

Синтез и строение 1,4-бензодиазинов и их гетероаналогов – потенциально биологически активных соединений

Макаренко С.В.¹, Берестовицкая В.М.¹, Садиков К.Д.¹,
Тафеенко В.А.², Чернышев И.В.²

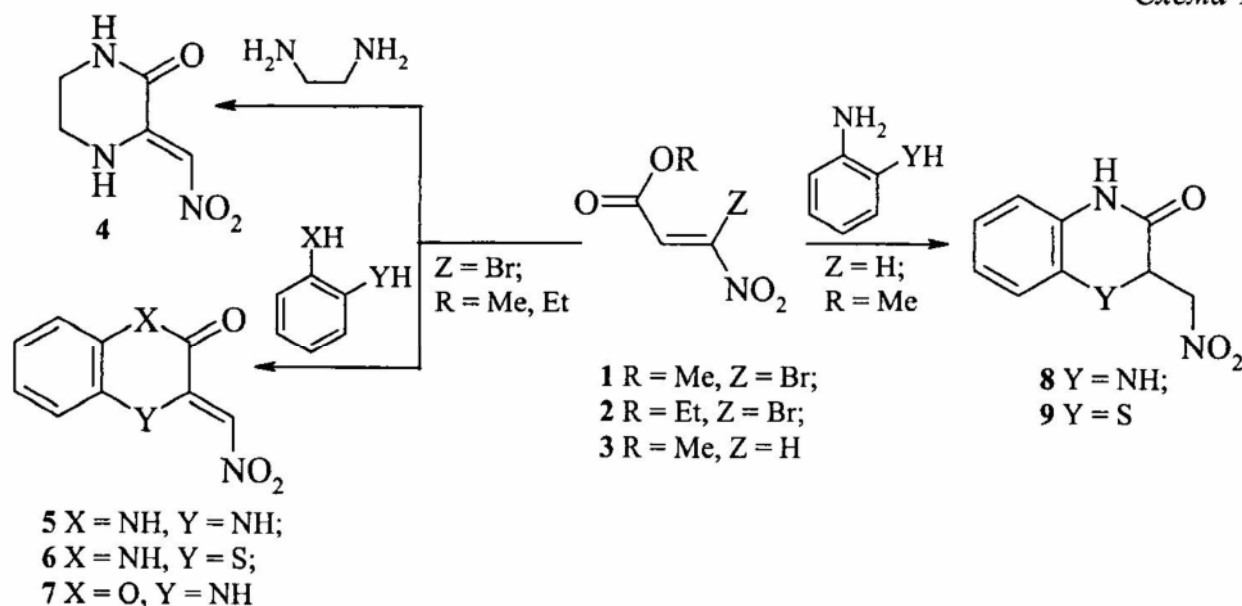
¹Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
119899, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

Бензодиазиновый и подобные ему тиа- и оксазиновые циклы входят в состав молекул многих природных соединений и синтетических лекарственных средств [1, 2]. Так, например, 1,4-бензодиазиновый фрагмент присутствует в структуре соединений, обладающих анальгетическим и противовоспалительным действием [3], а также в составе *рибофлавина* (витамина В₂). Производные 1,4-бензоксазинов обладают широким спектром фармацевтического действия, в том числе антиоксидантными [4], вазорелаксантами [5] и другими свойствами. Замещенный 1,4-бензотиазина – препарат "*пироксикам*" – применяется в качестве противовоспалительного лекарственного средства нестероидного типа, а 1,4-бензотиазин является структурным фрагментом фенотиазина – ключевого соединения серии *нейролептиков* и других медицинских препаратов [1, 2].

Нами осуществлен синтез новых представителей ряда 1,4-диазинов и его бензогетероаналогов, содержащих нитрометиленовый или нитрометильный фрагмент в азиновом цикле. В основе метода получения лежит конденсация метил-(этил)-3-бром-3-нитроакрилатов **1**, **2** и их предшественника – метил-3-нитроакрилата **3** – с типичными 1,2-бинуклеофилами – этилендиамином, *o*-фенилендиамином, *o*-аминотиофенолом, *o*-аминофенолом (схема 1).

Схема 1

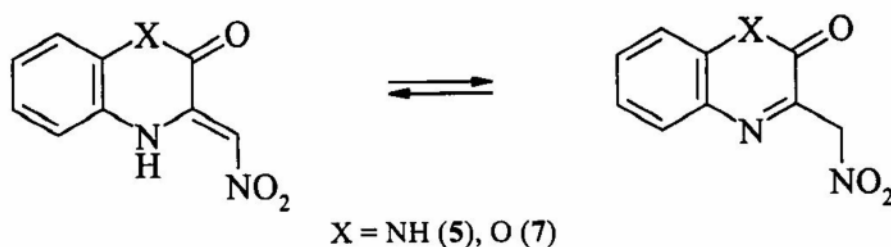


Реакции нитроакрилатов с этими бинуклеофилами протекают в бензоле при комнатной температуре в отсутствие катализаторов и завершаются выделением кристаллических, высокоплавких веществ с выходами, достигающими 90%. Отметим, что взаимодействие метил-3-бром-3-нитроакрилата **1** с *o*-аминофенолом идет лишь при кипячении реакционной смеси и приводит к нитрометиленазамещенному бензоксазинуна **7**.

Строение синтезированных 1,4-диазинов и их гетероаналогов **4–9** принято на основании анализа совокупности данных ЯМР ¹H, ИК и УФ спектроскопии.

Согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии бензодиазинон **5** и бензоксазинон **7** существуют в растворе ДМСО в виде смеси таутомеров (нитроенамин-нитрометиimin) с преобладанием нитроенаминной формы (схема 2).

Схема 2



Данные ИК и УФ спектроскопии характеризуют нитрометиленазамещенные диазины и их гетероаналоги **4–7** как копланарные, высокополяризованные соединения.

Методом рентгеноструктурного анализа исследовано тонкое строение представителя синтезированных гетероциклов – бензотиазинона **6**. Показано, что его молекула в кристалле представляет собой *Z*-изомер 2-нитрометилена-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-она. Относительно плоский бензотиазиновый фрагмент молекулы и наличие нитровинильной группы обуславливают эффективное сопряжение в цепочке S-C=C-NO₂. В кристаллах молекулы бензотиазинона **6** существуют в виде centrosymmetric димеров в двух полиморфных модификациях, отличающихся цветом и пространственной организацией.

Таким образом, изученные нами реакции являются препаративно удобными методами синтеза нитрометил- и нитрометилена содержащих 1,4-диазинов и их бензогетероаналогов – производных азотсодержащих гетероциклов, которые можно рассматривать как новые потенциально биологически активные вещества.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта правительства Санкт-Петербурга (PD05-1.3-234).

Литература

1. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств, М.: РЛС-2002, 2002, вып. 2.
2. Машковский М.Д., *Лекарственные средства*, М.: Новая Волна, 2002, т. 1, с. 540; т. 2, с. 608.
3. Козьминых В.О., Игидов Н.М. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1992** 26 (9–10) 59.
4. Largeron M., Mesples B., Gressens P., *et al.*, *Eur. J. Pharm.* **2001** 189.
5. Caliendo G., Perissutti E., Santagada V., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2002** 10 2663.