



М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова, С.В. Левіч

## СИНТЕЗ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРАЗИДІВ ТА ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ 3-АРИЛ(АРАЛКІЛ)КСАНТИНІЛ-8-МЕТИЛТІОАЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** ксантини, синтез, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

**Ключевые слова:** ксантины, синтез, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.

**Key words:** xanthines, synthesis, NMR-spectroscopy, mass-spectrometry.

Розроблено препаративну методику отримання гідразидів та іліденгідразидів 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Разработана препаративная методика получения гидразидов и илденгидразидов 3-арил(аралкил)ксантинил-8-метилтиоуксусных кислот, структура которых подтверждена данными элементного анализа, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

It was developed The preparative methods for hydrazides and ylidenhydrazides 3-aryl(aralkyl)xanthinyl-8-methylthioacetic acids was developed. The structure of synthesized compounds was proved by elemental analysis, NMR-spectroscopy and mass-spectrometry data.

Хімічна модифікація біологічно активних речовин природного генезу (наприклад, похідних пурину та ксантину) залишається одним із основних підходів до створення нових лікарських засобів [1–3].

Серед сполук, що виявляють високу антиоксидантну, діуретичну та кардіопротективну дію, відомі гідразиди й іліденгідразиди 3-метилксантиніл-8-тіоалканових кислот [4]. Аналогічні сполуки в ряду 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-тіоалканових кислот майже не досліджено.

### МЕТА РОБОТИ

Розробка препаративних методів синтезу гідразидів та іліденгідразидів 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот і вивчення їх фізико-хімічних 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 знято на спектрометрі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub> або ДМСО-*d*<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>, внутрішній стандарт – ТМС). Мас-спектри зняті на спектрометрі GC-MS Varian 1200L (70 eV).

*Естери 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот (2a-f)*

До 0,01 моль сполук **1a-c** додають 100 мл відповідного спирту та 5 мл сульфатної кислоти. Розчин кип'ячать протягом 18 год, охолоджують і виливають у 300 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80–85°C. Для аналізу отримані речовини перекристалізують з відповідного спирту.

*Гідразиди 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот (3a-c)*

Суспензію 0,01 моль сполук **2a-f** у 30 мл етанолу нагрівають 10 хв, додають 5 мл гідразиногідрату. Утворюється істинний розчин, який кип'ячать протягом 40 хв. Після охолодження в осад випадають кристали відповідного гідразиду (**3a-c**). Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою

та сушать при 80–85°C. Для аналізу отриману речовину перекристалізують з етанолу.

*Іліденгідразиди 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (4a-k)*

**A.** 0,01 моль сполуки **3a** розчиняють в 15 мл 50 % ацетатної кислоти при нагріванні. До розчину додають 0,011 моль відповідного альдегіду або кетону та кип'ячать протягом 1 год. Після охолодження в осад випадають відповідні іліденгідразиди. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80–85°C. Для аналізу отримані речовини перекристалізують з етанолу.

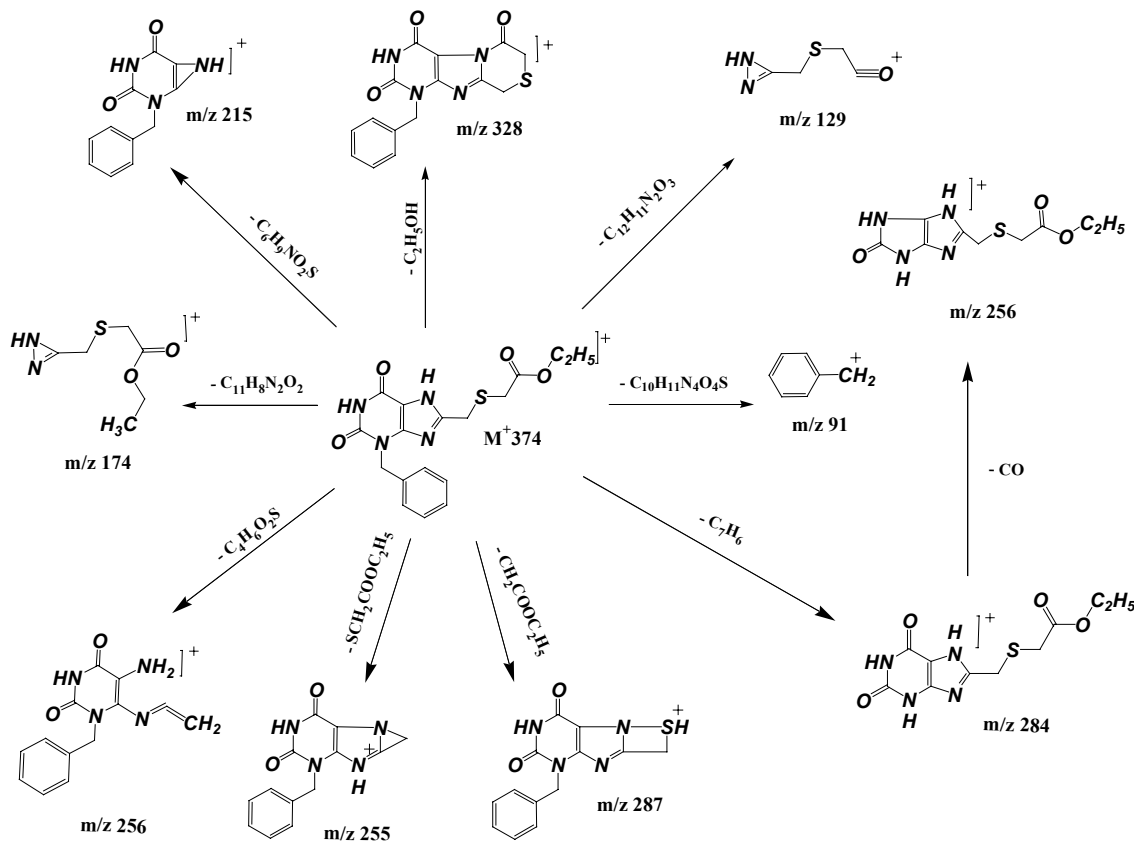
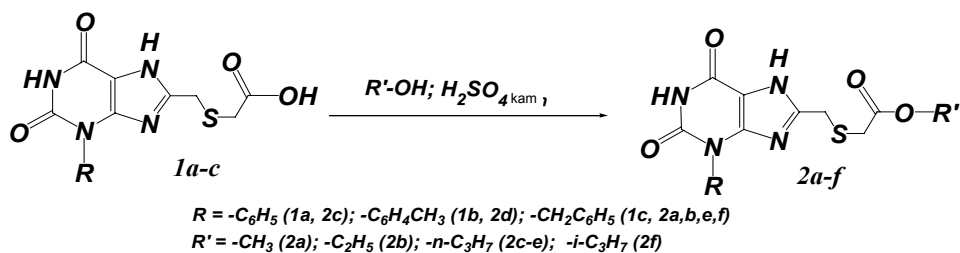
**B.** 0,01 моль сполуки **3a** розчиняють при нагріванні в 70 мл водного діоксану (1:1). До істинного розчину додають 3 мл оцтової кислоти та 0,011 моль відповідного альдегіду або кетону, кип'ячать протягом 15–25 хв. Після охолодження в осад випадають відповідні іліденгідразиди. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80–85°C. Для аналізу отримані речовини перекристалізують з етанолу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Раніше [5,6] описано синтез 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей. Вихідні кислоти застосовано для отримання відповідних алкілових естерів шляхом взаємодії 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот (**1a-c**) з аліфатичними спиртами (метиловим, етиловим, *n*-пропіловим та ізопропіловим) за наявності каталітичної кількості сульфатної кислоти, внаслідок чого отримано сполуки **2a-f** (схема 1).

При порівнянні методик синтезу, часу проведення досліду та виходів естерів (**2c-f**) можна зазначити, що вони приблизно однакові, а вибір між ними, як вихідними речовинами для подальшого синтезу функціональних похідних кислоти **1c**, залежить від наявності реагентів. Будову естерів **2a-f** підтверджено даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії (табл. 1).

Так, у ПМР-спектрі сполуки **2a** відсутній сигнал



карбоксильного протону, натомість з'являються сигнали протонів метильної групи естерового залишку у вигляді синглету при 3,60 м.ч. Також фіксуються однопротонні синглети імідазольного ( $N^7-H$ ) та урацильного ( $N^1-H$ ) фрагментів при 13,48 м.ч. і 11,18 м.ч. відповідно. Наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетним сигналом в області 7,33–7,27 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць. Також зафіксовано сигнали протонів метиленових груп  $N^3-CH_2$  при 5,10 м.ч.,  $C^8-CH_2$  при 3,86 м.ч. та  $S-CH_2$  при 3,49 м.ч.

З метою остаточного доказу будови синтезованих сполук досліджено поведінку етилового естеру 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (**2b**) під дією електронного удару. В мас-спектрі сполуки **2b** реєструєть пік молекулярного іона  $M^+$  -  $m/z$  374, що відповідає бруто-формулі  $C_{17}H_{18}N_4O_4S$  (схема 2).

Наявність замісника в положенні 8 3-бензилксантину підтверджується реєстрацією осколкових іонів з  $m/z$  255 [ $M-SCH_2COOC_2H_5$ ] $^+$ ,  $m/z$  256 [ $M-C_4H_6O_2S$ ] $^+$ ,  $m/z$  287 [ $M-CH_2COOC_2H_5$ ] $^+$  та  $m/z$  328 [ $M-C_2H_5OH$ ] $^+$ . Розпад гіпоксантинової частини молекули характеризується іонами з  $m/z$  129 [ $M-C_{12}H_{11}N_2O_3$ ] $^+$ ,  $m/z$  174 [ $M-C_{11}H_8N_2O_2$ ] $^+$ .

Подальша деструкція сполуки **2b** з утворенням іона  $m/z$  215 [ $M-C_6H_9NO_2S$ ] $^+$  дозволяє зробити висновок про наявність імідазольного циклу з замісником у положенні 8.

Слід зазначити, що для визначення ознак біологічної активності ліденопохідних гідразидів 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот попередньо за допомогою програми Pallas 2.1 (free demo-version) [7] проведено розрахунок *in silico* предикторів відповідно до правила «п'яти» Ліпінського [8–10] (табл. 2).

Усі прогностичні критерії, розраховані раніше, стали обґрунтуванням для цілеспрямованого синтезу сполук **4a-n**.

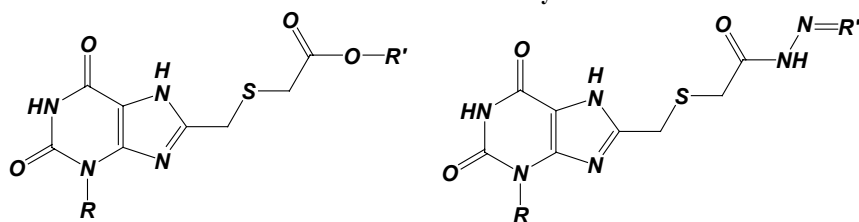
Тому отримані естери **2a-f** використано для синтезу гідразидів (**3a-c**) та лідегідразидів 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот (**4a-n**) (схема 3).

Будову отриманих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії (табл. 1).

У ПМР-спектрі сполуки **3c** відсутній синглет  $CH_3$ -групи естерного радикалу в області 3,79 м.ч., натомість фіксується протон групи  $NH-NH_2$  у вигляді поширеного синглету при 9,16 м.ч. Інші сигнали відповідають структурі молекули, їх



## Властивості синтезованих сполук



$R = -C_6H_5$  (2c, 3a);  $-C_6H_4CH_3$  (2d, 3b);  $-CH_2C_6H_5$  (2a,b,e,f, 3c, 4a-k)

Сполука	R'	Емпірична формула	T <sub>пл</sub> , °C	Вирахувано, %	Знайдено, %	Ви-хід, %	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
2a	-CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	235-6	C, 53,32; H, 4,47; N, 15,55; S, 8,90	C, 53,22; H, 4,49; N, 15,52; S, 8,89	78	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,18 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,33-7,27 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,86 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,60 (3H, c, O-CH <sub>3</sub> ), 3,490 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
2b	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	220-1	C, 54,53; H, 4,85; N, 14,96; S, 8,56	C, 54,51; H, 4,87; N, 14,92; S, 8,62	84	13,47 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,18 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,34-7,27 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,10 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,99 (2H, м, O-CH <sub>2</sub> ), 3,86 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,48 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 1,19 (3H, т, C-CH <sub>3</sub> )
2c	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	158-160	C, 54,53; H, 4,85; N, 14,96; S, 8,56	C, 54,49; H, 4,88; N, 14,71; S, 8,52	86	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,24 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,52-7,34 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 3,96 (2H, т, O-CH <sub>2</sub> ), 3,85 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,48 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 1,56 (2H, м, O-C-CH <sub>2</sub> ), 0,88 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
2d	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	140-2	C, 55,66; H, 5,19; N, 14,42; S, 8,26	C, 55,62; H, 5,21; N, 14,39; S, 8,24	84	13,45 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,23(1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,38-7,26 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 3,99 (2H, т, O-CH <sub>2</sub> ), 3,88 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,56 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 2,35 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 1,59 (2H, м, O-C-CH <sub>2</sub> ), 0,92 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
2e	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	211-2	C, 55,66; H, 5,19; N, 14,42; S, 8,26	C, 55,63; H, 5,17; N, 14,41; S, 8,28	82	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,17 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,35-7,26 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,99 (2H, т, O-CH <sub>2</sub> ), 3,85 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,48 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 1,58 (2H, м, O-C-CH <sub>2</sub> ), 0,88 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
2f	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	202-2	C, 55,66; H, 5,19; N, 14,42; S, 8,26	C, 55,62; H, 5,21; N, 14,39; S, 8,21	81	13,47 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,18 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,35-7,26 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 4,84 (1H, κ, O-CH), 3,81 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,42 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 1,12 (6H, д, CH <sub>3</sub> -C-CH <sub>3</sub> )
3a	-H	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	220-2	C, 48,55; H, 4,07; N, 24,26; S, 9,26	C, 48,54; H, 4,12; N, 24,27; S, 9,22	84	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,17 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 9,16(1H, c, NH), 7,35-7,25 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 4,65 (2H, c, NH <sub>2</sub> -N), 3,89 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,20 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
3b	-H	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	198-9	C, 49,99; H, 4,47; N, 23,32; S, 8,90	C, 50,02; H, 4,42; N, 23,34; S, 8,98	85	13,45 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,24 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 9,08(1H, c, NH), 7,35-7,25 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 4,72 (2H, c, NH <sub>2</sub> -N), 3,86 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,45 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 2,35 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
3c	-H	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	264-5	C, 49,99; H, 4,47; N, 23,32; S, 8,90	C, 49,96; H, 4,42; N, 23,34; S, 8,95	90	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,15 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 9,16(1H, c, NH), 7,35-7,25 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,11 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,89 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,79 (2H, c, NH <sub>2</sub> -N), 3,20 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
4a		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	263-4	C, 58,92; H, 4,49; N, 18,74; S, 7,15	C, 58,93; H, 4,51; N, 18,72; S, 7,12	86	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,46 (1H, c, NH), 11,16 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 8,10 (1H, c, N=CH), 7,73-7,23 (10H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,02 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,81 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,19 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
4b		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	260-1	C, 56,89; H, 4,34; N, 18,09; S, 6,90	C, 56,91; H, 4,32; N, 18,08; S, 6,92	85	13,47 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,22 (1H, c, NH), 11,14 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 9,95(1H, c, OH-аром.), 7,83 (1H, c, N=CH), 7,52-7,27 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,82 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,22 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
4c		C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	261-2	C, 50,10; H, 3,63; Br, 15,15; N, 15,94; S, 6,08	C, 50,11; H, 3,62; Br, 15,12; N, 15,92; S, 6,11	83	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,44 (1H, c, NH), 11,12 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,92 (1H, c, N=CH), 7,78-7,27 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,89 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,22 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )



4d		$C_{22}H_{19}ClN_6O_3S$	263-4	C, 54,71; H, 3,97; Cl, 7,34; N, 17,40; S, 6,64	C, 54,72; H, 3,98; Cl, 7,34; N, 17,41; S, 6,63	80,5	13,47 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,51 (1H, c, NH), 11,10 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,89 (1H, c, N=CH), 7,74-7,26 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,84 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,21 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
4e		$C_{23}H_{22}N_6O_3S$	262-4	C, 59,73; H, 4,79; N, 18,17; S, 6,93	C, 59,71; H, 4,81; N, 18,16; S, 6,95	81	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,24 (1H, c, NH), 11,10 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 8,04 (1H, c, N=CH), 7,62-7,26 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,84 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,52 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 2,32 (3H, c, CH <sub>3</sub> -аром.)
4f		$C_{23}H_{22}N_6O_4S$	203-5	C, 57,73; H, 4,63; N, 17,56; S, 6,70	C, 57,72; H, 4,61; N, 17,52; S, 6,72	79	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,34 (1H, c, NH), 11,16 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,82 (1H, c, N=CH), 7,62-6,92 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,98 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,54 (3H, c, O-CH <sub>3</sub> ), 3,22 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
4g		$C_{22}H_{19}N_7O_5S$	265-6	C, 53,54; H, 3,88; N, 19,87; S, 6,50	C, 53,52; H, 3,90; N, 19,84; S, 6,52	58	13,45 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,82 (1H, c, NH), 11,16 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,98 (1H, c, N=CH), 8,24-7,27 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,89 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,28 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
4h		$C_{22}H_{19}N_7O_5S$	265-6	C, 53,54; H, 3,88; N, 19,87; S, 6,50	C, 53,52; H, 3,91; N, 19,87; S, 6,51	73,8	13,47 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,52 (1H, c, NH), 11,14 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 8,42 (1H, c, N=CH), 8,24-7,27 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,08 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,81 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,24 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
4i		$C_{23}H_{22}N_6O_5S$	257-8	C, 55,86; H, 4,48; N, 16,99; S, 6,48	C, 55,84; H, 4,51; N, 16,92; S, 6,49	50	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,24 (1H, c, NH), 11,10 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 10,19 (1H, c, OH), 8,04 (1H, c, N=CH), 7,38-7,26 (8H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,08 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,84 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,76 (2H, c, NH <sub>2</sub> -N), 3,52 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 3,95 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,42 (3H, т, O-CH <sub>3</sub> ), 3,36 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
4j		$C_{24}H_{24}N_6O_5S$	269-270	C, 56,68; H, 4,76; N, 16,53; S, 6,31	C, 56,69; H, 4,72; N, 16,54; S, 6,29	72	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,22 (1H, c, NH), 11,12 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 10,12 (1H, c, OH), 8,06 (1H, c, N=CH), 7,39-7,26 (8H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,11 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,95 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,42 (3H, т, O-CH <sub>2</sub> ), 3,36 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 3,94 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,38 (2H, м, O-CH <sub>2</sub> ), 3,33 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 1,32 (3H, т, O'-C-CH <sub>3</sub> )
4k		$C_{23}H_{19}N_7O_4S$	245-7	C, 56,43; H, 3,91; N, 20,03; S, 6,55	C, 56,41; H, 3,95; N, 19,99; S, 6,52	61,5	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,25 (1H, c, NH), 11,15 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,32-6,96 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,06 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,92 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,33 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 1,93 (1H, c, N <sup>1</sup> H)
4l		$C_{22}H_{23}ClN_8O_3S$	204-5	C, 51,31; H, 4,50; Cl, 6,88; N, 21,76; S, 6,23	C, 51,29; H, 4,52; Cl, 6,91; N, 21,75; S, 6,21	60	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,35 (1H, c, NH), 11,16 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,84 (1H, c, N=CH), 7,54-7,16 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,88 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,59 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ), 3,32 (3H, c, N <sup>1</sup> -CH <sub>3</sub> ), 2,84 (2H, м, C <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 1,14 (3H, к, C-CH <sub>3</sub> )
4m		$C_{25}H_{20}ClN_7O_3S$	214-6	C, 56,23; H, 3,78; Cl, 6,64; N, 18,36; S, 6,00	C, 56,25; H, 3,81; Cl, 6,68; N, 18,37; S, 5,98	55	13,48 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,36 (1H, c, NH), 11,16 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,98 (1H, c, N=CH), 7,78-7,16 (10H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,09 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,96 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,28 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )
4n		$C_{22}H_{19}N_7O_6S$	205-6	C, 51,86; H, 3,76; N, 19,24; S, 6,29	C, 51,87; H, 3,79; N, 19,21; S, 6,24	62	13,47 (1H, c, N <sup>7</sup> H), 11,62 (1H, c, NH), 11,18 (1H, c, N <sup>1</sup> H), 7,83 (1H, c, N=CH), 7,34-7,24 (7H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,12 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,93 (2H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>2</sub> ), 3,57 (1H, c, C=CH), 3,55 (1H, c, CH) 3,39 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> )

наведено в таблиці 1.

У ПМР-спектрах гідразонів (4a-h, 4j-n), у порівнянні зі спектрами вихідних гідразидів (3a-c), з'являються інтенсивні синглети в інтервалі 8,42–7,83 м.ч., що зумовлені резонансним поглинанням азотинних протонів альдегідного залишку. Всі інші сигнали протонів відповідають будові іліденгідразинних замісників у положенні 8 ксантинного ядра.

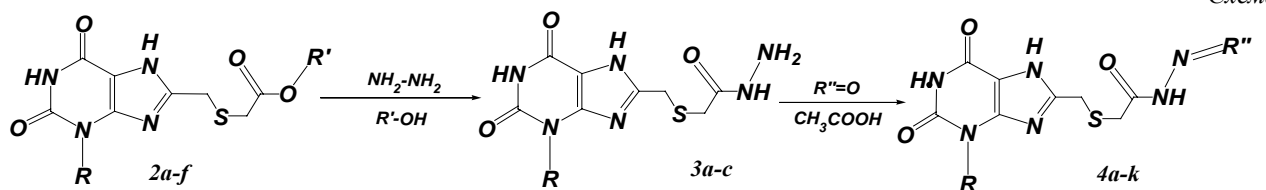
Предикція імовірних видів активності за допомогою програми PASS C&T показала, що для синтезованих речовин

превалюють антиоксидантна й кардіопротективна дії.

## ВИСНОВКИ

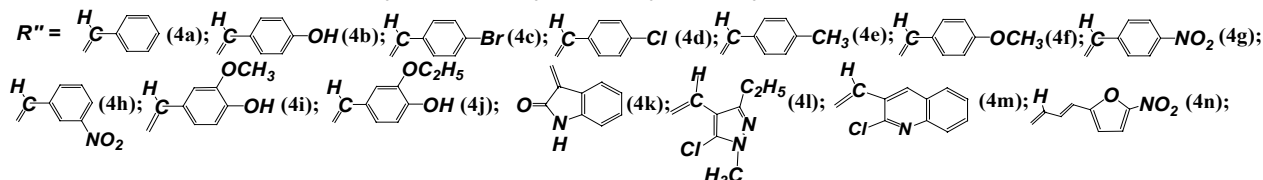
Здійснено розрахунок *in silico* прогностичних параметрів, що показав перспективність пошуку біологічно активних сполук серед гідразинопохідних 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилгіоацетатних кислот.

Розроблено препаративні методи синтезу гідразидів та іліденгідразидів 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8-метилгіоацетатних кислот.



$R = -C_6H_5$  (2c, 3a);  $-C_6H_4CH_3$  (2d, 3b);  $-CH_2C_6H_5$  (2a,b,e,f, 3c, 4a-n)

$R' = -n-C_3H_7$  (2a-c);  $-CH_3$  (2d);  $-C_2H_5$  (3e);  $-i-C_3H_7$  (2f)



Таблиця 2

Результати розрахунків предикторів у відповідності до правила «п'яти» Ліпінського

Шифр	Молекулярна маса	CLogP	Кількість Н-донорів	Кількість Н-акцепторів
1a	332,26	0,79	3	8
1c	346,39	0,81	3	8
1b	346,39	1,18	3	8
2a	360,42	1,19	2	8
2b	374,45	1,64	2	8
2c	374,45	2,13	2	8
2d	388,48	2,52	2	8
2e	388,48	2,15	2	8
2f	388,48	2,15	2	8
3a	346,4	0,08	4	9
3b	360,43	0,47	4	9
3c	360,43	0,1	4	9
4a	448,54	2,36	3	9
4b	464,54	1,99	4	10
4c	527,43	3,15	3	9
4d	482,98	2,99	3	9
4e	462,57	2,9	3	9
4f	478,57	2,36	3	10
4g	493,54	2,27	3	12
4h	493,54	2,27	3	12
4i	494,57	1,85	4	11
4j	508,6	2,30	4	11
4k	489,55	0,82	4	11
4l	515,04	1,89	3	11
4m	534,03	3,21	3	10
4n	509,54	2,82	3	13

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

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Орлов В.Д. Медицинская химия / В.Д. Орлов, В.В. Ленинсон, В.В. Иванов. – Харьков: Фолио, 2005. – 461 с.
2. Shayne Cox Gad. Drug Discovery Handbook / Shayne Cox Gad – N.J.: Wiley-Interscience/J. Wiley., 2005. – 1496 p.
3. Глушков П.Г. Опыт создания новых лекарственных средств с использованием традиционных технологий / П.Г. Глушков, С.Д. Южаков // Хим. фарм. журнал. – 2011. – №9. – С. 3–7.
4. Синтез та деякі перетворення 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-ариллоксипропілксантинів. / О.С. Шкода, М.І. Романенко, К.В. Александрова [та ін.] // Запорозький медичинський журнал. – 2010. – №2 (12). – С. 142–147.
5. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)-ксантиніл-8-метилгіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2011. – Вип. XXIV, №2. – С. 104–108.
6. Пат. України 54957 МПК С 07 D 473/00. Водорозчинні солі 3-бензилксантиніл-8-метилгіоацетатної кислоти, які виявляють антиоксидантну дію / Александрова К.В., Беленічев І.Ф., Шкода О.С., Бухтіярова Н.В., Левіч С.В. (Україна). – № u201007741; Заяв. 21.06.2010; Опублік. 25.11.2010. Бюл. № 22.
7. <http://www.compudrug.com>
8. Van de Waterbeemd H. Admet in silico modelling: towards predictions paradise? / H. van de Waterbeemd, E. Gifford. // Nature Reviews. – 2003 – Vol. 2. – P. 192–204.
9. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F.Lombardo, B.W. Dominy [and oth.] // Adv Drug Del Rev. – 2001. – №46. – P. 23–26.
10. Гуго Кубиньї. В пошуках нових соединений – лидеров для создания лекарств / Гуго Кубиньї. // Рос. Хим. Журнал. – 2006. – Т. 1, №2. – С. 3–17.

## Відомості про авторів:

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

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

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

Левіч С.В., аспірант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

## Адреса для листування:

Александрова Катерина В'ячеславівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. біологічної хімії та лаб. діагностики ЗДМУ.

Тел.: (0612) 34 24 42. E-mail: shkodaalex@gmail.com

Поступила в редакцію 12.03.2012 г.