

МЕТОД СИНТЕЗА НОВЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТИАДИАЗОЛ-3-ИЛ-ПРОП-1-ЕН-2-ИЛ-АМИНО-ЭТИЛ НИТРАТОВ

Д. Ю. Сергеев, А. Н. Прошин

Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка

Поступила в редакцию 25.05.2010 г.

Аннотация. Взаимодействием производных 1,2,4-тиадиазола с азотнокислой солью нитроксиэтанолamina получены новые N-замещенные 1,2,4-тиадиазол-3-ил-проп-1-ен-2-ил-амино-этил нитраты.

Ключевые слова: 1,2,4-тиадиазол, бинарные соединения, нитрование.

Abstract. New N-substituted 1,2,4-thiadiazol-3-yl-prop-1-en-2-yl-amino-ethyl nitrate were obtained by action nitrate salt nitroxiethanolamine with 1,2,4-thiadiazol derivatives.

Keywords: 1,2,4-thiadiazol, binary compounds, nitration.

1,2,4-Тиадиазолы являются важным классом гетероциклических соединений, которые в последнее время активно изучаются в связи с широким спектром биологических активностей [1, 2]. В последние годы в качестве препаратов для терапии болезни Альцгеймера предложены производные 5-амино-1,2,4-тиадиазолов, проявляющие свойства ингибиторов n-NO-синтазы и ацетилхолинэстеразы [3].

В настоящее время перспективным является создание бинарных соединений действующих на различные группы биологических мишеней. В

лаборатории специального органического синтеза ИФАВ РАН разработана стратегия молекулярного дизайна подобных соединений.

В последние полтора десятилетия отмечен «фармацевтический взрыв», который возник после открытия ключевой роли оксида азота как уникального внутриклеточного регулятора метаболизма в организме. В этой связи весьма актуальным и перспективным представляется разработка новых оригинальных соединений, являющихся лигандами глутаматного рецептора и при этом содержащие NO-генерирующий фрагмент.

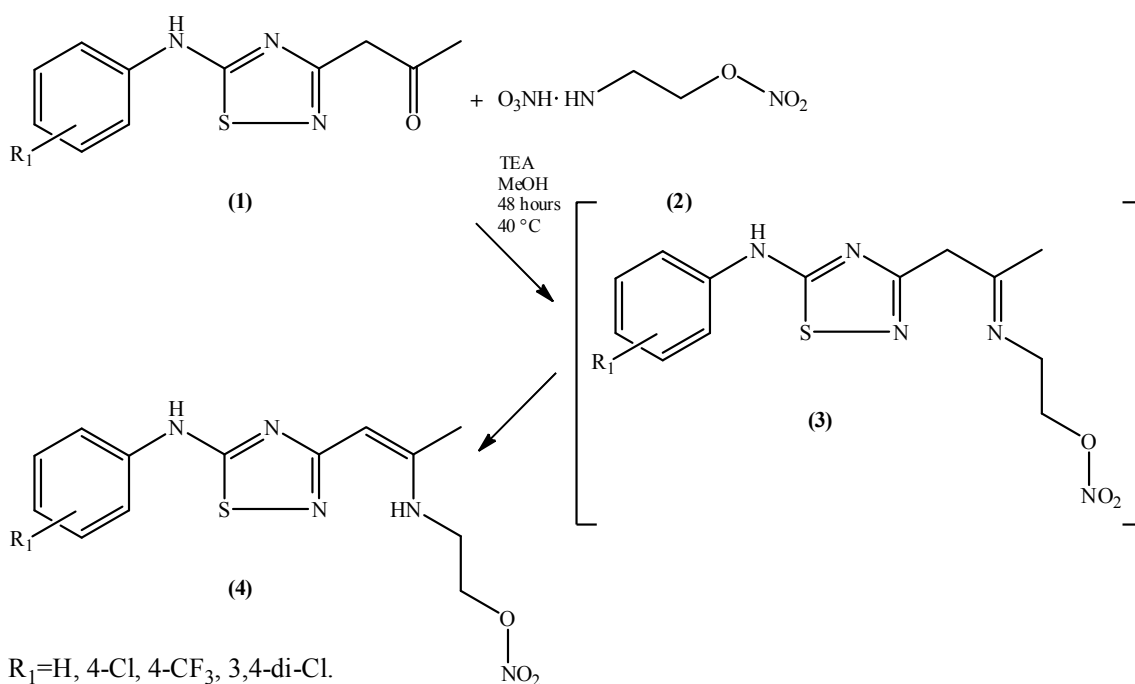


Схема 1

Известно, что введение нитрогруппы в гетероциклические соединения чаще всего происходит с использованием концентрированной азотной кислоты [4]. В нашем случае реакция нитрования проходила с низкими выходами целевого продукта **(4)** (Схема 1). В этой связи нами был предложен метод введения нитратного фрагмента с использованием азотнокислой соли нитроксиэтанолamina. Реакцией N-замещенных 5-амино-3-(2-оксопропил)-1,2,4-тиадиазолов **(1)** и азотнокислой соли нитроксиэтанолamina **(2)** в метаноле в присутствии триэтиламина были получены N-замещенные 1,2,4-тиадиазол-3-ил-проп-1-ен-2-ил-амино-этил нитраты **(4)** (Схема 5). Промежуточным продуктом в ходе реакции выступает основание Шиффа **(3)**.

Структура всех полученных соединений подтверждена методом ЯМР ^1H -спектроскопии и данными элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «Bruker-DPX-200» с рабочей частотой 200 МГц (^1H) для растворов CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Химические сдвиги приведены по шкале δ в миллионных долях для ядер ^1H относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия выражены в (Гц). Элементный анализ C, H, N, S выполнен в лаборатории микроанализа ИОХ РАН. Температуры плавления опреде-

ляли на нагревательном блоке «Boetius» и не корректировали.

Общая методика синтеза N-замещенных 1,2,4-тиадиазол-3-ил-проп-1-ен-2-ил-амино-этил нитратов (4). К раствору 5-амино-3-(2-оксопропил)-1,2,4-тиадиазолов **(1)** и триэтиламина в метаноле прикапывали при перемешивании раствор азотнокислой соли нитроксиэтанолamina **(2)** в метаноле. Реакционную смесь выдерживали 48 часов при 40°C . Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола. Выход: 80—85%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1,2,4-thiadiazole derivatives of cytosine / V. A. Saprykina, V. I. Vinogradova, R. F. Ambartsumova, T. F. Ibragimov, Chem. of Natural Compounds // 2004. — V.40. — P. 582.
- Non-ATP competitive glycogen synthase kinase 3 β inhibitors: Study of structural requirements for thiadiazolidinone derivatives / A. Castro, A. Encinas, C. Gil, S. Brase, W. Porcal, C. Perez, F. Moreno, Bioorg. & Med. Chem. // 2008. — V.16. — P. 495.
- Thermal rearrangements of 3-substituted 4-(3-ethoxycarbonylthioureido)-1,2,5-oxadiazole 2-oxides / S.I. Molotov, A.S. Kulikov, N.N. Makhova, K.A. Lysenko, Mendeleev Commun. // 2003. — V.13. — P. 188.
- Многофункциональные соединения, содержащие органические нитраты, — прототипы гибридных лекарственных препаратов / И.В. Серков, В.В. Безуглов, Успехи химии // 2009. — V.79. — P. 442.

Сергеев Дмитрий Юрьевич — аспирант, Институт проблем химической физики РАН; тел.: (919) 7772429, e-mail: 6am@mail.ru

Прошин Алексей Николаевич — заведующий лабораторией специального органического синтеза, Институт физиологически активных веществ РАН; тел.: (916) 6153422, e-mail: proshin@ipac.ac.ru

Sergeev Dmitriy Yu. — researcher, Institute of Physiologically Active Compounds RAS; tel.: (919) 7772429, e-mail: 6am@mail.ru

Proshin Alexey N. — Head of the special organic chemistry department; Institute of Physiologically Active Compounds RAS; tel.: (916) 6153422, e-mail: proshin@ipac.ac.ru