

М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова, Б.С. Бурлака, Є.К. Михальченко

## Дериватографічне дослідження умов взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** синтез, дериватографічний аналіз, ксантин.

На основі дериватографічного дослідження визначено оптимальні умови отримання важливого проміжного продукту синтезу 3-бензилксантину – N-(6-аміно-1-бензил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл-5)-2-гідроксиацетоаміду шляхом сплавлення 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою.

### Дериватографическое исследование условий взаимодействия 5,6-диамино-1-бензилурацила с гликолевой кислотой

М.В. Дьячков, А.С. Шкода, Е.В. Александрова, Б.С. Бурлака, Е.К. Михальченко

На основании дериватографического исследования определены оптимальные условия получения важного промежуточного продукта синтеза 3-бензилксантина – N-(6-амино-1-бензил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-5)-2-гидроксиацетоамида путем сплавления 5,6-диамино-1-бензилурацила с гликолевой кислотой.

**Ключевые слова:** синтез, дериватографический анализ, ксантин.

### Derivatographic study of the conditions of interaction of 5,6-Diamino-1-benzyluracil with glycolic acid

M.V. Dyachkov, O.S. Shkoda, K.V. Aleksandrova, B.S. Burlaka, E.K. Mykhalchenko

Using derivatographic method, optimal conditions for preparation of N-(6-amino-1-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidinyl-5)-2-hydroxyacetomid - an important intermediate for 3-benzylxanthine synthesis by fusing of 5,6-diamino-1-benzyluracil with glycolic acid were identified.

**Key words:** synthesis, derivatographic analysis, xanthine.

Раніше [1–3] описано методи отримання 7,8-дизамінованих 3-арилксантинів. При цьому застосовано відомий ретросинтетичний підхід до побудови ксантинового біциклу. У якості вихідних сполук використовували N-арилкарбаміди, циклізацією яких отримано відповідні 6-амінопіримідини. Подальше нарощування імідазольного кільця виконано згідно до методу Траубе [4], в основі якого лежить взаємодія 1-R-5,6-діаміноурацилу з гліколевою кислотою.

Найцікавішим і найменш вивченим за даними літературних джерел є процес конденсації діамінопіримідину з гліколевою кислотою, оскільки зазначена взаємодія перебігає при сплавленні реагентів, що перебувають у твердих фазах, і температурний режим процесу може суттєво впливати на кінцеві виходи продуктів реакції. На наш погляд, найдоцільнішим у визначенні оптимальних умов реакції є застосування дериватографічного аналізу, оскільки цей експрес-метод органічного синтезу [5] дозволяє при мінімальних навантаженнях реагентів простежити поведінку досліджуваних речовин у широкому діапазоні температур й у випадку їх міжмолекулярної взаємодії визначити оптимальний температурний режим процесу.

#### Мета роботи

Підбір оптимальних умов проведення регіоспецифічної реакції взаємодії 1-бензил-5,6-діаміноурацилу з гліколевою кислотою за допомогою методу дериватографічного аналізу з квантово-механічним поясненням напрямку перебігу процесу.

#### Матеріали і методи дослідження

Дериватографічне дослідження виконано із застосуванням приладу Shimadzu DTG-60 (Японія) у фізико-хімічній лабораторії ЦНДЛ ЗДМУ.

Умови виконання експерименту (повітряна атмосфера):

- діапазон температур – 20–350°C
- швидкість нагрівання – 10°C/хв
- маса зразка – 9,903 мг (співвідношення кількості речовини реагентів 1-бензил-5,6-діаміноурацилу: гліколева кислота становить 1:1,5 моль, що відповідає даним спеціалізованої літератури [6,7]).

#### Результати та їх обговорення

Як свідчить дериватограма сплавлення (рис. 1), у досліджуваному процесі можна виділити наступні стадії:

- Перехід гліколевої кислоти в рідинну фазу (пік А);
- Розчинення 5,6-діаміно-1-бензилурацилу в гліколевій кислоті (відрізок А-В);
- Конденсація вихідних сполук з елімінацією молекули води (ділянка С);
- Плавлення з розкладом продукту реакції за температури 252,85°C (пік D).

Дані, наведені на рис. 1, свідчать, що взаємодія вихідних сполук є екзотермічним процесом, ентальпія ( $\Delta H$ ), розрахована за різницею в показниках кривої ДТА (початку та закінчення процесу, ділянка С), перерахована в системі одиниць, і становила -15,19 кДж/моль, що відповідає енергетичному діапазону реакцій нуклеофільного заміщення [8]. Також за аналізом ділянки С (крива TGA) встановлено, що процес взаємодії реагентів перебігає з втратою маси зразка ( $\Delta m = 6,06\%$ ), що відповідає елімінації однієї молекули води на стехіометричну суміш молекул реагентів ( $\Delta m$  теоретична = 5,9%). Загальна втрата маси зразка, що становить 15,68%, складається з наступних процесів: висушування гігроскопічної гліколевой кислоти, процесу відщеплення води при взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою та випаровування надлишку гліколевой кислоти.

На основі дериватографічного дослідження мож-

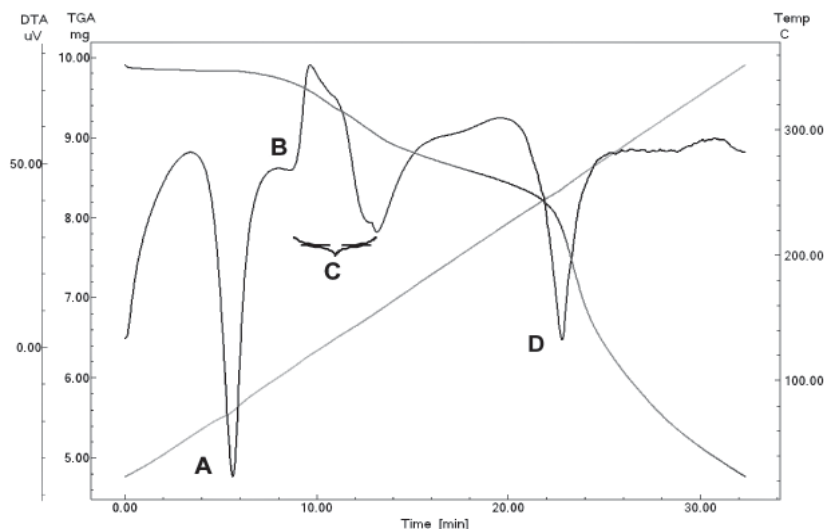


Рис. 1. Дериватограма сплавлення 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою.

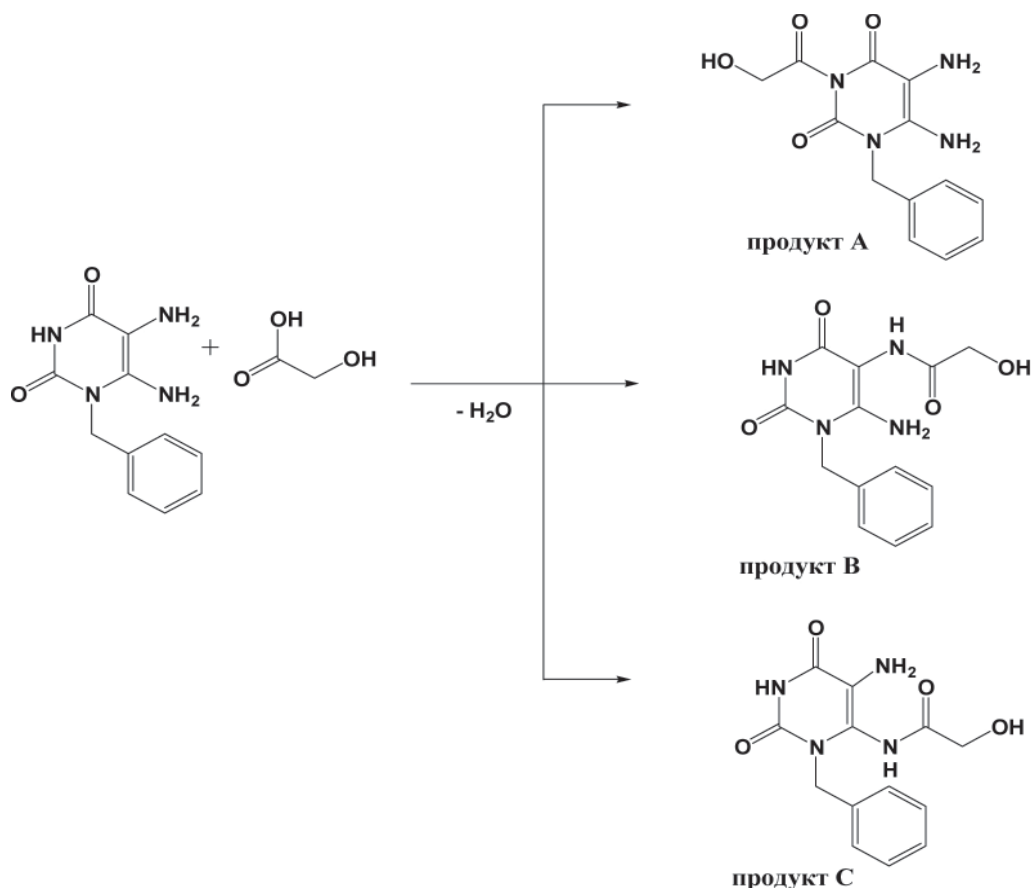
на зробити висновок, що взаємодія 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою відбувається при сплавленні твердих реагентів у діапазоні температур 111,79–154,25°C (температурний максимум закінчення процесу – 119,97°C).

Оскільки молекула 5,6-діаміно-1-бензилурацилу містить три нуклеофільні центри – імідний атом Нітрогену в положенні 3, а також аміногрупи в 5 і 6 положеннях – електрофільна атака можлива за трьома напрямками (схема 1).

Для вивчення регіоспецифічності перебігу реакції виконано *in silico* розрахунки теплот утворення ( $\Delta H$ ) реагентів і ймовірних ізомерних продуктів у програмному комплексі WinMorac (ver 7.2, предиктор – Heat of Formation, напівемперичні методи AM1, NMDO та PM3) [9].

Загальновідомо [10], що чим менше значення теплоти утворення, тим вірогіднішим є існування цієї молекули. При порівнянні енергій утворення ізомерів А, В і С можна зробити висновок про їх відносну стабільність – термодинамічно вигідним є ізомер В, який має найменші значення теплот утворення (табл. 1).

Схема 1



Таблиця 1

## Квантово-механічні розрахунки термодинамічних параметрів взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою

Метод	$\Delta H_1^*$ , кДж/моль	$\Delta H_2^{**}$ , кДж/моль	$\Delta H_{\text{вода}}^{***}$ , кДж/моль	$\Delta H_A$ , кДж/моль	$\Delta H_{\text{хім. р-ції A}^1}$ , кДж/моль	$\Delta H_B$ , кДж/моль	$\Delta H_{\text{хім. р-ції B}^1}$ , кДж/моль	$\Delta H_C$ , кДж/моль	$\Delta H_{\text{хім. р-ції C}^1}$ , кДж/моль
AM1	-90,75	-581,20	-285,83	-374,59	11,53	-435,30	-49,18	-412,00	-25,88
NMDO	-57,32	-581,20	-285,83	-334,30	18,39	-368,40	-15,71	-364,18	-11,48
PM3	-74,48	-581,20	-285,83	-440,53	-70,68	-482,21	-112,36	-472,67	-102,82

Примітка: \* –  $\Delta H_1$  – стандартна ентальпія утворення 5,6-діаміно-1-бензилурацилу, \*\* –  $\Delta H_2$  – стандартна ентальпія утворення гліколевої кислоти за даними [11], \*\*\* –  $\Delta H_{\text{вода}}$  – стандартна ентальпія утворення рідкої води за даними [12].

Надалі згідно з рівнянням Гесса:

$$\Delta H_{\text{хімічної реакції}} = \sum \Delta H_{\text{продуктів}} - \Delta H_{\text{реагентів}}$$

розрахували значення  $\Delta H_{\text{хімічної реакції}}$ , що супроводжують утворення ізомерних структур А, В і С (табл. 1).

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, найближчі значення  $\Delta H_{\text{хімічної реакції}}$ , що відповідають експериментально визначеним на підставі дериватографічного дослідження, мають розрахунки за методом NMDO (експериментальне  $\Delta H = -15,19$  кДж/моль і розрахункове  $\Delta H = -15,71$  кДж/моль відповідно).

Застосування визначеного за допомогою дериватографічного дослідження температурного режиму взаємодії 1-бензил-5,6-діаміноурацилу з гліколевою кислотою дозволило при подальшій циклізації інтер-

медіата за наявності луку підвищити вихід 3-бензил-8-гідроксиметилксантину [6,7].

### Висновки

Методом дериватографії визначено температурний режим перебігу реакції взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою. Показано, що подолання енергетичного бар'єра міжмолекулярної взаємодії відбувається при температурі 119,97°C.

Квантово-хімічні розрахунки  $\Delta H_{\text{хімічної реакції}}$  здійснено в програмному комплексі WinMorac (ver 7.2, предиктор – Heat of Formation, напівемпіричні методи AM1, NMDO та PM3) показують, що взаємодія відбувається за атомом Нітрогену аміногрупи в положенні 5. При цьому значення  $\Delta H_{\text{хімічної реакції}}$  отримане методом NMDO, має найменшу відмінність від експериментально отриманого.

### Список літератури

- Синтез і фізико-хімічні властивості 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів / М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова [та ін.] // Актуальні питання фарм. та мед. науки і практики. – 2012. – №3 (10). – С. 49–52.
- Синтез і фізико-хімічні властивості гідразидів та іліденгідразидів 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8)метилгіоацетатних кислот / М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2012. – №3 (72). – С. 53–57.
- 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 фарм. та мед. науки і практики. – 2011. – Вип. XXIV, №2. – С. 104–108.
- Zerong Vang. Traube Purine Synthesis. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents / Zeron Vang. – 1st ed. – John Wiley & Sons, 2010. – P. 2789–2792.
- Козлов А.С. Дериватография в органическом синтезе / А.С. Козлов, С.В. Пирогов, И.В. Целинский // Сб. мат. V молодежной научной школы-конференции по органической химии. – 2002. – С. 267.
- Пат. України 54957 МПК С 07 D 473/00. Водорозчинні солі 3-бензилксантиніл-8-метилгіоацетатної кислоти, які виявляють антиоксиданту дію / Александрова К.В., Беленічев І.Ф., Шкода О.С., Бухтіярова Н.В., Левіч С.В. (Україна). – № u201007741; Заяв. 21.06.2010; Опубл. 25.11.2010. Бюл. №22.
- Синтез і 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.
- Carey Francis A. Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms / Carey Francis A., Sundberg Richard J. – 5th ed. – Springer, 2007. – 1200 p.
- [http://www.psu.ru/science/soft/winmopac/index\\_e.html](http://www.psu.ru/science/soft/winmopac/index_e.html)
- Карпетьянц М.Х. Химическая термодинамика / М.Х. Карпетьянц. – 4-е изд. – М.: КД ЛИБРОКОМ, 2013. – 584 с.
- Dorofeeva O. NIST-JANAF Thermochemical Tables. I. Ten Organic Molecules Related to Atmospheric Chemistry / O. Dorofeeva, V. Novikov, D. Neumann // J. Phys. Chem. Ref. Data. – 2001. – Vol. 30, №2. – P. 488.
- Рабинович В.А. Краткий химический справочник / В.А. Рабинович, З.Я. Хавин. – М.: Химия, 1991. – 432 с.

### Відомості про авторів:

Дячков М.В., аспірант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.  
Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.  
Шкода О.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.  
Бурлака Б.С., к. фарм. н., асистент каф. технології ліків ЗДМУ.  
Михальченко Є. К., студент 3 курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 20.03.2013 р.