

А. А. Глухов, Н. Ф. Кириллов, А. А. Потапова, Р. Р. Махмудов,
Л. Г. Марданова

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРОИЛ-1Н-БЕНЗО[с]ОКСЕПИН-3-ОНОВ

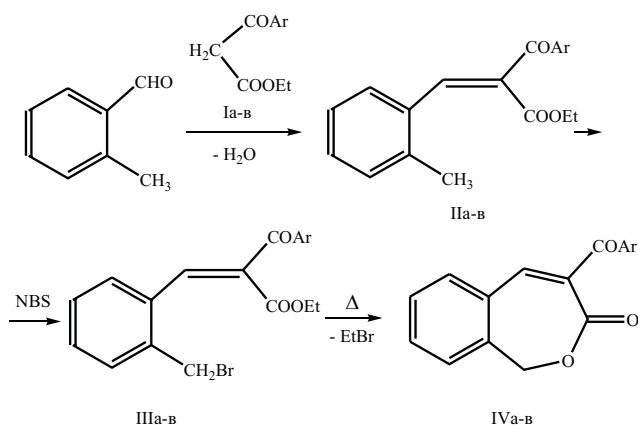
Пермский государственный университет, Пермь, Россия, e-mail: kirillov@psu.ru

4-Ароил-1Н-бензо[с]оксепин-3-оны, полученные при нагревании этиловых эфиров 2-ароил-3-(2-бромметилфенил)пропеновых кислот, обладают анальгетической активностью, превышающей анальгетическую активность эталонного препарата анальгина, и являются малотоксичными соединениями.

Ключевые слова: анальгетическая активность, бензооксепиноны.

Среди соединений, имеющих бензооксепиновый фрагмент, обнаружены вещества, обладающие противовоспалительной, анальгетической и другими видами биологической активности [1–3]. Нами получены 4-ароил-1Н-бензо[с]оксепин-3-оны, проявляющие анальгетическую активность, по следующей схеме. При взаимодействии 2-метилбензальдегида с этиловыми эфирами ароилуксусных кислот (Ia–в) в присутствии пиперидина были получены этиловые эфиры 2-ароил-3-(2-метилфенил)пропеновых кислот (IIa–в). Соединения (IIa–в) были выделены в виде желтых смолообразных веществ и представляют собой смеси 2 изомеров (соотношение изомеров по данным ЯМР ^1H спектров: IIa — 4:1, IIб — 1:1, IIв — 5:1). Бромирование соединений (IIa–в) N-бромсукцинимидом привело к образованию этиловых эфиров 2-ароил-3-(2-бромметилфенил)пропеновых кислот (IIIa–в), которые при нагревании циклизуются с выделением бромэтана с образованием 4-ароил-1Н-бензо[с]оксепин-3-онов (IVa–в). Соединение IIIб выделено в виде смеси 2 изомеров в соотношении 1:1.

Состав и строение соединений (IIa–в, IIIa–в, IVa–в) подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, приведенными в экспериментальной части.



I–IV: Ar=Ph (a), 3-BrC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в).

Экспериментальная химическая часть

ИК спектры соединений (IIa–в, IIIa–в, IVa–в) получали на спектрофотометре Specord-75IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H этих соединений в CDCl₃ были записаны на спектрометре Mercury Plus-300 (300 МГц). Внутренний эталон — TMS.

Этиловые эфиры 2-ароил-3-(2-метилфенил)пропеновых кислот (IIa–в). К смеси 0,2 моль 2-метилбензальдегида и 0,2 моль этилового эфира ароилуксусной кислоты, охлажденной до -5°C , постепенно в течение 5 сут прибавляют 0,5 мл пиперидина, растворенного в 1 мл этанола, и реакционную массу выдерживают еще в течение 3 сут. Выделившуюся воду и спирт отгоняют на водяной бане при уменьшенном давлении и продукт перегоняют в вакууме.

Этиловый эфир 2-бензоил-3-(2-метилфенил)пропеновой кислоты (IIa). Соотношение изомеров 4:1, выход 39,4 г (67 %); т. кип. $196–199^\circ\text{C}/1,5\text{ мм}$; n_D^{20} 1,5908. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1630 (C=C), 1680 (C=O)_{кет.}, 1725 (C=O)_{эф.} Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: а) 1,17 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 2,42 (с, 3H, CH₃), 4,23 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 7,00–7,90 (м, 9H, Ar), 8,20 (с, 1H, CH=). б) 1,06 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 2,29 (с, 3H, CH₃), 4,15 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 7,00–7,90 (м, 9H, Ar), 7,59 (с, 1H, CH=). C₁₉H₁₈O₃.

Этиловый эфир 2-(3-бромбензоил)-3-(2-метилфенил)пропеновой кислоты (IIб). Соотношение изомеров 1:1, выход 53,0 г (71 %), т. кип. $215–218^\circ\text{C}/1\text{ мм}$; n_D^{20} 1,6066. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1615 (C=C), 1660 (C=O)_{кет.}, 1720 (C=O)_{эф.} Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: а) 1,21 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 2,33 (с, 3H, CH₃), 4,26 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 7,00–7,65 (м, 8H, Ar), 8,17 (с, 1H, CH=) б) 1,14 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 2,23 (с, 3H, CH₃), 4,22 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 6,90–7,90 (м, 8H, Ar), 7,49 (с, 1H, CH=). C₁₉H₁₇BrO₃.

Этиловый эфир 2-(4-бромбензоил)-3-(2-метилфенил)пропеновой кислоты (IIв). Соотношение изомеров 5:1, выход 55,2 г (74 %), т. кип. $210–212^\circ\text{C}/1\text{ мм}$; n_D^{20} 1,6053. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 1620 (C=C), 1665 (C=O)_{кет.}, 1720 (C=O)_{эф.} Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: а) 1,16 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 2,37 (с, 3H, CH₃), 4,22 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 6,80–7,20 м, 7,39 д (8H, Ar), 8,10 (с, 1H, CH=); б) 1,04 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 2,25 (с, 3H, CH₃), 4,05 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 6,90–7,90 (м, 8H, Ar), 7,60 (с, 1H, CH=). C₁₉H₁₇BrO₃.

Этиловые эфиры 2-ароил-3-(2-бромметилфенил)пропеновых кислот (IIIa–в). В круглодонную колбу помещают 0,1 моль 2-ароил-3-(2-бромметилфенил)пропеновой кислоты, 0,1 моль N-бромсукцинимид, 60 мл безводного четыреххлористого углерода и 0,1 г динитрила азобис-изомасляной кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником при освещении до исчезновения N-бромсукцинимид. После охлаждения сукцинимид отфильтровывают. После отгонки растворителя этиловый эфир 2-ароил-3-(2-бромметилфе-

Анальгетическая активность 4-ароил-1Н-бензо[с]оксепин-3-онов

Соединение	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса на пике действия, с;
IVa	50	19,27 ± 3,54 *
IVб	50	23,00 ± 0,63 *
IVв	50	19,30 ± 2,58 *
Анальгин	93 (ЭД ₅₀)	16,33 ± 3,02 *
Контроль (2 % крахмальная слизь)	–	10,20 ± 0,37

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

нил)пропеновой кислоты дважды перекристаллизовывают из смеси этилацетат — гексан (1:1).

Этиловый эфир 2-бензоил-3-(2-бромметилфенил)пропеновой кислоты (IIIa): выход 26,9 г (72 %), т. пл. 72–73° С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=C), 1675 (C=O)_{кет.}, 1720 (C=O)_{эф.}. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,20 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 4,27 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 7,05–7,55 м, 7,88 д (9H, Ar, Ph, J 8,1 Гц), 8,32 (с, 1H, CH=). C₁₉H₁₇BrO₃.

Этиловый эфир 2-(3-бромбензоил)-3-(2-бромметилфенил)пропеновой кислоты (IIIб). Соотношение изомеров 1:1, выход 18,5 г (41 %), т. пл. 91–93° С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1615 (C=C), 1680 (C=O)_{кет.}, 1725 (C=O)_{эф.}. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: а) 1,23 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 4,28 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 7,00–7,64 (м, 8H, Ar), 8,28 (с, 1H, CH=). б) 1,12 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 4,21 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 6,90–7,64 (м, 9H, Ar), 7,67 (с, 1H, CH=). C₁₉H₁₆Br₂O₃.

Этиловый эфир 2-(4-бромбензоил)-3-(2-бромметилфенил)пропеновой кислоты (IIIв): выход 22,0 г (59 %), т. пл. 95–96° С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1625 (C=C), 1665 (C=O)_{кет.}, 1720 (C=O)_{эф.}. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,22 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 4,26 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 6,9 Гц), 7,06–7,33 (м, 4H, Ar), 7,50 д, 7,76 д (4H, 4-BrC₆H₄, J 8,4 Гц), 8,31 (с, 1H, CH=). C₁₉H₁₆Br₂O₃.

4-Ароил-1Н-бензо[с]оксепин-3-оны (IVa–в). 0,05 моль соединений IIIa–в нагревают на металлической бане при температуре 240 °С с одновременной отгонкой этилбромидом в течение 30 мин. Затем продукты перекристаллизовывают из этилацетата.

4-Бензоил-1Н-бензо[с]оксепин-3-он (IVa): выход 12,0 г (91 %), т. пл. 150–151° С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1630 (C=C), 1685 (C=O)_{кет.}, 1715 (C=O)_{лакт.}. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 5,14 (с, 2H, CH₂O), 7,46–7,63 м, 7,91 д (9H, Ar, Ph, J 7,5 Гц), 7,79 (с, 1H, CH=). C₁₇H₁₂O₃.

4-(3-Бромбензоил)-1Н-бензо[с]оксепин-3-он (IVб): выход 15,2 г (89 %), т. пл. 122–123° С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=C), 1660 (C=O)_{кет.}, 1720 (C=O)_{лакт.}. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 5,26 (с, 2H, CH₂O), 7,30–7,61 (м, 8H, Ar, 3-BrC₆H₄), 8,15 (с, 1H, CH=). C₁₇H₁₁BrO₃.

4-(4-Бромбензоил)-1Н-бензо[с]оксепин-3-он (IVв): выход 14,4 г (84 %), т. пл. 175–176° С. ИК спектр, ν ,

см^{-1} : 1615 (C=C), 1665 (C=O)_{кет.}, 1715 (C=O)_{лакт.}. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 5,42 (с, 2H, CH₂O), 7,59–7,72 м, 7,80 т (4H, Ar, J 7,2 Гц), 7,79 д, 7,86 д (4H, 4-BrC₆H₄, J 8,7 Гц), 8,01 (с, 1H, CH=). C₁₇H₁₁BrO₃.

Экспериментальная биологическая часть

Анальгетическую активность определяли на беспородных белых мышах массой 18–22 г с использованием метода “горячая пластинка” [4]. Исследуемые соединения вводили внутрь в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5° С металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания мышей на горячей пластине до момента облизывания ими задних лапок. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Препаратом сравнения служил анальгин в дозе 93 мг/кг (ЭД₅₀). Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2 % раствора крахмальной слизи.

Острую токсичность (ЛД₅₀) определяли на белых мышах массой 18–22 г при однократном внутривентральном введении соединений с учетом гибели животных в течение 24 ч [5].

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием *t* критерия Стьюдента [6]. Эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$.

Установлено, что соединения IVa–в обладают анальгетическим действием, сопоставимым с таковым анальгина (таблица).

ЛД₅₀ изученных соединений находится в пределах от 500 до 1500 мг/кг, согласно [7] они относятся к малотоксичным, а по ГОСТу — к умеренно опасным веществам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-96035).

ЛИТЕРАТУРА

1. V. Dauksas, P. Gaidelis, O. Petruaskas, et al., *Arzneim. Forsch.*, **43**, 44 (1993).
2. D. R. Boyd and G. A. Berchtold, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2470 (1979).
3. D. R. Boyd, N. D. Sharma, J. S. Harrison, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 1251 (2008).
4. N. B. Eddy and D. J. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385–393 (1953).
5. В. Б. Прозеровский, *Практическое пособие по ускоренному определению среднееффективных доз и концентраций биологически активных веществ*, НПП — Наука, Санкт-Петербург (1992).
6. М. Л. Бельский, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Ленинград (1963), сс. 81–106.
7. К. К. Сидоров, *Токсикология новых промышленных химических веществ*, Москва (1973), вып. 13, сс. 47–51.

Поступила 21.07.09

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 4-AROYL-1H-BENZO[с]OXEPIN-3-ONES

A. A. Glukhov, N. F. Kirillov, A. A. Potapova, R. R. Makhmudov, and L. G. Mardanova

Perm State University, Perm, Russia

A series of 4-aroyle-1H-benzo[с]oxepin-4-ones have been obtaining by heating ethyl 2-aroyle-3-(2-bromophenyl)propenoates. The synthesized compounds possess a higher analgesic activity than the reference drug (analgin) and exhibit low toxicity.

Key words: Benzooxepinones, analgesic activity