

УДК 547.759.6

СИНТЕЗ АМИНО- И НИТРОПРОИЗВОДНЫХ КЕТОРОЛАКА

А.И. Калашников, С.В. Сысолятин, Е.Г. Сони́на, В.В. Малыхин

Нитрование кеторолака эквимолекулярным количеством нитрата аммония в среде 85 % серной кислоты приводит к образованию 5-бензоил-7-нитро-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновой кислоты. Каталитическим гидрированием последнего получена 7-амино-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновая кислота.

Ключевые слова: кеторолак, 5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновая кислота, 5-бензоил-7-нитро-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновой кислоты, 7-амино-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновая кислота.

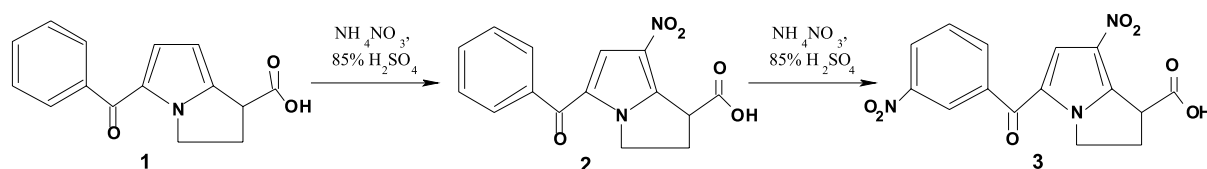
(±)-5-Бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновая кислота (кеторолак, 1) – нестероидное противовоспалительное обезболивающее средство, активно применяющееся в медицине [1]. Кеторолак существует в виде двух оптических изомеров. При этом (-)-(S) изомер в 230 раз более активный, чем (+)-(R) изомер [2]. Однако ввиду трудности разделения оптических изомеров в лекарственных формах применяется их смесь. Высокая активность препарата стимулирует исследования по поиску новых лекарственных веществ, содержащих в своем составе фрагмент кеторолака [3, 4].

По своей химической природе препарат является органической кислотой и соответственно вызывает раздражение слизистой оболочки и местное ингибирование синтеза простагландинов в желудочно-кишечном тракте [5]. В клинической практике препарат используется в виде соли с трис(гидроксиметил)метиламином («кеторолака трометамин»). Это, с одной стороны, снижает раздражение желудочно-кишечного тракта, с другой стороны, увеличивает растворимость препарата в воде. Для снижения этого побочного эффекта был синтезирован ряд производных кеторола-

ка в виде производных карбоновой кислоты: этиловый эфир; [(N,N-диметиламино)карбонил]метилэтер [6, 7]; амиды с использованием различных аминов [8] и аминокислот [5].

С этой точки зрения интересно было попробовать ввести в структуру молекулы кеторолака аминогруппу и получить соединение в виде внутренней соли. Наиболее короткий путь введения аминогруппы – получение нитропроизводного и последующее восстановление нитрогруппы до амина. Литературные данные показывают, что нитрование соединений, содержащих в молекуле бензольное и пиррольное фрагменты, начинается с пиррольного кольца. При этом преимущественно образуется продукт, содержащий нитрогруппу в мета-положении к атому азота [9].

С учетом мезомерного и индукционного эффекта карбонильной (мета-ориентант) и алкильной (орто-ориентант) групп наиболее вероятным местом введения нитрогруппы является углерод пиррольного кольца в положении 7. Поэтому при нитровании кеторолака можно было ожидать образование 5-бензоил-7-нитро-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновой кислоты (2).



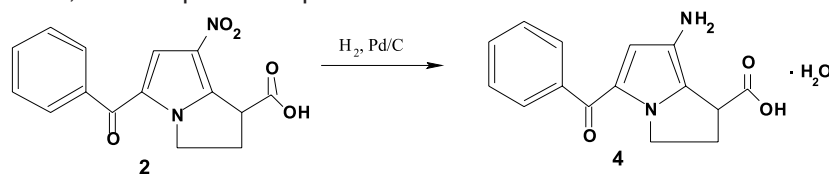
Нитрование кеторолака проводили в среде 85 % серной кислоты. В качестве нитрующего агента использован нитрат аммония. Поскольку растворимость 1 сравнительно невелика, серная кислота использовалась с мо-

дулем 30, но даже при таком модуле для полного растворения исходного при комнатной температуре требовалась выдержка не менее 45-60 минут. Нитрование проходит достаточно быстро, для полного завершения реакции до-

статочно 20-минутной выдержки. Попытка выделения простым разбавлением нитромассы в ледяную воду показала, что продукт нитрования выделяется в виде аморфного осадка, который полностью слипается при промывке водой. Поэтому в дальнейших экспериментах продукт выделяли экстракцией этилацетатом. Выход продукта при использовании 1,05 моля NH_4NO_3 на моль исходного составлял 83 %. При увеличении загрузки нитрата аммония нитрование проходит дальше. Так при двукратном увеличении нитрата аммония в спектрах продукта ЯМР ^{13}C отмечается наличие шести сигналов СН-связей, из которых четыре сиг-

нала (135,8; 132,9; 127,7; 124,1) лежат в области поглощения ароматического кольца, а в спектре ЯМР ^1H – четыре сигнала СН (Ar) (8.60, 8.44, 8.42, 7.90). Это позволяет констатировать, что следующая нитрогруппа встает в бензольное кольцо. Основные полосы поглощения спектров ЯМР ^{13}C и ^1H полученного продукта соответствуют структуре 7-нитро-5-(3-нитробензоил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновой кислоты (3).

Восстановление нитрогруппы проводили каталитическим гидрированием в среде этанола и присутствии Pd/C (5%).



Образующийся 7-амино-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновая кислота (4) выпадает из реакционной массы. Несмотря на это, поглощения водорода не останавливается даже после введения 3 молей газа. Вероятнее всего, это связано с последующим восстановлением карбонильной группы. Продукт 4 смывали с катализатора многократной промывкой горячим 60%-ным этанолом. Реакция сопровождается образованием побочных продуктов. Так продукт, выделенный кристаллизацией из водного этанола, представляет собой индивидуальное соединение, в то время продукт, полученный при частичном упаривании фильтрата, представляет собой смесь не менее четырех соединений.

Загрязненные образцы продукта могут быть очищены кристаллизацией из воды либо водного этанола. В то же время получить бесцветный продукт даже при использовании сорбентов (активированный уголь, окись алюминия) не удалось. ЯМР ^{13}C примесей показывает исчезновение сигнала карбонильной группы (173.2 (C=O)) и появление дополнительного сигнала безводного углерода (135.0 (C)). В спектре ЯМР ^1H наряду с сигналами 4 отмечается появление такого же набора полос сигналов протонов смещенного в область сильного поля. Это позволяет предположить взаимодействие достаточно активной кетонной группы с аминным фрагментом и образование кетоимина с участием как минимум двух молекул 4.

7-амино-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновая кислота существует в виде цвиттер-иона и плохо рас-

творима в различных растворителях. Так при температуре кипения растворимость в воде не превышает 0,11 %, этанол $\leq 0,5$ %, 60 % этанол $\leq 1,0$ %, 30 % этанол $\leq 0,7$ %, метанол $\leq 0,6$ %, ацетонитрил $< 0,7$ %. Тем не менее растворимость 4 в воде при комнатной температуре находится на уровне растворимости самого кеторолака.

Таким образом, введение аминного фрагмента в молекулу кеторолака не приводит к увеличению стабильности и растворимости препарата.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры соединений записывали на приборе «Инфралюм ФТ-801» в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе «Bruker AM-400», 400.13 (1H) и 100.61 МГц (^{13}C). Контроль чистоты продуктов проводили методом ТСХ (пластины «Merck» Silica gel 60 F254, элюент – этанол). Элементный анализ проводили на элементном С, Н, N, О анализаторе FlashEATM 1112.

5-Бензоил-7-нитро-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновая кислота (2). К смеси 21 мл воды и 150 мл концентрированной серной кислоты при температуре 15-18 °С присыпают 10 г (0,039 моля) кеторолака и выдерживают при перемешивании и температуре 25 °С до полного растворения (1 ч). Полученный раствор быстро охлаждают (лед) до 0-2 °С и за 2-3 мин добавляют 3,29 г (0,041 моля) нитрата аммония. Происходит подъем температуры до 7-9 °С. Смесь выдер-

живают при перемешивании и охлаждении 20 мин. Раствор разбавляют в 350 г смеси льда с водой, полученную суспензию смешивают с 200 мл этилацетата. Слои разделяют, водный слой дополнительно экстрагируют 150 мл этилацетата. Объединенный органический экстракт промывают в делительной воронке 25 мл воды, 5×25 мл 7 % раствора Na_2SO_4 , сушат над CaCl_2 . Раствор фильтруют от осушителя, упаривают под вакуумом до веса 33,5 г. Полученную суспензию фильтруют, осадок промывают 5 мл этилацетата, 10 мл смеси этилацетат-гексана (1:1 об.), 10 мл гексана. Продукт сушат на воздухе. Получают 8,9 г (76 %) белого кристаллического продукта с $T_{\text{пл.}} = 173-174^\circ\text{C}$.

Фильтрат упаривают под вакуумом до суха, заливают 25 мл толуола и оставляют на 24 ч. Суспензию фильтруют, промывают небольшим количеством этилацетата, затем гексаном. После сушки на воздухе получают дополнительно 0,9 г (7,7 %) слегка окрашенного продукта с $T_{\text{пл.}} = 171-173^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Найдено (%): С 59,7; Н 3,96; N 9,21. Вычислено (%): С 60,00; Н 4,03; N 9,33; O 26,64.

ИК-спектр: 2973, 2676, 1731, 1623, 1596, 1573, 1493, 1458, 1454, 1412, 1371, 1330, 1252, 1227, 1183, 1154, 1064, 954, 886, 828, 795, 719, 698, 662 cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (DMSO, δ м.д.): 13.08 (с, 1 Н, OH); 7.84-7.82 (д $J=7.0$, 2 Н, $\text{CH}_{(\text{аром})}$); 7.53-7.57 (м, 1 Н, $\text{CH}_{(\text{аром})}$); 7.53-7.57 (м, 2 Н, $\text{CH}_{(\text{аром})}$); 7.24 (с, 1 Н, CH); 4.44-4.54 (м, 2 Н, CH_2); 4.34-4.38 (дд, 1 Н, CH, $J_1=4.7$, $J_2=5.0$); 2.96-3.06 (м, 1 Н, CH_2); 2.65-2.73 (м, 1 Н, CH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO, δ м.д.): 184.8 (C=O); 173.2 (C=O); 143.6 (C); 137.4 (C); 133.2 (CH); 129.6 (C); 129.2, 129.1 (CH); 125.6 (C); 117.2 (CH); 49.7 (CH_2); 44.2 (CH); 31.9 (CH_2).

7-Амино-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновая кислота (4). В колбу с магнитной мешалкой загружают 4,0 г (0,013 моля) 1, 160 мл этанола, 1,0 г катализатора (5 % Pd/C) с влажностью 50 % и подсоединяют линию подачи водорода из газометра. Воздух трижды эвакуируют вакуумом, включают перемешивание и гидрируют при температуре 40-45 $^\circ\text{C}$ до поглощения 0,95 л водорода. Затем колбу отсоединяют от водородной линии, суспензию разбавляют 80 мл воды и нагревают до кипения. Суспензию фильтруют в горячем виде, остаток на фильтре (смесь продукта и катализатора) промывают 30 мл горячего 60 %-ного этанола. Фильтрат охлаждают до 5-7 $^\circ\text{C}$, выпавший

продукт отфильтровывают, промывают 20 мл 60%-ного этанола, сушат на воздухе. Получают первую порцию продукта – 1,43 г (38,2 %, с учетом внутрикристаллической влаги) белого продукта с лимонным оттенком с $T_{\text{пл.}} = 199-200^\circ\text{C}$.

В фильтрат добавляют осадок от предыдущего фильтрования (смесь продукта и катализатора) и нагревают до кипения. Суспензию фильтруют в горячем виде, остаток на фильтре (катализатор) промывают 30 мл горячего 60%-ного этанола. Фильтрат охлаждают до 5-7 $^\circ\text{C}$, выпавший продукт отфильтровывают, промывают 20 мл 60 %-ного этанола, сушат на воздухе. Получают вторую порцию продукта – 1,0 г (26,7 %, с учетом внутрикристаллической влаги) кристаллов с оранжевым оттенком с $T_{\text{пл.}} = 191-200^\circ\text{C}$.

Фильтрат упаривают под вакуумом до $\frac{1}{4}$ от первоначального объема. Полученную суспензию фильтруют, осадок промывают 10 мл этанола и 20 мл 50%-ного этанола. После сушки на воздухе получают третью порцию продукта – 0,5 г (13,3 %, с учетом внутрикристаллической влаги) неоднородного светлоричневого порошка со светлыми включениями с $T_{\text{пл.}} = 174-180^\circ\text{C}$. ТСХ показывает наличие не менее четырех соединений.

Для аналитических целей 4 был очищен кристаллизацией из воды.

$T_{\text{пл.}} = 203-204^\circ\text{C}$ (вода). $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Найдено (%): С 62,3; Н 5,54; N 9,65. Вычислено (%): С 62,49; Н 5,59; N 9,72; O 22,20.

ИК-спектр: 3370, 2992, 2889, 2591, 1639, 1579, 1516, 1454, 1395, 1267, 1230, 1191, 1083, 1062, 958, 932, 864, 837, 816, 803, 760, 727, 696, 627 cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (DMSO, δ м.д.): 7.71-7.72 (м, 2 Н, $\text{CH}_{(\text{аром})}$); 7.54-7.58 (м, 1 Н, $\text{CH}_{(\text{аром})}$); 7.47-7.50 (м, 2 Н, $\text{CH}_{(\text{аром})}$); 6.22 (с, 1 Н, CH), 5.44 (уш. с, 5 Н, NH_3^+ , H_2O); 4,20-4,33 (м, 2 Н, CH_2); 4,00 (т $J=7.0$, 1 Н, CH); 2,65-2,74 (м, 2 Н, CH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO, δ м.д.): 182.9 (C=O); 173.2 (C=O); 139.9 (C); 131.5 (CH); 130.7 (C); 128.7, 128.6 (CH); 127.1 (C); 123.6 (C); 113.3 (CH); 47,7 (CH_2); 42.1 (CH); 31,3 (CH_2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muckowski J.M., Unger S.H., Ackrell J., and all. Synthesis and Antiinflammatory and Analgesic Activity of 5-Aroyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrole-1-carboxylic Acids and Related Compounds // J. Med. Chem. – 1985. – Vol. 28. – P. 1037.
2. Guzman A., Yuste F., Toscano R.A. and all. Absolute Configuration of (-)-5-Benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrole-1-carboxylic Acid, the Active

Enantiomer of Ketorolac // J. Med. Chem. – 1986. – Vol. 29. – P. 589.

3 Yadav M. R., Nimekar D. M., Ananthakrishnan A., Brahmshatriya P. S., Shirude S. T., Giridhar R., Parmar A. and Balaraman R. Synthesis of new chemical entities from paracetamol and NSAIDs with improved pharmacodynamic profile. // Bioorganic Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol. 14. – P. 8701-8706.

4 Ingale N., Maddi V., Palkar M., Ronad P., Mamledesai S., Vishwanathswamy A. H. M. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory and analgesic activity of 3-[(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl-thio)acetyl]-2H-chromen-2-ones // Med. Chem. Res. – 2012 – Vol. 21. – P. 16–26.

5 Mishra A., Veerasamy R., Jain P. K., Dixit V. K., Agrawal R. K. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of amide prodrugs of ketorolac // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 43. – P. 2464-2472.

6 Venuti M.C., Young J.M., Maloney P.J., Johnson D., McGreevy K. // Pharm. Res. – 1989. – 6. – P. 867.

7 Roy S.D., Manoukian E. // J. Pharm. Sci. – 1994. – Vol. 83. – P. 1548.

8 Akgun H., Tozkoparan B., Ertan M., Aksu F., Inan S.Y. // Arzneimittelforschung. – 1996. – Vol. 46. – P. 891.

9 Cobb J., Demetropoulos I. N., Korakas D., Skoulikab S., Varvounis G. Synthesis and Reactions of 1-Aryl-2-nitropyrroles. Structural and Conformational Study of Ethyl N-(2'-[r-(2-nitropyrrolyl)]phenyl)-N-

toluene-4-sulfonamide glycinate// Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52. – № 12. – P. 4485-4494.

Калашников Александр Иванович, старший научный сотрудник, кандидат химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Сысолятин Сергей Викторович, директор, доктор химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Сонина Екатерина Георгиевна, инженер Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Малыхин Валерий Викторович, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, кандидат химических наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

УДК 547.902.659.4

ГИДРИРОВАНИЕ БЕТУЛИНА

Е.Г. Сонина, С.В. Сысолятин, А.И. Калашников, В.В. Малыхин, В.Н. Сурмачев

Рассмотрен метод восстановления этиленовой связи в бетулине водородом над палладиевым катализатором. Лучшие результаты получены при проведении процесса в среде смеси 1,4-диоксана и метанола. Получен чистый кристаллический дигидробетулин с выходом 90%.

Ключевые слова: бетулин, дигидробетулин, тритерпеноиды.

Лекарственные препараты на основе растительного сырья по сравнению с синтетическими аналогами имеют ряд преимуществ. Препараты растительного происхождения, обладающие стойким терапевтическим эффектом, как правило, малотоксичные и редко оказывают побочное действие. Соединениями, сочетающими доступность с ценной биологической активностью, богат класс тритерпеноидов. Широкий спектр биологической активности природных тритерпенов (противовоспалительная, противоопухолевая, противовирусная и т.д.) и доступность источников их получения определяют перспективность использования соединений этого класса для

создания на их основе лекарственных препаратов [1]. К тритерпеноидам лупанового ряда относится бетулин, содержащийся в коре березы [2]. Содержание бетулина во внешней коре составляет от 10 % до 40 % в зависимости от вида березы, места и условий ее произрастания, возраста дерева. В литературе описано множество способов извлечения бетулина из коры березы экстракцией различными углеводородными растворителями, такими как дихлорэтан, бензол, этанол. Большинство растворителей извлекает примерно одинаковое количество экстрактивных веществ (33–35 %) с примерно одинаковой массовой долей бетулинола в них – 62–67 % [3].