

М.І. Романенко, О.О. Мартинюк, Д.Г. Іванченко, Б.О. Приймєнко

СИНТЕЗ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-АМІНО-3-МЕТИЛ-7-В-ФЕНОКСІЕТИЛКСАНТИНІВ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: синтез, ксантин, 8-аміно-3-метил-7-β-феноксіетилксантини, ПМР-спектроскопія.

Ключевые слова: синтез, ксантин, 8-амино-3-метил-7-β-феноксietилксантини, ПМР-спектроскопия.

Key words: synthesis, xanthine, 8-amino-3-methyl-7-β-phenoxyethylxanthines, NMR-spectroscopy.

Розроблено препаративні методи синтезу раніше неописаних 8-аміно-3-метил-7-β-феноксіетилксантинів, структура яких підтверджена методом ПМР-спектроскопії.

Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных 8-амино-3-метил-7-β-феноксietилксантинов, структура которых подтверждена методом ПМР-спектроскопии.

The preparative methods for synthesis of previously unknown 8-amino-3-methyl-7-β-phenoxyethylxanthines have been developed. The structure of the compounds obtained has been confirmed by the NMR-spectroscopy.

Відомо, що 7,8-дизаміщенні ксантину виявляють різноманітну фармакологічну дію [4–7]. Раніше [3] встановлено, що деякі 8-амінопохідні 3-метил-7-β-феноксіетилксантину виявляють досить виразну діуретичну й нейротропну дії, отже пошук нових біологічно активних речовин серед заміщених 7-β-гідроксіетилксантинів є досить перспективним і актуальним.

МЕТА РОБОТИ

Синтез неописаних 8-амінозаміщених 3-метил-7-β-феноксіетилксантинів – потенціальних біологічно активних сполук та їх ПМР-спектроскопічне дослідження.

Як показано на схемі 1, вихідний 8-бромо-3-метил-7-β-феноксіетилксантин (II) отримано при кип'ятінні 8-бромо-3-метилксантину [2] з феноксіетилбромідом в ДМФА за наявності натрію гідрокарбонату.

У вказаних умовах сполука II утворюється з виходом 97%, що на 20% вище ніж її синтез через попереднє отримання калієвої солі I [1]. Встановлено, що нагрівання 8-бромо-3-метил-7-β-феноксіетилксантину з первинними, вторинними або гетероциклічними амінами в середовищі вода–метанол за 150–160°C, етоксіетанол або вода–діоксан призводить до утворення відповідних 8-амінозаміщених 3-метил-7-β-феноксіетилксантину (III–XXVII, схема 1).

Отримані сполуки являють собою білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в діоксані, ДМФА, ДМСО. Слід зазначити, що 8-амінозаміщені, що містять у своїй структурі основні атоми нітрогену (XIII–XV, XX–XXI, XXVI, XXVII), розчиняються у розведених розчинах мінеральних кислот, що використано для їх очищення і робить їх перспективними для отримання водорозчинних солей з неорганічними й органічними кислотами.

Для доведення будови синтезованих сполук проведено ПМР-спектроскопічне вивчення. Як свідчать наведені у табл. 1 дані, наявність замісників у положеннях 3 і 7 молекули підтверджують наступні сигнали: протони N₃-метальної групи резонують у вигляді інтенсивного синглету при 3,35–3,27 м. ч.; метиленові протони замісника в положенні 7 утворюють 2 триплети в інтервалі 4,56–4,33 м. ч. і 4,37–4,17 м. ч. – N₇CH₂ та OCH₂ відповідно.

Ароматичні протони фенільного залишку фіксуються у вигляді мультиплету в області 7,29–6,75 м. ч.; про наявність N₁H-протону свідчить малоінтенсивний синглет у слабкому полі при 10,74–10,46 м. ч. Введення в положення 8 залишку первинного аміну призводить до появи в ПМР-спектрі триплету інтенсивністю в 1 протонну одиницю в сильнішому полі (7,18–6,63 м. ч.), зумовленому резонансним поглинанням протону, зв'язаного з атомом нітрогену в положенні 8 молекули. У випадку сполуки IX у спектрі фіксується дублет про 6,63 м. ч.

Наявність алкільного, аралкільного, аміноалкільного, гідроксіалкільного або циклоалкільного залишків у положенні 8 ксантинової молекули однозначно підтверджується сигналами протонів відповідної форми, інтенсивності та місцеположення (табл. 1), що не викликає сумніву в їх будові.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ПМР-спектри записані на спектрометрі АС-300 (300 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Синтез 8-бромо-3-метил-7-β-феноксіетилксантину (II).

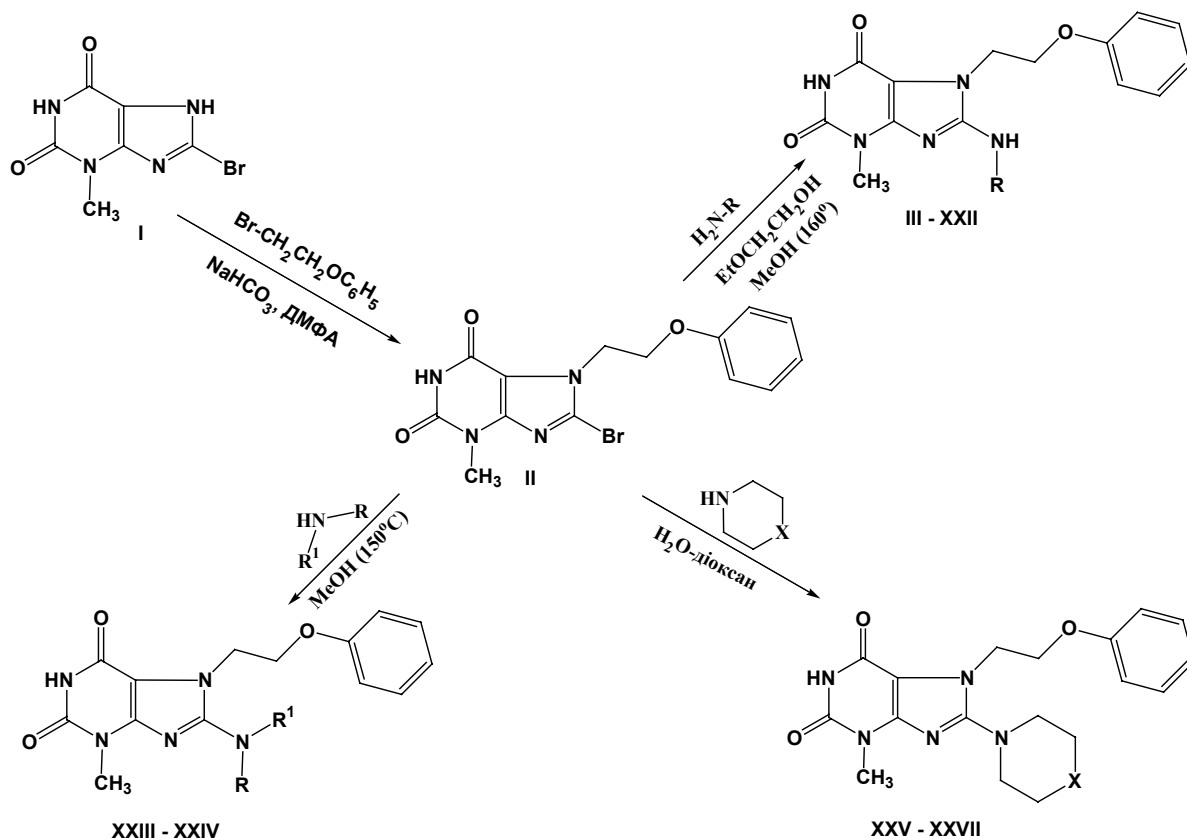
Суміш 49 г (0,2 моль) 8-бромо-3-метилксантину (I), 44 г (0,22 моль) β-феноксіетилброміду, 16,8 г (0,2 моль) гідрокарбонату натрію та 250 мл сухого диметилформаміду кип'ятять 1 год. і в гарячому вигляді фільтрують. Фільтрат розводять водою до об'єму 600 мл, охолоджують, додають 5 мл 25% NH₄OH. Осад відфільтровують, промивають водою ізопропіловим спиртом та етером, сушать. Вихід – 71 г (97%).

Синтез 8-амінозаміщених 3-метил-7-β-феноксіетилксантинів (III–VII, IX, XIII–XV, XXIII).

Суміш 3 г (0,008 моль) 8-бромоксантину (II), 0,048 моль відповідного аміну, 40 мл метанолу нагрівають у сталевому автоклаві 5 год. за температури 150–160°C. Охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують з водного діоксану (III–V), водного ізопропілового спирту (VI, VII, IX, XIII, XXIII). Сполуки очищено методом пересадження.

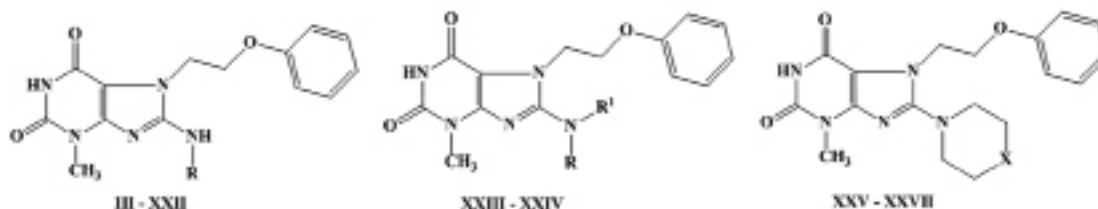
Синтез 8-амінозаміщених 3-метил-7-β-феноксіетилксантину (VIII, X–XII, XVI–XXII, XXIV, XXV).

Суміш 3 г (0,008 моль) 8-бромоксантину (II), 0,024 моль відповідного аміну, 30 мл етоксіетанолу кип'ятять 3–4 год.



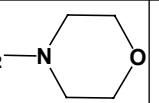
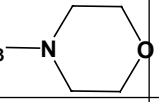
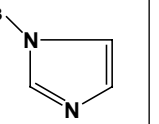
Величини хімічного зсуву протонів в ПМР-спектрах 8-аміно-3-метил-7-β-феноксіетилксантинів

Таблиця 1



Сполука	R	R ₁	X	N ₃ CH ₃ (с, 3H)	N ₁ H (с, 1H)	CH _{аром.}	N ₇ CH ₂ (т, 2H)	OCH ₂ (т, 2H)	C ₈ NH	Інші сигнали
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
III	H	-	-	3,29	10,56	7,28-6,84 (м, 7H) +NH ₂	4,36	4,20	-	-
IV	CH ₃	-	-	3,29	10,60	7,28-6,85 (м, 5H)	4,33	4,19	7,04 (кв, 1H)	3,9 (д, 3H)
V	C ₂ H ₅	-	-	3,28	10,59	7,26-6,85 (м, 5H)	4,35	4,19	7,03 (т, 1H)	3,37 (м, 2H); 1,18 (т, 3H)
VI	C ₃ H ₇ -H	-	-	3,28	10,58	7,28-6,85 (м, 5H)	4,37	4,19	7,05 (т, 1H)	3,31 (кв, 2H); 1,59 (м, 2H); 0,91 (т, 3H)
VII	CH ₂ -CH=CH ₂	-	-	3,29	10,61	7,27-6,84 (м, 6H) +C ₈ NH	4,39	4,21	-	5,94 (м, 1H); (5,27; 5,23; 5,13; 5,10)- (2H); 3,98 (т, 2H)
VIII	C ₄ H ₉ -H	-	-	3,29	10,58	7,29-6,84 (м, 5H)	4,37	4,19	6,98 (т, 1H)	3,33 (кв, 2H); 1,56 (м, 2H); 1,34 (м, 2H); 0,91 (т, 2H)



IX	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	-	-	3,29	10,57	7,26-6,87 (м, 5H)	4,39	4,18	6,63 (д, 1H)	3,85 (м, 1H); 1,57 (м, 2H); 1,18 (д, 3H); 0,90 (т, 3H)
X	$\text{C}_6\text{H}_{13}-\text{H}$	-	-	3,31	10,58	7,27-6,87 (м., 5H)	4,38	4,16	6,99 (т, 1H)	3,35 (кв, 2H); 1,59 (м, 2H); 1,36 (пош.с, 6H); 0,88 (т, 3H)
XI	C_6H_{11} -цикло	-	-	3,29	10,58	7,27-6,87 (м, 5H)	4,40	4,17	6,70 (д, 1H)	3,68 (м, 1H); 2,05 - 1,15 (м, 10H)
XII	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	-	-	3,25	10,61	7,38-6,78 (м, 10H)	4,41	4,22	7,18 (т, 1H)	4,57 (д., 2H)
XIII	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	-	-	3,29	10,91	7,28-6,89 (м, 6H) + C_8NH	4,38	4,20	-	3,35 (кв, 2H); 2,75 (т, 2H)
XIV	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-	-	3,34	10,56	7,28-6,88 (м, 5H)	4,39	4,22	6,53 (т, 1H)	3,45 (кв, 2H); 2,48 (т, 2H); 2,25 (с, 6H)
XV	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	-	-	3,31	10,46	7,28-6,88 (м, 5H)	4,35	4,19	6,51 (т, 1H)	3,37 (кв, 2H); 2,65 - 2,50 (м, 6H); 1,01 (т, 6H)
XVI	$(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	-	-	3,32	10,65	7,29-6,85 (м, 5H)	4,38	4,20	7,08 (т, 1H)	3,42 (т, 2H); 3,38 (с, 3H); 1,83 (м, 2H)
XVII	$(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	-	-	3,32	10,65	7,28-6,88 (м, 5H)	4,36	4,19	7,04 (т, 1H)	3,52 - 3,35 (м, 5H); 1,79 (м, 2H); 1,07 (д, 6H)
XVIII	$(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	-	-	3,29	10,59	7,29-6,88 (м, 5H)	4,36	4,18	7,04 (т, 1H)	4,47 (т, 1H); 3,51 (кв, 2H); 3,41 (кв, 2H); 1,74 (м, 2H)
XIX	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	-	-	3,28	10,57	7,29-6,9 (м, 5H) + C_8NH	4,39	4,21	-	4,75 (д, 1H); 3,88 (м, 1H); 3,30 (м, 2H); 1,12 (д, 3H)
XX		-	-	3,28	10,67	7,29-6,9 (м, 5H)	4,37	4,18	6,98 (т, 1H)	3,58 - 3,43 (м, 6H); 2,55 - 2,36 (м, 6H)
XXI		-	-	3,27	10,66	7,28-6,88 (м, 5H)	4,38	4,20	7,13 (т, 1H)	3,57 (т, 4H); 3,38 (м, 2H); 2,36 (м, 6H); 1,74 (м, 2H)
XXII		-	-	3,28 (м, 5H) + NCH_2	10,61	7,28-6,84 (м, 7H); 7,82 (с, 1H)	4,36	4,21	7,12 (т, 1H)	4,03 (т, 2H); 2,03 (м, 2H)
XXIII	CH_3	CH_3	-	3,28	10,79	7,26-6,88 (м, 5H)	4,45	4,33	-	2,98 (с, 6H)
XXIV	CH_3	-	-	3,29	10,85	7,33-6,81 (м, 10H)	4,47	4,35	-	4,52 (с, 2H); 2,88 (с, 3H)
XXV	-	-	CH_2	3,28	10,64	7,26-6,83 (м, 5H)	4,56	4,25	-	3,57 (пош.с, 4H); 1,92 (пош.с, 4H)
XXVI	-	-	NH	3,35	10,65	7,27-6,78 (м, 5H)	4,40	-	-	3,16 (пош.с, 4H); 2,82 (пош.с, 4H)
XXVII	-	-	NCH_3	3,35	10,74	7,26-6,75 (м, 5H)	4,42	4,37	-	3,25 (пош.с, 4H); 2,43 (пош.с, 4H); 2,24 (с, 3H)

Охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують з водного ізопропілового спирту (VIII, XVIII, XXV), водного діоксану (X, XI, XVI, XVII, XIX-XXI), водного диметилформаміду (XII, XXIV). Сполуку XXII очищено методом пересадження.

Синтез 3-метил-8-піперазино-7-β-феноксіетил-

ксантинів (XXVI, XXVII).

Розчин 3,65 г (0,01 моль) бромоксантину (II), 0,03 моль піперазину або *n*-метилпіперазину в суміші 20 мл води і 30 мл діоксану кип'ятять 3 год., фільтрують, фільтрат охолоджують і розводять водою до 100 мл. Осад відфільтровують, промивають водою. Очищують методом пересадження.



Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула	Сполука	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула
III	288-290	56,7	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₃	XVI	217-219	85,8	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₄
IV	283-284	65,6	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₃	XVII	209-210	87,3	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₄
V	266-267	70,4	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₃	XVIII	204-205	69,6	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄
VI	260-261	82,1	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₃	XIX	226-228	91,9	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄
VII	260-262	75,0	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃	XX	222-224	82,1	C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₄
VIII	227-228	71,7	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₃	XXI	190-192	95,8	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₄
IX	165-166	78,6	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₃	XXII	160-162	83,1	C ₂₀ H ₂₃ N ₇ O ₃
X	239-241	72,7	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₃	XXIII	175-176	74,1	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₃
XI	198-199	60,1	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₃	XXIV	158-159	84,1	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃
XII	215-216	81,0	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃	XXV	206-208	73,2	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃
XIII	222-223	26,5	C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₃	XXVI	213-215	83,8	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₃
XIV	200-202	73,0	C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₃	XXVII	166-167	46,9	C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O ₃
XV	209-210	70,4	C ₂₀ H ₂₈ N ₆ O ₃				

Аналітичні дані сполук III–XXVII наведено в табл. 1 та 2.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено препаративні методи синтезу раніше неопи-
саних 8-аміно-3-метил-7-β-феноксіетилксантинів.

2. Вивчено ПМР-спектральні характеристики синте-
зованих сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Приймєнко Б.А. Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения в ряду 3-метилксантина и его производных / Б.А. Приймєнко, Н.И. Романенко, Н.А. Ключев [и др.] // Химия гетероциклич. соединений. – 1984. – №8. – С. 1129–1132.
2. Приймєнко Б.А. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Б.А. Приймєнко, Н.И. Романенко, С.Н. Гармаш [и др.] // Украинский хим. журн. – 1985. – Т. 51, №6. – С. 660–663.
3. Самура Б.А. Синтез, нейротропная и диуретическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / Б.А. Самура,

И.В. Федулова, Н.И. Романенко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1986. – №1. – С. 52–55.

4. Czarniecki R. Antianaphylactic and antiasthmatic properties of new piperazinyl 7-(β-hydroxypropyl)theophylline derivatives in guinea pigs / R. Czarniecki, T. Librowski, M. Pawlowski // Pol. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 53. – P. 131–136.
5. Pat. 5990118 US, Int. Cl⁶ A61K 31/52, C07D 473/34. Purine compounds and xanthine oxidase inhibitors / Tomohisa Nagamatsu, Yoko Watanabe, Kazuki Endo, Masahiro Imaizumi. – № 08/894,474 ; заявл. 21.02.96 ; опубл. 23.11.99. – 16 p.
6. Pat. 2004046148 A1 WO, Int. Cl⁷ C07D 473/04, A61K 31/522. Novel xanthin derivatives, production and use thereof as medicaments / M. Eckhardt, F. Himmelsbach, E. Langkopf [et al.]. – № WO2003EP12821 20031117 ; заявл. 17.11.03 ; опубл. 03.06.04. – 91 p.
7. Soon-Ai Kim Structure-activity relationships at human and rat A_{2B} adenosine receptors of xanthine-derivatives substituted at the 1-, 3-, 7-, and 8-positions / Soon-Ai Kim, M. A. Marshall, N. Melman [et al.] // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, №11. – P. 2131–2138.

Відомості про авторів:

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

Мартинюк О.О., студентка 4 курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.

Іванченко Д.Г., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Приймєнко Б.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.

Адреса для листування:

Романенко Микола Іванович. 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Тел.: (061) 34 24 42

E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.