

Р. Э. Мухаматдинова, Е. А. Чугунова, Э. М. Гибадуллина,  
Р. Ф. Амиров, А. Р. Бурилов, С. В. Бухаров

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ БЕНЗОФУРОКСАНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

Ключевые слова: 7-хлоро-4,6-динитробензофуороксан, аминокислоты.

Синтез новых биологически активных веществ и создание на их основе новых лекарственных средств с комплексом ценных свойств для лечения и профилактики различных заболеваний является одной из важнейших задач современной органической, биоорганической и медицинской химии. В многообразии соединений, обладающих высокой биологической активностью, важное место занимают бензофуороксаны, которые нашли применение как противопаразитарные, противогрибковые, антибактериальные лекарственные препараты в ветеринарии и в сельском хозяйстве [1, 2]. С целью получения новых производных бензофуороксанов мы осуществили взаимодействие 7-хлоро-4,6-динитробензофуороксана с различными аминокислотами.

Keywords: 7-chloro-4,6-dinitrobenzofuroxan, amino acid.

The synthesis of new biologically active compounds possessing new properties and the creation on their base of new drugs with complex of properties for the treatment and prevention of various diseases is one of the major problems in modern organic, bioorganic and medicinal chemistry. Benzofuroxan which find use as antiparasitic, antifungal, antibacterial drugs in veterinary, medicine and agriculture occupy an important place in the variety of compounds with high biological activity [1, 2]. With the aim of synthesis of new benzofuroxan derivatives we realized interaction of 7-chloro-4,6-dinitrobenzofuroxan with different amino acids.

### Введение

Фуороксаны (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-динитробензофуороксан и различные аминокислоты (схема 1).

### 1. Экспериментальная часть

ЯМР  $^1\text{H}$  спектры записаны на приборе AVANCE-600 с рабочей частотой 600 МГц относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (ацетон- $\text{d}_6$ , DMSO- $\text{d}_6$ ).

ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ . 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-динитробензофуороксана (а-е) (общая методика). В 2 мл этанола растворяли 0.0006 моль аминокислоты, 0.064 г (0.0008 моль)  $\text{NaHCO}_3$  и 0.1 г (0.0004 моль) бензофуороксана (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  $\text{NaCl}$ , высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . 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 бензофуороксана 3а-е.

7-[(1-карбокси-2-метилпропил)амино]-4,6-динитробензо-[с][1,2,5]-оксадиазол 1-оксид (3а). Бордовое масло, выход 40%. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$ , м.д., (J, Гц): 1.13 м (6H, 2.  $\text{CH}_3$ ), 2.08 м (1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 3.75 д (1H,  $\text{CHNH}$ ), 9.10 с (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.13 уш.с (1H, OH), 10.88 уш.с (1H, NH). ИК-спектр (KBr),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 1262 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1575 ( $\text{NO}_2$ ); 1621 (фуороксановое 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  $^1\text{H}$

(ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., (J,Гц): 1.12 т (2H,  $CH_2$ ), 1.40 м (1H,  $CHMe_2$ ), 2.10 с (6H,  $2CH_3$ ), 3.42 т (1H,  $CHNH$ ), 9.19 д (1H, NH), 9.26 с (1H,  $H_{аром}$ ), 9.88 с (1H, OH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1166 ( $CH(CH_3)_2$ ); 1570 ( $NO_2$ ); 1621 (фуроксановое кольцо); 2872 ( $CH_2$ ); 2961 (COOH); 3407 (NH).

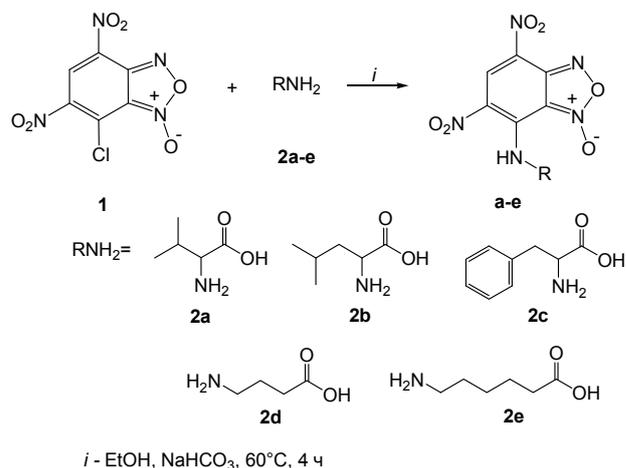
7-[(1-карбокси-2-фенилэтил)амино]-4,6-динитробензо[с][1,2,5]-оксадиазол 1-оксид (3с). Бордовое вязкое масло, выход 45%. ЯМР  $^1H$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., (J,Гц): 1.20 т (1H,  $CHNH$ ), 1.29 д (2H,  $CH_2$ ), 7.35 м (5H,  $H_{аром}$ ), 9.13 с (1H,  $H_{аром}$ ), 10.05 д (1H, OH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1585 ( $NO_2$ ); 1623 (фуроксановое кольцо); 2854 ( $CH_2$ ); 2963 (COOH); 3076 (ArH); 3390 (NH).

7-[(3-карбоксипропил)амино]-4,6-динитробензо[с][1,2,5]-оксадиазол 1-оксид (3d). Оранжевое масло, выход 38%. ЯМР  $^1H$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., (J,Гц): 1.12 м (2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 3.59 т (2H,  $CH_2COOH$ ), 4.09 к (2H,  $CH_2NH$ ), 7.35 с (1H,  $H_{аром}$ ), 8.86 с (1H, OH), 9.31 с (1H, NH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1588 ( $NO_2$ ); 1629 (фуроксановое кольцо); 1738 (COOH); 2853 ( $CH_2$ ); 2925 (COOH); 3422 (NH).

7-[(5-карбоксипентил)амино]-4,6-динитробензо[с][1,2,5]-оксадиазол 1-оксид (3е). Красное масло, выход 52%. ЯМР  $^1H$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., (J,Гц): 1.55-1.70 м (6H,  $(CH_2)_3$ ), 1.98 т (2H,  $CH_2COOH$ ), 2.36 к (2H,  $CH_2NH$ ), 8.86 с (1H,  $H_{аром}$ ), 10.90 с (1H, NH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1586 ( $NO_2$  асим.); 1641 (фуроксановое кольцо); 2852 ( $CH_2$ ); 2925 (COOH); 3418 (NH).

## 2. Результаты и обсуждение

Нами синтезированы аминокислотные производные 7-хлоро-4,6-динитробензофураксана (1) с использованием как  $\alpha$ -аминокислот, так и других аминокислот (схема 1). Бензофураксан (1) взаимодействует с аминогруппой аминокислоты (2а-е) с участием атома хлора в положении 7 ароматического кольца, образуя продукты монозамещения (3а-е). Конденсацию аминокислоты и нитробензофураксана 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 бензофураксаны являются суперэлектрофилами и поэтому образуют с третичными аминами стабильные анионные  $\sigma$ -аддукты (комплексы Мейзенгеймера) [7].



**Схема 1 – Синтез новых производных аминокислот, содержащих бензофураксановый фрагмент**

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

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

## Литература

- [1] Тимашева Р.Э., Чугунова Е.А., Гибадуллина Э.М., Бурилов А.Р., Бухаров С.В. Производные бис(4-аминофенилового) эфира, содержащие бензофураксановые фрагменты / Вестник Казан.технол.ун-та. – 2012. – Т15, №7. – С 29-30.
- [2] Юсупова Л.М. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных нитробензофураксана / Вестник Казан.технол.ун-та. – 2004. –№1. – С 103-111.
- [3] Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). М.: «Вузовская книга», 2004, 359 с.
- [4] Feelisch M., Schönafinge, K., Noack E. // Biochem. Pharmacol., 1992, V. 44, P. 1149–1157.
- [5] Ghigo D., Heller R., Calvino R., Alessio P., Fruttero R., Gasco A., Bosia A., Pescarmona G. // Biochem. Pharmacol., 1992, V. 43(6), P. 1281–1288.
- [6] Bendale A.R., Shah R. Narkhede S.B., Jadhav A.G., Vidyasagar G. // Int. J. Pharm. Tech. Research, 2011, V. 3(2), P. 841-851.
- [7] Boga C., E. Vecchio Del, Forlani L., Goumnt R., Terrier F., Tozzi S. // Chem. Eur. J., 2007, V. 13(34), P. 9600-9607.

© Р. Э. Мухаматдинова – асп. каф. технологии основного органического и нефтехимического синтеза КНИТУ, rezadat89@mail.ru; Е. А. Чугунова - к.х.н., асс. каф. химии и технологии органических соединений азота КНИТУ, elenachugunova@list.ru; Э. М. Гибадуллина - к.х.н., асс. той же кафедры, elmirak\_1978@mail.ru; Р. Ф. Амиров – студ. той же кафедры; А. Р. Бурилов - д.х.н., гл. науч. сотр. технологии основного органического и нефтехимического синтеза КНИТУ, burilov\_2004@mail.ru; С. В. Бухаров - д.х.н., проф., зав. каф. технологии основного органического и нефтехимического синтеза КНИТУ, svbukharov@mail.ru.