

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2014

Н. А. Комар, Д. Г. Слащенин, Г. А. Субоч, М. С. Товбис

НОВАЯ СХЕМА СИНТЕЗА ДИЭТИЛ-5-[(N,N-ДИЭТИЛГЛИЦИЛ)АМИНО]-2-ГИДРОКСИ-4,6- ДИМЕТИЛИЗОФТАЛАТА

ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный технологический университет», Красноярск, Россия

Создан новый, более технологичный путь синтеза диэтил-5-[(N,N-диэтилглицил)амино]-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата, обладающего антиаритмическими свойствами.

Ключевые слова: синтез; диэтил-5-[(N,N-диэтилглицил)амино]-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.

Известно, что *n*-аминофенолы и их производные являются основой распространенных фармацевтических препаратов (парацетамол, тайленол, панадол и др.), применяемых в медицине как жаропонижающие средства и анальгетики [1]. Среди всех соединений этого класса выделяются полностью замещенные *para*-аминофенолы, которые содержат алкоксикарбонильные группы в *ortho*-положениях к гидроксилу, на основе которых синтезированы перспективные для медицины соединения. Так, диэтил-5-[(N,N-диэтилглицил)амино]-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат проявляет выраженные противоаритмические свойства. Впервые данное соединение было получено в Германии в 1988 г. по следующей схеме 1 [2].

По приведенной схеме 1 это вещество получали в Китае [3].

Как видно, ключевым соединением в данной схеме синтеза является аминофенол IV, из которого далее по стандартным методикам получают хлорацетильное производное V, а затем аминированием — конечный продукт VI. Недостатками данного метода является то, что пятистадийный синтез аминофенола IV протекает с суммарным низким выходом — около 14 %. При этом четвертая стадия, превращение производного пирана II в нитрофенол III, проводится в *tert*-бутилате калия с нитрометаном, это трудоемко и взрывоопасно, так как *tert*-бутилат калия получают из металлического калия и третичного бутилового спирта, обычно в атмосфере азота или аргона. В результате образуется диэтил-2-гидрокси-4,6-диметил-5-нитроизофталат (III), из которого при гидрировании получают диэтил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (IV), причем на стадии гидрирования расходуется значительное количество водорода и затрачивается длительное время — 3 сут.

Нам же удалось синтезировать эфир IV, принципиально изменив путь синтеза (схема 2).

На приведенный метод синтеза получен патент РФ [4]. По предложенному нами способу решается задача

получения соединения IV более технологичным и безопасным способом с меньшим количеством стадий и суммарным выходом продукта IV, равным 62 %.

В предлагаемом способе мы исходили из диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты (I), как и в известной схеме 1. Однако на первой стадии вместо ацетилирования I, что приводило к образованию пиранового цикла (II), мы воспользовались реакцией циклизации соединения I с изонитрозоацетилацетоном [5]. При этом сразу образовался замещенный *para*-нитрозофенол — диэтил-2-гидрокси-4,6-диметил-5-нитроизофталат (VII), гидрированием которого получили диэтиловый эфир IV. Предложенный способ позволил сократить число стадий от соединения I до IV и повысить выход в 4,5 раза. При этом процесс более безопасен и проводится при комнатной температуре. Кроме того, стадия восстановления требует вдвое меньшего количества водорода и значительно меньшего времени гидрирования, так как нитрозогруппа легче восстанавливается, чем нитрогруппа.

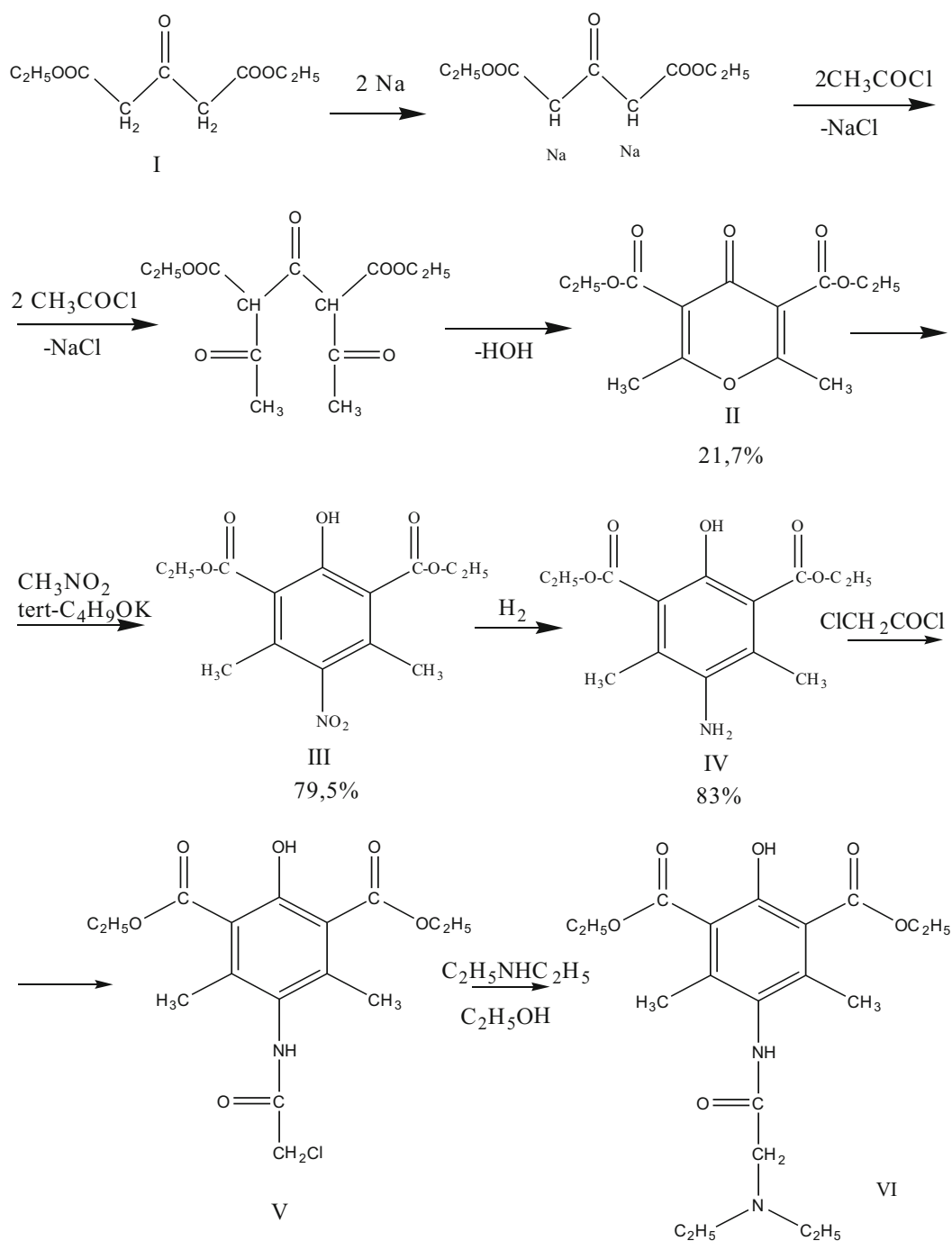
Известное каталитическое гидрирование подобных замещенных нитрозофенолов в соответствующие аминофенолы [5] мы модернизировали, проводя восстановление гидразингидратом в присутствии палладия на угле.

Последние 2 стадии на пути к конечному соединению VI, обладающему противоаритмической активностью, мы осуществили ацилированием соединения IV хлорацетилхлоридом с последующим аминированием хлорацетопроизводного V диэтиламином по аналогии с методикой [2].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 600,13 МГц, (Красноярский региональный центр коллективного пользования СО РАН) в среде ДМСО-d₆ и CDCl₃. ИК-спектры получены на

Схема 1



ИК-микроскопе SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400.

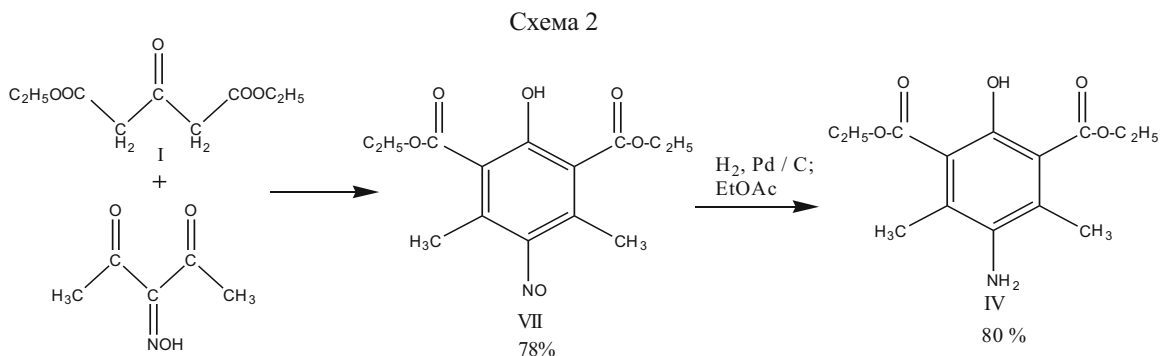
Диэтил-2-гидрокси-4,6-диметил-5-нитроизофталат (VII) получают по методике [5]. Выход 1,14 г (78 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 103 – 105° С.

Диэтил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (IV). В 50 мл этанола растворяют 0,296 г (1 ммоль) нитрозофенола VII, добавляют катализатор — Pd/C, 0,08 г, перемешивают 30 мин и приливают по каплям гидразингидрат 0,3 г (6 ммоль). После начала выделения пузырьков газа еще 30 мин перемешивают и контролируют наличие исходного нитрозофенола с помощью ТСХ. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают. Конечные продукты, выпадающие в виде светло-желтых кри-

сталлов, перекристаллизовывают из этанола, сушат. Выход 0,224 г (80 %); т. пл. 75 – 76° С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1,29 (т, 6H, 2CH₃), 2,04 (с, 6H, 2CH₃), 4,28 (к, 4H, 2CH₂), 4,44 (с, 2H, NH₂), 8,80 (с, 1H, OH).

Диэтил-5-[(хлорацетил)амино]-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (V) получают по методике [2]. Выход 95 %, т. пл. 130 – 132° С. В ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1,42 (т, 6H, 2CH₃), 2,34 (с, 6H, 2CH₃), 4,28 (с, 2H, CH₂), 4,44 (к, 4H, 2CH₂), 7,85 (с, 1H, NH), 11,61 (с, 1H, OH). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1722 (C(O)OC₂H₅), 1657 (C(O)CH₂Cl).

Диэтил-5-[(N,N-диэтилглицил)амино]-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (VI) также получают по методике [2]. Выход 53 %, т. пл. 107 – 109° С. Спектр



ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,07 (т, 6H, 2CH₃), 1,29 (т, 6H, 2CH₃), 2,07 (с, 6H, 2CH₃), 2,64 (с, 4H, 2CH₂), 3,20 (с, 2H, CH₂), 4,30 (к, 4H, 2CH₂), 9,28 (с, 1H, OH), 10,05 (с, H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11,47, 12,31, 14,41, 16,27, 41,83, 48,52, 61,64, 120,89, 128,33, 136,83, 151,54, 167,77. ИК-спектр, ν_{max} , см⁻¹: 1729 (C(O)OC₂H₅), 1691 (C(O)CH₂N).

Работа выполнена в рамках госзадания Министерства образования и науки РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jeffrey K. Aronson, *Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs*, Elsevier (2010), pp. 165 – 223.
2. F. Eiden, H. P. Leister, D. Mayer, *Arzneimittel-Forschung*, **33**(1), 101 – 105 (1983).
3. www.chembuyersguide.com/partners/chemlin2-115.html.
4. М. С. Товбис, Д. Г. Слащинин, *Способ получения диэтилового эфира 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталевой кислоты*, Патент РФ № 2446149, *Бюл. изобрет.*, № 9 (2012).
5. Д. Г. Слащинин, М. С. Товбис, Е. В. Роот и др., *Ж. орган. химии*, **46**(4), 527 – 529 (2010).

Поступила 24.03.14

NEW SCHEME FOR THE SYNTHESIS OF DIETHYL-5-[(N,N-DIETHYLGLYCYL)AMINO]-2-HYDROXY-4,6-DIMETHYLISOPHTHALATE

N. A. Komar, D. G. Slashchinin, G. A. Suboch, and M. S. Tovbis*

Siberian State Technological University, Krasnoyarsk, 660049 Russia;

* e-mail: tovbis@bk.ru

A new convenient scheme for the synthesis of diethyl 5-[(N,N-diethylglycyl)amino]-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalate having antiarrhythmic properties is developed.

Keywords: synthesis; diethyl-5-[(N,N-diethylglycyl)amino]-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalate