

**СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
3,5-ДИАРИЛ-2-ОКСАСПИРО[5.6]ДОДЕЦ-3-ЕН-1-ОНОВ**¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия, e-mail: kirillov@psu.ru;² Естественнонаучный институт ПГНИУ, Пермь, Россия

Взаимодействием метил 1-бромциклогептанкарбоксилата с цинком и 1,3-диарилпроп-2-ен-1-онами получены 3,5-диарил-2-оксаспиро[5.6]додец-3-ен-1-оны, проявляющие анальгетическую активность и являющиеся малотоксичными соединениями.

Ключевые слова: анальгетическая активность; реактив Реформатского; спироидигидропираноны.

Реактивы Реформатского, полученные из метил 1-бромциклобутан-, 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, взаимодействуют с халконами с образованием замещенных спироидигидропиран-2-онов [1, 2]. С целью получения подобных соединений со спироуглеродным атомом, входящим в семичленный цикл, нами изучено взаимодействие метил 1-бромциклогептанкарбоксилата (I) с цинком и с 1,3-диарилпроп-2-ен-1-онами (IIIa – e). Как показали наши исследования, реактив Реформатского (II), полученный из соединения I и цинка, присоединяется к непредельным кетонам в положении 1,4 с образованием промежуточных продуктов (IVa – e). Последние в ходе реакции циклизуются с выделением бромцинкметилата, образуя 3,5-диарил-2-оксаспиро[5.6]додец-3-ен-1-оны (Va – e).

Состав и строение соединений (Va – e) подтверждено данными элементного анализа и ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК-спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения карбонильной группы в области 1750 – 1770 см⁻¹ и C=C-связи в области 1665 – 1670 см⁻¹. В ЯМР ¹H спектрах обнаружены сигналы протонов арильных заместителей в области 6,80 – 7,66 м.д., дублеты протонов при двойной связи в области 5,78 – 5,91 м.д., дублеты метиновых протонов в области 3,42 – 3,49 м.д. и протонов циклогептанового кольца в области 1,04 – 2,15 м.д.

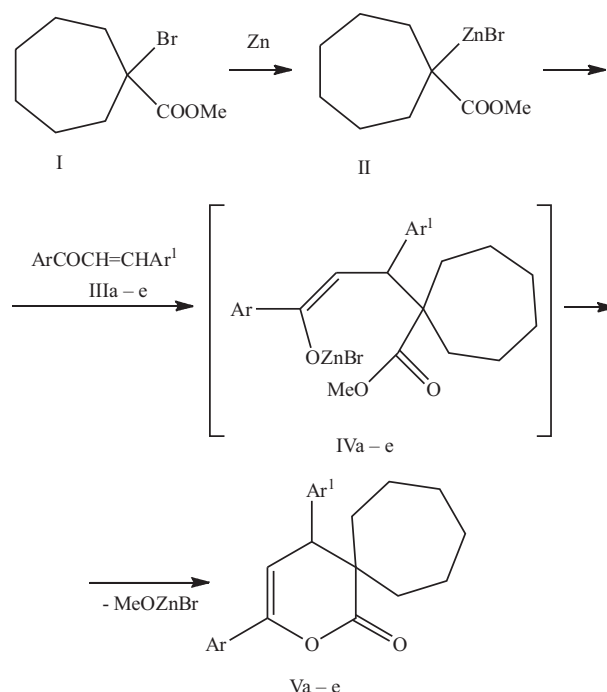
Так как производные карбоновых кислот часто проявляют анальгетическую активность [3], а синтезированные соединения (Va – e) являются циклическими сложными эфирами карбоновых кислот, нами изучена анальгетическая активность этих соединений. Данные эксперимента представлены в таблице. Как видно из таблицы, исследуемые соединения обладают анальгетической активностью, увеличивая время оборонительного рефлекса от 17,58 до 26,10 с против 10,20 с в контроле (на пике действия 70 – 150 % по сравнению с исходными данными). Анальгетическая активность этих соединений превышает на 8 – 60 % анальгетическую активность эталонного препарата — метамизола натрия.

ЛД₅₀ изученных соединений Va – e превышает 500 мг/кг, и по классификации К. К. Сидорова [4] соединения относятся к малотоксичным, а по ГОСТу к умеренно опасным.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений Va – d получены на спектрофотометре Specord-751R в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H растворов этих соединений в CDCl₃ записаны на спектрометре Mercury Plus-300 (300 МГц), внутренний стандарт — ТМС. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

3,5-Диарил-2-оксаспиро[5.6]додец-3-ен-1-оны (Va – e). В круглодонную колбу помещают 1,0 г измельченного в мелкую стружку цинка, каталитическое количество HgCl₂, 6 ммоль метилового эфира 1-бромциклогептанкарбоновой кислоты, 5 ммоль 1,3-диарилпроп-2-ен-1-она, 10 мл безводного бензола, 5 мл безводного этилацетата, 1 мл гексаметилфосфортриамида, гексаметанола (ГМФТА). Реакционную смесь кипятят 4 ч, охлаждают, сливают с избытка цинка, гидролизуют 5 % раствором соляной кислоты, органический слой отделяют, из водно-



III – V: Ar=Ph; Ar¹=Ph (a), 4-BrC₆H₄ (b), 4-ClC₆H₄ (c), 4-MeOC₆H₄ (d); Ar=4-BrC₆H₄; Ar¹=Ph (e).

Анальгетическая активность 3,5-диарил-2-оксапиро[5.6]додец-3-ен-1-онов

Соединение	Доза, мг/кг, в/б	Время оборонительного рефлекса на пике действия, с
Va	50	18,60 ± 1,52
Vb	50	24,10 ± 3,38*
Vc	50	26,10 ± 3,28*
Vd	50	19,10 ± 1,64*
Ve	50	17,58 ± 1,11
Метамизол натрия	93 (ЕД ₅₀)	16,33 ± 3,02
Контроль, 2 % крахмальная слизь		10,20 ± 0,37

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

го слоя продукты реакции дважды экстрагируют этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняют и спиросоединения дважды перекристаллизовывают из этилацетата.

3,5-Дифенил-2-оксапиро[5.6]додец-3-ен-1-он (Va). Выход 0,81 г (49 %), т. пл. 122 – 123 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1670 (C=C), 1750 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,06 – 2,13 [м, 12H, (CH₂)₆], 3,46 (д, 1H, C⁵H, J 6,5 Гц), 5,83 (д, 1H, CH=, J 6,5 Гц), 6,93 – 7,64 (м, 10H, 2Ph). C₂₃H₂₄O₂.

5-(4-Бромфенил)-3-фенил-2-оксапиро[5.6]додец-3-ен-1-он (Vb). Выход 0,88 г (43 %), т. пл. 120 – 121 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1665 (C=C), 1765 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,05 – 2,15 [м, 12H, (CH₂)₆], 3,42 (д, 1H, C⁵H, J 6,5 Гц), 5,78 (д, 1H, CH=, J 6,5 Гц), 6,91 и 7,56 (оба д, 4H, 4-BrC₆H₄, J 8,4 Гц), 7,18 – 7,37 (м, 5H, Ph). C₂₃H₂₃BrO₂.

5-(4-Хлорфенил)-3-фенил-2-оксапиро[5.6]додец-3-ен-1-он (Vc).

Выход 0,88 г (48 %), т. пл. 108 – 109 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1670 (C=C), 1770 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,04 – 2,14 [м, 12H, (CH₂)₆], 3,45 (д, 1H, C⁵H, J 5,6 Гц), 5,81 (д, 1H, CH=, J 5,6 Гц), 6,88 и 7,58 (оба д, 4H, 4-ClC₆H₄, J 8,4 Гц), 7,10 – 7,37 (м, 5H, Ph). C₂₃H₂₃ClO₂.

5-(4-Метоксифенил)-3-фенил-2-оксапиро[5.6]додец-3-ен-1-он (Vd). Выход 1,00 г (55 %), т. пл. 104 – 105 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1665 (C=C), 1765 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,17 – 2,10 [м, 12H, (CH₂)₆], 3,46 (д, 1H, C⁵H, J 6,6 Гц), 3,76 (с, 3H, MeO), 5,91 (д, 1H, CH=, J 6,6 Гц), 6,80 и 7,05 (оба д, 4H, 4-MeOC₆H₄, J 8,7 Гц), 7,34 – 7,41 (м), 7,66 (д, 5H, Ph, J 7,8 Гц). C₂₄H₂₆O₃.

3-(4-Бромфенил)-5-фенил-2-оксапиро[5.6]додец-3-ен-1-он (Ve). Выход 0,90 г (44 %), т. пл. 124 – 125 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1670 (C=C), 1755 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,15 – 2,08 [м, 12H, (CH₂)₆], 3,49 (д, 1H, C⁵H, J 6,6 Гц), 5,91 (д, 1H, CH=, J 6,6 Гц), 7,11 (д) и 7,22 – 7,29

(м, 5H, Ph, J 7,5 Гц), 7,49 и 7,53 (оба д, 4H, 4-BrC₆H₄, J 8,7 Гц). C₂₃H₂₃BrO₂.

Экспериментальная биологическая часть

Анальгетическую активность синтезированных соединений Va – e изучали на беспородных белых мышах массой 18 – 22 г по методу термического раздражения “горячая пластинка” [5]. В опытах использовали животных с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Препаратами сравнения анальгетического действия служили метамизол натрия в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀). Исследуемые соединения вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе за 0,5 ч до помещения животных на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. Показателем анальгетического действия служило увеличение длительности пребывания животного на “горячей пластинке” до наступления оборонительной реакции — облизывания ими задних лапок. Эффект оценивали через 0,5, 1,0, 2,0 и 2,5 ч после введения соединений. Каждое соединение испытывали на 10 животных. Контрольным мышам вводили одинаковое по объему количество 2 % раствора крахмальной слизи.

Острую токсичность (ЛД₅₀) определяли на белых мышах массой 18 – 22 г при однократном внутривенном введении соединений с учетом гибели животных в течение 24 ч [6].

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента [7].

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект 1.12.11).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Ф. Кириллов, А. Г. Гаврилов, *Ж. орган. химии*, **44**(7), 975 – 976 (2008).
2. Н. Ф. Кириллов, А. Г. Гаврилов, *Ж. общей химии*, **78**(7), 1189 – 1191 (2008).
3. Р. С. Варганян, *Синтез основных лекарственных средств*, МИА, Москва (2004), сс. 61 – 81.
4. К. К. Сидоров, *Токсикология новых промышленных химических веществ*, Медицина, Москва (1973), вып. 3, сс. 47 – 51.
5. Z. O. Radell, J. J. Selitto, *Arch. Int. Pharmacodyn. Et ther.*, **11**(4), 409 – 419 (1957).
6. В. Б. Прозоровский, *Практическое пособие по ускоренному определению среднеэффективных доз и концентраций биологически активных веществ*, НПП — Наука, Санкт-Петербург (1992).
7. М. Л. Белевский, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицинская литература, Ленинград (1963).

Поступила 10.10.11

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 1,3-DIARYL-2-OXASPIRO[5.6]DODEC-3-EN-1-ONES

N. F. Kirillov¹, R. R. Makhmudov², A. G. Gavrilov¹, L. G. Mardanova¹, and M. I. Vakhrin¹

¹ Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia;

² Institute of Natural Sciences, Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia;

* e-mail: kirillov@psu.ru

Methyl-1-bromocycloheptane carboxylates react with zinc and 1,3-diarylprop-2-en-1-ones to give 1,3-diaryl-2-oxaspiro[5.6]dodec-3-en-1-ones. The synthesized compounds possess analgesic activity and exhibit low toxicity.

Key words: Analgesic activity; Reformatsky reagent; spirodihydropyrans