

Введение Фуроксаны (производные N-окиси 1,2,5-оксадиазола) - термически стабильные гетероциклические соединения, способные медленно и продолжительное время генерировать NO и не вызывая развитие нитратной толерантности [3]. Их часто вводят как NO-донорный фрагмент при создании гибридных лекарственных средств в молекулу известного препарата с целью придать последнему цГМФ-зависимую вазодилатацию или антиагрегационные свойства [4,5]. В последнее время одним из направлений в медицинской химии является концепция «гибридных многофункциональных лекарств», т.е. соединение в одной молекуле двух и более фармакофоров. В них селективности противопоставлена широта фармакологического действия, способность лекарственного вещества взаимодействовать с несколькими мишенями. В качестве дополнительного фармакофора часто используются аминокислоты [6]. При этом аминокислоты могут выступать как в качестве самостоятельного фармакофора, так и как линкеры для присоединения дополнительного физиологически активного фрагмента за счет наличия свободной карбоксильной группы. В качестве объектов исследования в данной работе был выбран 7-хлоро-4,6-динитробензофуроксан и различные аминокислоты (схема 1).

1. Экспериментальная часть ЯМР ^1H спектры записаны на приборе AVANCE-600 с рабочей частотой 600 МГц относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (ацетон- d_6 , DMSO- d_6). ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400-4000 cm^{-1} . Образцы исследовались в виде таблетки в KBr. Контроль полноты протекания реакций и чистоты синтезированных соединений проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Silufol UV-254», проявитель - УФ-облучение. Синтез аминокислотных производных 7-хлоро-4,6-динитробензофуроксана (а-е) (общая методика). В 2 мл этанола растворяли 0.0006 моль аминокислоты, 0.064 г (0.0008 моль) NaHCO_3 и 0.1 г (0.0004 моль) бензофуроксана (1). Полученную реакционную смесь перемешивали 4 ч при 60°C , разбавляли 4 мл воды и 20 мл этилацетата. Органический слой отделяли, промывали водой, насыщенным водным раствором NaCl , высушивали над безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле Л (100-250 мкм) в системе бензол-этилацетат. Фракции, содержащие продукт (контроль с помощью ТСХ), объединяли, растворитель упаривали в вакууме и получали аминокислотные производные бензофуроксана 3а-е. 7-[(1-карбокси-2-метилпропил)амино]-4,6-динитробензо-[с][1,2,5]оксадиазол 1-оксид (3а). Бордовое масло, выход 40%. ЯМР ^1H (DMSO- d_6), d , м.д., (J, Гц): 1.13 м (6H, 2 $\square\text{CH}_3$), 2.08 м (1H, CHMe_2), 3.75 д (1H, CHNH), 9.10 с (1H, Наром), 10.13 уш.с (1H, OH), 10.88 уш.с (1H, NH). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1262 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1575 (NO_2); 1621 (фуроксановое кольцо); 1737 (COOH); 2964 (COOH); 3409 (NH). 7-[(1-карбокси-3-метилбутил)амино]-4,6-динитробензо-[с][1,2,5]-оксадиазол 1-оксид (3б). Коричневое вязкое масло, выход 46%. ЯМР ^1H (ацетон-

d6), d, м.д., (J,Гц): 1.12 т (2H, CH₂), 1.40 м (1H, CHMe₂), 2.10 с (6H, 2CH₃), 3.42 т (1H, CHNH), 9.19 д (1H, NH), 9.26 с (1H, Наром), 9.88 с (1H, OH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1166 (CH(CH₃)₂); 1570 (NO₂); 1621 (фуроксановое кольцо); 2872 (CH₂); 2961 (COOH); 3407 (NH). 7-[(1-карбоксит-2-фенилэтил)амино]-4,6-динитробензо[с][1,2,5]-оксадиазол 1-оксид (3с). Бордовое вязкое масло, выход 45%. ЯМР 1H (ацетон-d₆), d, м.д., (J,Гц): 1.20 т (1H, CHNH), 1.29 д (2H, CH₂), 7.35 м (5H, Наром), 9.13 с (1H, Наром), 10.05 д (1H, OH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1585 (NO₂); 1623 (фуроксановое кольцо); 2854 (CH₂); 2963 (COOH); 3076 (ArH); 3390 (NH). 7-[(3-карбокситпропил)амино]-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол 1-оксид (3d). Оранжевое масло, выход 38%. ЯМР 1H (ацетон-d₆), d, м.д., (J,Гц): 1.12 м (2H, CH₂CH₂CH₂), 3.59 т (2H, CH₂COOH), 4.09 к (2H, CH₂NH), 7.35 с (1H, Наром), 8.86 с (1H, OH), 9.31 с (1H, NH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1588 (NO₂); 1629 (фуроксановое кольцо); 1738 (COOH); 2853 (CH₂); 2925 (COOH); 3422 (NH). 7-[(5-карбокситпентил)амино]-4,6-динитробензо[с][1,2,5]-оксадиазол 1-оксид (3е). Красное масло, выход 52%. ЯМР 1H (ацетон-d₆), d, м.д., (J,Гц): 1.55-1.70 м (6H, (CH₂)₃), 1.98 т (2H, CH₂COOH), 2.36 к (2H, CH₂NH), 8.86 с (1H, Наром), 10.90 с (1H, NH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1586 (NO₂ асим.); 1641 (фуроксановое кольцо); 2852 (CH₂); 2925 (COOH); 3418 (NH).

2. Результаты и обсуждение

Нами синтезированы аминокислотные производные 7-хлоро-4,6-динитробензофуроксана (1) с использованием как α -аминокислот, так и других аминокислот (схема 1). Бензофуроксан (1) взаимодействует с аминогруппой аминокислоты (2а-е) с участием атома хлора в положении 7 ароматического кольца, образуя продукты монозамещения (3а-е). Конденсацию аминокислоты и нитробензофуроксана проводили в кипящем этаноле в присутствии бикарбоната натрия, необходимого для образования свободной аминогруппы в аминокислоте и связывания выделяющегося хлористого водорода. Использование вместо бикарбоната натрия третичных аминов – триэтиламина или пиридина приводит к резкому снижению выхода и чистоты целевых соединений. Это связано с тем, что бензофуроксаны являются суперэлектрофилами и поэтому образуют с третичными аминами стабильные анионные σ -аддукты (комплексы Мейзенгеймера) [7].

Схема 1 – Синтез новых производных аминокислот, содержащих бензофуроксановый фрагмент

Строение соединений 3 а-е подтверждено данными спектроскопии ЯМР 1H, ИК-спектроскопии

Таким образом, в результате изучения реакций 7-хлоро-4,6-динитробензофуроксана с аминокислотами мы разработали методы получения соединений, содержащих в своём составе бензофуроксановый фрагмент.