



К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода, М.В. Дячков, Ю.Н. Терчієва

Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: метильовані ксантини, синтез, ПМР-спектроскопія.

Ключевые слова: метелированные ксантини, синтез, ПМР-спектроскопия.

Key words: methylated xanthenes, synthesis, NMR-spectroscopy.

Розроблено препаративну методику отримання 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії.

Разработана препаративная методика получения 3-фенил(бензил)ксантинил-8-метилтиоацетатных кислот и их водорастворимых солей, структура которых подтверждена данными элементного анализа и ПМР-спектроскопии.

The preparative methods of 3-phenyl(benzyl)xanthinyl-8-methylthioacetic acids and their water-soluble salts obtaining was developed. The structure of mentioned compounds was proved by elemental analysis and NMR-spectroscopy data.

З даними спеціальної літератури [1–5], похідні метильованих ксантинів (3-метилксантин, кофеїн, теофілін, теобромін) виявляють різноманітну біологічну дію. Значний ряд синтетичних похідних використовується в практичній медицині у якості лікарських препаратів серцево-судинної (компламін, трентал, дипрофілін, етофілін), антиоксидантної (компламін, етофілін), бронхолітичної (теофілін), діуретичної дій (дипрофілін) [6]. Водночас, похідні 3-бензил(феніл)ксантину, що є структурними аналогами відповідних 3-метилксантинів, майже не вивчено, що можна пояснити достатньою складністю отримання вихідних сполук і відсутністю в каталогах хімічних реактивів самого 3-бензил- або 3-фенілксантину та їх похідних.

Мета роботи

Розробка препаративних методів синтезу 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей, вивчення їх ПМР-спектральних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*₆ або ДМСО-*d*₆ + CDCl₄, внутрішній стандарт – ТМС).

N-фенілсечовину (*2a*) отримано за методом [12].

N-бензилсечовину (*2b*) отримано за методом [7].

6-Аміно-1-феніл-2,4(1*H*,3*H*)піримідиндіон (*3a*). У 515 мл безводного метанолу розчиняють 40,0 г (1,74 моль) натрію, додають 77,8 г (0,57 моль) сполуки **2a** та 71,5 мл (0,67 моль) етилового естеру ціаноацетатної кислоти та кип'ятять протягом 6 год. Відганяють 2/3 об'єму метанолу, залишок виливають в 500 мл гарячої води та додають оцтову кислоту до рН = 5. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать.

6-Аміно-1-бензил-2,4(1*H*,3*H*)піримідиндіон отримано згідно з методикою [7].

6-Аміно-1-феніл(бензил)-5-нітросо-2,4(1*H*,3*H*)

піримідиндіон (4a-b). До суспензії 0,46 моль 6-аміно-1-феніл(бензил)-2,4(1*H*,3*H*)піримідиндіону **3a-b** в 2500 мл води при інтенсивному перемішуванні додають 32 г (0,46 моль) натрій нітриту та потім повільно 90 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш перемішують до переходу білого кольору суспензії в малиновий. Осад відфільтровують, промивають водою та сушать при 70–75°C.

5,6-Діаміно-1-феніл(бензил)-2,4(1*H*,3*H*)піримідиндіон (*5a-b*). До суспензії 0,40 моль сполуки **4a** або **4b** в 1000 мл води при інтенсивному перемішуванні додають натрій дитіоніту до переходу малинового кольору суспензії в жовто-зелений. Осад відфільтровують, промивають водою та сушать при 70–75°C.

3-Феніл(бензил)-8-гідроксиметилксантин (*6a-b*). Сплавають 0,39 моль сполуки **5a** або **5b** та 45 г (0,58 моль) гідроксіетанової кислоти при 100°C протягом 1 год. Сплав подрібнюють, додають 430 мл дистильованої води та нейтралізують твердим натрій гідроксидом до рН=6,5–7,0. Після цього додають 430 мл 2*N* розчину натрій гідроксиду та кип'ятять 2,5 год. Розчин фільтрують у гарячому вигляді, 50% розчином сульфатної кислоти показник рН доводять до 4,0–4,5, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують наступного дня та сушать при 70–75°C.

3-Феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатна кислота (*8a-b*). До 0,33 моль сполуки **6a** або **6b** додають 500 мл тіоніл хлориду та кип'ятять протягом 6 год. Потім повністю відганяють тіоніл хлорид під вакуумом, а сухий залишок 3-феніл(бензил)-8-хлорометилксантинів **7a-b** сушать добу. Отриманий інтермедіат розчиняють у 300 мл тіоацетатної кислоти та кип'ятять протягом 1 год. Розчин охолоджують і виливають у 3 л води, утворюються кристали 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот (**8a-b**). Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80–85°C.

Соли (*3*-бензилксантиніл-8)метилтіоацетатної кислоти (*9a-c*) отримані за методикою [11]. До 0,5 г

(0,015 моль) сполуки **8b** додають 10 мл води та 0,015 моль відповідного аміну, нагрівають до повного розчинення. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад відповідної солі, його відфільтровують, промивають ацетоном і сушать при 80–85°C. C₁₅H₁₇N₅O₄S (**9a**), C₁₇H₂₁N₅O₅S (**9b**), C₁₉H₂₃N₅O₅S (**9c**). Знайдено, %: С, 49,58; N, 19,27 (**9a**); С, 50,11; N, 17,19 (**9b**); С, 52,64; N, 16,16 (**9c**). Розраховано, %: С, 49,57; N, 19,31 (**9a**); С, 50,10; N, 17,22 (**9b**); С, 52,58; N, 16,10 (**9c**). Т.пл. 260–2°C (**9a**); 215–6 °C (**9b**); 200–2°C (**9c**).

Результати та їх обговорення

Введення замісника в положення 3 ксантинової молекули можливе тільки на стадіях її побудови, за винятком промислово доступної субстанції 3-метилксантину. Тому застосовано відомий ретросинтетичний підхід до побудовання ксантинового біциклу [7]. У якості вихідних сполук використовували *N*-феніл(бензил) карбаміди (**2a,b**), циклізацією яких отримані відповідні 6-амінопіримідиндіони **3a,b** (схема 1).

Анелювання імідазольного кільця з урацильним фрагментом проводили шляхом удосконалення відомого методу синтезу пуринів за Траубе [8] (схема 2).

Схема 1

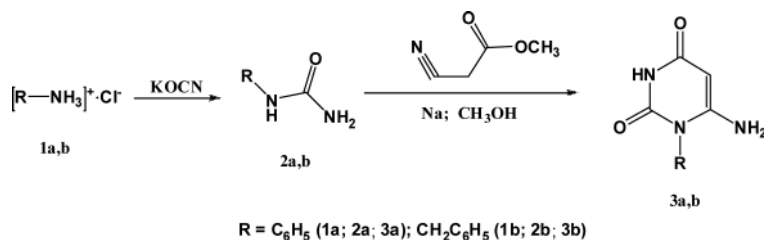


Схема 2

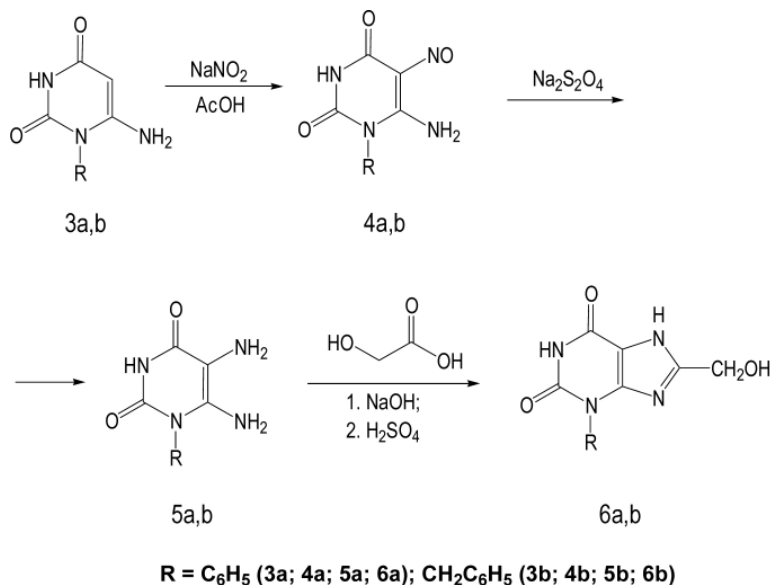
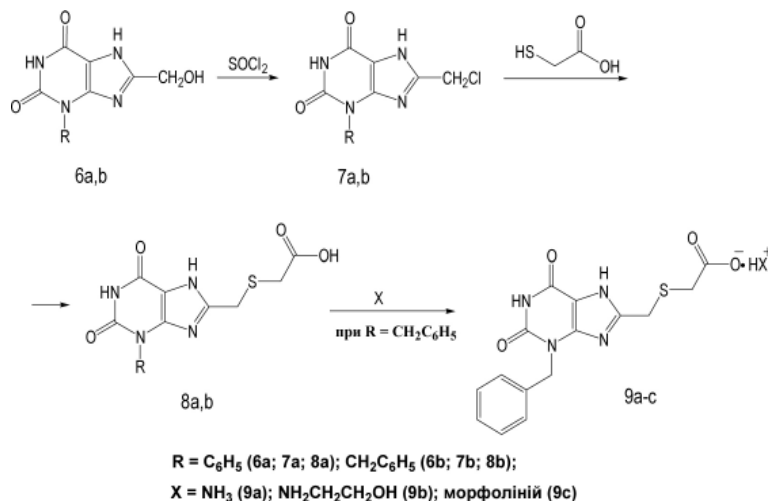


Схема 3



Контроль за ходом реакцій та індивідуальністю сполук здійснювали методом ТШХ. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ПМР-спектрів.

Так, у ПМР-спектрах гідроксиметилзаміщених **6a,b** (табл. 1) фіксуються однопротонні синглети імідазольного кільця (N^7-H) при 13,41 м.ч. (**6a**) і 13,48 м.ч. (**6b**) та урацильного (N^1-H) фрагментів при 11,22 м.ч. (**6a**) і 11,15 м.ч. (**6b**) відповідно. Наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетними сигналами в області 7,51–7,40 м.ч. (**6a**) і 7,32–7,22 м.ч. (**6b**) інтенсивністю 5 протонних одиниць. Протони гідроксильної групи резонують у вигляді мало інтенсивного триплету

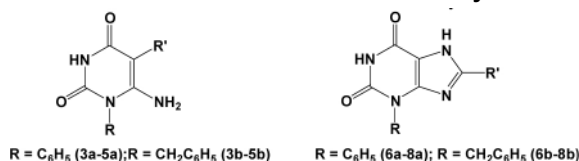
при 5,61–5,54 м.ч. (**6a**) і 5,64–5,52 м.ч. (**6b**). Також зафіксовано однопротонні синглети метиленових груп N^3-CH_2 при 5,09 м.ч. (для сполуки **6b**) та C^8-CH_2 при 4,40 м.ч. (**6a**) і 4,50 м.ч. (**6b**).

Відомо, що ксантинілаканові кислоти виявляють різноманітну біологічну дію [9,10], а їх водорозчинні солі є зручними субстанціями для фармакологічних досліджень [11]. Зцією метою стадійним синтезом за наступною схемою синтезовано 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатні кислоти (**8a,b**) та водорозчинні солі 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти **9a-c** (схема 3).

Будову ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот підтверджено даними елементного аналізу та ПМР-

Таблиця 1

Властивості синтезованих сполук



Сполука	R'	Емпірична формула	T _{пл} , °C	Вирахувано, %	Знайдено, %	Вихід, %	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
3a	-H	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂	282-4	C, 59,11; H, 4,46; N, 20,68	C, 59,01; H, 4,51; N, 20,73	71	N ¹ H(c.) – 10,63; Ph(m.) – 7,67-7,23; CH(c.) – 6,05; NH ₂ (c.) – 4,65
3b	-H	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	285-6	C, 60,82; H, 5,10; N, 19,34	C, 60,61; H, 5,21; N, 19,14	75	N ¹ H(c.) – 10,65; Ph(m.) – 7,57-7,14; CH(c.) – 6,05; N ³ -CH ₂ (c.) – 5,224; NH ₂ (c.) – 4,69
4a	-NO	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₃	189-91	C, 51,73; H, 3,47; N, 24,13	C, 51,59; H, 3,56; N, 24,05	68	N ¹ H(c.) – 10,69; Ph(m.) – 7,64-7,28; NH ₂ (c.) – 4,71
4b	-NO	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₃	237-8	C, 53,66; H, 4,09; N, 22,75	C, 53,76; H, 4,03; N, 22,89	90	N ¹ H(c.) – 10,70; Ph(m.) – 7,42-7,15; N ³ -CH ₂ (c.) – 5,21; NH ₂ (c.) – 4,70
5a	-NH ₂	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂	225-6	C, 55,04; H, 4,62; N, 25,68	C, 55,23; H, 4,51; N, 25,61	86	N ¹ H(c.) – 10,85; Ph(m.) – 7,67-7,23; NH ₂ (c.) – 5,37
5b	-NH ₂	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂	232-3	C, 56,89; H, 5,21; N, 24,12	C, 56,55; H, 5,42; N, 24,31	95	N ¹ H(c.) – 10,89; Ph(m.) – 7,36-7,16; N ³ -CH ₂ (c.) – 6,05; NH ₂ (c.) – 5,37
6a	-CH ₂ OH	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₃	260-1	C, 55,81; H, 3,90; N, 21,70	C, 55,68; H, 3,99; N, 21,75	67	N ⁷ H(c.) – 13,40; N ¹ H(c.) – 11,22; Ph(m.) – 7,51-7,40; OH(c.) – 5,52; CH ₂ (c.)-OH – 4,40
6b	-CH ₂ OH	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃	231-2	C, 57,35; H, 4,44; N, 20,58;	C, 57,21; H, 4,56; N, 20,62;	78	N ⁷ H(c.) – 13,39; N ¹ H(c.) – 11,14; Ph(m.) – 7,31-7,20; OH(c.) – 5,50; N ³ -CH ₂ (c.) – 5,12; CH ₂ (c.)-OH – 4,51
7a	-CH ₂ Cl	C ₁₂ H ₉ ClN ₄ O ₂	>320	C, 52,09; H, 3,28; Cl, 12,81; N, 20,25	C, 52,01; H, 3,39; Cl, 12,21; N, 20,62	82	N ⁷ H(c.) – 13,36; N ¹ H(c.) – 11,26; Ph(m.) – 7,45-7,33; CH ₂ (c.)-Cl – 4,39
7b	-CH ₂ Cl	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ O ₂	>320	C, 53,71; H, 3,81; Cl, 12,20; N, 19,27;	C, 53,59; H, 3,86; Cl, 12,03; N, 19,01;	80	N ⁷ H(c.) – 13,34; N ¹ H(c.) – 11,16; Ph(m.) – 7,21-7,11; N ³ H-CH ₂ (c.) – 5,10; CH ₂ (c.)-Cl – 4,47
8a	-CH ₂ - S-CH ₂ - COOH	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	237	C, 50,60; H, 3,64; N, 16,86; S, 9,65	C, 50,51; H, 3,67; N, 16,77; S, 9,76	86	N ⁷ H(c.) – 13,49; N ¹ H(c.) – 11,18; OH(c.) – 12,67; Ph(m.) – 7,53-7,36; C ⁸ -CH ₂ (c.) – 3,85; S-CH ₂ (c.) – 3,42
8b	-CH ₂ - S-CH ₂ - COOH	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	241-2	C, 52,02; H, 4,07; N, 16,18; S, 9,26	C, 52,12; H, 4,27; N, 16,22; S, 9,23	84	N ⁷ H(c.) – 13,48; N ¹ H(c.) – 11,16; OH(c.) – 12,67; Ph(m.) – 7,36-7,24; N ³ -CH ₂ (c.) – 5,09; C ⁸ -CH ₂ (c.) – 3,86; S-CH ₂ (c.) – 3,40

спектроскопії (табл. 1). Так, в ПМР-спектрі сполуки **9b** фіксуються однопротонні синглети імідазольного (N⁷-H) та урацильного (N¹-H) фрагментів при 13,48 м.ч. і 11,16 м.ч. відповідно. Протон карбоксильної групи реєструється у вигляді поширеного синглету при 12,67 м.ч. Наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетним сигналом в області 7,36–7,24 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць. Також зафіксовано сигнали протонів метиленових груп N³-CH₂ при 5,09 м.ч., C⁸-CH₂ при 4,50 м.ч та S-CH₂ при 3,40 м.ч., що реєструються у вигляді синглетів.

Фармакологічні дослідження *in vitro* синтезованих речовин виявили сполуки з високою антиоксидантною

дією, що свідчить про перспективність подальшого пошуку антиоксидантів серед похідних 3-феніл(бензил)ксантинів [11].

Висновки

1. Розроблено препаративні методи синтезу 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх солей.

2. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ПМР- і мас-спектрів.

3. Первинний фармакологічний скринінг показав перспективність пошуку сполук антиоксидантної дії серед похідних 3-феніл(бензил)ксантинів.

Література

1. *Кантцунг Б.Г.* Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. / Кантцунг Б.Г.; пер. с англ. – Т. 1. – М.-СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998. – 608 с.
2. *Ганонг В.Ф.* Фізіологія людини: Підручник / Ганонг В.Ф.; пер. з англ. – Львів, 2002. – 784 с.
3. *Morley J.* SDZ MKS 492 / Morley J., Chapman I.D., Mazzoni L. // Agents Actions Suppl. – 1991. – Vol. 34. – P. 403–410.
4. A possible involvement of oxidative lung injury in endotoxin-induced bronchial hyperresponsiveness to substance P in guinea pigs / Iwamae S., Tsukagoshi H., Hisada T. [et al] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1998. – Vol. 151 (2). – P. 245–253.
5. Effect of selective phosphodiesterase 3 inhibition on the early and late asthmatic responses to inhaled allergen / P.G. Bardin, M.A. Dorward, F.C. Lampe [et al] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol. 45. – P. 387–391.
6. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / Машковский М.Д. – 15-е изд. – М.: «Издательство новая волна», 2005. – 1200 с.
7. *Титце Л.* Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практической органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Титце Л., Айхер Т.; пер с нем. – М.: Мир, 1999. – 704 с.
8. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда; пер. с англ. – М.: Мир, 1969, – Т. 8 – С. 130–300.
9. *Романенко Н.И.* Синтез и изучение биологической активности производных β-(3-метилксантинил-7)пропионовых кислот / Н.И. Романенко, Б.А. Приймєнко, И.В. Федуллова и др. // Хим.-фарм. журн. – 1984. – №12. – С. 1462–1464.
10. *Прийменко Б.А.* Синтез и биологические свойства производных (3-метил-7-алкилксантинил-8)тиоуксусных кислот / Б.А. Приймєнко, Н.И. Романенко, И.В. Федуллова и др. // Хим.-фарм. журн. – 1986. – №11. – С. 1322–1324.
11. Пат. України 54957 МПК С 07 D 473/00. Водорозчинні солі 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти, які виявляють антиоксидантну дію / Александрова К.В., Белєнічев І.Ф., Шкода О.С., Бухтіярова Н.В., Левіч С.В. (Україна). – № u201007741; Заяв. 21.06.2010; Опублік. 25.11.2010. Бюл. № 22.
12. *Хиккинботтом В.* Реакции органических соединений / Хиккинботтом В. – М.: ГОНТИ НКТП, 1939. – С. 339.

Відомості про авторів:

Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Левіч С.В., провізор-інтерн, лаборант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Шкода О.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.

Дячков М.В., аспірант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Терчиева Ю.Н., магістрант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Адреса для листування:

Александрова Катерина В'ячеславівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ.

Тел.: (0612) 34 24 42.

E-mail: shkodalex@gmail.com