

4-АМИНОТОЛИПИРИН — ПОЛУПРОДУКТ ДЛЯ СИНТЕЗА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Г. М. СТЕПНОВА, П. Ф. ТАБИНСКАЯ, И. Г. ФЕДЬКОВА

(Представлена научным семинаром ХТФ)

Ранее нами синтезированы и изучены ацилпроизводные 4-аминоантипирина и *N*-алкиламиноантипиринов (1, 2, 3, 4, 5, 6). Некоторые из них при фармакологической проверке показали высокую жаропонижающую, болеутоляющую и противовоспалительную активность. Как известно, введение метильной группировки атомов в молекулу лекарственного препарата очень часто сопровождается понижением токсичности и увеличением физиологической активности. Ввиду этого представляло интерес получить 4-аминотолипирин и использовать его в дальнейшем для синтеза ацилпроизводных с возможной противовоспалительной активностью, 4-аминотолипирин получен нами аналогично 4-аминоантипирину (7). Предлагаемая методика более проста и менее трудоемка, чем методика получения 4-аминотолипирина, описанная в литературе (8, 9, 10, 11, 12).

Экспериментальная часть

Толилгидразин хлористоводородный: 54 г 4-толуидина растворяют в 100 мл концентрированной соляной кислоты, разбавленной равным объемом воды, и диазотируют 38 г нитрита натрия, растворенного в 100 мл воды. По окончании диазотирования раствор соли диазония приливают к раствору сульфитно-бисульфитной смеси (120 мл 40-процентного раствора бисульфита натрия и 200 г сульфита натрия в 1 л воды), нагретой до 24°C. В течение двух часов проводят холодное восстановление, а затем в течение 1,5 часа — горячее при 80°C. В охлажденную до 50°C реакционную массу прибавляют 100 мл концентрированной соляной кислоты и ведут гидролиз при кипении в течение 1,5 часа. Затем реакционную массу нагревают еще 10—15 минут с активированным углем. Фильтруют, из фильтрата по охлаждению выпадают бесцветные кристаллы с т. пл. 195—198°C (с разл.). Выход 95%.

1-(4'-толил-) -3-метил-5-пиразолон. 47 г хлористоводородного толилгидразина в 400 мл воды нейтрализуют 12 г едкого натра в 50 мл воды при перемешивании в течение 30 минут при 37°C. Добавляют 38 мл ацетоуксусного эфира и выдерживают в течение 1 часа при этой же температуре, затем нагревают до 60°C и выдерживают еще 1 час. По охлаждении выделяется 4-толилгидразон ацетоуксусного эфира, который отфильтровывают и циклизуют в среде 10-процентного водного раствора бисульфита натрия (300 мл) в течение 1 часа при кипя-

чении. Продукт промывают эфиром. Почти бесцветные кристаллы с т. пл. 140—141°C. Выход 70%.

Толипирин бензолсульфокислый. 30 г 1-(4'-толил)-3-метил-5-пиразолона нагревают до 160°C на масляной бане в круглодонной колбе с мешалкой. Приливают 30 мл метилового эфира бензолсульфокислоты и выдерживают 45 минут. Реакционную массу охлаждают до 100°C и выливают в 100 мл воды. Белый кристаллический порошок отфильтровывают, промывают водой. Выход 72%. Т. пл. 136—137°C.

Нитрозотопириин. 50 г бензолсульфокислого толипирина суспендируют в воде при 0°C прибавляют при перемешивании по каплям 9 г нитрита натрия в 100 мл воды в течение двух часов. Отфильтровывают кристаллический изумрудно-зеленый продукт. Выход 96%. Т. пл. 220°C (разл.).

4-Аминотопириин хлористоводородный. 21 г 4-нитрозотопирина растворяют в 70 мл ледяной уксусной кислоты и 100 мл этилового спирта, прибавляют 130 мл воды. При перемешивании вносят небольшими порциями цинковую пыль до бледно-желтого окрашивания раствора. Реакционную массу фильтруют в раствор 11 г бензальдегида и 20 мл этилового спирта, охлаждают льдом, выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом и горячей водой, затем встряхивают в делительной воронке со смесью бензола и соляной кислоты. Из солянокислого слоя отгоняют с водяным паром остатки бензальдегида, а затем упаривают на водяной бане досуха. 4-Аминотопириин хлоргидрат перекристаллизовывают из сухого бензола и абсолютного спирта (10 : 1). Слегка кремовые кристаллы с т. пл. 235—236°C. Выход 95%.

Выводы

Отработана методика синтеза 4-аминотопирина — полупродукта для синтеза потенциальных противовоспалительных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. П. Кулев, Г. М. Степнова. Ацилпроизводные 4-аминоантипирина. Изв. ТПИ, 92, 56 (1963).
2. Л. П. Кулев, Г. М. Степнова. Синтез и исследование ацилпроизводных ряда пиразолона. Изв. СО АН СССР, № 5, 73 (1960).
3. Л. М. Семиколенный, А. Б. Соловьева, Г. М. Степнова, В. Х. Таксиди, Е. В. Шмидт. Разработка метода получения 4-(4-аминобензоил)-аминоантипирина. Журн. ВХО им. Д. И. Менделеева, 7, в. 6, 704 (1963).
4. Г. М. Степнова, Е. В. Шмидт. Ацилированные производные 4-аминоантипирина как возможные противовоспалительные средства. Изв. высших уч. завед. СССР «Химия и хим. технол.», VIII, 520, в. 3, (1965).
5. Л. А. Шаброва, Г. М. Степнова. Ацилпроизводные 4-метиламиноантипирина, как возможные противовоспалительные средства, Журн. ВХО им. Д. И. Менделеева, IX, № 2, 240 (1964).
6. Г. М. Степнова, Е. В. Шмидт. Антипириламиды замещенных ароматических кислот как потенциальные жаропонижающие и противовоспалительные средства. Журн. ВХО им. Д. И. Менделеева, X, 358, в. 3 (1965).
7. Регламент производства пирамидона. 8. E. Fischer, p-Tolylhydrazin, В., IX, 890, 1876.
8. М. С. Хайкин, И. И. Левсоев, В. А. Кухтин. О синтезе некоторых 3-метил- и 3-фенил-4-аминопиразолонов-5, ЖОХ, № 1, 134 (1965).
10. E. Dulk, Ueber 1-p-Tolyl-3-methyl-5-tiopyrazolon und dieser Derivate, A, 361, 293.
11. М. Янкова, Л. Янков. Получение производных пиразолона, РЖХ, 5Н 258 (1965).
12. L. Knorr, p-Tolylhydrazin und Acetessigester, В., 17, 550.