

УДК 577.1:547.857.4'78'781.03/.04.057

М.І.Романенко, Т.М.Рак, О.Ю. Черчесова

СИНТЕЗ, РЕАКЦІЇ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-*f*]-, ОКСАЗОЛО[2,3-*f*]КСАНТИНІВ

Розроблено методи синтезу неописаних раніше 2,8-дизаміщених 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантину та 6-заміщених похідних 2,8-диметилоразоло[2,3-*f*]ксантину.

ВСТУП. Синтетичні дослідження з пошуку біологічно активних сполук в ряді похідних ксантину за останні роки значно активізувалися, що пов'язано, насамперед, з їх унікальними біологічними властивостями [1—5]. Слід також зазначити, що особливості будови молекули ксантину дають можливість проводити різноманітні реакції нуклеофільного та електрофільного заміщення, а це, в свою чергу, веде до практично необмеженої кількості нових біологічно активних сполук похідних ксантину — потенційних лікарських засобів.

Мета даної роботи — розробка методів синтезу неописаних раніше похідних імідазо[1,2-*f*] та оксазоло[2,3-*f*]ксантину — потенційних біоактивних сполук, що є продовженням наших досліджень по вивченню хімічних та біологічних властивостей гетероанельованих похідних ксантину [6—10].

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Реакцією 7-ацетилметил-8-бромо-3-метилксантину (1) [11] з первинними амінами у воді були синтезовані 1,7-диметил-8-*R*-імідазо[1,2-*f*]ксантини (2–5) (схема 1).

Аналіз ПМР-спектрів імідазоксантинів 2–5 (табл. 1) показує відсутність піків резонансного поглинання метиленових протонів в області 5.2 м.ч., характерних для спектру вихідного кетону 1 та появу синглетів інтенсивністю в 1 протонну одиницю в області 7.32—7.24 м.ч., обумовлених резонансом ароматичних протонів у положенні 6 анельованого імідазольного циклу. Протони метильної групи у положенні 7 реєструються у досить вузькому інтервалі у вигляді інтенсивних синглетів при 2.32—2.30 м.ч. Наявність метиленових груп замісників у положенні 8 зовнішнього імідазольного кільця підтверджують сигнали відповідної форми та інтенсивності в межах 4.06—3.99 м.ч. У ПМР-спектрах

імідазо[1,2-*f*]ксантинів 2–5 реєструються малоінтенсивні синглети в межах 10.86—10.71 м.ч., обумовлені резонансом амідних протонів урацилової частини молекули. Місцеположення всіх інших сигналів протонів, їх форма та інтенсивність повністю підтверджують будову синтезованих сполук.

У мас-спектрах імідазоксантинів 2, 4 фіксуються піки молекулярних іонів з m/z 275 та 291, які є максимальними (99.9 %) і відповідають розрахованим молекулярним масам.

З метою модифікації урацилового фрагменту молекули імідазо[1,2-*f*]ксантину нами була вивчена реакція імідазоксантинів 2–5, які містять вільну NH-групу в положенні 3 з алкілюючими реагентами (метилхлорацетат та *n*-метилбензилхлорид). Планувалося, що введення естерного угруповання по атому нітрогену в положення 3 молекули дасть змогу в подальшому отримати значний ряд функціональних похідних імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-3-оцтової кислоти (солі, амідні, гідразиди, іліденгідразиди тощо). Нами встановлено, що нагрівання імідазоксантинів з метилхлорацетатом або *n*-метилбензилхлоридом у ДМФА в присутності K_2CO_3 веде до утворення відповідних метилових естерів імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-3-оцтових кислот 6–8 та 8- β -гідроксіетил-1,7-диметил-3-*n*-метилбензилімідазо[1,2-*f*]ксантину (9) (схема 1). Як показано на схемі, нагрівання естерів 6–8 із надлишком гідразингідрату в середовищі водного ізопропілового спирту або водного діоксану реалізується синтезом відповідних гідразидів імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-3-оцтової кислоти 10–12, вихідних сполук для отримання іліденгідразидів та гетерилметилпохідних.

У ПМР-спектрах естерів 6–8 (табл. 1) відсутні сигнали протонів амідної групи в положенні 3 при 11.0 м.ч. та з'являються додаткові синглети при 4.61—4.59 (2H, N_3CH_2) та 3.65—3.63 м.ч. (3H, OCH_3), які однозначно свідчать про

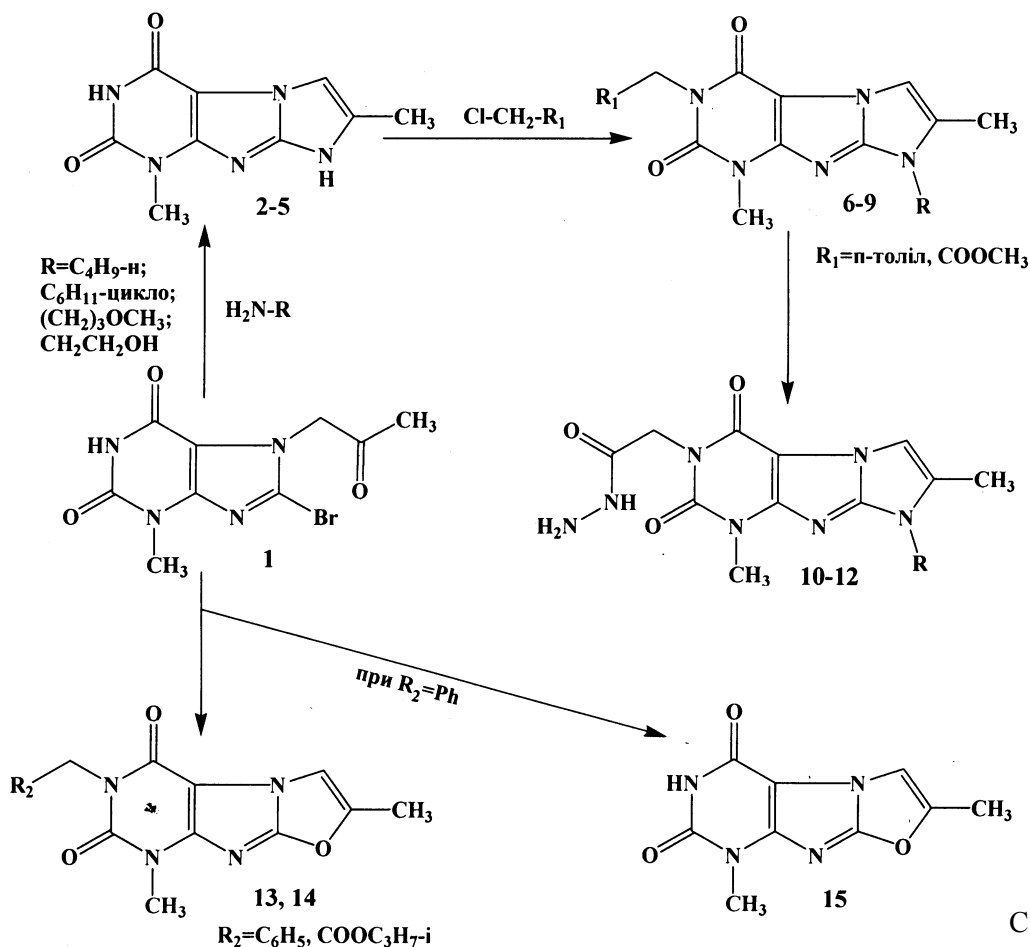


Схема 1.

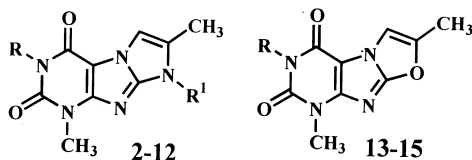
наявність метоксикарбонілметильного залишку в положенні 3 молекули. У ПМР-спектрі 3-*n*-метилбензильного похідного 9 наявність замісника в урациловій частині молекули доводять два інтенсивних дублети при 7.20 (2H) та 7.09 м.ч. (2H), які узгоджуються з резонансом ароматичних протонів *n*-заміщеного бензольного ядра. Інтенсивні синглети при 5.04 (2H, N₃CH₂) і 2.26 м.ч. (3H, CH₃Ar) повністю відповідають запропонованій структурі. В ПМР-спектрах гідразидів 10–12 зникають інтенсивні синглети протонів метоксигруп та з'являються два додаткові синглети. В слабкопольній області при 9.13 м.ч. (1H) реєструються сигнали протонів NH-групи гідразиду, а при 4.18 м.ч. (2H) резонують протони NH₂-групи гідразидного залишку. Всі інші сигнали протонів 3-заміщених похідних імідазо[1,2-*f*]ксантину 6–12 знаходяться у відповідному полі, відповідної інтенсивності та форми.

Надалі нами планувалося провести алкі-

лування бромокетону 1 бензилхлоридом та *i*-пропілхлорацетатом з подальшою циклізацією 1,7-дизаміщених 8-бромо-3-метилксантину в похідні імідазо[1,2-*f*]ксантину (схема 1). Як показано на схемі, кип'ятіння бромокетону 1 з бензилхлоридом або *i*-пропілхлорацетатом у ДМФА в присутності Na₂CO₃ або K₂CO₃ несподівано веде до утворення неописаних раніше 6-заміщених 2,8-диметил-1,3-оксазоло[2,3-*f*]ксантину (13, 14), тобто відбувається не тільки алкілування по урациловій частині молекули, але й внутрішньомолекулярна циклізація в похідні 1,3-оксазолу. Слід зазначити, що реакція з бензилхлоридом реалізується утворенням двох продуктів, а саме: 6-бензил-2,8-диметил-1,3-оксазоло[2,3-*f*]ксантину (14) та незаміщеного 2,8-диметил-1,3-оксазоло[2,3-*f*]ксантину (15). На наш погляд, це обумовлено СН-кислотністю метиленової групи, зв'язаної з *sp*²-гібридизованим атомом нітрогену у положенні 7 та електроноакцепторною карбонільною

Т а б л и ц я 1

Величини хімічного зсуву протонів у ПМР-спектрах похідних імідазо[1,2-*f*]ксантину (2–12) та оксазо[2,3-*f*]ксантину (13–15)



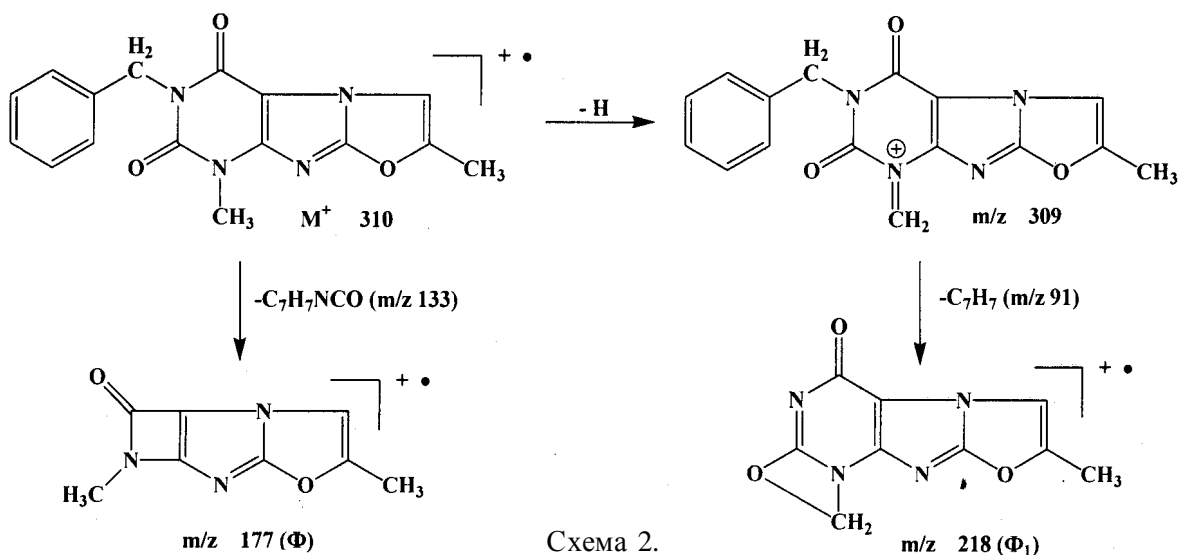
Сполука	R	R ₁	δ-шкала, м.ч.						
			N ³ H (с, 1H)	C ₆ H (с, 1H)	N ₃₍₈₎ CH ₂ (2H)	OCH ₃ (с, 3H)	NCH ₃ (с, 3H)	C ₇ CH ₃ (с, 3H)	Інші
2	H	C ₄ H _{7-n}	10.86	7.32	3.99 (т)	—	3.35	2.30	1.72 (м, 2H); 1.29 (м, 2H); 0.91 (т, 3H)
4	H	(CH ₂) ₃ OCH ₃	10.71	7.25	4.06 (т)	—	3.26	2.31	3.38 (с, 3H); 3.33 (т, 2H); 2.03 (м, 2H)
5	H	CH ₂ CH ₂ OH	10.75	7.24	4.06 (т)	—	3.38	2.30	5.0 (т, 1H); 3.73 (кв, 2H)
6	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H _{9-n}	—	7.37	4.61 (с); 4.00 (т)	3.63	3.42	2.31	1.75 (м, 2H); 1.28 (м, 2H); 0.89 (т, 3H)
7	CH ₂ COOCH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	—	7.36	4.59 (с); 4.04 (м, 1H)	3.65	3.44	2.32	2.20 (м, 2H); 1.95–1.6 (м, 5H); 1.6–1.1 (м, 3H)
8	CH ₂ COOCH ₃	C ₆ H ₁₁ -цикло	—	7.33	4.59 (с); 4.05 (м)	3.64; 3.23	3.43	2.29	3.31 (т, 2H); 1.98 (м, 2H)
9	CH ₂ C ₆ H ₄ CH _{3-n}	CH ₂ CH ₂ OH	—	7.30	5.04 (с); 4.07 (т)	—	3.44	2.34; 2.26	7.20 (д, 2H); 7.09 (д, 2H); 4.91 (т, 1H); 3.76 (кв, 2H)
10	CH ₂ C(O)- NHNH ₂	C ₄ H _{9-n}	—	7.32	4.42 (с); 4.02 (т)	—	3.41	2.30	9.13 (с, 1H); 4.18 (с, 2H); 1.77 (м, 2H); 1.29 (м, 2H); 0.90 (т, 3H)
11	CH ₂ C(O)- NHNH ₂	C ₆ H ₁₁ -цикло	—	7.29	4.41 (с); 4.05 (м, 1H)	—	3.42	2.32	9.13 (с, 1H); 4.18 (с, 2H); 2.19 (м, 2H); 1.95–1.6 (м, 5H); 1.55–1.1 (м, 3H)
12	CH ₂ C(O)- NHNH ₂	(CH ₂) ₃ OCH ₃	—	7.32	4.42 (с); 4.07 (т)	3.21	3.41	2.29	9.13 (с, 1H); 4.18 (с, 2H); 3.32 (м, 2H); 2.0 (м, 2H)
13	C ₆ H ₅ CH ₂	—	—	7.91	5.05 (с)	—	3.41	2.40	7.50 (м, 5H)
14	CH ₂ COO- C ₃ H _{7-i}	—	—	7.94	4.58 (с)	—	3.45	2.44	4.94 (м, 1H) –OCH; 1.46 (д, 6H)
15	H	—	—	7.95	—	—	3.33	2.39	11.19 (с, 1H)

групою, що сприяє кето-енольній таутомерії. У присутності K₂CO₃ формується енолят-аніон, який і виступає в ролі нуклеофілу, реакції також сприяє той факт, що в результаті циклізації утворюється енергетично стабільна гетероароматична система. Дані ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії однозначно підтверджують будову оксазоло[2,3-*f*]ксантинів 13–15 (табл. 1).

Так, у ПМР-спектрі 6-бензил-2,8-диметил-1,3-оксазоло[2,3-*f*]ксантину 13 реєструються сигнали протонів бензильного замісника у вигляді

мультиплету при 7.5 м.ч. (5H, C₆H₅) та синглету при 5.05 м.ч. (2H, N₆CH₂), у спектрі відсутній синглет при 11.18 м.ч., характерний для спектру вихідного бромкетону. Наявність ароматичного оксазольного кільця підтверджують синглети при 7.91 (1H, C₃H) та 2.4 м.ч. (3H, C₂CH₃). Протони N-метильної групи резонують у вигляді інтенсивного синглету при 3.41 м.ч. Спектри інших оксазоло[2,3-*f*]ксантинів повністю відповідають їх будові (табл. 1).

У мас-спектрі оксазолоксантину 13 реєст-



рується пік молекулярного іона з m/z 310, який відповідає розрахованій молекулярній масі та свідчить про парну кількість атомів нітрогену. В спектрі також реєструється інтенсивний пік $[M-H]^+$ з m/z 309. Розпад молекулярного іона під дією іонізуючого пучка електронів представлений на схемі 2. Як показано на схемі, розпад M^+ , в першу чергу, пов'язаний з деградацією урацилової частини молекули. Іони з m/z 91 та 133 свідчать про наявність бензильного радикалу, зв'язаного з атомом нітрогену в положенні 6 молекули. Подальша фрагментація іонів Φ та Φ_1 характерна для описаних раніше оксазолоксантинів [12].

Таким чином, будову оксазоло[2,3-*f*]ксантинів можна вважати доказаною.

ПМР-спектри записували на приладі Bruker SF-400 (розчинник — ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт — ТМС), мас-спектри — на приладі Varian 1200L, іонізація — електронний удар (70 eV) при прямому введенні зразка. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar vario EL cube. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук наведені в табл. 1, 2.

*Синтез 8-заміщених 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантинів (2–5).* Синтез 8-циклогексил-1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантину 3 описаний в роботі [11]. Суміш 3.01 г (0.01 моль) 7-(2-оксопропіл)-8-бромксантину 1, 0.03 моль відповідного аміну, 30 мл води кип'ятили 2 год, охолоджували, осад, що утворився, відфільтровували, про-

мивали холодною водою та кристалізували із водного діоксану.

Мас-спектр 1,7-диметил-8-*n*-бутилімідазо[1,2-*f*]ксантину 2 (m/z , %): 276 (18.6), 275 (99.9), 274 (63.8), 273 (8.4), 233 (11.1), 232 (36.6), 231 (16.9), 219 (13.6), 218 (9.9), 204 (10.8), 189 (15.0), 188 (5.3), 177 (5.8), 176 (35.9), 175 (22.1), 148 (15.4), 147 (26.3), 135 (13.3), 134 (9.6), 122 (8.9), 121 (18.7), 120 (10.5).

Т а б л и ц я 2

Аналітичні дані похідних імідазо[1,2-*f*]ксантину (2–12) та оксазоло[2,3-*f*]ксантину (13–15)

Сполука	$T_{пл}$, °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	188–189	$C_{14}H_{19}N_5O_2$	62.3
4	247–248	$C_{13}H_{17}N_5O_2$	55.2
5	290–291	$C_{11}H_{13}N_5O_3$	68.4
6	174–175	$C_{16}H_{21}N_5O_4$	80.2
7	232–234	$C_{18}H_{23}N_5O_4$	97.9
8	164–165	$C_{16}H_{21}N_5O_5$	49.6
9	262–263	$C_{19}H_{21}N_5O_3$	38.1
10	>300	$C_{15}H_{21}N_7O_3$	80.1
11	>300	$C_{17}H_{23}N_7O_3$	63.4
12	248–249	$C_{15}H_{21}N_7O_4$	63.4
13	211–212	$C_{16}H_{14}N_4O_3$	29.0
14	178–179	$C_{14}H_{16}N_4O_5$	74.5
15	>300	$C_9H_8N_4O_3$	54.5

Мас-спектр 1,7-диметил-8-γ-метоксіпропілімідазо[1,2-f]ксантину 4 (*m/z*, %): 292 (19.7), 291 (99.9), 276 (31.7), 262 (18.9), 261 (64.0), 260 (11.9), 233 (53.5), 232 (75.4), 205 (17.7), 177 (9.9), 176 (13.8), 175 (13.5), 150 (6.0), 149 (56.6), 147 (23.9), 121 (18.7), 120 (6.9), 111 (6.6), 109 (9.1), 107 (5.7), 106 (8.0), 85 (9.1), 83 (11.5), 82 (23.8), 81 (14.5), 80 (9.9), 79 (9.1), 56 (9.0), 55 (20.0), 54 (6.2), 53 (7.7), 45 (48.8), 43 (16.5), 42 (7.1), 41 (11.9).

Синтез метилових естерів 3,7-диметил-8-R-імідазо[1,2-f]ксантиніл-3-оцтової кислоти 6–8. Суміш 0.01 моль відповідного імідазо[1,2-f]ксантину 2–4, 0.01 моль безводного калій карбонату, 1.32 мл (0.015 моль) метилхлорацетату, 30 мл перегнаного ДМФА нагрівали на киплячій водяній бані 5 год при інтенсивному перемішуванні реакційної суміші. Охолоджували, осад відфільтровували, промивали пропанолом-2, холодною водою та кристалізували з водного пропанолу-2 (6, 7), води (8).

Синтез 8-β-гідроксіетил-1,7-диметил-3-п-метилбензилімідазо[1,2-f]ксантину 9. Суміш 2.6 г (0.01 моль) імідазоксантину 6, 1.06 г (0.01 моль) безводного натрій карбонату, 1.2 мл (0.012 моль) *n*-метилбензилхлориду та 40 мл ДМФА кип'ятили 2 год і фільтрували, фільтрат охолоджували, розводили водою, осад відфільтровували, промивали водою і кристалізували з водного пропанолу-2.

Синтез гідразидів 3,7-диметил-8-R-імідазо[1,2-f]ксантиніл-3-оцтової кислоти 10–12. При нагріванні розчиняли 0.01 моль естеру 6–8 у суміші 50 мл пропанолу-2 та 10 мл води (10), 40 мл пропанолу-2 та 20 мл води (11), 50 мл води та 10 мл діоксану (12) і додавали 4 мл (0.01 моль) 80 %-го гідразину. Кип'ятили 2 год, охолоджували, додавали 50 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, пропанолом-2, діетиловим естером, сушили.

Синтез 6-бензил-2,8-диметил-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантину 13 та 2,8-диметил-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантину 15. Суміш 6.0 г (0.02 моль) бромокетону 1, 4.2 г (0.04 моль) Na₂CO₃, 3.75 мл (0.03 моль) бензилхлориду та 60 мл ДМФА кип'ятили 5 год, охолоджували, фільтрували і фільтрат розводили водою до 200 мл, осад відфільтровували, промивали водою, переносили у колбу, додавали 100 мл пропанолу-2, кип'ятили 5 хв і фільтрували, на фільтрі — оксазоло[2,3-f]ксантин 15, який кристалізували із ДМФА. Фільт-

рат, який містить оксазолоксантин 13, розводили водою, осад відфільтровували і кристалізували з водного діоксану.

Мас-спектр 6-бензил-2,8-диметил-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантину (13) (*m/z*, %): 310 (98.1), 309 (97.8), 251 (5.0), 218 (2.8), 105 (6.6), 104 (6.1), 92 (5.7), 91 (99.9), 67 (6.4), 66 (5.3), 65 (20.0), 43 (5.6).

Мас-спектр 2,8-диметил-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантину (15) (*m/z*, %): 221 (6.8), 220 (56.7), 98 (15.4), 97 (5.4), 96 (7.5), 94 (6.0), 70 (69.0), 69 (28.1), 68 (55.8), 67 (99.9), 66 (50.0), 65 (11.4), 64 (9.3), 43 (6.3), 42 (6.6).

Синтез ізопропілового естеру 2,8-диметил-1,3-оксазоло[2,3-f]ксантиніл-6-оцтової кислоти 14. Суміш 6.0 г (0.02 моль) бромокетону 1, 5.52 г (0.04 моль) K₂CO₃, 4.1 г (0.03 моль) *i*-пропілхлорацетату та 100 мл ДМФА нагрівали при перемішуванні на киплячій водяній бані протягом 5 год, охолоджували, фільтрували і фільтрат випаровували у вакуумі приблизно до 30 мл, додавали 100 мл діетилового етеру та залишали на добу. Осад естеру 14 відфільтровували, промивали діетиловим етером та кристалізували з водного пропанолу-2.

ВИСНОВКИ. Розроблено простий лабораторний метод отримання 3,8-дизаміщених-1,7-диметилімідазо[1,2-f]ксантину, що суттєво розширює хімічну бібліотеку біоактивних похідних ксантину. Знайдено доступний спосіб одержання похідних оксазоло[2,3-f]ксантину — гетероциклічної системи, практично не вивченої як в хімічному, так і в біологічному аспекті.

РЕЗЮМЕ. Разработаны методы синтеза неопи- санных ранее 2,8-дизамещенных 1,7-диметилимида- зо[1,2-f]ксантина и 6-замещенных производных 2,8- диметилксазоло[2,3-f]ксантина.

SUMMARY. Methods of synthesis of previously undescribed 2,8-disubstituted 1,7-dimethylimidazo[1,2-f]xanthine and 6-substituted derivatives of 2,8-dimethyl- oksazolo [2,3-f]xanthine.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Pat. 2003/0207879 A1 USA*, Int. C17 A61K 31/541; A61K 31/5377; A61K 31/522; C07D 473/02. - Опу- бл. 06.10.03.
2. *Dirnens V., Skarastina I., Popelis J., Lukevics E.* // Chem. Heterocycl. Compounds. -2007. -**43**, № 2. -P. 193—196.

-
3. *Pat. 2009/0239886 A1 USA*, Int. C17 A61K 31/522; C07D 473/04; A61P 13/12. -Опубл. 24.09.09.
 4. *Pat. 7074798 B2 US*, Int. C1 C07D 473/06; C07D 473/08; A61K 31/522. -Опубл. 11.07.06.
 5. *Pat. 2009/0018148 A1*, Int. C1 A61K 31/522; C07D 473/04; A61P 25/00. -Опубл. 15.01.09.
 6. Романенко Н.И., Федулова И.В., Прийменко Б.А. и др. // Хим.-фармац. журн. -1996. -**30**, № 3. -С. 49—51.
 7. Романенко Н.И., Прийменко Б.А., Самура Б.А. и др. // Запорж. мед. журн. -2004. -**26**, № 5. -С. 141—143.
 8. Романенко Н.И., Федулова И.В., Клюев Н.А. и др. // Укр. хим. журн. -1988. -**54**, № 10. -С. 1084—1088.
 9. Романенко Н.И., Клюев Н.А., Прийменко Б.А., Сериков В.И. // Там же. -1990. -**56**, № 2. -С. 215—216.
 10. Романенко Н.И., Понаморенко Н.И., Клюев Н.А. и др. // Там же. -1989. -**55**, № 10. -С. 1076—1078.
 11. Романенко М.І., Рак Т.М., Мартинюк О.О. та ін. // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. -2011. -Вип. XXIV, № 1. -С. 103—105.
 12. Гармаш С.Н., Прийменко Б.А., Клюев Н.А. и др. // Хим. гетероцикл. соединений. -1988. -№ 4. -С. 534—537.

Запорізький державний медичний університет

Надійшла 19.10.2012