = H$, $R^2 = (CH_2)_2N(i-Pr)_2$;
c (Этирацетам) $R = R^2 = H$, $R^1 = Et$;
d (Нефирацетам) $R = R^2 = H$, $R^1 = 2,6-Me_2C_6H_3$;
e (Оксирацетам) $R = OH$, $R^1 = R^2 = H$;
f (Фенотропил) $R = Ph$, $R^1 = R^2 = H$

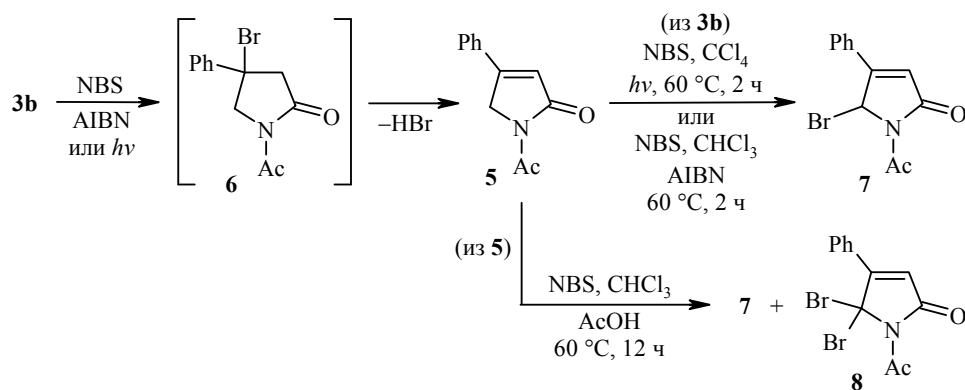
В продолжение исследований связанных с получением стереоизомеров Фенотропила (**1f**) и изучением их фармакологических свойств [3] нами предпринято бромирование структурных аналогов этого гетероцикла с целью получения его галогенпроизводных и их последующего использования в реакциях сочетания с региоселективным образованием новых связей C–C.

Анализ литературы выявил отсутствие данных об электрофильном или радикальном замещении атомов водорода на бром в цикле 2-пирролидона и его структурных аналогов. Установлено только, что в растворе хлороформа 2-пирролидон реагирует с бромом с образованием кристаллического комплекса **2**, селективно бромирующего кетоны по α -положению [4–6].

В этом отношении гетероциклический предшественник Фенотропила – 4-фенил-2-пирролидон (**3a**) представлялся нам перспективным объектом радикального бромирования благодаря наличию бензильного протона в положении 4. Однако попытки применения этой реакции для получения бромпроизводных 2-пирролидона **3a**, его *N*-этоксикарбонилметильного производного **4**, а также самого Фенотропила (**1f**) оказались безрезультатными.



Существенной активации бензильного протона в данной реакции способствовало *N*-ацелирование соединения **3a**. В присутствии каталитических количеств азобисизобутиронитрила (АИБН, AIBN) или УФ облучения при длине волны 365 нм 1-ацетил-4-фенил-2-пирролидон (**3b**) практически количественно взаимодействовал с бромсукцинимидом (NBS) как в растворах хлорированных углеводородов, так и в ацетонитриле. При этом в случае эквимольного соотношения реагентов основным продуктом радикального бромирования неожиданно оказался 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-он (**5**). Полученный результат свидетельствует о нестабильности первичного продукта галогенирования, трансформирующегося в соединение **5** в результате дегидробромирования (таблица, опыты 1–5).



Условия реакции и выходы продуктов бромирования соединения **3b**

Опыт	NBS, экв.	Катализатор	Растворитель	Т., °С	Время, ч	Выход, %		
						5	7	8
1	1.1	АИБН*	CHCl ₃	60	2	88	–	–
2	1.1	АИБН*	CH ₂ Cl ₂	40	2	90	–	–
3	1.1	<i>hν</i> **	CHCl ₃	40–60	1	93	–	–
4	1.1	<i>hν</i> **	CCl ₄	40–60	1	90	–	–
5	1.1	<i>hν</i> **	MeCN	40–60	1	95	–	–
6	3.0	<i>hν</i> **	CCl ₄	40–60	11	39	47	–
7	3.0	АИБН*	CHCl ₃	60	2	69	18	–
8	5.0	AcOH***	CHCl ₃	60	12	12	69	17

* 3 моль. % по отношению к соединению **3b**.

** УФ облучение.

*** 1-Ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-он (**5**) использован в качестве исходного соединения.

Высокий выход и эффективность метода получения ненасыщенного пирролин-2-она **5** оказались весьма неожиданными. Согласно литературным данным, это соединение и его структурные аналоги были синтезированы в результате внутримолекулярной циклизации этилового эфира 4-ацетил-амино-3-фенилбут-2-еновой кислоты [7], *N*-изопропил-4-оксо-3-фенилпентан-амидов [8] или *N*-(бензоилметил)-2-(трифенилфосфоний)ацетамидов [9].

Нам удалось зафиксировать образование нестабильного 1-ацетил-4-бром-4-фенилпирролидин-2-она (**6**) в качестве первичного продукта радикального бромирования в результате УФ облучения смеси 1-ацетил-4-фенил-2-пирролидона (**3b**) с NBS или Br₂ в CDCl₃ при комнатной температуре в течение 30 мин. Спектр ЯМР ¹H реакционной смеси свидетельствовал о практически количественном образовании промежуточного 1-ацетил-4-бром-4-фенилпирролидин-2-она (**6**), благодаря наличию в спектре двух дублетов с константами спин-спинового взаимодействия 17.4 и 13.4 Гц, характерных для прохиральных метиленовых протонов в положениях 3 и 5. Соединение **6** оказалось нестабильным: попытки его выделения сопровождалась спонтанным дегидробромированием, обусловленным наличием электроно-акцепторной карбонильной группы в α-положении относительно протонов атома С-3.

В случае избытка NBS из реакционной смеси, помимо 3-пирролин-2-она **5**, был выделен 1-ацетил-5-бром-4-фенил-3-пирролин-2-он (**7**), выход которого составил 47% при УФ облучении или 18% при использовании АИБН в качестве инициатора радикальной реакции (таблица, опыты 6, 7).

Изучение химических свойств 3-пирролин-2-она **5** показало, что это соединение подвергается аллильному бромированию по положению 5 только при УФ облучении. В присутствии катализатора АИБН из реакционной смеси был выделен только исходный продукт. Полученные данные противоречат упомянутым результатам бромирования 1-ацетил-4-фенил-2-пирролидона (**3b**) с использованием АИБН (таблица, опыт 7). Образование монобромированного продукта **7** в данном случае можно объяснить двустадийным протеканием реакции. На первой стадии происходит образование 3-пирролин-2-она **5**, сопровождаемое отщеплением бромистого водорода. На второй – гетероцикл **5** бромируется по положению 5 по ионному механизму, благодаря накоплению в реакционной смеси НВг. Это предположение подтверждено электрофильным бромированием 3-пирролин-2-она **5** NBS в присутствии уксусной кислоты, в результате которого была получена смесь его 5-бром- и 5,5-дибромпроизводных **7** и **8** (таблица, опыт 8).

Строение 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-она (**5**) подтверждено РСА. Согласно полученным данным, монокристаллы этого соединения характеризуются статической разупорядоченностью, которая объясняется наличием в кристалле двух независимых молекул (рис. 1). При этом в одной из них фрагмент N(1),C(6),C(7),O(8) повернут вокруг условной оси C(4)–C(10) на 180° относительно этого фрагмента второй молекулы. Согласно значениям g-факторов для этих независимых молекул равным соответственно 0.3 и 0.7, они занимают общую позицию в пространственной группе P2₁/n в разных соотношениях.

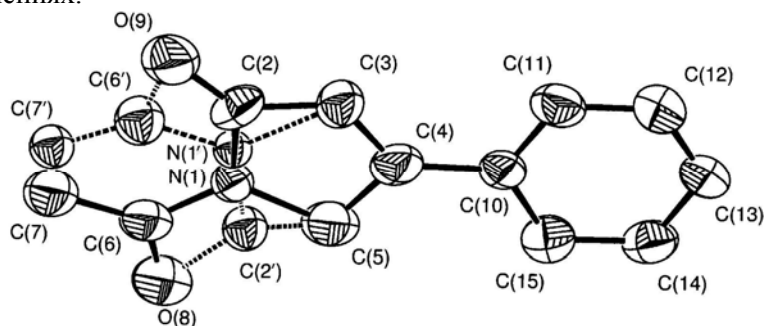
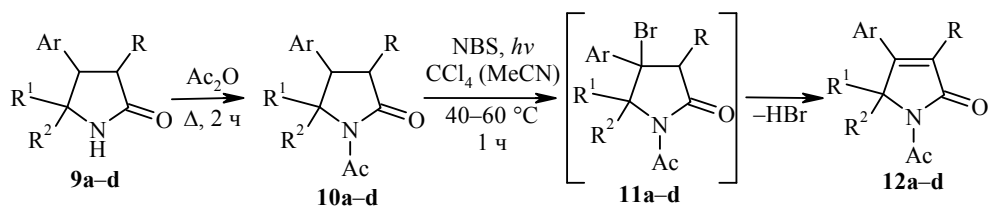


Рис. 1. Молекулярное строение соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Аналогичная разупорядоченность была обнаружена в кристаллах сходного по строению гетероцикла – 1,5-дигидро-4-[4-(1*H*-имидазол-1-ил)фенил]-3-метил-2*H*-пиррол-2-она [10]. Молекула 3-пирролин-2-она **5** в пределах ошибки является плоской, несмотря на отталкивание атомов водорода при атомах C(3) и C(11), а также на наличие тетраэдрического атома C(5). Длина связи C(3)–C(4) (1.354(5) Å) близка к длине изолированной двойной связи.

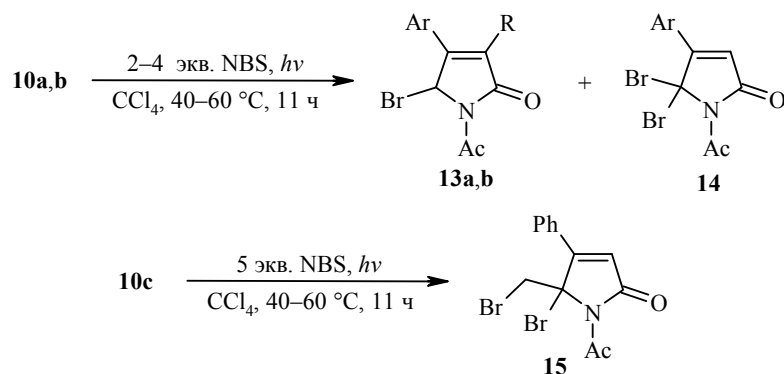
Разработанный метод радикального бромирования–дегидробромирования был успешно распространён на структурные аналоги 1-ацетил-4-фенил-2-пирролидона (**3b**) – 4-арил-1-ацетилпирролидин-2-оны **10a–d**, полученные ацелированием пирролидин-2-онов **9a–d**. В результате бромирования соединений **10a–d** одним эквивалентом NBS из реакционной смеси были выделены и охарактеризованы соответствующие 4-арил-1-ацетилпирролин-2-оны **12a–d**.



a Ar = Ph, R = CO₂Et, R¹ = R² = H; **b** Ar = 4-ClC₆H₄, R = R¹ = R² = H;
c Ar = Ph, R = R² = H, R¹ = Me; **d** Ar = Ph, R = H, R¹ = R² = Me

По аналогии с образованием пирролин-2-она **5** соединения **12a–d**, очевидно, образуются через промежуточные бромпроизводные **11a–d**. В случае 2-пирролидонов **10b,c** были воспроизведены экспериментальные условия получения первичных 4-бромзамещённых продуктов реакции и с помощью спектроскопии ЯМР ¹H доказано образование нестабильных продуктов бромирования **11b,c**.

Обработка 2-пирролидонов **10a,b** 2-кратным избытком NBS способствовала аллильному бромированию промежуточных 3-пирролин-2-онов **12a,b** по положению 5 с образованием 5-бромпирролин-2-онов **13a,b**. При бромировании **10b** 4-кратным избытком NBS из реакционной смеси был выделен 5,5-дибромпирролин-2-он **14**. Пятикратный избыток NBS в случае 5-метил-2-пирролидона **10c** обеспечил аллильное бромирование промежуточного 3-пирролин-2-она **12c** по положению 5 и по метильной группе с образованием 1-ацетил-5-бром-5-бромметил-4-фенил-3-пирролин-2-она (**15**).



13 a Ar = Ph, R = CO₂Et; **b** Ar = 4-ClC₆H₄, R = H; **14** Ar = 4-ClC₆H₄

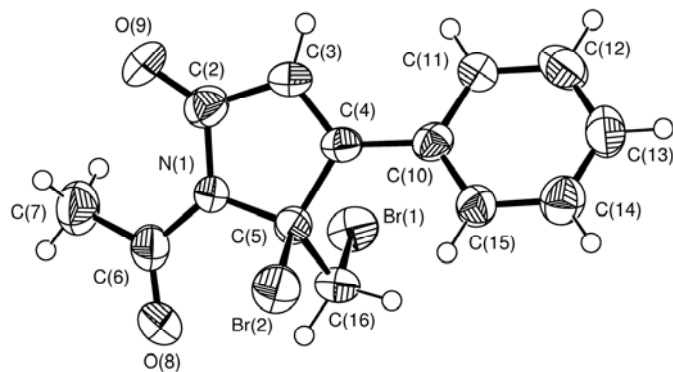
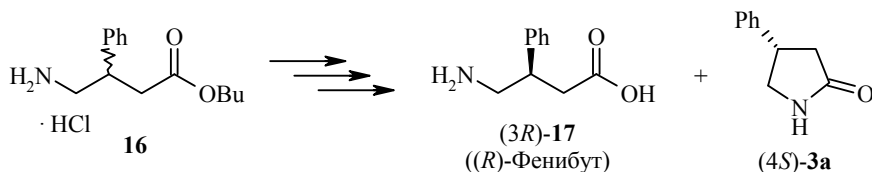


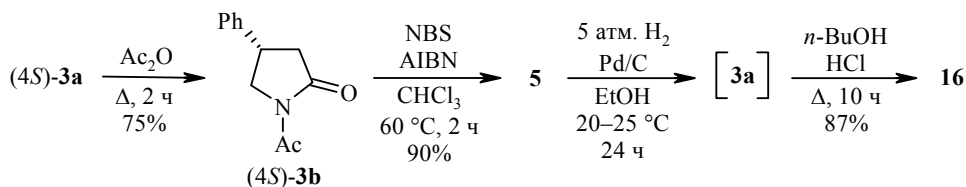
Рис. 2. Молекулярное строение соединения **15** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Структура соединения **15** установлена с помощью РСА (рис. 2). В отличие от 3-пирролин-2-она **5** бензольный цикл в молекуле **15** повернут относительно гетероцикла: торсионный угол C(3)–C(4)–C(10)–C(11) составляет 28.6(3)°.

Разработанный метод бромирования–дегидробромирования способствовал решению актуальной проблемы рацемизации (4*S*)-4-фенил-2-пирролидона ((4*S*)-**3a**), образующегося в качестве побочного продукта в процессе превращения рацемического *n*-бутилового эфира 4-амино-3-фенилмасляной кислоты (**16**) в биологически активный (*R*)-энантиомер препарата Фенибут ((3*R*)-**17**) [11].



Согласно разработанной нами схеме, (4*S*)-4-фенил-2-пирролидон ((4*S*)-**3a**) был трансформирован в гидрохлорид *n*-бутилового эфира 4-амино-3-фенилмасляной кислоты (**16**) в результате *N*-ацелирования, бромирования–дегидробромирования *N*-ацетилпирролидона (4*S*)-**3b**, одновременного гидрирования и деацелирования 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-она (**5**) и алкоголиза 4-фенил-2-пирролидона (**3a**) *n*-бутанолом, насыщенным газообразным хлористым водородом, согласно методике [12].



Таким образом, нами разработан новый эффективный метод получения 4-фенил-3-пирролин-2-она и его структурных аналогов, в том числе бромированных по положению 5, представляющих интерес в медико-биологическом и прикладном отношении.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSCO-d_6 (соединения **12c,d**, **13b**, **14**, **15**) и в CDCl_3 (остальные соединения), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Масс-спектры записаны на приборе Micromass Quatro MicroTM API, ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на приборе Boetius PNMK 05. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck Kieselgel с проявлением в УФ свете. В экспериментах использованы реагенты и материалы фирмы Acros. Для УФ облучения использована ртутная лампа высокого давления мощностью 300 Вт с максимальной интенсивностью излучения при длине волны 365 нм. Для препаративной колоночной хроматографии применяли силикагель марки Merck Kieselgel (0.06–0.20 мм). Соединения **9a–d** синтезированы в соответствии с описанными методиками [13–16]. (4S)-Фенил-2-пирролидон ((4S)-**3a**) любезно предоставлен компанией Olainfarm AS (Олайне, Латвия).

1-Ацетил-4-фенил-2-пирролидин-2-он (3b). Раствор 322 мг (2 ммоль) 4-фенил-2-пирролидона (**3a**) в 10 мл Ac_2O кипятят в течение 2 ч, затем реакционную смесь упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 20 мл CH_2Cl_2 . Полученный раствор промывают 5% раствором NaHCO_3 (2×20 мл), 5% раствором NaCl (2×20 мл), сушат над безв. Na_2SO_4 и упаривают. Соединение **3b** выделяют колоночной хроматографией, элюент CH_2Cl_2 – EtOAc , 40:1. Выход 313 мг (77%), белые кристаллы, т. пл. 63–66 °С, R_f 0.34. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53 (3H, с, COCH_3); 2.78 (1H, д, д, $J = 9.7$, $J = 17.4$) и 2.97 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 17.4$, 3- CH_2); 3.53–3.57 (1H, м, 4-CH); 3.72 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 11.3$) и 4.77 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 11.3$, 5- CH_2); 7.27–7.37 (5H, м, H Ph). Найдено, m/z : 226.2251 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$. Вычислено, m/z : 226.2264. Найдено, %: C 70.78; H 6.40; N 6.92. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 70.92; H 6.45; N 6.89.

1-Ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-он (5). А. К раствору 203 мг (1.0 ммоль) 1-ацетил-4-фенил-2-пирролидона (**3b**) в 20 мл CHCl_3 добавляют 196 мг (1.1 ммоль) NBS и 5 мг (0.03 ммоль) АИБН. Смесь перемешивают при 60 °С в течение 2 ч, затем упаривают в вакууме. Соединение **5** выделяют колоночной хроматографией, элюент CH_2Cl_2 – EtOAc , 10:1. Выход 177 мг (88%), белые кристаллы, т. пл. 71–72 °С, R_f 0.37. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.59 (3H, с, COCH_3); 4.77 (2H, д, $J = 0.3$, 5- CH_2); 6.45 (1H, с, H-3); 7.45–7.60 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4 (COCH_3); 50.0 (C-5); 118.1 (C-3); 126.4 (C-2,6 Ph); 127.4 (C-4 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 131.6 (C-*i* Ph); 157.5 (C-4); 168.2 (C-2); 170.3 (COMe). Найдено, %: C 71.71; H 5.58; N 6.90. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 71.63; H 5.51; N 6.96.

При проведении реакции в растворе CH_2Cl_2 при 40 °С в течение 2 ч соединение **5** получено с выходом 90% (таблица, опыт 2).

Б. Раствор 203 мг (1.0 ммоль) 1-ацетил-4-фенил-2-пирролидона (**3b**) и 196 мг (1.1 ммоль) NBS в 20 мл CCl_4 или MeCN перемешивают при 40–60 °С и УФ облучении в течение 1 ч. После обработки реакционной смеси аналогично методу А соединение **5** получено с выходом 90–95% (таблица, опыты 3–5).

1-Ацетил-4-бром-4-фенилпирролидин-2-он (6). Раствор 20 мг (0.1 ммоль) 1-ацетил-4-фенилпирролидин-2-она (**3b**) и 18 мг (0.1 ммоль) NBS в 2 мл CDCl_3 облучают УФ светом при комнатной температуре в течение 30 мин. Анализ методом ТСХ реакционной смеси (элюент CH_2Cl_2) свидетельствует об исчезновении пятна исходного пирролидона **3b** (R_f 0.28) и появлении нового пятна, соответствующего 1-ацетил-4-бром-4-фенилпирролидин-2-ону (**6**) (R_f 0.38). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.54 (3H, с, COCH_3); 3.36 (1H, д, $J = 17.4$) и 3.58 (1H, д, д, $J = 1.9$, $J = 17.4$, 3- CH_2); 4.05 (1H, д, $J = 13.4$) и 4.93 (1H, д, д, $J = 1.9$, $J = 13.4$, 5- CH_2); 7.27–7.37 (5H, м, H Ph).

1-Ацетил-5-бром-4-фенил-3-пирролин-2-он (7). А. К раствору 203 мг (1 ммоль) 1-ацетил-4-фенилпирролидин-2-она (**3b**) в 20 мл CCl_4 добавляют 534 мг (3 ммоль) NBS. Смесь перемешивают при 40–60 °С и УФ облучении в течение 11 ч, затем

растворитель упаривают в вакууме. Соединение **7** выделяют колоночной хроматографией, элюент CH_2Cl_2 –EtOAc, 40:1. Выход 132 мг (47%), светло-жёлтый аморфный порошок, R_f 0.51. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.59 (3H, с, COCH_3); 6.42 (1H, с, H-3); 7.06 (1H, с, 5-CH); 7.48–7.63 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8 (COCH_3); 56.7 (C-5); 119.6 (C-3); 127.5 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 132.0 (C-*i* Ph); 159.8 (C-4); 167.5 (C-2); 167.9 (COMe). Найдено, %: C 51.40; H 3.67; N 5.04. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: C 51.45; H 3.60; N 5.00.

При хроматографическом разделении реакционной смеси был выделен также пирролин-2-он **5**. Выход 78 мг (39%), R_f 0.34.

Б. К раствору 203 мг (1.00 ммоль) 1-ацетил-4-фенилпирролидин-2-она (**3b**) в 20 мл CHCl_3 добавляют 534 мг (3.00 ммоль) NBS и 5 мг (0.03 ммоль) АИБН. Смесь перемешивают при 60 °С в течение 2 ч. Последующая обработка реакционной смеси аналогично методу А приводит к соединениям **5** и **7** с выходами 139 мг (69%) и 50 мг (18%) соответственно (таблица, опыт 7).

1-Ацетил-5,5-дибром-4-фенил-3-пирролин-2-он (8). К раствору 201 мг (1 ммоль) 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-она (**5**) в 20 мл CHCl_3 добавляют 890 мг (5 ммоль) NBS и 0.5 мл AcOH. Полученную смесь перемешивают при 60 °С в течение 12 ч, после чего упаривают в вакууме. Соединение **8** выделяют колоночной хроматографией, элюент CH_2Cl_2 –EtOAc, 40:1. Выход 61 мг (17%), светло-жёлтый аморфный порошок, R_f 0.66. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.64 (3H, с, COCH_3); 7.08 (1H, с, H-3); 7.48–7.58 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.76–7.86 (3H, м, H-3,4,5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8 (COCH_3); 56.7 (C-5); 82.6 (C-3); 127.5 (C-2,6); 128.9 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 132.0 (C-*i* Ph); 159.8 (C-4); 167.5 (C-2); 167.9 (COMe). Найдено, %: C 40.22; H 2.60; N 3.79. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 40.15; H 2.53; N 3.90.

При хроматографическом разделении реакционной смеси были выделены также пирролин-2-он **5** (выход 24 мг (12%), R_f 0.34) и бромпроизводное **7** (выход 193 мг (69%), R_f 0.51).

Этиловый эфир 1-ацетил-2-оксо-4-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (10a) получают аналогично соединению **3b** из 233 мг (1 ммоль) этилового эфира 2-оксо-4-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (**9a**). Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:3. Выход 192 мг (70%), белый аморфный порошок, R_f 0.40. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 2.55 (3H, с, COCH_3); 3.61–4.05 (3H, м, 3,4-CH, 5- CH_A); 4.15–4.40 (3H, м, 5- CH_B , OCH_2CH_3); 7.18–7.42 (5H, м, H Ph). Найдено, m/z : 298.1073 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$. Вычислено, m/z : 298.1055.

1-Ацетил-4-(4-хлорфенил)пирролидин-2-он (10b) получают аналогично соединению **3b** из 195 мг (1 ммоль) 4-(4-хлорфенил)пирролидин-2-она (**9b**). Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:1. Выход 169 мг (71%), белые кристаллы, т. пл. 79–84 °С, R_f 0.50. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53 (3H, с, COCH_3); 2.73 (1H, д, $J = 9.5$, $J = 17.4$) и 2.96 (1H, д, $J = 8.5$, $J = 17.4$, 3- CH_2); 3.53–3.57 (1H, м, 4-CH); 3.68 (1H, д, $J = 8.2$, $J = 11.7$) и 4.26 (1H, д, $J = 8.2$, $J = 11.7$, 5- CH_2); 7.12–7.16 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.30–7.35 (2H, м, H-3,5 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.0 (COCH_3); 35.5 (C-3); 40.7 (C-5); 51.5 (C-4); 128.0 (C-2,6 Ar); 129.2 (C-4 Ar); 133.3 (C-3,5 Ar); 138.7 (C-*i* Ar); 171.0 (COMe); 173.7 (C-2). Найдено, m/z : 238.0629 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$. Вычислено, m/z : 238.0621.

1-Ацетил-5-метил-4-фенилпирролидин-2-он (10c) получают аналогично соединению **3b** из 175 мг (1 ммоль) 5-метил-4-фенилпирролидин-2-она (**9c**). Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5. Выход 152 мг (70%), белый аморфный порошок. Соединение **10c** представляет собой смесь *эритро*- и *трео*-изомеров в соотношении 55:45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (1.65H, д, $J = 6.3$, 5- CH_3 (*эритро*-)); 1.43 (1.35H, д, $J = 6.3$, 5- CH_3 (*трео*-)); 2.53 (3H, с, COCH_3); 2.60–2.76 (1H, м, 3- CH_A); 3.03–3.17 (1.45H, м, 3- CH_B (*трео*-), 4-CH); 3.69–3.79 (0.55H, м, 3- CH_B (*эритро*-)); 4.36–4.44 (0.45H, м, 5-CH (*трео*-)); 4.68–4.77 (0.55H, м, 5-CH (*эритро*-)); 7.12–7.40 (5H, м, H Ph). Найдено, m/z : 218.1166 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$. Вычислено, m/z : 218.1167.

1-Ацетил-5,5-диметил-4-фенилпирролидин-2-он (10d) получают аналогично соединению **3b** из 189 мг (1 ммоль) 5,5-диметил-4-фенилпирролидин-2-она (**9d**). Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5. Выход 169 мг (73%), белый аморфный порошок, R_f 0.38. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H с, 5-CH₃); 1.59 (3H с, 5-CH₃); 2.52 (3H с, COCH₃); 2.74 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 17.5$) и 2.92 (1H, д, $J = 11.6$, $J = 17.5$, 3-CH₂); 3.22 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 11.6$, 4-CH); 7.19–7.39 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9 (COCH₃); 26.1 (5-CH₃); 27.4 (5-CH₃); 36.4 (C-3); 49.6 (C-4); 66.4 (C-5); 127.7 (C-2,6 Ph); 128.4 (C-4 Ph); 128.9 (C-3,5 Ph); 136.3 (C-*i* Ph); 172.4 (C-2); 175.3 (COMe). Найдено, m/z : 232.1332 [M+H]⁺. C₁₄H₁₈NO₂. Вычислено, m/z : 232.1322.

1-Ацетил-4-бром-4-(4-хлорфенил)пирролидин-2-он (11b). По аналогии с методикой получения соединения **6**, из 24 мг (0.1 ммоль) 1-ацетил-4-(4-хлорфенил)пирролидин-2-она (**10b**) и 18 мг (0.1 ммоль) NBS получают раствор соединения **11b** в CDCl₃. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (3H с, COCH₃); 3.30 (1H, д, $J = 17.5$) и 3.52 (1H, д, $J = 1.9$, $J = 17.5$, 3-CH₂); 3.99 (1H, д, $J = 13.3$) и 4.87 (1H, д, $J = 1.9$, $J = 13.3$, 5-CH₂); 7.30–7.43 (4H, м, H Ar).

1-Ацетил-4-бром-5-метил-4-фенилпирролидин-2-он (11c). По аналогии с методикой получения соединения **6**, из 22 мг (0.1 ммоль) 1-ацетил-5-метил-4-фенил-2-пирролидона (**10c**) и 18 мг (0.1 ммоль) NBS получают раствор соединения **11c** в CDCl₃. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, д, $J = 6.6$, 5-CH₃); 2.60 (3H с, COCH₃); 3.36 (1H, д, $J = 1.4$, $J = 17.5$) и 3.59 (1H, д, $J = 17.5$, 3-CH₂); 5.25 (1H, к, $J = 13.7$, 5-CH); 7.37–7.47 (5H, м, H Ph).

Этиловый эфир 1-ацетил-2-оксо-4-фенил-3-пирролин-3-карбоновой кислоты (12a) получают по методу Б получения пирролин-2-она **5** из 50 мг (0.18 ммоль) этилового эфира 1-ацетил-2-оксо-4-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (**10a**) и 32 мг (0.18 ммоль) NBS в 20 мл MeCN. Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:3. Выход 22 мг (45%), белый аморфный порошок, R_f 0.29. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 2.56 (3H с, COCH₃); 4.28–4.33 (2H, м, 5-CH₂); 4.67 (2H, т, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 7.39–7.49 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.5 (OCH₂CH₃); 24.8 (COCH₃); 49.2 (OCH₂CH₃); 59.7 (C-5); 72.8 (C-3); 127.5 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 132.0 (C-*i* Ph); 159.8 (C-4); 163.7 (COOEt); 170.5 (C-2); 175.9 (COMe). Найдено, m/z : 296.2712 [M+Na]⁺. C₁₅H₁₅NNaO₄. Вычислено, m/z : 296.2731.

1-Ацетил-4-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (12b) получают по методу Б получения пирролин-2-она **5** из 238 мг (1 ммоль) 1-ацетил-4-(4-хлорфенил)пирролидин-2-она (**10b**) и 178 мг (1 ммоль) NBS в 20 мл MeCN. Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:3. Выход 174 мг (74%), белый аморфный порошок, R_f 0.25. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.59 (3H с, COCH₃); 4.73 (2H, д, $J = 1.4$, 5-CH₂); 6.42 (1H, т, $J = 1.4$, H-3); 7.41–7.53 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4 (COCH₃); 49.9 (C-5); 119.6 (C-3); 127.6 (C-2,6 Ar); 129.1 (C-4 Ar); 129.9 (C-3,5 Ar); 137.6 (C-*i* Ar); 156.1 (C-4); 169.1 (C-2); 170.1 (COMe). Найдено, m/z : 236.0473 [M+H]⁺. C₁₂H₁₁ClNO₂. Вычислено, m/z : 236.0463.

1-Ацетил-5-метил-4-фенил-3-пирролин-2-он (12c) получают по методу Б получения пирролин-2-она **5** из 70 мг (0.32 ммоль) 1-ацетил-5-метил-4-фенилпирролидин-2-она (**10c**) и 69 мг (0.39 ммоль) NBS в 20 мл MeCN. Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5. Выход 27 мг (39%), белый аморфный порошок, R_f 0.25. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, д, $J = 3.5$, 5-CH₃); 2.53 (3H с, COCH₃); 5.18–5.23 (1H, м, 5-CH); 6.24 (1H, с, H-3); 7.40–7.47 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3 (5-CH₃); 24.8 (COCH₃); 67.2 (C-5); 68.5 (C-3); 127.5 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 132.0 (C-*i* Ph); 166.7 (C-4); 169.0 (C-2); 175.9 (COMe). Найдено, m/z : 238.2355 [M+Na]⁺. C₁₃H₁₃NNaO₂. Вычислено, m/z : 238.2371.

1-Ацетил-5,5-диметил-4-фенил-3-пирролин-2-он (12d) получают по методу Б получения пирролин-2-она **5** из 74 мг (0.32 ммоль) 1-ацетил-5,5-диметил-4-фенилпирролидин-2-она (**10d**) и 69 мг (0.39 ммоль) NBS в 20 мл CCl₄. Продукт выделяют

колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:10. Выход 47 мг (64%), белый аморфный порошок, R_f 0.57. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.68 (6H, с, 2CH₃); 2.53 (3H, с, COCH₃); 6.09 (1H, с, H-3); 7.37–7.43 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8 (COCH₃); 25.9 (2CH₃); 68.5 (C-3); 70.1 (C-5); 127.5 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 132.0 (C-*i* Ph); 167.3 (C-4); 175.9 (COMe); 177.3 (C-2). Найдено, m/z : 252.1137 [M+Na]⁺. C₁₄H₁₅NNaO₂. Вычислено, m/z : 252.1140.

Этиловый эфир 1-ацетил-5-бром-2-оксо-4-фенил-3-пирролин-3-карбоновой кислоты (13a) получают по методу Б получения соединения **7** из 50 мг (0.18 ммоль) этилового эфира 1-ацетил-2-оксо-4-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (**10a**) и 64 мг (0.36 ммоль) NBS. Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:3. Выход 27 мг (42%), светло-жёлтый аморфный порошок, R_f 0.43. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 2.56 (3H, с, COCH₃); 4.26–4.32 (2H, м, OCH₂CH₃); 6.97 (1H, с, 5-CH); 7.39–7.50 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.5 (OCH₂CH₃); 24.8 (COCH₃); 49.2 (OCH₂CH₃); 72.8 (C-3); 76.8 (C-5); 127.5 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 132.0 (C-*i* Ph); 159.8 (C-4); 163.7 (COOEt); 171.5 (C-2); 175.9 (COMe). Найдено, m/z : 375.1680 [M+Na]⁺. C₁₅H₁₄BrNNaO₄. Вычислено, m/z : 375.1693.

1-Ацетил-5-бром-4-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (13b) получают по методу Б получения соединения **7** из 43 мг (0.18 ммоль) 1-ацетил-4-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-она (**10b**) и 64 мг (0.36 ммоль) NBS. Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:3. Выход 24 мг (43%), светло-жёлтый аморфный порошок, R_f 0.49. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.55 (3H, с, COCH₃); 6.41 (1H, с, 5-CH); 6.95 (1H, с, H-3); 7.40–7.52 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8 (COCH₃); 73.7 (C-5); 77.5 (C-3); 128.9 (C-2,6 Ar); 129.2 (C-4 Ar); 132.0 (C-3,5 Ar); 135.7 (C-*i* Ar); 162.8 (C-4); 167.5 (C-2); 175.9 (COMe). Найдено, m/z : 337.5535 [M+Na]⁺. C₁₂H₉BrClNNaO₂. Вычислено, m/z : 337.5521.

1-Ацетил-5,5-дибром-4-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (14) получают по методу Б получения соединения **7** из 43 мг (0.18 ммоль) 1-ацетил-4-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-она (**10b**) и 128 мг (0.72 ммоль) NBS. Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5. Выход 13 мг (18%). Светло-жёлтый аморфный порошок, R_f 0.37. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.59 (3H, с, COCH₃); 6.96 (1H, с, H-3); 7.44–7.48 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.69–7.74 (2H, м, H-3,5 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8 (COCH₃); 56.7 (C-5); 86.3 (C-3); 128.9 (C-2,6 Ar); 129.2 (C-4 Ar); 132.0 (C-3,5 Ar); 135.7 (C-*i* Ar); 164.8 (C-4); 167.5 (C-2); 175.9 (COMe). Найдено, m/z : 416.4467 [M+Na]⁺. C₁₂H₈Br₂ClNNaO₂. Вычислено, m/z : 416.4483.

1-Ацетил-5-бром-5-бромметил-4-фенил-3-пирролин-2-он (15) получают по методу Б получения соединения **7** из 63 мг (0.29 ммоль) 1-ацетил-5-метил-4-фенилпирролидин-2-она (**10c**) и 258 мг (1.45 ммоль) NBS. Продукт выделяют колоночной хроматографией, элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5. Выход 13 мг (12%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 125–127 °C, R_f 0.37. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53 (3H, с, COCH₃); 3.81 (2H, с, CH₂Br); 6.25 (1H, с, H-3); 7.42–7.48 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.71–7.82 (3H, м, H-3,4,5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8 (COCH₃); 40.3 (BrCH₂); 66.7 (C-5); 82.7 (C-3); 127.5 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-4 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 132.0 (C-*i* Ph); 167.3 (C-4); 170.0 (C-2); 175.9 (COMe). Найдено, m/z : 396.0310 [M+Na]⁺. C₁₃H₁₁Br₂NNaO₂. Вычислено, m/z : 396.0295.

Трансформация (4S)-4-фенил-2-пирролидона ((4S)-3a) в гидрохлорид *n*-бутилового эфира 4-амино-3-фенилмасляной кислоты (16). (4S)-1-Ацетил-4-фенилпирролидин-2-он ((4S)-3b) получают по методике синтеза рацемического соединения **3b** из 161 мг (1 ммоль) (4S)-4-фенилпирролидин-2-она ((4S)-3a). Выход 152 мг (75%), белый аморфный порошок, $\alpha_D^{20} -10.0^\circ$ (c 1.0, MeOH). Полученное соединение ((4S)-3b) превращают в 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-он (**5**) по описанной выше методике. Выход 136 мг (90%).

Раствор 136 мг (0.67 ммоль) 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-она (**5**) в 20 мл EtOH гидрируют под давлением 5 атм в присутствии 30 мг 10% Pd/C при 20–25 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтруют и упаривают в вакууме. К остатку

добавляют 20 мл *n*-BuOH, насыщенного сухим HCl, полученную смесь кипятят в течение 10 ч, затем охлаждают до 0–5 °С. Выпавшие белые кристаллы гидрохлорида эфира **16** отфильтровывают, промывают 20 мл *n*-BuOH и высушивают в вакуумном сушильном шкафу. Выход 159 мг (87%), т. пл. 113–116 °С. Найдено, %: С 61.93; Н 8.20; N 5.18. C₁₄H₂₂ClNO₂. Вычислено, %: С 61.87; Н 8.16; N 5.15.

Рентгеноструктурный анализ соединений 5 и 15. Монокристаллы 1-ацетил-4-фенил-3-пирролин-2-она (**5**) (C₁₂H₁₁NO₂, *M* 201.23), полученные кристаллизацией из EtOH, принадлежат к моноклинной сингонии. Параметры кристаллической решетки: *a* 7.2055(2), *b* 20.4536(8), *c* 7.6204(3) Å; β 114.552(3)°; *V* 1021.54(7) Å³; *F*(000) 424; μ 0.090 мм⁻¹; *d*_{выч} 1.308 г·см⁻³; *Z* 4; пространственная группа симметрии *P*2₁/*n*. Интенсивности 2705 независимых отражений измерены на автоматическом дифрактометре Nonius КарраССD (молибденовое излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор) до 2θ_{max} 58° при температуре –80 °С. В процессе расчётов использовано 1494 рефлекса с *I* > 2σ(*I*). Структура расшифрована по комплексу программ SIR92 [17]. Уточнение проведено МНК с помощью программы SHELXL97 [18]; при вычислениях использовалась процедура DFIX, аналогично методике уточнения в работе [19]. Окончательное значение фактора расходимости *R* 0.073.

Монокристаллы соединения 1-ацетил-5-бром-5-бромметил-4-фенил-3-пирролин-2-она (**15**) (C₁₃H₁₁Br₂NO₂, *M* 373.05) получены кристаллизацией из смеси EtOAc – петролейный эфир, 1:5. Кристаллы соединения ромбические, *a* 7.7361(2), *b* 15.2702(4), *c* 22.7567(7) Å; *V* 2688.29(13) Å³; *Z* 8; *d*_{выч} 1.843 г/см³; пространственная группа симметрии *Pbca*. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2722 независимых отражений с *I* > 2σ(*I*) измерены при температуре 190 К на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker-Nonius КарраССD (MoKα-излучение, λ 0.71073 Å). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SIR92 [17] и уточнена полноматричным МНК с помощью программы SHELXL97 [18]. Окончательное значение фактора расходимости *R* 0.0581 для 1840 рефлексов с *I* > 4σ(*I*).

Кристаллографические характеристики, координаты атомов и их тепловые параметры, длины связей, значения валентных углов в молекулах соединений **5** и **15** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 915341 и CCDC 915556 соответственно).

Исследование выполнено в рамках реализации научных проектов Латвийского совета по науке №№ 10.0030 и 408/2013.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. G. Malykh, M. R. Sadaie, *Drugs*, **70**, 287, (2010).
2. A. H. Gouliaev, A. Senning, *Brain Res. Rev.*, **19**, 180 (1994).
3. G. Veinberg, M. Vorona, M. Dambrova, L. Karina, L. Zvejniece, A. Chernobrovijs, I. Kalvinsh, LV Pat. Appl. 13630; *Chem. Abstr.*, **147**, 1064469 (2006).
4. W. E. Daniels, M. E. Chiddix, S. A. Glickman, *J. Org. Chem.*, **28**, 573 (1963).
5. A. Bekaert, B. Viossat, J. D. Brion, P. Lemoine, *Z. Kristallogr. – New Cryst. Struct.*, **224**, 676 (2009).
6. D. V. C. Awang, S. Wolfe, *Can. J. Chem.*, **47**, 706 (1969).
7. О. С. Васильева, А. А. Смирнова, М. М. Зобачева, В. В. Перекалин, Н. Г. Курнышева, в кн. *Методы синтеза, строение, химические превращения нитросоединений*, Сб. науч. тр. / XXXI Герцен. чтения, Изд-во Ленинград. гос. пед. ин-та им. А. И. Герцена, Ленинград, 1978, с. 20.
8. G. Verniest, N. De Kimpe, *Synlett*, 2013 (2003).
9. P. Hofer, US Pat. Appl. 4443616.
10. J. W. Lampe, Y. L. Chou, R. G. Hanna, S. V. Di Meo, P. W. Erhardt, A. A. Hagedorn III, W. R. Ingebretsen, E. Cantor, *J. Med. Chem.*, **36**, 1041 (1993).

11. G. Veinberg, M. Vorona, A. Lebedevs, A. Chernobrovijs, I. Kalvinsh, LV Pat. Appl. 13635; *Chem. Abstr.*, **147**, 385825 (2006).
12. R. E. Zelle, *Synthesis*, 1023 (1991).
13. M. Sobocinska, M. M. Zobacheva, V. V. Perekalin, G. Kupryszewski, *Pol. J. Chem.*, **53**, 435 (1979).
14. A. Blade-Font, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2443 (1980).
15. J. Colonge, J. M. Pouchol, *Bull. Soc. Chim.*, 598 (1962).
16. J. P. Bapat, D. St. C. Black, *Aust. J. Chem.*, **21**, 2483 (1968).
17. A. Altomare, G. Cascarano; C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.*, **27**, 435 (1994).
18. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
19. G. Ferguson, C. Glidewell, J. N. Low, J. M. S. Skakle, J. L. Wardell, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **C61**, o445 (2005).

¹ Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: veinberg@osi.lv

Поступило 12.03.2013