

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037270**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.02

(51) Int. Cl. **C07D 207/27** (2006.01)

(21) Номер заявки
201900313

(22) Дата подачи заявки
2019.05.20

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(2-ОКСО-3-ФЕНИЛПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)АЦЕТАМИДА

(43) **2020.11.30**

(96) **KZ2019/038 (KZ) 2019.05.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВАЛУЕВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ
(KZ)**

(72) Изобретатель:
**Валуев Дмитрий Сергеевич (KZ),
Бекиш Андрей Валерьевич (BY)**

(74) Представитель:
Абильманова К.С. (KZ)

(56) ALEX HAAHR GOULIAEV и др., Synthetic and analytical aspects of the chemistry of piracetam-type substituted pyrrolidines. A review., Organic Preparations and Procedures International, 18 Feb 2009, Vol. 27 (3), сс. 273-303, особенно с. 283
DONALD E. BUTLER и др., Amnesia-Reversal Activity of a Series of N-[(Disubstituted-amino)alkyl]-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide, Including Pramiracetam, Journal of Medicinal Chemistry, 1984, Vol. 27, No. 5, табл. III, соединение 40

(57) Предложен технологически менее сложный и более безопасный способ синтеза 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида, при котором к раствору трет-бутилата калия в тетрагидрофуране добавляют диметил-2,2'-(2-фенилацетил)азандиил)диацетат и перемешивают, затем добавляют уксусную кислоту; полученный продукт растворяют в метаноле и гидрируют водородом под давлением 1 атм в присутствии катализатора Pd(OH)₂/C сначала при температуре 15-25°C и далее при 30-40°C; продукт гидрирования обрабатывают метанольным раствором аммиака.

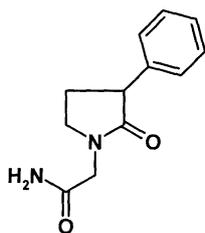
B1

037270

037270

B1

Изобретение относится к химии пирролидонов, в частности к способу получения соединения 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид (1)



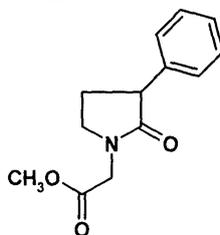
(1).

также известного как 3-фенилпирацетам, которое может быть использовано в качестве ноотропного средства.

Соединение (1) является аналогом пирацетама. Пирацетам применяется в качестве ноотропного средства, однако его использование имеет ряд ограничений. Из-за недостаточного проникновения пирацетама в центральную нервную систему требуются длительные курсы терапии высокими дозами.

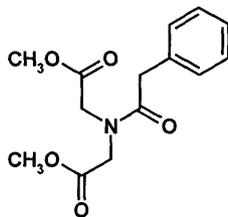
Преодолеть недостатки пирацетама можно с помощью модификации его молекулы, результатом которой является соединение (1), обладающее более сильным антиамнестическим действием (J. Med. Chem., 1984, 27 (5), 684-691). Таким образом, соединение (1) является перспективным в качестве компонента лекарственных средств, в связи с чем совершенствование его синтеза является актуальным.

Известен способ синтеза ближайшего предшественника соединения (1), метил 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетата, соединения (2) (J. Org. Chem., 1956, 21, 1211-1213)



(2).

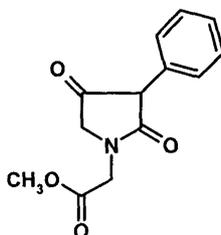
Для получения соединения (2) на первой стадии к раствору метилата натрия в смеси метанола и толуола добавляют диметил-2,2'-((2-фенилацетил)азандиил)диацетат (3)



(3)

и медленно отгоняют метанол.

Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и обрабатывают соляной кислотой. Полученный метил 2-(2,4-диоксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетат (4)



(4)

для очистки перекристаллизовывают из водно-метанольного раствора.

На второй стадии соединение (4) гидрируют в метаноле на никеле Ренея при энергичном встряхивании при 50°C и давлении водорода 2-2,7 атм в течение 22 ч. Затем катализатор отфильтровывают, заменяют свежим и продолжают гидрировать при тех же условиях в течение 18 ч либо до окончания реакции. Метанол отгоняют, а полученное соединение (2) очищают дистилляцией.

Первая стадия описанного синтеза соединения (2), т.е. превращение соединения (3) в соединение

(4), обладает рядом существенных недостатков. Во-первых, из-за использования метилата натрия, выступающего в качестве основания по Бренстеду, образуется большое количество токсичного метанола, что требует соблюдения повышенных мер безопасности. Во-вторых, использование слабого основания, метилата натрия, требует нагревания для ускорения реакции. В-третьих, из-за применения в качестве растворителя толуола промежуточно образующийся енолят требуется отделить от реакционной среды, так как используемая для его разложения соляная кислота не растворима в толуоле. В-четвёртых, с целью выделения соединения (4) из енолята используется коррозионная соляная кислота, что может привести к преждевременному износу металлического оборудования. Кроме того, поскольку соляная кислота используется в избытке в виде водного раствора, то для последующей утилизации требуется её нейтрализация, приводящая к образованию большого количества отходов - сточных вод.

Вторая стадия синтеза, т.е. превращение соединения (4) в соединение (2), также имеет многочисленные недостатки, связанные с использованием низкоактивного катализатора гидрирования - никеля Ренея. Во-первых, продолжительность гидрирования составляет более 40 ч. Во-вторых, используется водород под повышенным давлением (2-2,7 атм), что в сочетании с пирофорным катализатором создаёт угрозу возгорания и взрыва. В-третьих, на промежуточном этапе требуется фильтрация реакционной смеси с целью замены катализатора свежим из-за его быстрой деактивации, что ещё более увеличивает продолжительность этой стадии синтеза и его трудоёмкость. В-четвёртых, гидрирование требует поддержания температуры в достаточно узком диапазоне, около 50°C, что усложняет технологический контроль процесса.

Сложность синтеза и его небезопасность затрудняют промышленное освоение выпуска 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка технологически менее сложного и более безопасного способа синтеза 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида, при котором на первой стадии сокращается выделение метанола, не требуется нагревание и выделение промежуточно образующегося енолята, используется менее агрессивная кислота; на второй стадии используется высокоактивный непирофорный катализатор, водород под атмосферным давлением, фильтрация реакционной смеси с целью замены катализатора не требуется, гидрирование протекает не более 12 ч, а строгий температурный контроль отсутствует; на третьей стадии превращение в амид проводят аммиаком в метиловом спирте, а для получения целевого продукта с чистотой более 99% используют двукратную очистку, заключающуюся в растворении в хлороформе и осаждении гексаном.

Настоящее изобретение решает вышеупомянутые и другие проблемы, предлагая усовершенствованный способ получения 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида, включающий внутримолекулярную конденсацию Кляйзена соединения 2,2'-((2-фенилацетил)азандиил)диацетат, гидрирование полученного продукта и амидирование продукта гидрирования, отличающийся тем, что

диметил-2,2'-((2-фенилацетил)азандиил)диацетат добавляют в раствор трет-бутилата калия в тетрагидрофуране, смесь перемешивают, и добавляют уксусную кислоту;

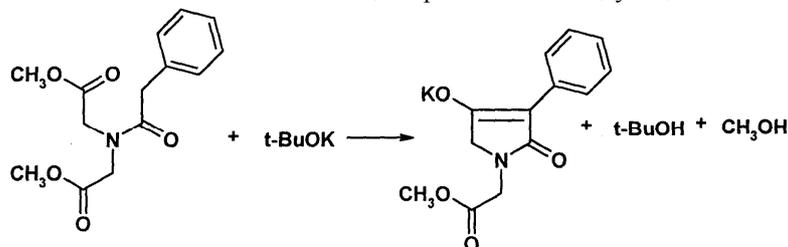
полученный продукт растворяют в метаноле и гидрируют водородом под давлением 1 атм в присутствии катализатора Pd(OH)₂/C сначала при температуре 15-25°C, и далее при температуре 30-40°C;

затем продукт гидрирования обрабатывают метанольным раствором аммиака.

Минимизации побочных реакций способствует выполнение конденсации при низких температурах от -20 до +5°C.

Для очистки 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид растворяют в хлороформе и осаждают гексаном, после чего переосаждение повторяют.

На первой стадии синтеза соединения (3) проводят внутримолекулярную конденсацию Кляйзена с использованием в качестве основания трет-бутилата калия вместо метилата натрия, что сокращает количество образующегося токсичного метанола. Реакция протекает по следующей схеме:

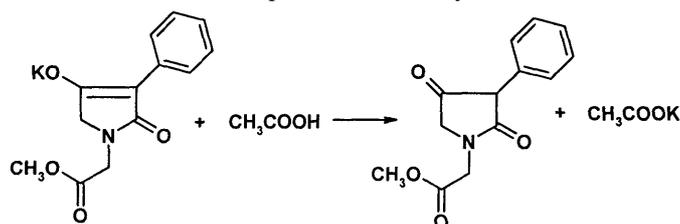


Применение трет-бутилата калия в качестве основания в конденсации Кляйзена (Synth. Commun., 2007, 37 (23), 4111-4115) и сложноэфирной конденсации известно (Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Acidic and Basic Reagents, 1999, John Wiley & Sons, p. 290-296), однако, как правило, при его использовании требуется нагревание. В случае синтеза соединения (4) было обнаружено, что реакция может протекать как при комнатной температуре, так и при более низких, до -20°C, температурах. Для минимизации побочных реакций авторы изобретения рекомендуют проводить конденсацию при низких температурах.

Повышенная реакционная способность соединения (3) в присутствии трет-бутилата калия объясняется несколькими причинами. Во-первых, трет-бутилат калия является гораздо более сильным основанием, чем метилат натрия, что ускоряет отщепление протона. Во-вторых, ион калия имеет больший радиус, чем ион натрия, и может, взаимодействуя с атомами кислорода карбонильных групп, сближать их, что облегчает образование переходного состояния и ускоряет реакцию.

Непосредственным продуктом конденсации является калиевая соль соединения (3), представляющая собой енолят. Для получения карбонильного соединения енолят обрабатывают кислотой. Использование для этой цели уксусной кислоты вместо соляной предотвращает коррозию металлических частей аппаратуры, так как уксусная кислота в меньшей степени склонна реагировать с металлами. Поскольку уксусная кислота растворима в тетрагидрофуране, который используется как растворитель, енолят не требуется выделять из реакционной среды. Кроме того, поскольку уксусную кислоту используют в концентрации, близкой к 100% ("ледяная" уксусная кислота), в отличие от соляной, это позволяет предотвратить образование большого количества отходов в виде сточных вод, содержащих продукты нейтрализации кислоты.

Реакция разложения калиевого енолята проходит по следующей схеме:

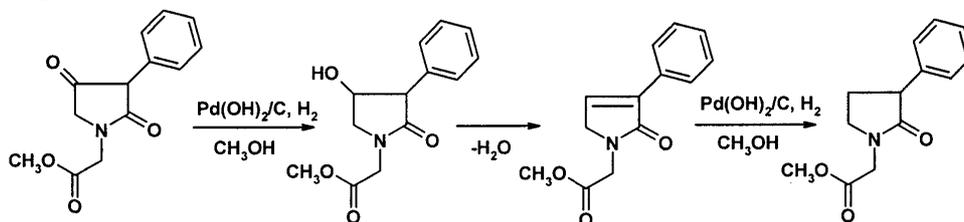


После обработки кислотой тетрагидрофуран, использовавшийся в качестве растворителя, отгоняют.

На второй стадии для ускорения гидрирования соединения (4), снижения температуры процесса и давления водорода вместо низкоактивного никеля Ренея в качестве катализатора был использован гидроксид палладия (II), осаждённый на угле: $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$. Данный катализатор, в отличие от никеля Ренея, не является пирофорным, что исключает возгорание реакционной смеси при контакте её с воздухом.

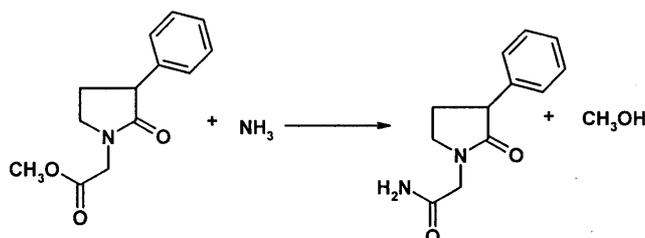
$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ известен как активный катализатор для снятия бензильной защитной группы, а также может восстанавливать карбонильную группу до метиленовой в случаях, если она находится в бензильном положении (Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Oxidizing and Reducing Agents, 1999, John Wiley & Sons, p. 285-286; C. Kühn. Synthese von rigiden Angiotensin II-Analoga durch die Inkorporation von 4'-substituierten cis,cis-5-Benzyl-3-aminomethylcyclohexancarbonsäuren und durch die Cyclisierung von N-(2-Mercaptoethyl)glycinen. Dokt. Diss. Hannover, 1998. 161 S.). Изолированные карбонильные группы данный катализатор не восстанавливает (Chem. Asian J., 2012, 7 (8), 1947-1958, US 5688977, Org. Lett., 2004, 6 (24), p. 4539-4541).

Тем не менее, использование $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ позволило легко восстановить не находящуюся в бензильном положении карбонильную группу в соединении (4). Тот факт, что в этом случае, вопреки ожиданиям, восстановление карбонильной группы всё же прошло, возможно, связан со следующим. По данным тонкослойной хроматографии гидрирование соединения (4) проходит с образованием промежуточных продуктов, исчезающих к концу реакции. Вероятно, на первой стадии карбонильная группа восстанавливается до спиртовой. Промежуточно образующийся спирт дегидратируется в условиях реакции в соответствующий алкен, который гидрируется с образованием соединения (2). Лёгкость дегидратации спирта обусловлена наличием в соседнем с гидроксильной группой положении фенильного заместителя. Предполагаемые превращения описываются следующей схемой:



Использование высокоактивного катализатора $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ позволяет проводить гидрирование первые 6 ч при температуре 15-25°C, и лишь в последние 6 ч требуется нагревание до 30-40°C, вероятно, для дегидратации промежуточно образующегося спирта.

На заключительной, третьей, стадии соединение (2) с целью получения целевого амида обрабатывают избытком аммиака в метаноле, после чего метанол отгоняют при пониженном давлении. Реакция амидирования протекает по следующему уравнению:



Для очистки полученный продукт растворяют в хлороформе, после чего осаждают гексаном и отфильтровывают. Двукратное повторение описанной процедуры позволяет получить целевой продукт с чистотой более 99% по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Изобретение далее иллюстрируется примерами, не ограничивающими его объем, в соответствии с наиболее предпочтительным вариантом исполнения.

Пример 1.

К охлажденному до 0-5°C перемешиваемому раствору 0,42 г (0,00374 моль) трет-бутилата калия в 20 мл тетрагидрофурана в течение 1 мин добавляют 1,02 г (0,00365 моль) соединения (3). Затем температуру реакционной смеси доводят до комнатной и продолжают перемешивание в течение 30 мин. Далее смесь обрабатывают 0,24 мл "ледяной" уксусной кислоты, растворитель отгоняют при пониженной давлении. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от смеси этилацетат/гексан (1:1 по объёму) до этилацетата).

Таким образом получают 0,54 г бесцветных кристаллов соединения (4). Выход составляет 59,7%.

Т.пл.: 158°C.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м. д.): 7.85 (м, 2H), 7.32 (м, 2H), 7.19 (м, 1H), 4.25 (с, 2H), 4.08 (с, 2H), 3.75 (с, 3H).

Пример 2.

К охлажденному до -20°C перемешиваемому раствору 7,50 г (0,0668 моль) трет-бутилата калия в тетрагидрофуране (250 мл) в течение 30 мин добавляют по каплям раствор 18,00 г (0,0644 моль) соединения (3) в 100 мл тетрагидрофурана. Затем температуру реакционной смеси доводят до комнатной, продолжают перемешивание в течение 2 ч. Около 280 мл тетрагидрофурана отгоняют при пониженном давлении. Далее добавляют 5,5 мл "ледяной" уксусной кислоты, и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от смеси этилацетат/гексан (1:1 по объёму) до этилацетата). Таким образом получают 10,00 г вещества (4). Выход составляет 62,7%.

Пример 3.

К раствору 9,00 г соединения (4) (0,0364 моль) в 90 мл метилового спирта добавляют $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ в количестве, необходимом для полного завершения реакции. Реакционную смесь интенсивно перемешивают в атмосфере водорода (давление водорода 1 атм). Первые 6 ч реакцию проводят при температуре 15-25°C, а последние 6 ч - при 30-40°C. Далее катализатор отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: градиент от гексана до смеси этилацетат/гексан (1:1 по объёму)). При этом получают 8,00 г соединения (2) в виде бесцветной жидкости. Выход составляет 94,2%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 2.19 (м, 1H), 2.58 (м, 1H), 3.57 (м, 2H), 3.73 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 4.12 (д, 1H, $J = 17$ Гц), 4.20 (д, 1H, $J = 17$ Гц), 7.29 (м, 5H).

Пример 4.

7,50 г (0,0322 моль) соединения (2) растворяют в растворе 2,74 г аммиака (0,161 моль) в 120 мл метилового спирта и выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч. Далее метанол отгоняют при пониженном давлении.

Для очистки полученный продукт растворяют в 30 мл хлороформа, после чего целевой продукт осаждают 70 мл гексана и отфильтровывают. После повторного растворения в хлороформе, осаждения гексаном и фильтрации получают 4,32 г 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида (1) в виде бесцветных кристаллов с чистотой по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии более 99,0%. Выход составляет 61,5%.

Т. пл.: 143°C.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 2.18 (м, 1H), 2.55 (м, 1H), 3.56 (м, 2H), 3.71 (т, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.96 (с, 2H), 5.75 (уш. с, 1H), 6.46 (уш. с, 1H), 7.26 (м, 3H), 7.33 (м, 2H).

Масс-спектр ESI-MS m/z : 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 202 $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3]^+$.

Пример 5.

1,00 г (0,00429 моль) соединения (2) растворяют в растворе 0,22 г аммиака (0,0129 моль) в 30 мл метилового спирта и выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч. Далее метанол отгоняют при пониженном давлении.

Для очистки полученный продукт растворяют в 5 мл хлороформа, после чего целевой продукт оса-

ждают 15 мл гексана и отфильтровывают. После повторного растворения в хлороформе, осаждения гексаном и фильтрации получают 0,51 г 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида (1) с чистотой по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии более 99,0%. Выход составляет 54,5%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения 2-(2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида, включающий внутримолекулярную конденсацию Кляйзена диметил-2,2'-((2-фенилацетил)азандиил)диацетата, гидрирование полученного продукта и амидирование продукта гидрирования, отличающийся тем, что диметил-2,2'-((2-фенилацетил)азандиил)диацетат добавляют к раствору трет-бутилата калия в тетрагидрофуране, смесь перемешивают и добавляют уксусную кислоту; полученный продукт растворяют в метаноле и гидрируют водородом под давлением 1 атм в присутствии катализатора $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ сначала при температуре 15-25°C и далее при 30-40°C; продукт гидрирования обрабатывают метанольным раствором аммиака.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют раствор трет-бутилата калия в тетрагидрофуране, охлаждённый до температуры от - 20 до + 5°C.
3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что дополнительно включает очистку целевого продукта.
4. Способ по п.3, отличающийся тем, что очищенный продукт получают растворением в хлороформе с последующим осаждением гексаном.
5. Способ по п.4, отличающийся тем, что переосаждение повторяют.

