

И. В. Магедов, С. А. Маклаков^а, Ю. И. Смушкевич^б

НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНА

Разработан новый способ синтеза индометацина по реакции Фишера, основанный на ацилировании 2-(4-метоксифенил)-1-гидразосульфата натрия 4-хлорбензоилхлоридом с последующим взаимодействием с леулиновой кислотой в присутствии муравьиной кислоты.

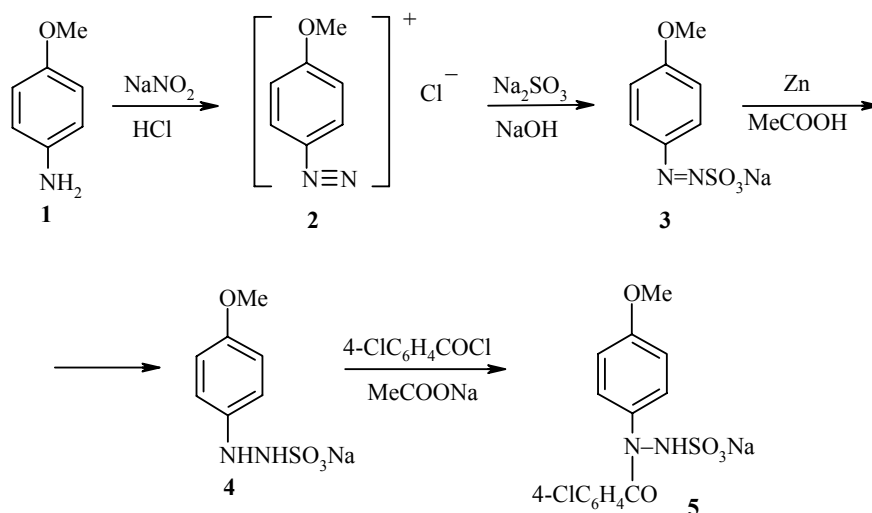
Ключевые слова: индометацин, катализ гидросульфатом натрия, реакция Фишера.

Индометацин относится к производным 2-(1H-индолил-3)уксусной кислоты и является одним из наиболее активных нестероидных противовоспалительных препаратов [1].

Многие известные методы синтеза индометацина включают большое число стадий, иногда довольно сложных по условиям проведения, и предполагают, например, использование гидридов щелочных металлов или натрия на стадии введения 4-хлорбензоильной группы в индольный цикл [2].

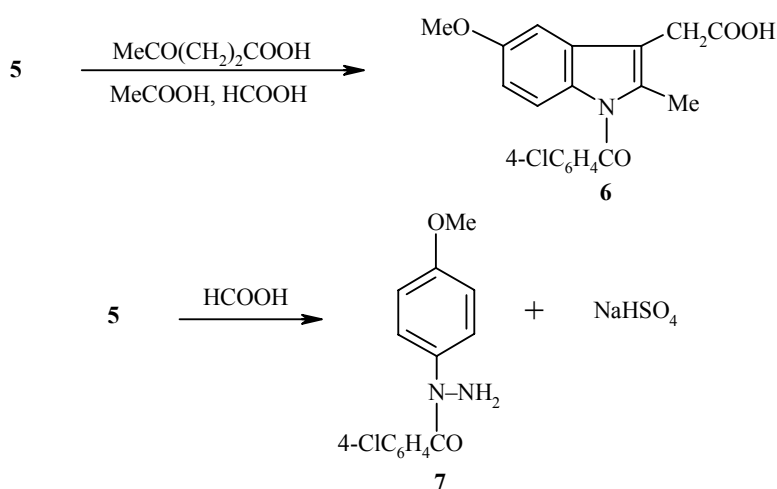
На основе анализа литературных данных мы остановили свой выбор на варианте, включающем ацилирование 2-(4-метоксифенил)-1-гидразосульфата натрия [3]. Этот способ представляется нам оптимальным по числу стадий и выходу продукта.

В качестве исходного соединения мы использовали 4-метоксианилин (1), который диазотировали с образованием хлорида 1-(4-метоксифенил)-дiazония (2) с переводом последнего в 2-(4-метоксифенил)-1-дiazосульфат натрия (3). Последний восстанавливали цинковой пылью с образованием 2-(4-метоксифенил)-1-гидразосульфата натрия (4). Ацилирование сульфата 4 4-хлорбензоилхлоридом приводило к образованию 2-(4-метоксифенил)-2-(4-хлорбензоил)-1-гидразосульфата натрия (5).

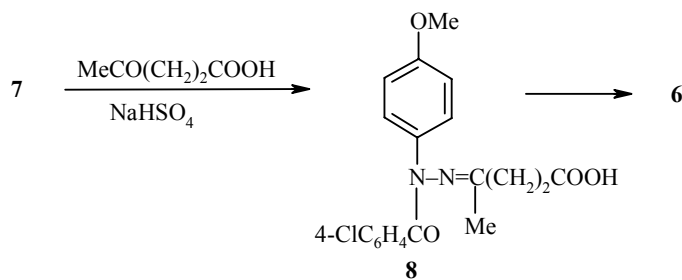


Отличительной особенностью разработанного нами способа является

применение на стадии индолизации муравьиной кислоты. При индолизации гидразина **5** в индометацин (**6**) необходимо было подобрать такой кислотный катализатор, который удалял бы сульфатную защиту с атома азота с последующим образованием гидразона в реакции с левулиновой кислотой и катализировал бы реакцию Фишера без дезацилирования 4-хлорбензоильной группы. Использование в этой реакции минеральных кислот (серной, HCl, ортофосфорной) приводило к образованию смеси индометацина и дезацилированного индометацина. Мы обнаружили, что при использовании муравьиной кислоты в качестве катализатора гидразин **5** реагирует с левулиновой кислотой с образованием индометацина **6** без дезацилирования.



Мы предполагаем, что под действием муравьиной кислоты происходит удаление сульфатной группы с образованием гидросульфата натрия, выступающего в качестве кислотного катализатора на стадии индолизации, которая протекает без выделения промежуточного гидразона **8**.



Экспериментами было показано, что гидразон **8** не превращается в индометацин **6** при нагревании в муравьиной кислоте в отсутствие NaHSO_4 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хлорид 1-(4-метоксифенил)дiazония (2). К охлажденной до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ смеси 20 г (0.16 моль) 4-метоксианилина (1), 20 мл воды, 45.6 мл конц. HCl при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 12.3 г (0.18 моль) нитрита натрия в 28 мл воды с такой скоростью, чтобы температура не превышала $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перемешивают при той же температуре еще 30 мин и берут пробу на окончание реакции диазотирования. Полученный раствор соли diaзония используют тотчас для получения 2-(4-метоксифенил)-1-дiazосульффоната натрия.

2-(4-Метоксифенил)-1-дiazосульффонат натрия (3). К раствору 25.2 г (0.2 моль) сульфита натрия и 6.5 г (0.16 моль) NaOH в 150 мл воды при $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ в один прием приливают реакционную массу после реакции диазотирования, перемешивают 30 мин, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом (2×50 мл) и высушивают при комнатной температуре. Выход 38 г. Полученное соединение используют на следующей стадии для получения 2-(4-метоксифенил)-1-гидразосульффоната натрия (4) без дальнейшей очистки.

2-(4-Метоксифенил)-1-гидразосульффонат натрия (4). В раствор 38 мл уксусной кислоты в 100 мл воды вносят при перемешивании 38 г (0.18 моль) 2-(4-метоксифенил)-1-дiazосульффоната натрия (3), к образовавшейся суспензии добавляют при интенсивном перемешивании порциями 10.4 г (0.16 моль) цинковой пыли. Перемешивают при комнатной температуре 4 ч. Реакционную массу охлаждают до $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ и осадок отфильтровывают и высушивают в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 до постоянной массы. Выход 28 г (75%).

2-(4-Метоксифенил)-2-(4-хлорбензоил)-1-гидразосульффонат натрия (5). Смесь 24.8 г (0.1 моль) 2-(4-метоксифенил)-1-гидразосульффоната натрия (4), 10 г (0.12 моль) ацетата натрия, 200 мл ледяной уксусной кислоты и 15.4 мл (0.12 моль) *n*-хлорбензоилхлорида перемешивают 6 ч, осадок отфильтровывают и промывают последовательно абсолютным этанолом (50 мл) и водой (50 мл). Полученное соединение высушивают в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 до постоянной массы. Выход 32.7 г (88%).

2-[2-Метил-5-метокси-1-(4-хлорбензоил)-1H-индолил-3]уксусная кислота (индометацин) (6). Смесь 4.6 г (0.012 моль) тщательно измельченного 2-(4-метоксифенил)-2-(4-хлорбензоил)-1-гидразосульффоната натрия (5), 1.5 г (0.013 моль) левулиновой кислоты, 35 мл уксусной кислоты и 10 мл муравьиной кислоты нагревают до температуры кипения и выдерживают при этой температуре 6 ч. Реакционную массу охлаждают, выливают в воду (100 мл) и оставляют на 12 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают водой (50 мл) и перекристаллизовывают из 50% водного спирта (10 мл на 1 г сырого вещества). Выход 3.16 г (66%). Т. пл. $153\text{--}154\text{ }^{\circ}\text{C}$. По данным работы [2], т. пл. $153\text{--}154\text{ }^{\circ}\text{C}$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, в 2-х т, Вильнюс, 1994.
2. L. H. Sarret, T. Y. Shen, T. B. Winderholz, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 488 (1963).
3. M. Sletzing, G. Gal, J. M. Chemerda, Fr. Pat. 1540724; *Chem. Abstr.*, **71**, P81159 (1969).

Московская сельскохозяйственная академия
им. К. А. Тимирязева, Москва 127550, Россия
e-mail: intelbioscan@mtu-net.ru

Поступило в редакцию 20.11.2002

^aНовомосковский институт Российского
химико-технологического университета
им. Д. И. Менделеева, Новомосковск 301670
e-mail: makl@uzl.tula.net

^bРоссийский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125047
e-mail: smu@muctr.edu.ru