

М.І. Романенко¹, О.Ю. Черчесова¹, О.О. Мартинюк¹, О.Б. Рябицький², С.О. Васюк¹, А.С. Коржова¹

Синтез, спектральні та стереохімічні властивості бензиліденгідрозидів 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси) пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти

¹Запорізький державний медичний університет,

²Хімічна компанія «Сполука», м. Київ

Ключові слова: синтез, бензиліденгідрозиди, ІЧ-спектрофотометрія, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

Розроблено прості лабораторні методи синтезу не описаних раніше бензиліденгідрозидів 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти – потенційних антиоксидантів. Вивчено їх спектральні та фізико-хімічні характеристики.

Синтез, спектральные и стереохимические свойства бензильденгидразидов 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропилтеофиллинил-8-тиоуксусной кислоты

Н.И. Романенко, А.Ю. Черчесова, О.Д. Мартынюк, А.Б. Рябицкий, С.А. Васюк, А.С. Коржова

Разработаны простые лабораторные методы синтеза ранее не описанных бензильденгидразидов 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропилтеофиллинил-8-тиоуксусной кислоты – потенциальных антиоксидантов. Изучены их спектральные и физико-химические характеристики.

Ключевые слова: синтез, бензильденгидразиды, ИК-спектрофотометрия, ПМР-спектроскопия, мас-спектрометрия.

Synthesis, spectral and stereochemical properties of 7-β-hydroxy-γ-(*p*-chlorophenoxy)propyl-theophyllinyl-8-tioacetic acid benzyliden hydrazides

M.I. Romanenko, O.Yu. Cheresova, O. Martyniuk, A.B. Ryabytskyy, S.O. Vasjuk, A.S. Korzhova

The simple laboratory methods for synthesis of benzylidenhydrazides 7-β-hydroxy-γ-(*p*-chlorophenoxy)propyltheophyllinyl-8-tioacetic acid – the potential of antioxidants was developed. Spectral and physicochemical characteristics of synthesized compounds were studied.

Key words: synthesis, benzylidenhydrazides IR-spectrofotometry, NMR-spectroscopy, mass-spectrometry.

Оскільки раніше [1–6] встановлено, що похідні оксантину, які містять атом сульфуру в бічних ланцюгах положення 7 та 8, виявляють різнобічну фармакологічну дію, продовжили дослідження з пошуку біологічно активних речовин (БАР) на основі 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіоксантинів.

Мета роботи

Розробити прості лабораторні методи синтезу не описаних раніше бензиліденгідрозидів 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти – потенційних антиоксидантів; вивчити їх спектральні та фізико-хімічні характеристики.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на приладі фірми Bruker Alpha в області 4000–400 см⁻¹. ПМР-спектри записували на приладі Bruker SF-400 (розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС). Мас-спектри записували на приладі «Varian 1200L», іонізація – електронний удар (70eV) при прямому введенні зразка. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar vario EL cube. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Дані з фізико-хімічних властивостей та елементного аналізу синтезованих сполук (3–10) наведено в таблиці 1.

Синтез 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіоцефіліну (2). Суміш 0,02 моль 8-бромпохідного 1, 0,04 моль Na₂S·9H₂O, 80 мл диметилформаміду кип'яють 2 год, охолоджують, розводять водою. Через 24 год фільтрують, фільтрат підкислюють хлоридною кислотою до рН = 2. Осад, що утворився, відфільтровують,

промивають водою та кристалізують з водного діоксану. Вихід 85,6 %, T_{пл} 84–86 °С. C₁₆H₁₇ClN₄O₄S. Знайдено, %: С – 48,37; Н – 4,30; N – 14,09; S – 8,06. Розраховано, %: С – 48,42; Н – 4,32; N – 14,12; S – 8,08.

ПМР-спектр (δ-шкала, ДМСО, м. ч.): 13,58 (с, 1H) SH; 6,84 (д, 2H) – CH_{аром}; 5,60 (д, 1H) – OH; 4,65–3,83 (м, 5H) – N₇CH₂CHCH₂; 3,39; 3,14 (с, 3H) – NCH₃.

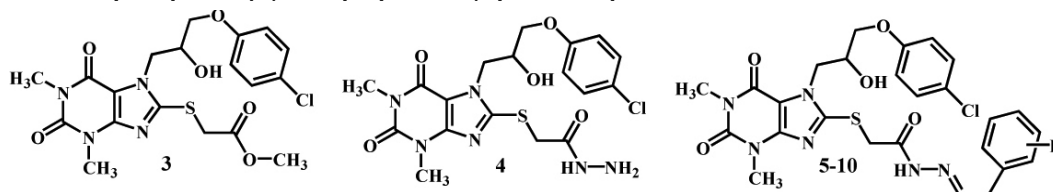
Мас-спектр 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіоцефіліну (2) (m/z, %): 396 (10,2) (M⁺), 395 (6,3), 394 (9,0), 364 (13,7), 363 (9,0), 362 (55,8), 269 (26,2), 255 (29,0), 251 (27,0), 226 (9,1), 225 (45,9), 224 (5,5), 223 (18,0), 219 (7,4), 213 (13,1), 212 (21,8), 208 (7,8), 207 (7,7), 194 (5,8), 193 (10,6), 192 (7,7), 181 (17,4), 180 (8,5), 168 (12,4), 167 (23,4), 132 (30,7), 131 (11,2), 130 (14,5), 129 (7,8), 128 (36,4), 127 (15,0), 103 (17,7), 101 (20,1), 100 (14,9), 99 (99,9), 98 (6,8), 86 (16,4), 85 (7,1), 84 (21,5), 83 (46,3), 75 (13,1), 73 (51,7), 72 (6,9), 70 (13,1), 69 (10,8), 68 (11,4), 67 (25,7), 66 (7,5), 58 (5,3), 57 (9,2), 56 (17,1), 55 (8,6), 54 (10,3), 53 (5,0), 44 (5,1), 43 (11,5), 42 (11,3), 41 (26,6), 40 (7,3).

Синтез метилового естеру 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (3) До теплої розчину 0,01 моль 8-тіоцефіліну (2), 0,012 моль KOH у суміші 20 мл води та 20 мл пропанолу-2 додають 0,012 моль метилового естеру хлороцтової кислоти та кип'яють протягом 30 хв, охолоджують, додають 20 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують з водного діоксану.

Синтез гідрозиду 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (4). При нагріванні розчиняють 0,01 моль метилового ефіру 3 у 100 мл пропанолу-2 та додають 0,1 моль гідрозин гідрату. Кип'яють

Таблиця 1

Дані елементного аналізу та фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук похідних 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти



Сполука	R	Тплав., °C	Знайдено, %				Емпірична формула	Вирахувано, %				Вихід, %
			C	H	N	S		C	H	N	S	
3	-	151-152	48,70	4,55	11,96	6,88	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₆ S	48,67	4,51	11,95	6,84	81,2
4	-	127-129	46,12	4,53	17,90	6,83	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₄ O ₆ S	46,10	4,51	17,92	6,84	87,6
5	H	164-166	53,90	4,53	15,07	5,77	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₆ S	53,91	4,52	15,09	5,76	65,8
6	CH ₃ - <i>п</i>	292-294	54,70	4,75	14,70	5,65	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₆ S	54,69	4,77	14,72	5,62	64,9
7	CH(CH ₃) ₂ - <i>п</i>	200-201	56,10	5,25	14,00	5,35	C ₂₆ H ₃₁ ClN ₄ O ₆ S	56,13	5,22	14,03	5,35	78,9
8	OCH ₃ - <i>п</i>	286-288	53,20	4,65	14,33	5,47	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₆ S	53,19	4,64	14,32	5,46	62,4
9	OCH ₃ - <i>м</i>	296-298	53,18	4,66	14,32	5,45	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₆ S	53,19	4,64	14,32	5,46	78,6
10	ОН- <i>м</i>	291-292	52,42	4,41	14,65	5,59	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₆ S	52,40	4,40	14,67	5,60	75,4

протягом 1 год, фільтрують, розводять водою до 250 мл, осад відфільтровують, промивають водою, висушують.

Мас-спектр гідразиду 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (**4**) (*m/z*, %): 470 (13,0), 469 (10,9), 468 (39,0) (M⁺), 437 (12,9), 327 (6,6), 269 (32,8), 268 (20,5), 255 (9,6), 253 (10,6), 251 (13,9), 250 (5,5), 226 (16,8), 225 (82,0), 223 (5,1), 219 (8,0), 208 (5,1), 195 (5,6), 194 (10,9), 193 (6,7), 169 (9,1), 168 (10,4), 167 (14,6), 141 (18,4), 140 (17,2), 139 (10,5), 132 (6,7), 130 (7,6), 129 (5,4), 128 (24,6), 127 (10,3), 125 (6,0), 113 (15,8), 112 (6,4), 111 (26,6), 110 (8,8), 109 (18,0), 101 (7,4), 100 (5,6), 99 (44,7), 98 (6,1), 86 (21,3), 85 (8,3), 84 (53,2), 83 (8,7), 82 (10,7), 81 (13,6), 77 (5,6), 75 (5,7), 73 (10,6), 72 (7,0), 68 (5,0), 67 (9,9), 51 (21,7), 50 (5,5), 49 (99,9), 48 (18,3), 47 (39,7), 43 (9,5), 42 (8,6), 41 (10,8).

Синтез бензиліденгідразидів теофілініл-8-тіоцтової кислоти (**5-10**). При нагріванні розчиняють 0,002 моль гідразиду 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-

8-тіоцтової кислоти **4** у суміші 20 мл етилового спирту, 10 мл води, 3 краплі НСl конц. та додають 0,003 моль відповідного ароматичного альдегіду, кип'ячать протягом 10 хв. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, ізопропіловим спиртом, ефіром.

Результати та їх обговорення

Для синтезу вихідної сполуки – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіофефіліну (**2**) використано метод, оснований на взаємодії 7-заміщеного 8-бромотеофіліну з натрій сульфідом у середовищі диметилформаміду [7] (схема 1). Реакцією 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіофефіліну (**2**) з метиловим естером хлороцтової кислоти в середовищі водного пропанолу-2 за наявності еквімолярної кількості лугу отримано метиловий естер 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (**3**) (схема 1).

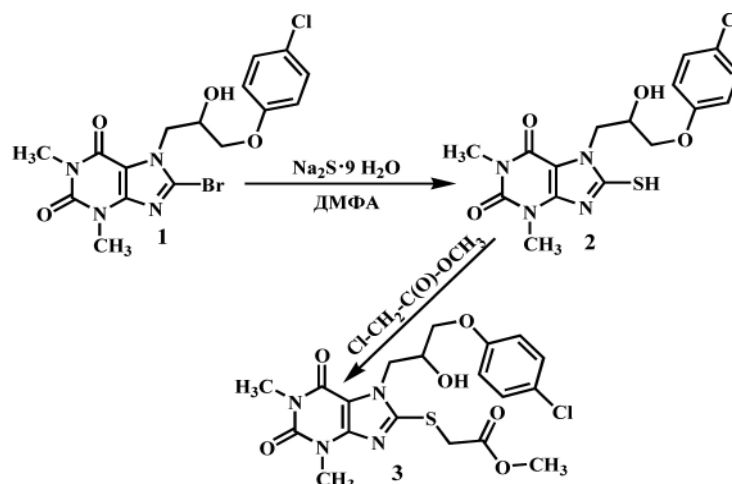
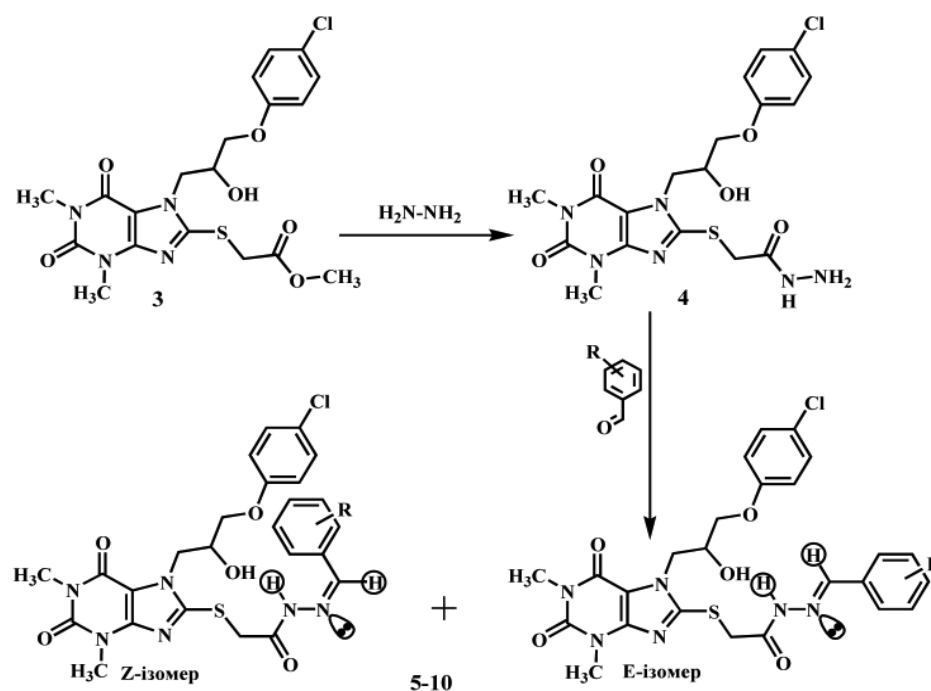


Схема 1



Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах синтезованих сполук (2-10)

Таблиця 2

Сполука	ν , cm^{-1}					
	ОН	NH	C=O	C=N	C=C	CH _{аром.}
2	3268	–	1693	1635	1594	3054
3	3529	–	1739; 1694	1659	1618	3020
4	3387	3306; 3262	1688	1652	1600	3080
5	3480	3200	1697	1666	1608	3080
6	3360	3180	1705	1645	1598	3060
7	3460; 3380	3178	1694	1651	1608	3062
8	3438	3160	1692	1667	1604	3065
9	3500	3200	1700	1672	1600	3060
10	3405	3240	1686	1657	1598	3040

На основі метилового естеру 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (**3**) синтезовано гідрозид і ряд бензиліденгідрозидів зазначеної кислоти за схемою 2.

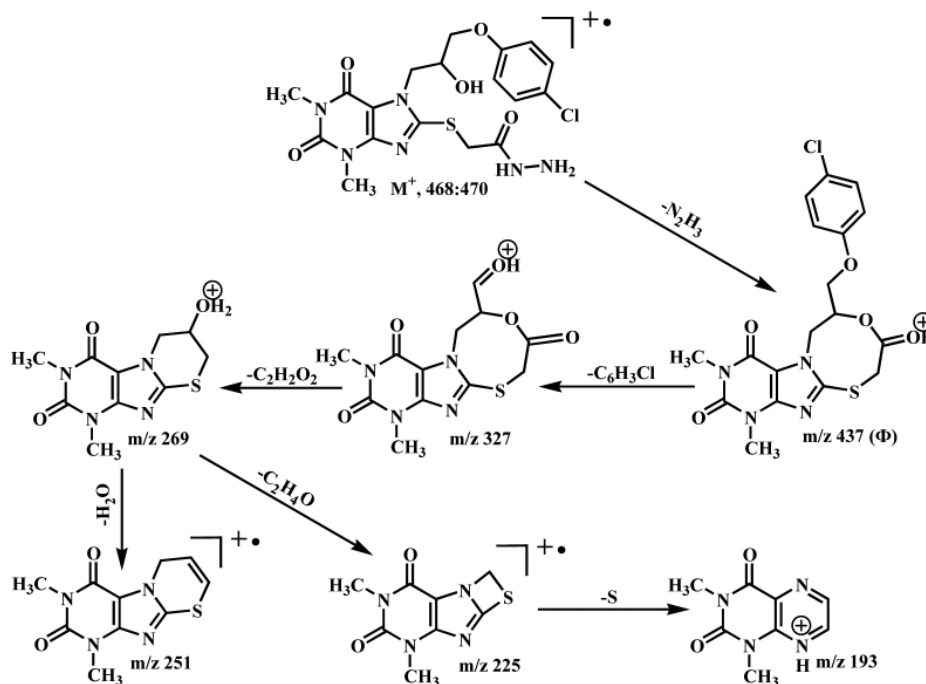
Як показано на схемі 2, короткочасне нагрівання естеру **3** з надлишком гідрозину у пропанолі-2 призводить до утворення гідрозиду 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (**4**). В ІЧ-спектрі гідрозиду **4** відсутня смуга поглинання складно-ефірного карбонілу при 1740 cm^{-1} , характерна для спектра вихідного естеру **3**, та фіксуються поширені смуги поглинання валентних коливань асоційованих NH-зв'язків при 3306 cm^{-1} та 3262 cm^{-1} (табл. 2).

У ПМР-спектрі гідрозиду **4** протон NH-групи гідрозидного фрагменту молекули фіксують у вигляді синглету при 9,1 м.ч., протони NH₂-групи реєструють в області резонансного поглинання протонів пропільної та метиленової групи, зв'язаної з атомом сульфуру (4,45-3,87 м.ч.). Дані ПМР-спектроскопії наведено у таблиці 3.

У мас-спектрі гідрозиду **4** фіксується пік молекулярного іону з m/z 468:470 (3:1), що відповідає розрахованій молекулярній масі і свідчить про наявність одного атому хлору та парної кількості атомів нітрогену. Первинні процеси розпаду M^{+} під дією електронного удару наведено на схемі 3.

На першій стадії розпаду відбувається відщеплення гідрозидної групи й утворення ймовірного іону циклічної будови з m/z 437 (Φ), поступова деградація якого дає іони з m/z 327, 269, 251, 225 та 193 з подальшим розпадом урацілової частини молекули.

На основі гідрозиду **4** реакцією з ароматичними альдегідами в середовищі водного етанолу синтезовано не описані раніше заміщені бензиліденгідрозиди теофілініл-8-тіоцтової кислоти (5-10) (схема 2). Аналіз їх ПМР-спектрів (табл. 3) показав, що останні існують у вигляді двох ізомерів E та Z, про що свідчить подвоєння всіх сигналів протонів. Так, наприклад, у спектрі бензиліденгідрозиду **5** протон NH-групи резонує у вигляді



Величини хімічного зсуву протонів у ПМР-спектрах похідних 7-β-гідрокси-γ-(*p*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти

Таблиця 3

Сполука	δ-шкала, м.ч.						
	N ¹ H (с, 1H)	CH=N (с, 1H)	CH _{аром.}	OH (1H)	N ₇ CH ₂ CHCH ₂ +SCH ₂ (м, 7H)	NCH ₃ (с, 3H)	Інші
3	–	–	7,2; 6,87	5,40	4,46-3,93	3,43; 3,22	3,68 (с, 3H)
4	9,1	–	7,31 (д, 2H); 6,92 (д, 2H)	5,55	4,45-3,87 (м, 9H)+NH ₂	3,41; 3,21	–
5	11,70; 11,60	8,18; 7,98	7,75-6,84 (м, 9H)	5,51; 5,49 (д)	4,45-3,8	3,43; 3,38; 3,19; 3,15	–
6	11,59; 11,53	8,14; 7,93	7,6-6,86 (м, 8H)	5,48 (пош.с.)	4,46-3,9	3,43; 3,39 3,20; 3,15	2,35; 2,34 (с, 3H) CH ₃
7	11,62; 11,56	8,16; 7,94	7,65-6,86 (м, 8H)	5,51; 5,49 (д)	4,42-3,92	3,42; 3,39 3,19; 3,15	2,92 (м, 1H) CH; 1,21 (д, 6H) C(CH ₃) ₂
8	11,54; 11,48	8,13; 7,91	7,82-6,86 (м, 8H)	5,48 (пош.с.)	4,48-3,89	3,43; 3,40 3,20; 3,15	3,84; 3,8 (с, 3H) OCH ₃
9	11,69; 11,63	8,15; 7,94	7,38-6,88 (м, 8H)	5,48 (пош.с.)	4,5-3,92	3,43; 3,39 3,20; 3,15	3,8; 3,78 (с, 3H) OCH ₃
10	11,9; 11,55	8,39; 8,27	7,29-6,86 (м, 4H)	5,49 (пош.с.)	4,42-3,92	3,43; 3,39 3,20; 3,16	10,94; 9,96 (с, 1H) OH

двох синглетів при 11,7 м.ч. та 11,6 м.ч. у співвідношенні 1:2, протон бензиліденового залишку, зв'язаний з атомом нітрогену, також утворює два синглети у зазначеному співвідношенні при 8,18 м.ч. та 7,98 м.ч. Ароматичні протони фіксуються у вигляді мультиплетів при 7,68 м.ч. (1H); 7,60 м.ч. (1H); 7,41 м.ч. (3H), 7,27 м.ч. (2H) та 6,9 м.ч. (2H). Протон гідроксигрупи фіксується у вигляді двох дублетів при 5,51 м.ч. та 5,49 м.ч. також у співвідношенні 1:2. Метиленові та метиновий протони фіксуються у вигляді мультиплету інтенсивністю у 7 протонних одиниць в інтервалі 4,45-3,80 м.ч. Метильні протони урацилового залишку також виявляються у вигляді подвійних синглетів при 3,43; 3,38 (3H) – N¹CH₃ та 3,19; 3,15 (3H) – N³CH₃, причому інтенсивність слабкого сигналу приблизно

уно у двічі менше за сильнопопулярний сигнал. Здійснення експериментів COSY (рис. 1) та NOESY (рис. 2), які дозволяють реєструвати пряму взаємодію диполів між магнітними ядрами через простір, дозволило встановити, що *π*-діастереомери іліденгідрозидів утворюються у співвідношенні 2:1 з переважаючою Е-формою, оскільки в цьому випадку ядерний ефект Оверхаузера [8–10] між протонами NH та CH=N виявляється більшою мірою і свідчить про їх близькість у просторі.

Зазначене однозначно підтверджує стереохімічну будову бензиліденгідрозидів 7-β-гідрокси-γ-(*p*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти, що являють собою білі з жовтуватим відтінком кристалічні сполуки, розчинні у діоксані, ДМФА, ДМСО.

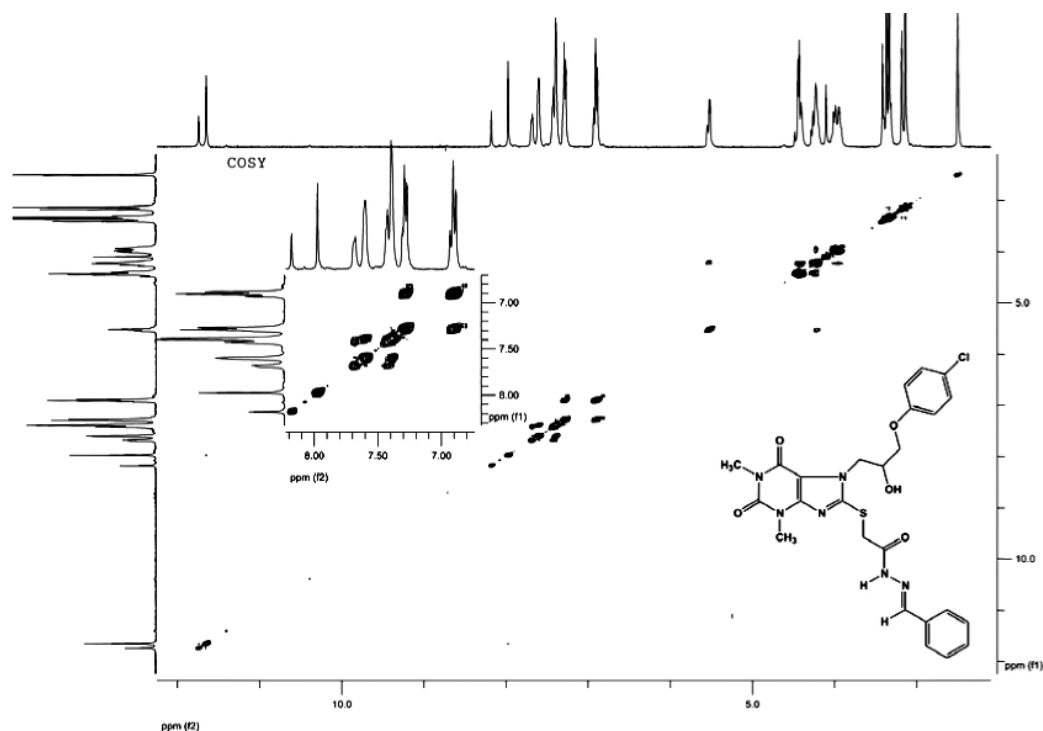


Рис. 1. COSY-спектр бензиліденгідрозиду 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (5).

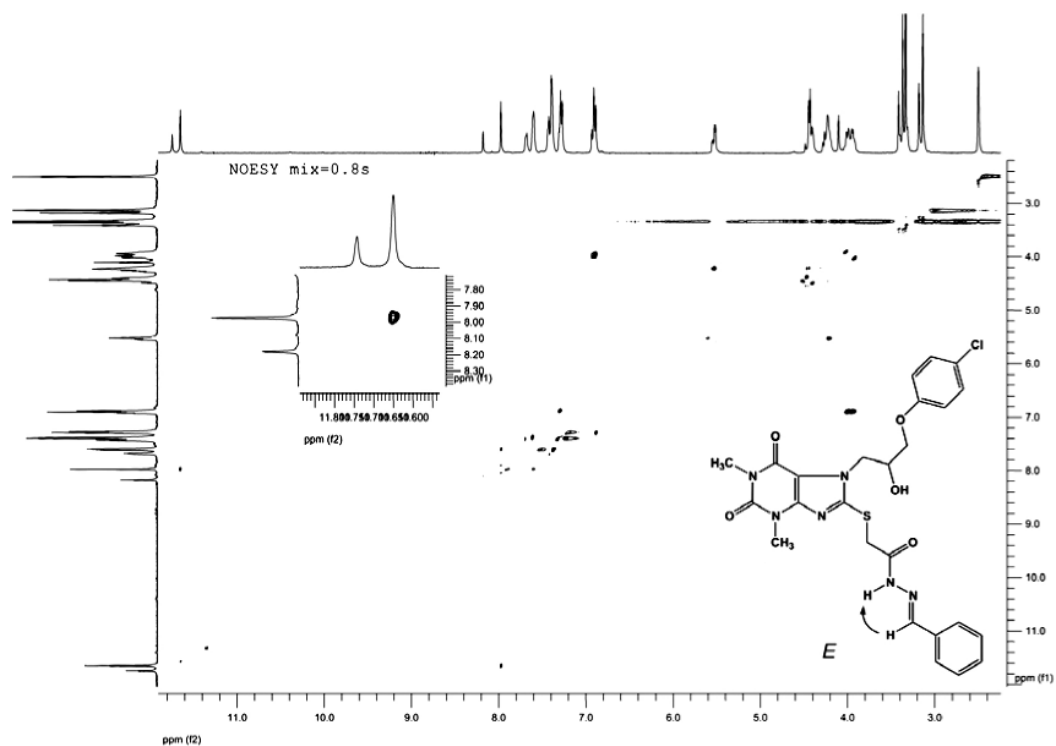


Рис. 2. NOESY-спектр бензиліденгідрозиду 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (5).

Висновки

Розроблено прості лабораторні методи синтезу не описаних раніше бензиліденгідрозидів 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти.

За допомогою ПМР-спектроскопії (2D експерименти COSY та NOESY) доведено існування бензиліденгі-

дрозидів у суміші *E*- та *Z*-ізомерів з переважаючою *E*-ізомерною формою.

Синтезовані бензиліденгідрозиди 7- β -гідрокси- γ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти є перспективним рядом для пошуку сполук з антиоксидантною та антигіпоксичною активністю.

Список літератури

1. Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities / Alaa M. Nayallah, Walid A. Elgaher, Ola I. Salem, Abdel Alim M. Abdel Alim // Arch. Pharm. Res. – Vol. 34, № 1. – 2011. – P. 3–21.
2. Поиск активных соединений среди производных 2-[3-метил-1-этил-7-(диоксоетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, влияющих на систему гемостаза / Ф. Х. Камилов, Г. А. Тимирханова, А. И. Самородова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 254–256.
3. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-R-тіо-7-*n*-хлоробензилтеофілінів / Л. В. Євсєєва, М. І. Романенко, Н. В. Крісанова, І. Ф. Беленічев // Вісник фармації. – 2009. – № 3 (59). – С. 3–6.
4. Пат. 2223273 Российская Федерация, МПК C07D 473/38 ; A61K 31/522. Производные 1,3-диметил-8-(2-гидроксипропил-1)тиоксантина, проявляющие биологическую активность / А.В. Давлетьярова, Ф.А. Халиуллин, Н.М. Назипов [и др.]. – № 2002122386/04; заявл. 16.08.02; опубл. 10.02.04, Бюл. № 1.
5. Синтез і вивчення діуретичної дії похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантину / О. Ю. Черчесова, М. І. Романенко, Б. А. Самура, А. В. Таран // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 2. – С. 41–44.
6. (3-Бензилксантиніл-8)метилтіоацетати: антиоксидантна дія в умовах модельованого нітрозуючого стресу *in vitro* / К.В. Александрова, І.Ф. Беленічев, Н.В. Бухтіярова [та ін.] // Запорж. мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 137–139.
7. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-S-заміщених 1-*n*-хлоробензилтеоброміну / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Л. В. Євсєєва [та ін.] // Запорж. мед. журн. – 2007. – № 6 (45). – С. 125–128.
8. Общая органическая химия / под общ. ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. Т. 1 : Стереохимия, углеводороды, галогеносодержащие соединения / под ред. Дж. Ф. Стоддарта. – М.: Химия, 1981. – 736 с.
9. States D. J. A two-dimensional nuclear Overhauser experiment with pure absorption phase in four quadrants / D. J. States, R. A. Haberkorn, D. J. Ruben // J. Magn. Reson. – 1982. – № 6 (48). – P. 286–292.
10. Дэрроум Э. Современные методы ЯМР для химических исследований / Э. Дэрроум. – М.: Мир, 1992. – 403 с.

Відомості про авторів:

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Черчесова О.Ю., аспірант каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Мартинюк О.О., лаборант каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Рябицький О.Б., аспірант, зав. лабораторії ЯМР хімічної компанії «Сполука».

Васюк С.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. аналітичної хімії ЗДМУ.

Коржова А.С., к. фарм. н., доцент каф. аналітичної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 10.09.2012 р.