



УДК 547.822.1'79

ПОЛУЧЕНИЕ МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ 2,6-ДИМЕТИЛ-3,5-ДИАЛКОКСИКАРБОНИЛ-4-(2'- ДИФТОРМЕТОКСИФЕНИЛ)-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА

*Кастрон В. В., Скрастиньш И. П., Дубур Г. Я.,
Мясоедов Н. Ф.**, Шевченко В. П.**, Солдатов Н. М.**

*Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига;
* Научно-исследовательский институт биомедицинской технологии
МЗ СССР, Москва;*

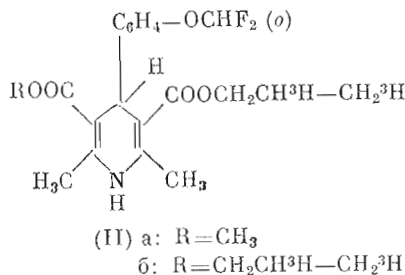
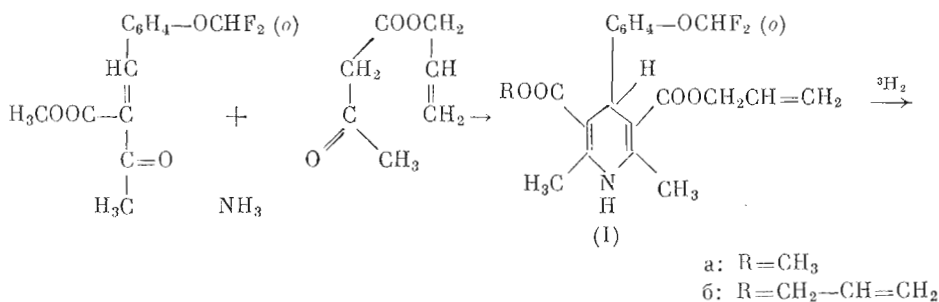
*** Институт молекулярной генетики Академии наук СССР, Москва*

Разработан удобный способ получения меченных тритием производных 2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-4-(2'-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридина (форидона), основанный на каталитическом присоединении трития по ненасыщенным связям алкеноксикарбонильных заместителей. Присоединение проводят в присутствии гомогенного $((Ph_3P)_3RhCl)$ и гетерогенного $(Pd/BaSO_4)$ катализаторов.

Меченные тритием производные 2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-4-(2'-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридина (риодипин, форидон) [1, 2] являются высокоэффективными молекулярными зондами на рецептор дигидропиридинов. Эти соединения могут найти применение в химии и биологии для изучения и выделения дигидропиридинчувствительных кальциевых каналов, а также для тестирования биологической активности производных 4-арил-1,4-дигидропиридинов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [3].

В основе получения известных в литературе меченых производных 1,4-дигидропиридинов лежит реакция присоединения радиоактивно меченого заместителя к химически активному предшественнику [4]. Недостатком этого способа является трудность получения 1,4-дигидропиридинов, содержащих реакционноспособные группы, а также радиоактивных предшественников, способных к взаимодействию с такими группами.

Нами разработан удобный способ получения меченных тритием производных 1,4-дигидропиридинов (II), основанный на каталитическом присоединении трития по ненасыщенным связям алкеноксикарбонильных заместителей.



При конденсации аллилового эфира ацетоуксусной кислоты, метилового эфира 2-дифторметоксибензилидеацетоуксусной кислоты и аммиака получается смесь 1,4-дигидропиридинов (Ia) и (Iб), которые разделяют методом препаративной ТСХ. Восстановление двойных связей аллильных групп соединений (Ia) и (Iб) проводят в присутствии как гетерогенного, так и гомогенного катализатора. Выход меченых препаратов при использовании гомогенного катализатора $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ значительно выше, поскольку он катализирует гидрирование исключительно аллильных групп, не затрагивая двойных связей 1,4-дигидропиридинового цикла. Радиоактивно меченные препараты хранят в метаноле при концентрации 0,1–0,01 мМ при -40°C .

Предлагаемый способ позволяет из доступных исходных реагентов получать новые меченные тритием производные 1,4-дигидропиридина (II) с хорошим химическим выходом и высокой молярной радиоактивностью.

Характеристики взаимодействия этих соединений с рецептором в мембране скелетной мышцы кролика описаны ранее [5] и свидетельствуют о высокой биологической активности синтезированных меченых зондов.

Экспериментальная часть

Препаративную тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с закрепленным слоем силикагеля Kieselgel 60 (Merck, ФРГ) в системе бензол – эфир (1:1). Масс-спектры записаны на приборе Mat 44c (Varian, США), спектры ПМР – на приборе WM-250 (Bruker, ФРГ) в C^2HCl_2 . Радиоактивность определяли с помощью автоматического линейного анализатора LB 2832 (Berthold, ФРГ).

2,6-Диметил-3-метоксикарбонил-5-аллилоксикарбонил-4-(2'-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин (Ia) и *2,6-диметил-3,5-ди(аллилоксикарбонил)-4-(2'-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин (Iб)*. 1,42 г (0,01 моль) аллилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,70 г (0,01 моль) метилового эфира 2-дифторметоксибензилидеацетоуксусной кислоты и 1,4 мл 25% водного раствора аммиака кипятили с обратным холодильником в 10 мл изопропилового спирта 12 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток промывали гексаном и разделяли методом ТСХ. В результате из смеси выделяли соединения (Ia) (R_f 0,50) и Iб (R_f 0,56). Соединения (Ia) и (Iб) элюировали из соответствующих зон хлороформом, растворитель упаривали в вакууме. Выход соединения (Ia) 23%. Масс-спектр: m/z 393 (M^+). Спектр ПМР, δ , м.д.: 2,28 (3H, с, $-\text{CH}_3$), 2,30 (3H, с, $-\text{CH}_3$), 3,60 (3H, с, $-\text{OCH}_3$), 4,51 (2H, д, $-\text{OCH}_2$), 5,12 (2H, д, $=\text{CH}_2$), 5,28 (1H, с, 4-H), 5,67 (1H, с, NH), 5,85 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$), 6,46 (1H, т, $-\text{CHF}_2$), 6,97 (1H, д, C_6H_4), 7,06 (1H, т, C_6H_4), 7,13 (1H, т, C_6H_4), 7,35 (1H, д, C_6H_4).

Выход соединения (Iб) составляет 9%. Масс-спектр: m/z 419 (M^+). Спектр ПМР, δ , м.д.: 2,30 (6H, с, $-\text{CH}_3$), 4,52 (4H, д, $-\text{OCH}_2$), 5,17 (4H, д, $=\text{CH}_2$), 5,29 (1H, с, 4-H), 5,64 (1H, с, NH), 5,81 (2H, м, $-\text{CH}=\text{}$), 6,45 (1H, т, $-\text{CHF}_2$), 6,98 (1H, д, C_6H_4), 7,05 (1H, т, C_6H_4), 7,13 (1H, т, C_6H_4), 7,36 (1H, д, C_6H_4).

Соединения (Ia) и (Iб) имеют характеристичный спектр флуоресценции: длины волн возбуждения и эмиссии равны соответственно 370 и 430 нм.

2,6-Диметил-3-метоксикарбонил-5-(2,3- $^3\text{H}_2$)-н-пропоксикарбонил-4-(2'-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин (IIa). В ампулу объемом 15 см³ помещали 10 мг 5% Pd/BaSO₄ и раствор 10 мг соединения (Ia) в 0,5 мл диоксана. Содержимое замораживали жидким азотом и вакуумировали до давления $1 \cdot 10^{-3}$ гПа, затем заполнили газообразным тритием до давления 40 гПа и размораживали. Гидрирование проводили при перемешивании 1 ч. Ампулу замораживали жидким азотом и вакуумировали. Реакционную массу размораживали, фильтровали, промывали 5×0,5 мл метанола. Растворитель упаривали в вакууме и остаток разделяли методом ТСХ. Зону, содержащую производное (IIa) (R_f 0,53), экстрагировали хлороформом (5×5 мл), упаривали в вакууме. Выход соединения (IIa) составляет 32%, молярная радиоактивность 2 ПБк/моль, радиохимическая чистота 95–97%. Длины волн возбуждения и эмиссии равны соответственно 370 и 430 нм.

2,6-Диметил-3,5-ди(2,3- $^3\text{H}_2$)-н-пропоксикарбонил-4-(2'-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин (IIб). В ампулу емкостью 15 см³ помещали 3,5 мг $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ и раствор 2 мг соединения (Iб) в 0,3 мл диоксана. Содержимое замораживали в жидком азоте и вакуумировали до давления $1 \cdot 10^{-3}$ гПа. Процесс гидрирования проводили при давлении газообразного трития 400 гПа с перемешиванием в течение 22 ч при 20°C . Разделение реакционной смеси и выделение целевого продукта осуществляли как описано для соединения (IIa). Соединение (IIб) выделяли из зоны с R_f 0,58 с выходом 53%, молярная радиоактивность 4,0 ПБк/моль, радиохимическая чистота 95–97%.

Длины волн возбуждения и эмиссии равны соответственно 370 и 430 нм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кастрон В. В., Диголина Р. О., Фиалков Ю. А., Шележенко С. В., Дубур Г. Я., Ки-
менек П. А., Ягупольский Л. М. 2,6-Диметил-3,5-дикарбметокси-4-(*о*-дифтормето-
ксифенил)-1,4-дигидропиридины, обладающий гипотензивной активностью и ока-
зывающий действие на функции вегетативной нервной системы. А. с. 706410
(СССР). // Б. И. 1979. № 48. С. 88.
2. Kastron V. V., Dubur G. J., Shatz V. D., Jagupolsky L. M. // *Arzneim.-Forsch.* 1985.
B. 35. S. 668—672.
3. Janis R. A., Triggle G. J. // *J. Med. Chem.* 1983. V. 26. P. 775—785.
4. Meyer H., Wehinger E., Bossert F. // *Chemistry of dihydropyridines (Bayer-Sympo-
sium IX)*. Berlin — Heidelberg: Springer, 1985. P. 90—103.
5. Дубур Г. Я., Кастрон В. В., Скрастиньш И. П., Мясоедов Н. Ф., Шевченко В. П.,
Солдатов Н. М., Чернюк Н. Н. // *Биол. мембраны*. 1988. Т. 5. № 4. С. 323—326.

Поступила в редакцию
19.V.1988

PREPARATION OF TRITIUM LABELLED 2,6-DIMETHYL-3,5- DIALKOXYCARBONYL-4-(2'-DIFLUOROMETHOXYPHENYL)-1,4- DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES

KASTRON V., SNRASTINS I., DUBURS G., MYASOEDOV N. F.**,
SKEVCHENKO V. P.**, SOLDATOV N. M.*

Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR, Riga;

** Institute of Biomedical Technology, Ministry of Public Health of the USSR;*

*** Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

A convenient procedure is proposed for the preparation of tritium labelled analogues of 2,6-dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-4-(2'-difluoromethoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine (Foridone), based on the catalytic addition of tritium at the unsaturated bonds of the alkenoxycarbonyl substituents. The addition occurs in the presence of homogeneous $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ or heterogeneous $(\text{Pd}/\text{BaSO}_4)$ catalysts.