

А.В.Казанцев, А.Ю.Антонов

Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова

### О СИНТЕЗЕ И НЕКОТОРЫХ ПРЕВРАЩЕНИЯХ ЭФИРОВ ГАНЧА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Ганч эфирлері синтезделген және олардың аммиакпен, біріншілік және екіншілік аминдермен, 1,2-бис(оксиметил)-о-карборандармен және сульфамин қышқылдарымен реакциясы зерттелген. Биологиялық белсенді қасиетіне ие дигидропиридиндердің карборанилді, сульфамидті және амидті туындылары алынды.

The Hantzsch ethers were synthesized; their reactions with ammonia, primary and secondary amines, 1,2-bis(oxymethyl)-o-carborane and sulfamic acid were investigated. The amide, sulfamide and carboranyl derivatives of dihydropyridines were obtained, which potentially appear to be biologically active.

Азотсодержащие гетероциклические соединения ряда пиридина входят в состав большого числа природных соединений, являются составной частью многих лекарственных средств.

В связи с этим исследования, направленные на поиск и создание новых производных пиридинового ряда и изыскание на их основе лекарственных средств широкого спектра действия, представляются весьма актуальными.

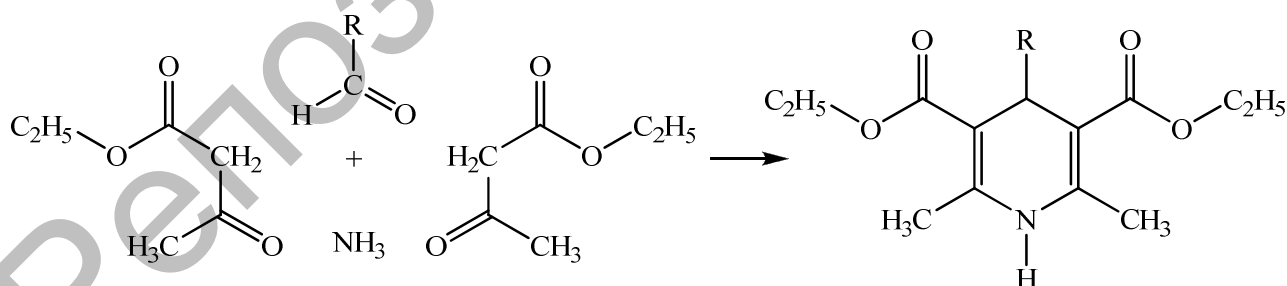
Одним из наиболее важных методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений и их производных является синтез Ганча, в основе которого лежит конденсация эфиров  $\beta$ -кетокислот с альдегидами и аммиаком [1].

В настоящее время известны многочисленные модификации синтеза Ганча, в которых используются эфиры циануксусной и малоновой кислот, дикетоны и другие карбонильные соединения [2].

Вследствие большого числа возможных модификаций синтез Ганча был успешно использован для получения многочисленных производных пиридина, имеющих важное прикладное значение.

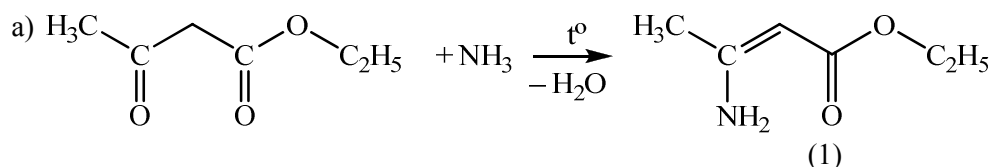
В связи с этим и необходимостью поиска и создания новых биологически активных веществ широкого спектра действия нами изучена конденсация ацетоуксусного эфира с аммиаком и разнообразными альдегидами (уксусным, анисовым, салициловым, бензальдегидом, *n*-диметиламинобензальдегидом, *m*-нитробензальдегидом, фурфуролом и др.) в условиях синтеза Ганча и разработанной нами модификации.

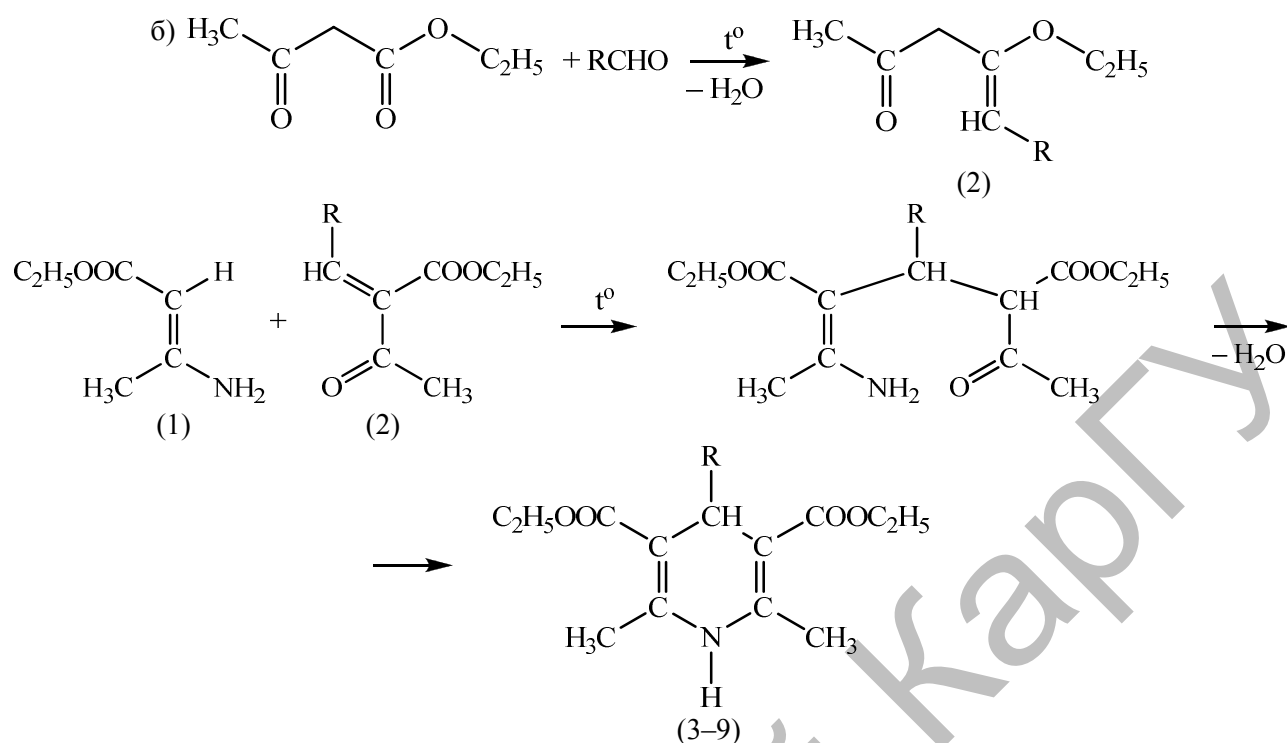
При этом найдено, что проведение реакции в условиях синтеза Ганча сопровождается побочными превращениями, затрудняющими выделение целевых продуктов и понижающими их выход:



$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ -*n*,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -*n*,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -*m*,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ -*o*,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$

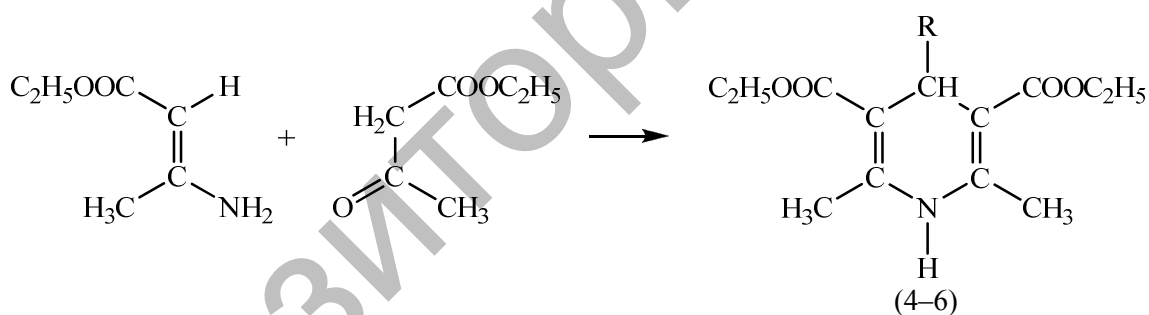
При использовании в реакции промежуточно образующихся продуктов, полученных по схемам (а) и (б), побочные процессы практически не наблюдаются, выделение продуктов упрощается, выходы эфиров увеличиваются:





R = CH<sub>3</sub> (3), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (4), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-*n* (5), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-*n* (6), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*m* (7), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH-*o* (8), C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O (9)

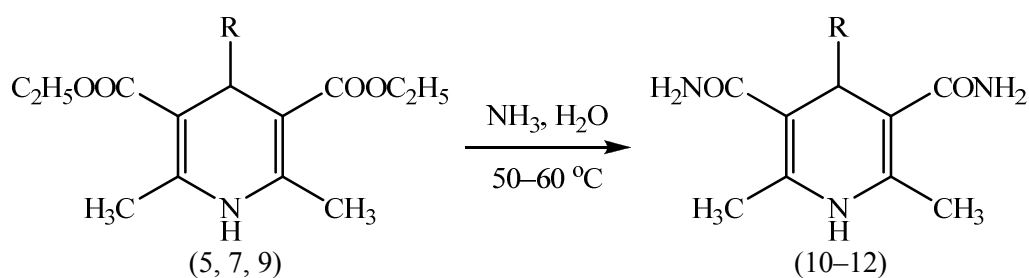
Хорошие результаты были получены нами при проведении реакций по нижеприведенной схеме, предусматривающей конденсацию предварительно полученного β-аминоэтилкротоната (1) с ацетоуксусным эфиром и альдегидами:



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-*n*, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-*n*

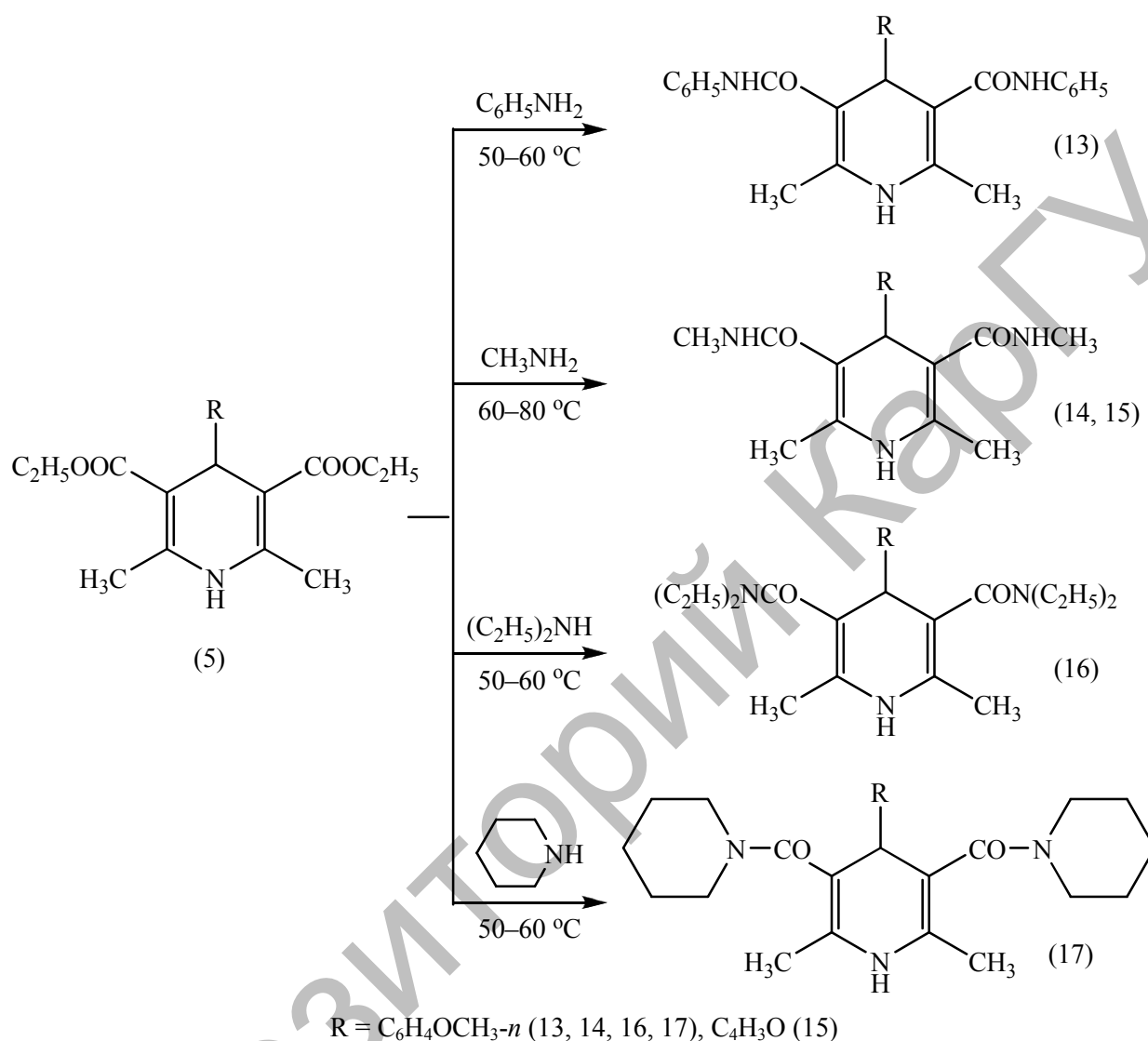
Синтезированные нами 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-R-1,4-дигидропиридины представляют собой стабильные кристаллические вещества, склонные к разнообразным химическим превращениям, которые могут служить доступными синтонами при синтезе новых производных пиридинового ряда, потенциально обладающих фармакологической активностью и другими практически полезными свойствами.

Свидетельством тому являются реакции дигидропиридинов (5, 7, 9) с водным раствором аммиака, гладко протекающие при умеренном нагревании (50–60°C) и приводящие практически к количественным выходам диамидов (10–12):

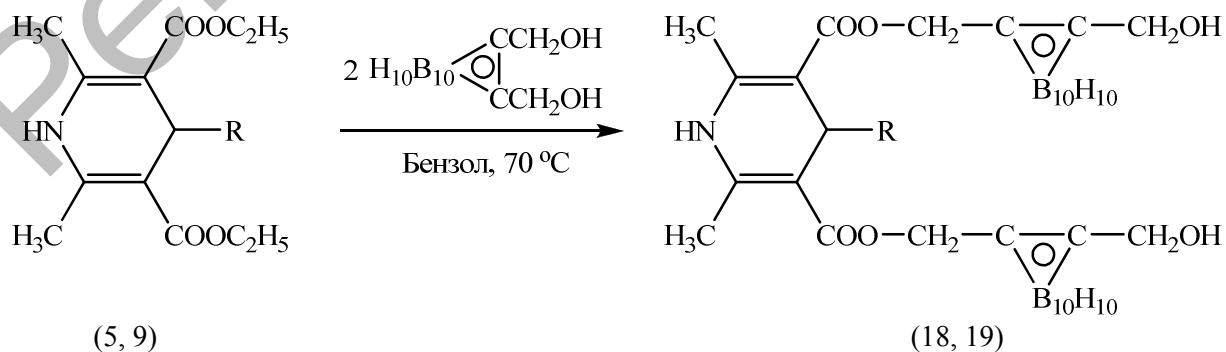


R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-*n* (10), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*m* (11), C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O (12)

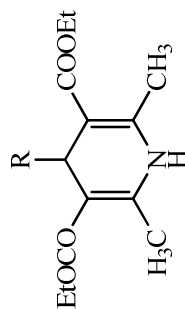
Важное место в ряду проведенных исследований занимают реакции дигидропиридина (5) с первичными и вторичными аминами, приводящие к образованию диамидов (13–17), потенциально обладающих биологической активностью:



Интересными в препаративном и прикладном отношении представляются реакции дигидропиридинов (5, 9) с 1,2-бис(оксиметил)-*o*-карбораном в бензоле, которые при нагревании до  $70\text{ }^\circ\text{C}$  и длительном перемешивании (18–20 ч) приводят к количественным выходам карборанилзамещенных дигидропиридинов (18, 19):

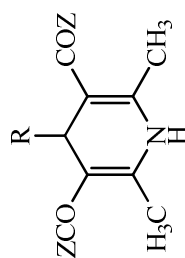


## Константы и аналитические данные эфиров Ганча



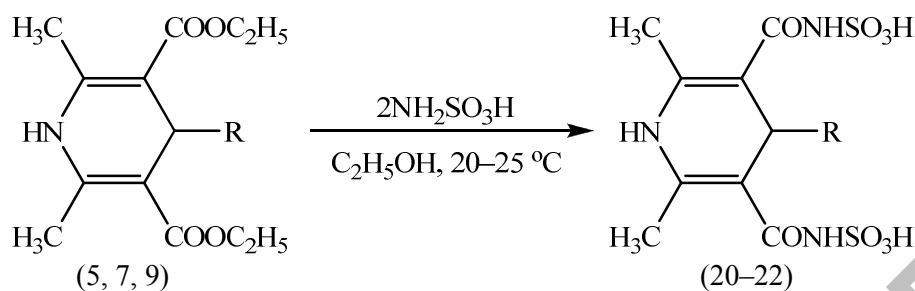
№	R	Выход, %	Т. пл. °С	Найдено, %	Формула	Вычислено, %	ИК-спектр, ν, см <sup>-1</sup> , в КВг
1	CH <sub>3</sub>	71	126–127	N 4,95	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N	N 5,24	3450 (NH), 3000 (CH), 1700 (CO)
2	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> - <i>п</i>	57	150–152	N 4,18	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>5</sub> N	N 3,90	3460 (NH), 3050 (CH), 1695 (CO)
3	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - <i>п</i>	62	154,5–155,5	N 7,21	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	N 7,52	3455 (NH), 3000 (CH), 1690 (CO)
4	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	90	166–168	N 4,17	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>5</sub> N	N 4,39	3460 (NH), 3025 (CH), 1700 (CO)
5	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>м</i>	57	157–159	N 7,15	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	N 7,48	3465 (NH), 3000 (CH), 1700 (CO), 1360 (NO <sub>2</sub> )
6	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH- <i>о</i>	59	162–163	N 3,86	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>5</sub> N	N 3,07	3600 (OH), 3480 (NH), 3000 (CH), 1700 (CO)

## Константы и аналитические данные производных эфиров Ганча



№	R	Z	Выход, %	Т. пл. °С	Найдено, %	Формула	Вычислено, %	ИК-спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup> , в КBr
11	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -m	-NH <sub>2</sub>	78	169–170	N 17,28	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	N 17,72	3445, 3410 (NH, NH <sub>2</sub> ), 3050 (CH), 1650 (CONH <sub>2</sub> ), 1560 (NO <sub>2</sub> )
12	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	-NH <sub>2</sub>	79	179–180	N 15,78	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	N 16,09	3420, 3395 (NH, NH <sub>2</sub> ), 3020 (CH), 1645 (CONH <sub>2</sub> )
13	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -n	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-	71	155–156	N 8,94	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	N 9,27	3340, 3245 (NH), 2990 (CH), 1695, 1655 (CONHPh)
14	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -m	CH <sub>3</sub> NH-	82	170–171	N 16,36	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	N 16,28	3345 (NH), 3010 (CH), 1665 (CONHCH <sub>3</sub> ), 1555, 1360 (NO <sub>2</sub> )
15	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> NH-	97	169–170	N 15,01	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	N 14,53	3350 (NH), 3000 (CH), 1660 (CONHCH <sub>3</sub> )
16	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -n	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N-	89	147–148	N 9,18	C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	N 9,59	3340 (NH), 2995 (CH), 1695, 1650 (CONR)
17	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -n	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-	85	141–142	N 11,56	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	N 11,83	3345 (NH), 3000 (CH), 1695, 1700 (CONEt <sub>2</sub> )
18	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -m		90	119–120	B 30,87	C <sub>23</sub> H <sub>42</sub> B <sub>20</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	B 31,30	3600 (OH), 3450 (NH), 3050 (CH), 2600 (BH), 1700 (CO), 1520 (NO <sub>2</sub> )
19	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O		97	80–81	B 33,78	C <sub>21</sub> H <sub>41</sub> B <sub>20</sub> O <sub>7</sub> N	B 34,01	3600 (OH), 3445 (NH), 3000 (CH), 2600 (BH), 1700 (CO)
20	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -n	-NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H	83	158–159	N 8,80	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	N 9,11	3450, 3415 (NH), 3000 (CH), 1660 (CONH), 1060 (SO <sub>3</sub> )
21	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -m	-NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H	95	148–150	N 12,03	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	N 11,76	3455, 3420 (NH), 2990 (CH), 1655 (CONH), 1055 (SO <sub>3</sub> )
22	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	-NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H	92	134–150	N 9,63	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	N 9,97	3450, 3410 (NH), 3000 (CH), 1660 (CONH), 1060 (SO <sub>3</sub> )

Особый интерес представляют реакции дигидропиридинов (5, 7, 9) с сульфаминовой кислотой, легко протекающие при комнатной температуре и приводящие к сульфамидным производным (20–22) с выраженной фармакологической активностью:



Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-спектров, химическими превращениями и сравнением с известными образцами.

#### Экспериментальная часть

##### 2,6-Диметил-4-фенил-3,5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (4).

а) К смеси 10,6 г (0,1 моль) бензальдегида и 13 г (0,1 моль) ацетоуксусного эфира, растворенного в 25 мл этанола, при перемешивании медленно прибавили 25 мл 20 %-ного водного раствора аммиака. Реакционную массу нагрели до кипения, перемешивали в течение 9 ч и охладили. Выпавший осадок отфильтровали, промыли спиртом и высушили на воздухе. Получили 14 г (43,7 %) дигидропиридина (4), т. пл. 154–156 °С (из спирта). Литературные данные [1]: т. пл. 155–157 °С.

б) К этиловому эфиру β-аминокротоновой кислоты (1), полученному из 13 г (0,1 моль) ацетоуксусного эфира и 25 мл 20 %-ного водного раствора аммиака при нагревании (60 °С) и перемешивании в течение 6 ч, прибавили бензилиденацетилацетон (2), синтезированный из 13 г (0,1 моль) ацетоуксусного эфира и 10,6 г (0,1 моль) бензальдегида. Реакционную смесь нагрели до 80 °С, перемешивали в течение 8 ч и охладили. Выпавший осадок отфильтровали, промыли спиртом и высушили на воздухе. Получили 20,5 г (64 %) дигидропиридина (4), т. пл. 156–157 °С.

Аналогично опыту (б) из 26 г (0,2 моль) ацетоуксусного эфира, 25 мл 20 %-ного водного раствора аммиака и 0,1 моль соответствующего альдегида получили 1,4-дигидропиридины (3, 5–9), выходы, константы и аналитические данные которых представлены в таблице 1.

##### 3,5-Диамидо-2,6-диметил-4-(*p*-метоксифенил)-1,4-дигидропиридин (10).

К 0,36 г (0,001 моль) дигидропиридина (5) в 10 мл этанола прибавили 1 мл 20 %-ного водного раствора аммиака и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную массу частично упарили, выпавший осадок отфильтровали и промыли эфиром. Получили 0,25 г (83 %) диамида (10), т. пл. 162–163 °С (из этанола).

ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3450, 3420 (NH, NH<sub>2</sub>), 3000(CH), 1650 (CONH<sub>2</sub>).

Найдено, %: N 3.68 C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: N 3.95.

Аналогично из 0,001 моль дигидропиридинов (5, 7, 9) и 0,002 моль NH<sub>3</sub>, анилина, метиламина, пиперидина, диэтиламина, сульфаминовой кислоты и 1,2-бис(оксиметил)-*o*-карборана синтезированы азот- и карборанилсодержащие дигидропиридины (10–22), выходы, константы и аналитические данные которых представлены в таблице 2.

#### Список литературы

1. Сейтембетов Т.С. Исследования в области азометинов в ряду пиперидинов и азафлуорена: Дис. ... канд. хим. наук. — М., 1976. — 134 с.
2. Серрей А. Справочник по органическим реакциям. — М.: ГХИ, 1962. — 122 с.