

OD PROTIZÁNĚTLIVÝCH LÁTEK K HETEROPENTALENŮM

PETR VÁCHAL, PAVEL PIHERA, JIŘÍ SVOBODA
a JAROSLAV PALEČEK

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-techno-
logická, Technická 5, 166 28 Praha 6

*Předneseno v rámci slavnostního vzpomínkového odpo-
ledne při příležitosti 100. výročí narození prof. Rudolfa
Lukeše*

Došlo dne 3. VII. 1997

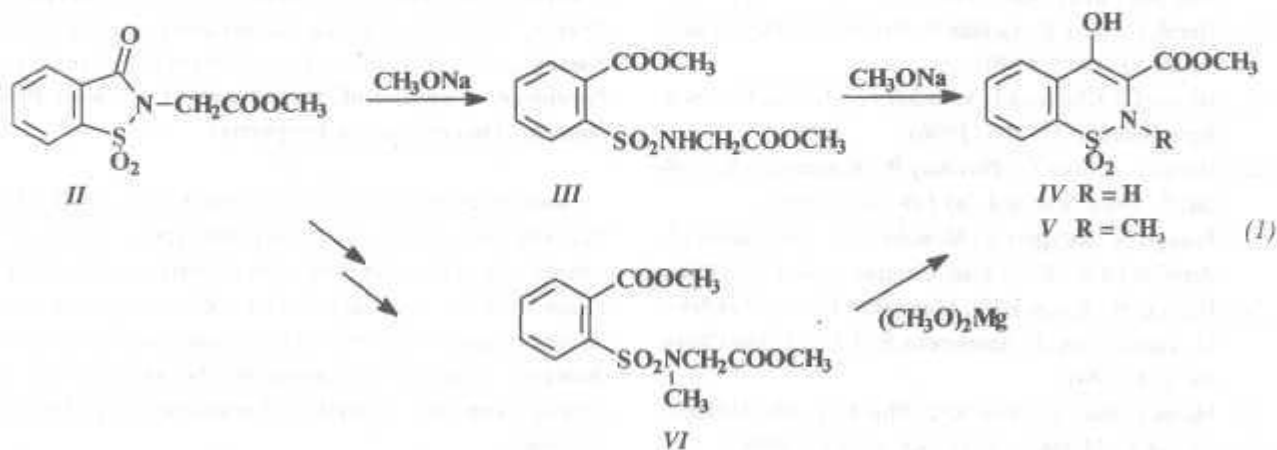
V naší pracovní skupině se již dlouhá léta sleduje vý-
zkum ve dvou navzájem se doplňujících problematikách,
a to v chemii prostanoidů a chemii protizánětlivých látek.

V roce 1981 byla v naší laboratoři dokončena nová
verze laboratorní syntézy^{1,2} ibuprofenu a ve spolupráci se
Spolanou Neratovice byla ověřena její čtvrtprovozní va-
rianta. Na jejím základě pak byla projektována a postavena
jednotka pro výrobu substance. Přibližně ve stejné době byl
ve světě do klinické praxe zaveden nový typ protizánětlivých
látek na odlišné - heterocyklické - strukturní bázi.
Jedná se o skupinu léčiv s generickým označením oxikamy.
Prvním z nich byl piroxikam (*I*), obchodním označením
Feldene® (Pfizer). V roce 1984 byla v naší laboratoři
během krátké doby vyvinuta a v praxi realizována česko-
slovenská verze syntézy^{3,5} tohoto preparátu.

Klíčový problém v syntéze piroxikamu představovala⁶

intramolekulární Dieckmannova kondenzace esterů benzo-
thiazolin-3(2*H*)-on-2-acetátů 1,1-dioxidů // vedoucí k vy-
tvoření skeletu benzothiazinu *IV* (7). Reakce, která je indu-
kována bazicky obvykle alkoxidy alkalických kovů, probíhá
přes stadium intermediárního diesteru *III*, který ihned
následnou kondenzační reakcí uzavírá benzothiazinový
skelet. V praxi se ukázalo, že technologicky zvládnout tento
proces je obtížné a proto bylo hledáno náhradní řešení
tohoto syntetického stupně. Ve spolupráci s výzkumem
Spolany Neratovice byl vypracován nový postup vycháze-
jící z diesteru *VI*, kdy se jako báze potřebné pro uzavření
heterocyklického kruhu osvědčil relativně slabý methoxid
hořečnatý. Podle této varianty⁷ syntézy se piroxicam pro
naš trh i vývoz vyrábí dodnes pod označením Arthremin®
Spofa.

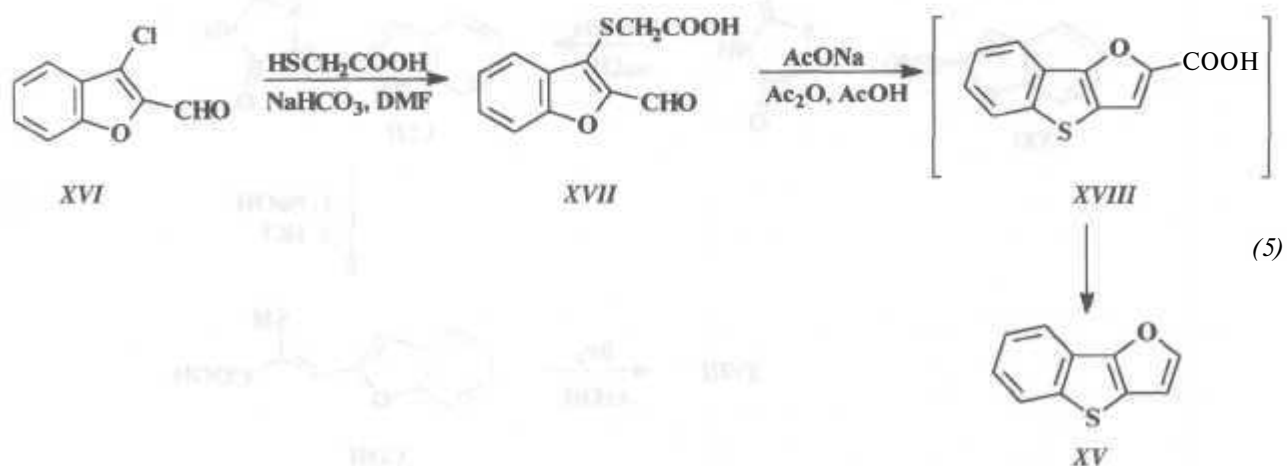
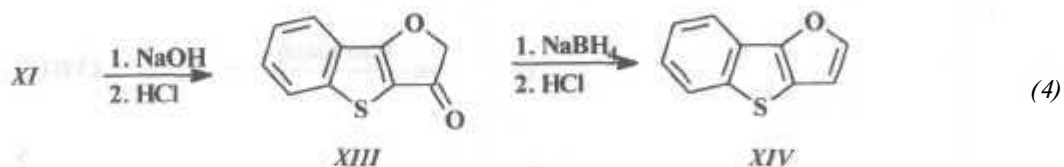
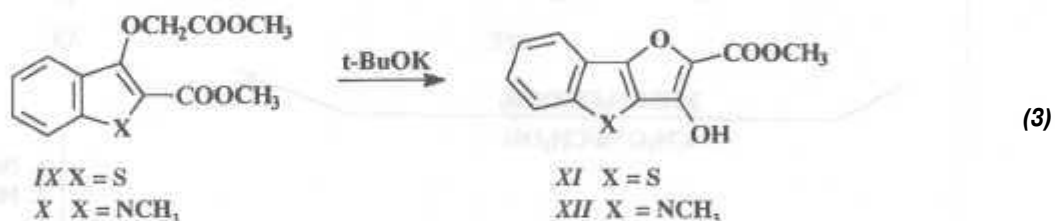
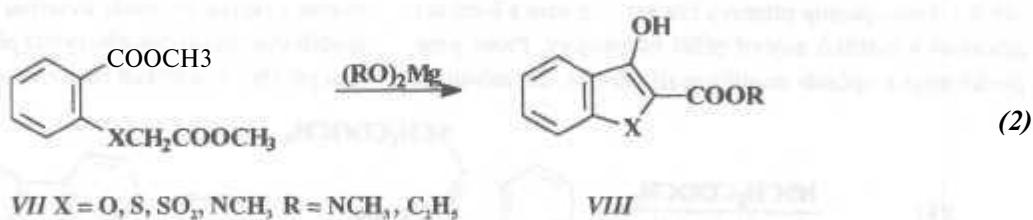
Syntetické použití alkoxidů hořečnatých je obecně
v bazicky katalyzovaných kondenzačních reakcích poměrně
vzácné⁸. Z toho důvodu jsme proto prověřovali⁹ schopnost
jednoduchých alkoxidů hořečnatých v řadě Dieckmannov-
ých cyklizací diesterů *VII* vedoucí k benzokondenzova-



ným heterocyklickým sloučeninám VIII. Ukázalo se (2), že použití methoxidu i ethoxidu hořečnatého je plně srovnatelné s použitím silně alkalických bází běžně používaných při těchto kondenzačních reakcích, tj. methoxidem sodným a t-butoxidem draselným. Isopropoxid hořečnatý se ukázal jako neúčinný, naproti tomu se osvědčil jako bazický katalyzátor pro transesterifikační reakce. Na základě dobrých výsledků jsme se proto pokusili použít methoxidu hořečnatého i v syntéze výše kondenzovaných heterocyklických sloučenin. Diestery IX a X jsme podrobili Dieckmannově kondenzaci (3). V tomto případě však již byly alkoxidy hořečnaté neúčinné, cyklizace se však zdařila působením t-butoxidu draselného. Výsledkem studia těchto cyklizačních reakcí však bylo nalezení podmínek syn-

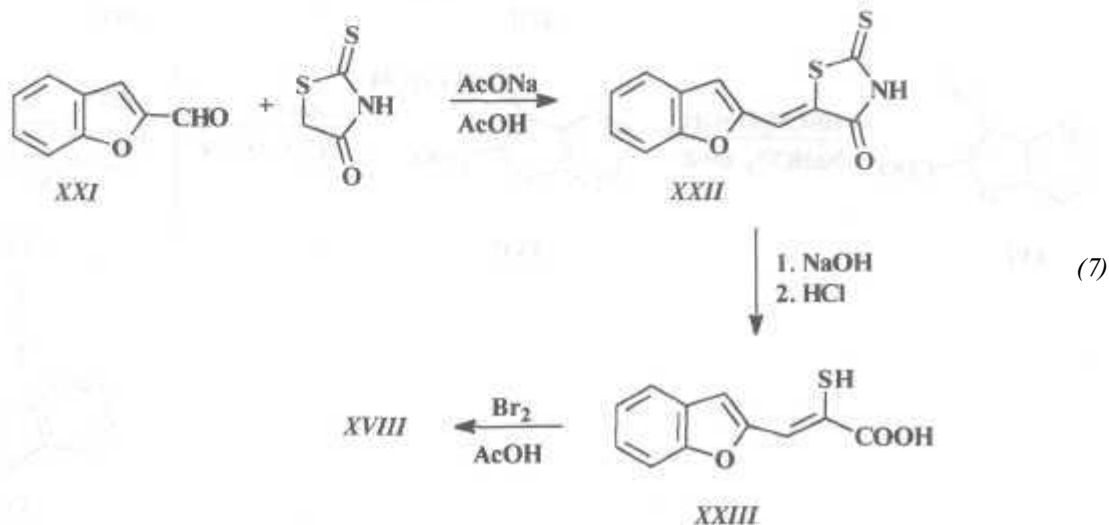
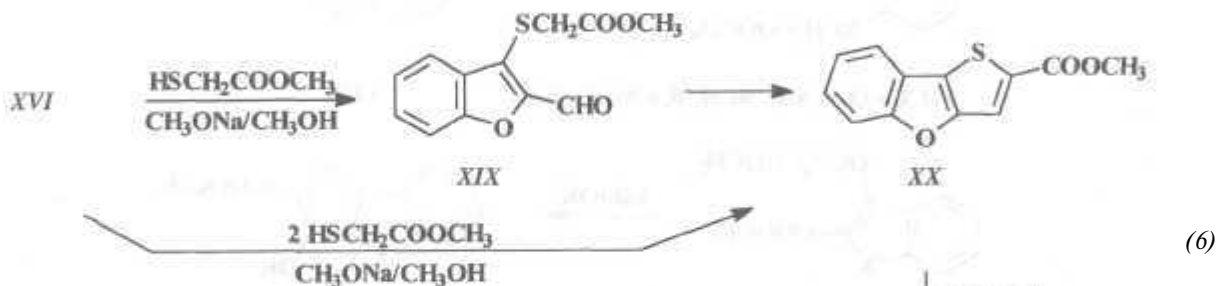
tézy doposud málo prostudovaných heterocyklických systémů XI a XII.

Připravené hydroxyestery XI a XII představují stále enol-formy beta-ketoesterů. [1]Benzothieno[3,2-*b*]furánový derivát XI jsme dekarboxylací úspěšně převedli¹⁰ na tricyklický keton XIII (4). Jeho redukcí vzniklý intermediát po kyselém zpracování reakční směsi spontánně dehydratoval na [1]benzothieno[3,2-*b*]furan (XIV). Tento heterocyklus představoval nový nepopsaný typ heterocyklické sloučeniny, kterou lze obecně zařadit do skupiny heteropentalenů a jejich benzoanalogů. Protože je tato problematika poměrně málo prostudována^{11,12}, soustředili jsme naši pozornost v posledních letech i na studium syntézy, reaktivity a aplikací nových heteropentalenů.



Pro doplnění série heterocyklických sloučenin obsahujících jako heteroatom síru a kyslík jsme vypracovali i syntézu izomerního tricyklického systému - thieno[3,2-*b*]benzofuranu (*XV*). Při hledání efektivní syntézy heterocyklu *XV* jsme nejprve prověřili jediný známý postup¹³ vycházející z 3-chlorbenzo[*b*]furan-2-karbaldehydu (*XVI*) (5). Nukleofilní substituce atomu chloru thioglykolovou kyselinou v alkalickém prostředí však neprobíhala na rozdíl od publikovaných údajů úspěšně a poskytla [3-(2-formyl-benzo[*b*]furanyl)thio]octovou kyselinu (*XVII*) jen v nízkém výtěžku. Cyklizaci kyseliny *XVII* působením octanu sodného v octové kyselině¹⁴ vznikla thieno[3,2-*b*]benzo-furan-2-karboxylová kyselina (*XVIII*), která za podmínek reakce spontánně dekarboxylovala na cílový heterocyklus *XV* (49 %). Tento postup přípravy látky *XV* se nám z hlediska pracnosti a výtěžků nejevil příliš uspokojivý. Proto jsme předcházející způsob modifikovali tak (6), že substituci

atomu chloru v aldehydu *XVI* jsme místo thioglykolovou kyselinou provedli methyl-thioglykolatem v alkalickém prostředí. Získali jsme tak snadno izolovatelný methylester (*XIX*), avšak v nízkém výtěžku. Cyklizace esteru *XIX* probíhala hladce za katalýzy methoxidem sodným a poskytla methyl-thieno[3,2-*b*]benzofuran-2-karboxylat (*XX*). Dále jsme zjistili, že při použití přebytku methyl-thioglykolatu v alkalickém prostředí je substituce atomu chloru v aldehydu *XVI* následována spontánní cyklizací vznikajícího formy lesteru *XIX* na ester *XX*. Bazicita thiolátového aniontu je zřejmě v tomto případě dostatečná pro vyvolání kondenzační reakce látky *XIX* na *XX*. Analogické kondenzace spojené s vytvořením thiofenového kruhu probíhají rovněž snadno^{8,15}. Po hydrolýze esteru *XX* jsme pak v téměř kvantitativním výtěžku izolovali kyselinu *XVIII*, kterou jsme podrobili standardní dekarboxylaci působením mědi v chinolinu při 160 °C a získali tak ve vysokém výtěžku látku *XV*.

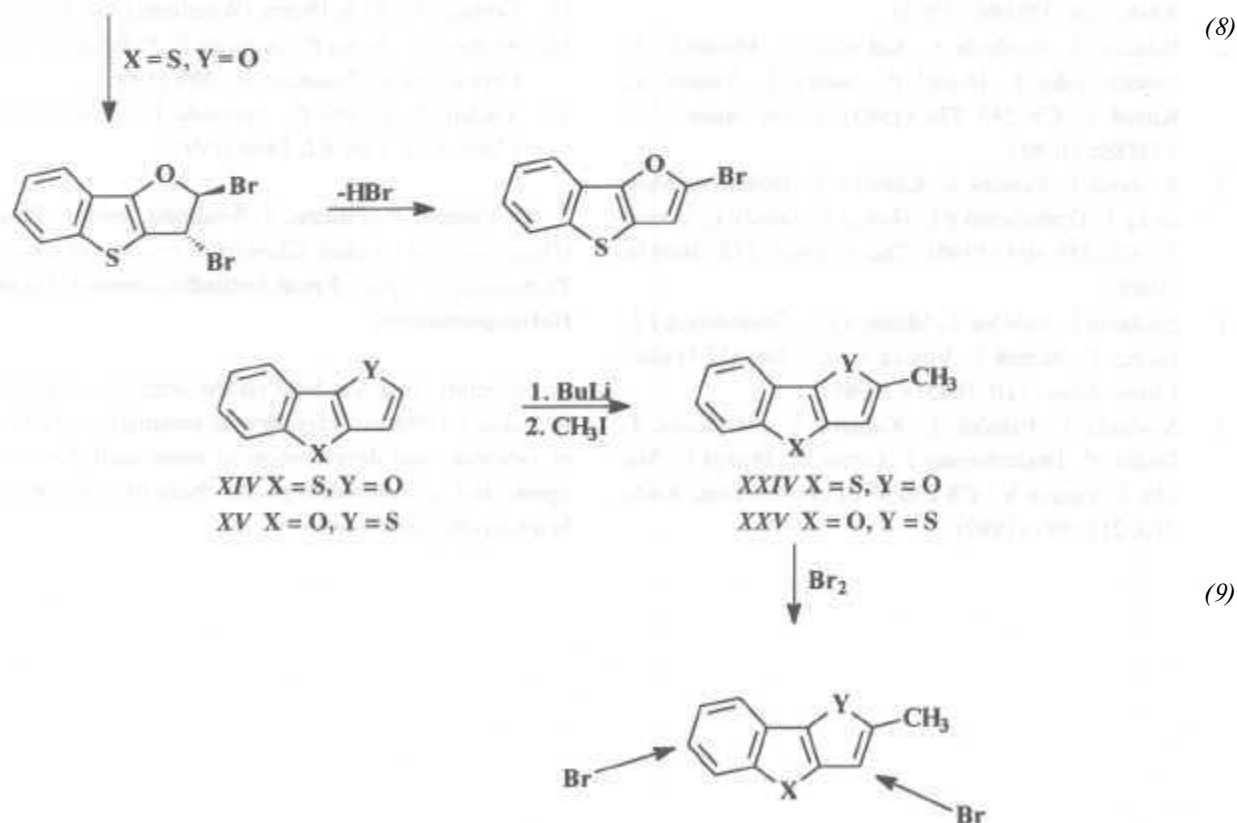
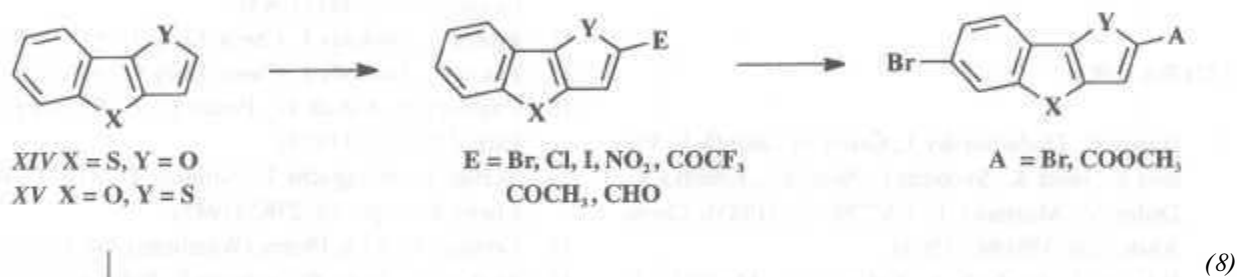


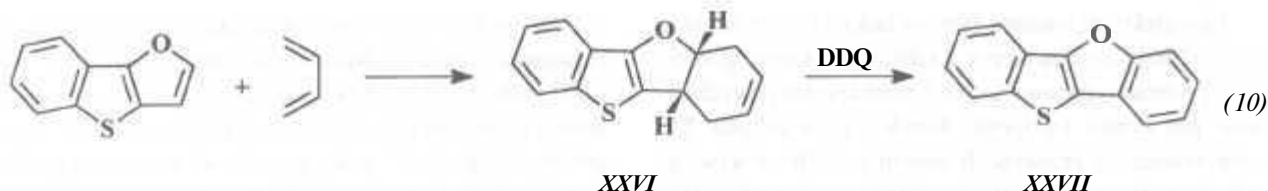
Jako efektivní varianta syntézy látky *XV* se nám nakonec osvědčila metoda tvorby thiofenového kruhu spočívající v cyklizaci substituovaných 2-merkptoakrylových kyselin působením halogenů. Kondenzací aldehydu *XXI* s rhodaninem v přítomnosti octanu sodného v kyselině octové snadno vznikl 5-[(2-benzo[*b*]furanyl)methandiyl]-2-thioxo-4-thiazolidinon (*XXII*) (7). Bazicky katalyzovaná hydrolyza rhodaninového skeletu v látce *XXII* probíhala s dobrým výsledkem na 3-(2-benzo[*b*]furanyl)-2-merkptoakrylovou kyselinu (*XXIII*). Působením bromu došlo k její cyklizaci na kyselinu *XVIII* ve výtěžku 76 %.

Reaktivitu systémů *XIV* a *XV* jsme studovali¹⁶⁻¹⁷ v řadě elektrofilních substitučních reakcí (halogenace, acylace, nitrace, sulfonace) (8). Přitom se ukázalo, že mezi oběma heterocyklickými sloučeninami lze pozorovat zásadní rozdíly: zatímco *XIV* se svým chováním - především stálostí

v kyselém prostředí - přibližuje chování furanu a benzo[*b*]furanu, látka *XV* byla za analogických podmínek výrazně stálejší a odpovídá spíše chování thiofenu. Substituent při elektrofilní substituci selektivně vstupoval do polohy 2. Dále bylo prokázáno, že substituce do druhého stupně probíhá do polohy 6. Odlišný průběh má však halogenace (chlorace, bromace) látky *XIV*, která probíhá podobně jako u benzo[*b*]furanu adičně-eliminačním mechanismem.

Další typ reakce, který jsme doposud studovali, bylo využití metalačních reakcí (9). Lithiace probíhá v obou derivátech selektivně do polohy 2, lithio-derivát pak byl zachycen reakcí s methyljodidem za vzniku methylderivátů *XXIV*, resp. *XXV*. Bylo dále ukázáno, že je-li poloha 2 blokována, vstupuje elektrofilní činidlo při bromaci látek *XXIV* a *XXV* do polohy 3, resp. 6.





Přítomnost furanového systému v heterocyklu XIV jsme chtěli využít v Dielsových-Alderových reakcích. Ukázalo se však, že látka se nechová jako dien (furan), ale jako dienofil. Reakce s butadienem (70) a jeho alkyl- resp. arylderiváty umožnila anelovat k heterocyklu další cyklus za vzniku tetracyckického systému. Intermediát XXVI po oxidaci DDQ poskytl opět nový heterocyckický systém - [1]benzothieno[3,2-*b*][1]benzofuran(XXVII). Studium jeho fyzikálně-chemických vlastností je v současné době předmětem dalšího studia.

LITERATURA

- Hampl F., Drahoňovský J., Černý M., Staněk J., Votava V., Ježek K., Svoboda J., Paleček J., Kubelka V., Dědek V., Mostecký J.: CS 239 481 (1985); Chem. Abstr. 109, 37619d (1989).
- Paleček J., Svoboda J., Kubelka V., Mostecký J., Drahoňovský J., Hampl F., Staněk J., Votava V., Kubáň J.: CS 243 576 (1985); Chem. Abstr. 110, 134888u (1989).
- Svoboda J., Paleček J., Kubelka V., Dědek V., Mostecký J., Drahoňovský J., Hampl F., Staněk J., Votava V.: CS 248 909 (1986); Chem. Abstr. 110, 38983a, (1989).
- Svoboda J., Paleček J., Mostecký J., Drahoňovský J., Hampl F., Staněk J., Votava V.: CS 249 717 (1986); Chem. Abstr. 110, 76451v (1989).
- Svoboda J., Paleček J., Kubelka V., Mostecký J., Dědek V., Drahoňovský J., Černý M., Hampl F., Staněk J., Votava V.: CS 250 552 (1986); Chem. Abstr. 110, 212339v (1989).
- Svoboda J., Paleček J., Dědek V.: Collect. Czech. Chem. Commun. 51, 1133 (1986).
- Žák B., Konvalinka V., Kazda J., Votava V., Staněk J., Svoboda J., Paleček J., Hampl F., Pátek M., Mostecký J.: CS 276 217 (1992); Chem. Abstr. 120, 245135x (1994).
- Schank K., Moell N.: Chem. Ber. 702, 71 (1969).
- Svoboda J., Nič M., Paleček J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 58, 592 (1993).
- Svoboda I., Nič M., Paleček J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 58, 2983 (1993).
- Pihera P., Svoboda J.: Chem. Listy 91, 547 (1997).
- Pihera P., Svoboda J.: Chem. Listy 91, 936 (1997).
- Cagniant P., Kirsch G., Perrin L.: C. R. Acad. Sci. Paris 276, 1561 (1973).
- Suzuki T., Horaguchi T., Shimizu T., Abe T.: Bull. Chem. Soc. Jpn. 56, 2762 (1983).
- Görlitzer K.: Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 272 (1975).
- Svoboda J., Pihera P., Sedmera P., Paleček J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 61, 888 (1996).
- Váchal P., Pihera P., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 1468 (1997).

P. Váchal, P. Pihera, J. Svoboda, and J. Paleček
(Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague): From Antiinflammatory Agents to Heteropentalenes

A lecture, that was held on the occasion of Professor R. Lukeš's 100th birthday, briefly summarizes the history of syntheses and development of some antiinflammatory agents and achievements in the chemistry of condensed heterocyclic compounds.