

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 54.057:547.7:547.747.1

ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗУ 4-(2-МЕТИЛФЕНІЛ)АМІНО-1-ФЕНІЛ-1,5-ДИГІДРОПІРОЛ-2-ОНУ – ПЕРСПЕКТИВНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ ГРУПИ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

В.О.Зубков, С.Г.Таран, О.В.Кізъ, К.А.Таран

Національний фармацевтичний університет

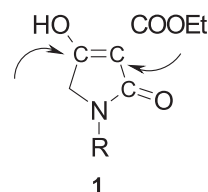
З метою оптимізації синтезу сполуки лідера 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону вивчено можливість її одержання, виходячи з етилового естеру 4-гідрокси-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти. Досліджені особливості перебігу реакції ацилювання за різних умов. Показано, що проведення зазначеної реакції в присутності сильних кислот дозволяє одержувати 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он в одній стадії та забезпечує задовільні виходи.

На кафедрі медичної хімії НФаУ синтезовано новий потенційний препарат групи НПЗЗ – похідне пірол-2-ону **3**, який поряд з вираженою аналгетичною, протизапальною та жарознижуючою виявив ще й антиоксидантну та мембраностабілізуючу активність при низькому рівні токсичності. Зважаючи на те, що перспективність нових оригінальних лікарських препаратів визначається не в останню чергу можливістю забезпечити ефективну схему одержання субстанції, нами було проведено дослідження, спрямоване на встановлення оптимальних умов отримання зазначеної сполуки **3**. Запропонована раніше методика синтезу 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону (**3**) виходила з 1-феніл-2,4-піролідиндіону (**2**), який, в свою чергу, одержували з етилового естеру 4-гідрокси-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти (**1**) [3, 4] (схема 1).

Однак ефективність цієї синтетичної схеми обмежується за рахунок першої стадії, тому що декарбалькоксилювання за даних умов потребує великої кількості розчинника та перебігає з невисокими виходами діону **2** [10]. Спроба ж здійснити елімінування карбетоксильної групи за умов кислотного гідролізу не мала успіху та призвела до утворення біспохідного **4** [3].

Потреба оптимізації способу одержання цільового 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону (**3**) змусила нас звернутися до синтетичної схеми, що виходить безпосередньо з етилового естеру 4-гідрокси-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти (**1**). Але при цьому треба було врахувати наявність кількох реакційних центрів у молекулі естеру **1** [5, 6, 8] та відповідно до цього визначи-

ти умови, необхідні для регіоселективного перебігу реакції за участю атома карбону в положенні 4.



Добре відомо, [2, 7, 9], що за умов термодинамічно контрольованого процесу, нуклеофіл атакує карбонільний Карбон естерної групи β-кетоестерів, а за умов кінетично контрольованого процесу – атом Карбону при снюльному гідроксилі.

Для вивчення особливостей поведінки етилового естеру 4-гідрокси-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти (**1**) в реакціях взаємодії з нуклеофілами було здійснено спробу провести синтез у розчинниках, що діаметрально відрізняються за своїми кислотно-основними властивостями, а саме – в піридині та оцтовій кислоті (схема 2).

Після тривалого кип'ятіння естеру **1** з *o*-толуїдином у піридині з реакційного середовища нами було виділено вихідний естер **1**, що може бути пояснено

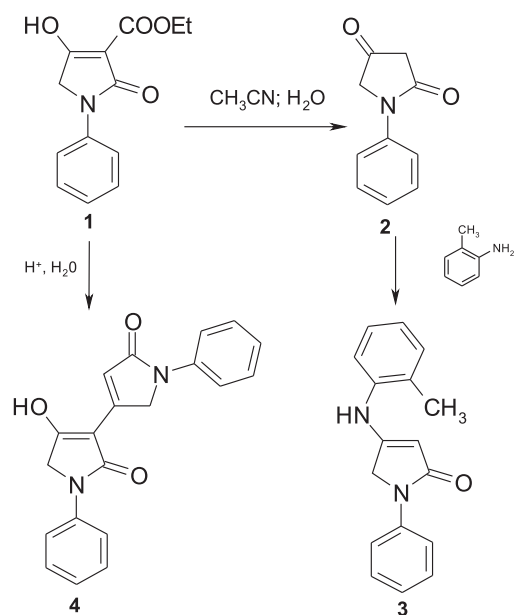


Схема 1

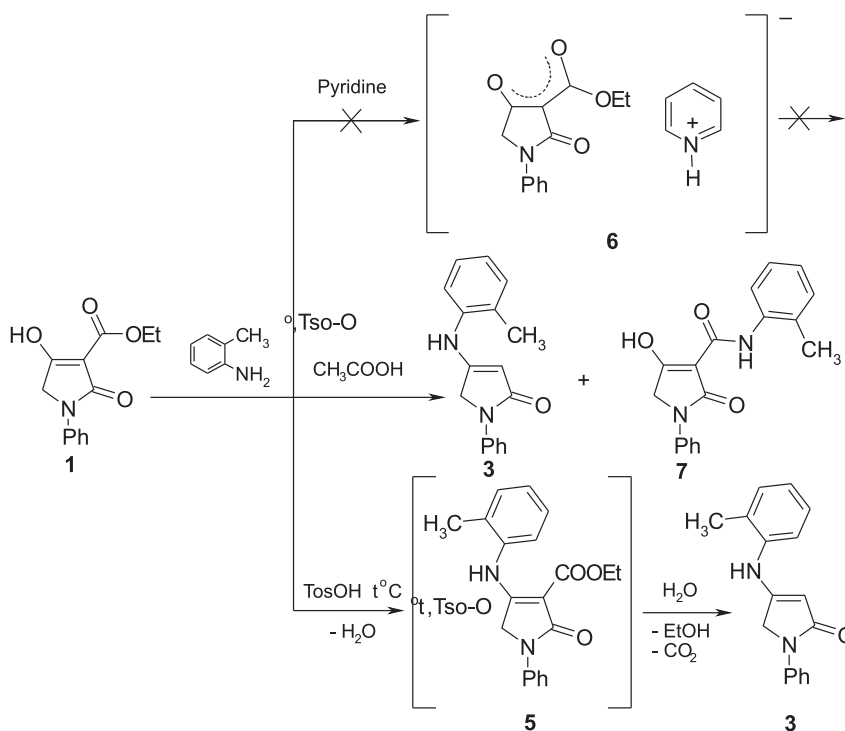


Схема 2

зниженням реакційної здатності існуючих у молекулі електрофільних центрів за рахунок делокалізації заряду в утвореному аніоні 6.

Продукти, утворені при проведенні реакції в оцтовій кислоті, ідентифіковані нами як суміш 4-амінопохідного 3 та аніліну 7 у співвідношенні $\sim 45:55\%$, що було доведено даними спектрів ЯМР ^1H (рис.).

Таким чином, у середовищі оцтової кислоти реакційна здатність обох електрофільних центрів у молекулі естеру 4-гідрокси-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти 1 проявляється приблизно в рівній мірі. При цьому, як видно, утворення 4-амінопохідного (3) супроводжується елімуванням карбетоксильного угруповання. Ацилювання ариламінів етиловим естером (1) з використанням кислотних катализаторів (H_2SO_4 , HCl , *n*-толуолсульфокислоти), тобто за умов кінетично контрольованого процесу, досліджували при проведенні реакції в середовищі неполярних розчинників (бензолі, толуолі). Утворення за цих умов 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону (3) не можна назвати неочікуваним, так як відомо, що присутність сильних кислот в реакційному середовищі сприяє утворенню енамів з кетонів [1]. Разом з тим можна припустити, що зазначена реакція все ж перебігає через стадію утворення похідного 5 з виділенням води, якої за умов кислотного каталізу вистачає для гідролізу естерного угруповання, а наступне декарбоксілювання приводить до ариламину 3.

Таким чином, показано, що ацилювання *o*-толуїдину етиловим естером 4-гідрокси-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти (1) в присутності сильних кислот дозволяє одержувати 4-амінопіролон 3 в одну стадію та забезпечує задовільні виходи. Запропонована методика є зручною та може

бути рекомендована для синтезу технологічних кількостей цільового 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону (3).

Експериментальна частина

Сpektри ПМР-синтезованих сполук записані на приладі Varian VXR-200, робоча частота – 200 МГц, внутрішній стандарт ТМС.

Етиловий естер 4-гідрокси-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти (1), 1-феніл-1,5-дигідропірол-2,4-діон (2), 4-гідрокси-1,1'-дифеніл-1,5,1',2'-тетрагідро-[3,3']біпіроліл-2,5'-діон (4) були одержані за методиками [3]. Синтез 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону (3), виходячи з 1-феніл-2,4-піролідіндіону (2), проведено за методикою [4].

Взаємодія етилового естеру 4-гідрокси-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти (1) з *o*-толуїдином.

I 2,47 г (0,01 Моль) Етилового естеру 4-гідрокси-1-арил-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти (1) кип'ятять з 1,1 мл *o*-толуїдину протягом 12 год в 20 мл піридину. Після охолодження та підкислення до нейтрального середовища за конго червоним з реакційного середовища було виділено вихідний естер 1. Спектральні характеристики відповідають наведеним у роботі [3]. Змішана проба виділеної сполуки зі зразком вихідного естеру 1 не дає депресії температури плавлення.

II 2,47 г (0,01 Моль) Етилового естеру 4-гідрокси-1-арил-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти (1) кип'ятять з 1,1 мл *o*-толуїдину протягом 1 год в середовищі льодяної оцтової кислоти (50 мл). Після закінчення реакції реакційне середовище розбавляють водою, осад, що утворився, відфільтровують, сушать.

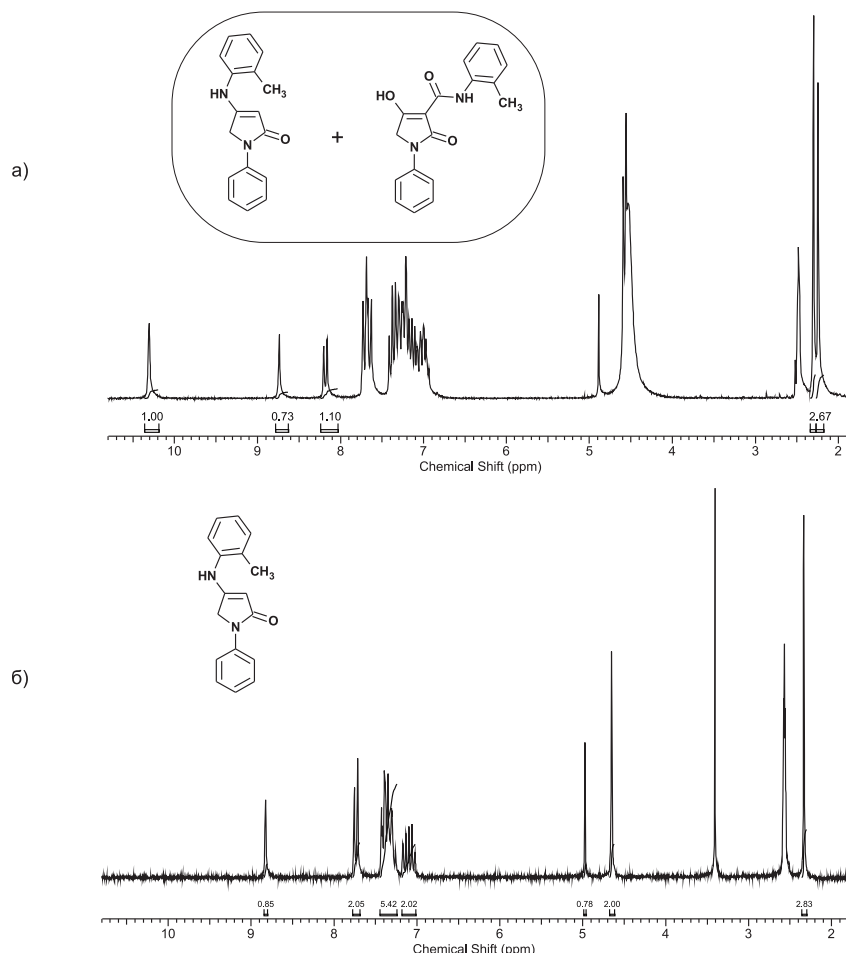


Рис. Спектри ЯМР¹H: а) суміші продуктів взаємодії естеру **1** з *o*-толуїдином (**3** + **7**); б) 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону (**3**) в ДМСО D₆.

Спектр ЯМР ¹H суміші сполук **3 і **7** (ДМСО-D₆)**
 δ , м. д.: 10,30 (1H, с); 8,74 (1H, с); 8,18 (1H, д); 7,71 (2H, д); 7,65 (2H, д); 7,46 – 6,88 (14H, м); 4,89 (1H, с); 4,59 (2H, с); 4,56 (2H, с); 2,30 (3H, с); 2,24 (3H, с).

III 2,47 г (0,01 Моль) Етилового естеру 4-гідрокси-1-арил-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти (**1**) кип'ятять з 1,1 мл *o*-толуїдину в середовищі бензолу (100 мл) в присутності 0,1 г *n*-толуолсульфокислоти протягом 2 год. Осад 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону (**3**) відфільтровують, сушать та кристалізують з ДМФА. Вихід – 1,38 г (43%). Т.пл. – 197-198°C. Знайдено, %: С 77,21; Н 5,99; N 10,51. Вирахувано, %: С 77,25; Н 6,10; N 10,60.

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-D₆) δ , м. д.: 8,74 (NH, с); 7,65 (2H, д); 7,39-6,88 (7H, м); 4,89 (1H, с); 4,56 (2H, с); 2,25 (3H, с).

ВИСНОВКИ

1. Вивчено реакційну здатність естеру 4-гідрокси-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонової кислоти в реакції з *o*-толуїдином. Встановлено, що залежно від умов реакція набуває регіоселективного характеру та приводить до утворення або відповідного аміду, або 4-амінопохідного 1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону.

2. Спираючись на одержані результати, була запропонована економічна схема синтезу 4-(2-метилфеніл)аміно-1-феніл-1,5-дигідропірол-2-ону – сполуки-лідера, що належить до групи НПЗЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беккер Х., Доміше Г., Фангхенель Э. и др. *Органикум: практикум по органической химии* / Пер. с нем. К.Б.Заборенко, В.В.Соболя, И.А.Богдановой. – М.: Мир, 1992. – В 2-х т. – Т. 2. – 474 с.
2. Джилкрист Т. *Химия гетероциклических соединений* / Пер. с англ. А.В.Карчавы, Ф.В.Зайцевой. – М.: Мир, 1996. – 464 с.
3. Зубков В.А., Кизь О.В., Таран С.Г. та ін. // *ЖОФХ*. – 2007. – Т. 5, вып. 4 (20). – С. 10-13.
4. Зубков В.О., Таран С.Г., Яковлева Л.В. та ін. // *Фармац. часопис*. – 2009. – №4 (9). – С. 6-9.
5. Athanasellis G., Gavrielatos E., Igglessi-Markopoulou O. // *Synlett*. – 2001. – №10. – P. 1653-1655.
6. Athanasellis G., Gavrielatos E., Igglessi-Markopoulou O. // *J. of Heterocyclic Chem.* – 2001. – Vol. 38, №5. – P. 1203-1208.

7. *Cekavicus B., Kore K., Jakovele L. et al. // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52, №47. – P. 6246-6249.*
8. *Katritzky A.R., Vincek A.S., Steel P.J. // Heterocycles. – 2008. – Vol. 76, №2. – P. 1401-1423.*
9. *Ramachandran R., Jayanthi S., Jeong Y.T. // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68, №1. – P. 363-369.*
10. *Schobert R., Schlenk A. // Bioorg. & Med. Chem. – 2008. – Vol. 16, №8. – P. 4203-4221.*

УДК 54.057:547.7:547.743.1

ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА 4-(2-МЕТИЛФЕНИЛ)АМИНО-1-ФЕНИЛ-1,5-ДИГИДРОПИРРОЛ-2-ОНА – ПЕРСПЕКТИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ГРУППЫ НПВС

В.А.Зубков, С.Г.Таран, О.В.Кизь, Е.А.Таран

С целью оптимизации синтеза соединения лидера 4-(2-метилфенил)амино-1-фенил-1,5-дигидропиррол-2-она изучена возможность его получения, исходя из этилового эфира 4-гидрокси-1-фенил-1,5-дигидропиррол-2-он-3-карбоновой кислоты. Исследованы особенности протекания реакции ацилирования в различных условиях. Показано, что проведение указанной реакции в присутствии сильных кислот позволяет получать 4-(2-метилфенил)амино-1-фенил-1,5-дигидропиррол-2-он в одну стадию и обеспечивает удовлетворительные выходы.

UDC 54.057:547.7:547.743.1

OPTIMIZATION OF SYNTHESIS OF 4-(2-METHYLPHENYL)-AMINO-1-PHENYL-1,5-DIHYDROPIRROL-2-ONE – A NOVEL PROMISING MEDICINAL SUBSTANCE OF NSAIDs GROUP.

V.O.Zubkov, S.G.Taran, O.V.Kiz, K.A.Taran

In order to optimize the synthesis of the leader – 4-(2-methylphenyl)amino-1-phenyl-1,5-dihydropyrrol-2-one, the study of the possibility of obtaining the target compounds directly from ethyl ester of 4-hydroxy-1-phenyl-1,5-dihydropyrrole-2-one-3-carboxylic acid. The peculiarities of the acylation reaction under different conditions have been studied. It has been shown that carrying out the given reaction in the presence of strong acids allows to obtain 4-(2-methylphenyl)amino-1-phenyl-1,5-dihydropyrrol-2-one in one step and provides satisfactory yields.