

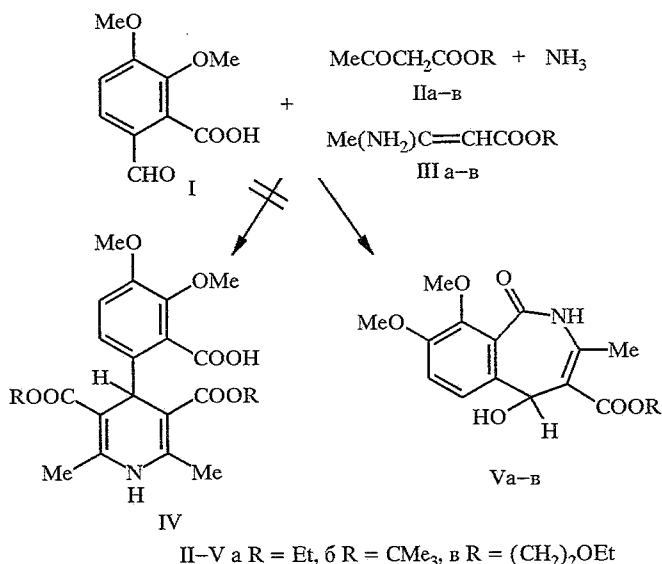
М. Плотнице, Н. Макарова, Ю. Попелис, Г. Тирзитис

**ПРОИЗВОДНЫЕ 1-Н-2-БЕНЗАЗЕПИН-1-ОНА
КАК НЕОБЫЧНЫЕ ПРОДУКТЫ РЕАКЦИИ ГАНЧА**

При использовании опиановой кислоты в качестве альдегидной компоненты в реакции Ганча вместо ожидаемых производных 1,4-дигидропиридина получены производные 1-Н-2-бензазепин-1-она.

Производные 4-арил-1,4-дигидропиридина интересны тем, что среди них найдены соединения, обладающие кардиоваскулярной активностью [1]. В этом аспекте наиболее полно исследованы производные 1,4-дигидропиридина, содержащие в 4-арилгруппе электроноакцепторные заместители (нитрогруппа, галогены и т. п.). К этим производным относятся известные лекарственные препараты нифедипин и форидон. Производные, содержащие в 4-арилгруппе электронодонорные заместители, менее исследованы, хотя среди них найдены соединения, селективно связывающиеся с адренорецепторами [2].

Целью настоящей работы было исследование возможности синтеза 4-арил-1,4-дигидропиридинов, содержащих в 4-арилгруппе в качестве электронодонорных заместителей метоксигруппы, а также карбоксильную группу для улучшения растворимости соединений. В качестве альдегидной компоненты в синтезе 1,4-дигидропиридинов по Ганчу [3] была использована опиановая (2,3-диметокси-6-формилбензойная) кислота (I). Однако, вопреки ожидаемому, мы получили соединения, по свойствам не отвечающие структуре 1,4-дигидропиридинов IV. Изучение спектров ЯМР ¹H и ¹³C позволило предположить для полученных соединений структуру производных 1Н-2-бензазепин-1-она V.



Характеристики соединений Va—в

Соединение	Брутто-формула	Тпл, °С	Найдено, %			Вычислено, %			Выход, %
			С	Н	N	С	Н	N	
Va	C ₁₆ H ₁₉ NO ₆	184...186	59,54	5,85	4,12	59,81	5,96	4,36	50
Vб	C ₁₈ H ₂₃ NO ₆	180...182	61,42	6,58	3,82	61,88	6,63	4,01	35
Vв	C ₁₈ H ₂₃ NO ₇	132...134	58,94	6,03	3,60	59,17	6,34	3,83	42

В спектрах ПМР соединений (Va—в) (табл. 2) обращают на себя внимание сигналы в диапазоне 6,2...6,3 м. д. Они имеют дальнюю КССВ с ароматическим протоном 6-Н, величина которой соответствует 4J [4], а величины химического сдвига резко отличаются от сигнала 4-Н в 1,4-дигидропиридинах (5,2 м. д.) [5]. Кроме того, интегральная интенсивность сигналов показывает, что имеются только одна сложноэфирная группа и одна метильная группа. Пара очень широких сигналов в районе около 5 и 9 м. д., исчезающих при добавлении в образец D₂O, указывает на присутствие в соединениях Va—в протонов групп ОН и NH. Отсутствие сигналов свободной группы COOH может служить дополнительным свидетельством против структуры 1,4-дигидропиридина. Моделирование сигналов спектров ЯМР ¹³C соединений Va и Vб с использованием кодов сферических субструктур позволяет объяснить сдвиг сигнала 78,43 м. д. только наличием у *sp*²-гибризованного атома углерода гидроксильной группы [6]. Против структуры 1,4-дигидропиридина говорит также УФ спектр, в котором отсутствует характерная для 1,4-дигидропиридинового кольца полоса поглощения при 350 нм [5].

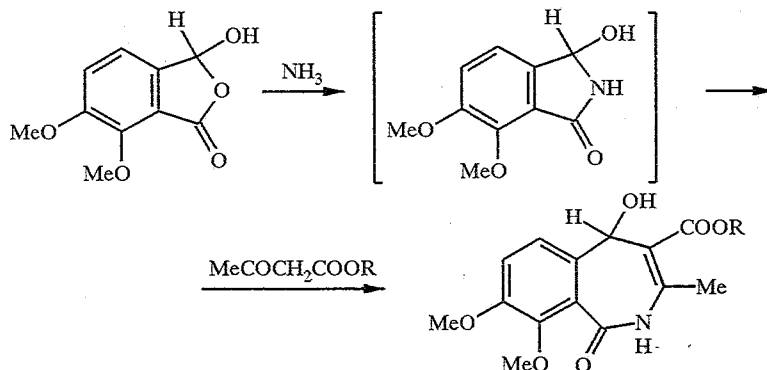
Таблица 2

Спектры ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. и КССВ, J , Гц							
	4-R	3-CH ₃ , с, 3H	8,9-OCH ₃ , два с, 2 x 3H	O—H, ш. с	5-Н д, $J_{56} = 1,4$	6-Н, д. д. $J_{AX} = 8$; $J_{65} = 1,4$	7-Н, д, $J_{AX} = 8$	N—H ш. с
Va	0,82 (3H, т, $J = 7$, CH ₂ CH ₃); 3,81 (2H, к, $J = 7$, CH ₂ CH ₃)	2,13	3,90 4,10	5,1	6,27	6,88	7,15	9,0
Vб	1,09 (9H, с, C(CH ₃) ₃)	2,16	3,90 4,10	5,0	6,17	6,89	7,16	9,0
Vв	1,10 (3H, т, $J = 8$, CH ₂ CH ₃); 3,24 (2H, т, $J = 6$, CH ₂ CH ₂); 3,23 (2H, к, $J = 8$, CH ₂ CH ₃); 3,97 (2H, т, $J = 6$, CH ₂ CH ₂)	2,07	3,89 4,12	5,1	6,32	6,90	7,15	8,9

В обоих вариантах синтеза Ганча с использованием в качестве карбонильных компонентов производных ацетоуксусной II и β -аминокротоновой III кислот было получено одно и то же соединение Va, R = C₂H₅. Производные Va—в представляют собой бесцветные, хорошо кристаллизующиеся вещества, легко растворимые в большинстве органических растворителей.

Необычное поведение ароматической *o*-альдегидокислоты в условиях реакции Ганча, по-видимому, является следствием того, что опиановая кислота, подобно фталальдегидной [7], может вступать в реакцию в таутомерной форме 3-оксифталида:



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектр зарегистрирован на приборе Hitachi UV-vis 557 в этаноле, спектры ЯМР — на приборах Varian Mercury-200 и Bruker WM-360 в растворах CDCl_3 ; внутренний стандарт ТМС.

Этиловый эфир 8,9-диметокси-2,5-дигидро-5-окси-3-метил-1Н-2-бензазепин-1-он-4-карбоновой кислоты (Va). А. Раствор 10,51 г (0,05 моль) опиановой кислоты I, 13,20 г (0,1 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 6,83 мл 25% водного аммиака (добавляется двумя порциями с интервалом 30 мин) в 35 мл этилового спирта кипятят 4 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают (8,0 г, 50%), перекристаллизовывают из этилового спирта и получают бесцветные игольчатые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 184...186 °С. УФ спектр (этанол): λ_{max} (lg ϵ): 208 (4,17), 274 (3,92), 310 нм (3,30). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13,64 (CH_2CH_3), 20,89 (3- CH_3), 56,90 и 62,15 (OCH_3), 58,78 (CH_2CH_3), 78,43 ($\text{C}_{(5)}$), 89,63 ($\text{C}_{(4)}$), 115,66 ($\text{C}_{(6)}$), 118,94 ($\text{C}_{(7)}$), 119,64 ($\text{C}_{(9)}-\text{C}-\text{C}_{(1)}$), 144,67 ($\text{C}_{(9)}$), 147,89 ($\text{C}_{(5)}-\text{C}-\text{C}_{(6)}$), 151,88 ($\text{C}_{(8)}$), 161,90 ($\text{C}_{(3)}$), 168,43 ($\text{C}_{(1)}$), 168,93 м. д. (COOC_2H_5).

Аналогичным образом из соответствующих сложных эфиров ацетоуксусной кислоты получены Vб и Vв.

Спектр ЯМР ^{13}C соединения Vб 21,09 (3- CH_3), 28,05 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 56,97 и 62,06 (OCH_3), 78,90 ($\text{C}_{(5)}$), 79,20 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 90,35 ($\text{C}_{(4)}$), 115,54 ($\text{C}_{(6)}$), 118,82 ($\text{C}_{(7)}$), 119,84 ($\text{C}_{(9)}-\text{C}-\text{C}_{(1)}$), 144,95 ($\text{C}_{(9)}$), 147,69 ($\text{C}_{(5)}-\text{C}-\text{C}_{(6)}$), 151,69 ($\text{C}_{(8)}$), 161,53 ($\text{C}_{(3)}$), 168,60 ($\text{C}_{(1)}$), 168,88 м. д. (COO).

Б. Раствор 10,51 г (0,05 моль) опиановой кислоты I, 6,51 г (0,05 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты II и 6,46 г (0,05 моль) этилового эфира β -аминокротоновой кислоты (III) в 80 мл этилового спирта кипятят 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают и получают 3 г (19%) соединения Va.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Triggler D. J. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1991. — Vol. 18. — P. S1.
2. Van Rhee M. A., Ji-long Jiang, Melman N., Olah M. E., Stiles G. L., Jacobson K. A. // J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 39. — P. 2980.
3. Sausins A., Duburs G. // Heterocycles. — 1988. — Vol. 27. — P. 269.
4. Pretsch E., Clerck T., Seibl J., Simon W. // Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds. Second Edition. H.205. — 1989.
5. Dubur G. D., Veveřis M. M., Weinheimer G., Bisenieks E. A., Makarova N. V., Kimenis A. A., Uldriks J. R., Lukevics E. J., Dooley D., Osswald H. // Arzneim.-Forsch. Drug Res. — 1989. — Bd. 39(II). — S. 2.
6. Bremser W., Franke B., Wagner H. // Chemical Shift Ranges in carbon -13 NMR spectroscopy. — Weinheim: Verlag Chemie, 1982. — 492 s.
7. Wheeler D. D., Young D. C., Erley D. S. // J. Org. Chem. — 1957. — Vol. 22. — P. 547.