



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

Синтез і фізико-хімічні властивості 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні ксантину, синтез, ПМР-спектроскопія.

Ключевые слова: производные ксантина, синтез, ПМР-спектроскопия.

Key words: xanthine's derivatives, synthesis, NMR-spectroscopy.

Розроблено препаративну методику отримання невідомих 7-заміщених похідних 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії.

Разработана препаративная методика получения неизвестных 7-замещенных производных 3-арил(аралкил)-8-гидроксиметилксантинов, структура которых подтверждена данными элементного анализа и ПМР-спектроскопии.

The preparative methods for the 7-substituted derivatives of 3-aryl(aralkyl)-8-hydroxymethylxanthines was developed. The structures of synthesized were proved by elemental analysis and NMR-spectroscopy data.

Однією з основних задач сучасної хімічної науки є розробка препаративних методів синтезу біологічно активних сполук, потенційних лікарських засобів. У зв'язку з цим, актуальним є напрямок модифікації молекул природних гетероциклів, зокрема похідних пурину, ксантину, що проявляють різноманітні види біологічної дії (антиоксидантну, анальгетичну, протизапальну, протипіщмічну тощо) [1–5]. Значну зацікавленість у цьому плані становлять синтетичні методи отримання невідомих похідних 3-арил(аралкіл)ксантину.

Мета роботи

Розробка препаративного методу синтезу невідомих 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів 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 Varian Mercury VX-200 (розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС).

7-Заміщені похідні 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантину (2*a-h*)

До 0,01 моль сполуки 1*a-c* додають 15 мл ДМФА та 0,011 моль натрій гідрокарбонату, кип'ятять до повного розчинення. Після цього додають 0,011 моль відповідного алкілуючого реагенту та кип'ятять протягом 2 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, фільтрат охолоджують, виливають у 50 мл води. Осад, що утворився,

відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C. Для аналізу отримані речовини перекристалізують з етанолу.

Результати та їх обговорення

Раніше описано синтез 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів [6].

Аналіз структури молекул 3-арил-8-гідроксиметилксантинів вказує на наявність трьох нуклеофільних реакційних центрів, що дозволяють проводити реакції алкілювання. Це атоми Нітрогену в положеннях «1» та «7» ксантинового біциклу, а також атом Оксигену гідроксиметильного залишку у восьмому положенні. Вірогідність перебігу реакцій нуклеофільного заміщення може бути передбачена за допомогою прогностичних методів, що дозволяють розрахувати термодинамічні та кінетичні характеристики хімічних процесів. З позиції хімічної термодинаміки напрямок перебігу реакції заміщення визначається зниженням вільної енергії системи, згідно рівняння Гіббса ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$), тобто переважно утворюється продукт з меншим значенням ентальпії утворення (ΔH – ентальпійний фактор), оскільки впливом ентропійного фактору (добуток $T\Delta S$) при однакових умовах проведення реакції з однаковими реагентами можна знехтувати.

Для вивчення регіоселетивності перебігу реакції S_N виконано розрахунки *in silico* теплот утворення (ΔH) N^1 - та N^7 - та *O*-ізомерів 3-феніл- (*n*-толіл, бензил)-8-гідроксиметилксантинів у програмному комплексі

Таблиця 1

Розрахункові значення теплот утворення (ΔH) вірогідних ізомерів синтезованих сполук

Субстрат	Реагент	N^1 -ізомер (ΔH , кДж/моль)		N^7 -ізомер (ΔH , кДж/моль)		<i>O</i> -ізомер (ΔH , кДж/моль)	
		AM1-метод	PM3-метод	AM1-метод	PM3-метод	AM1-метод	PM3-метод
1b	Хлорометилбензол	59,64515	-145,06730	65,75445	-137,30933	40,87765	-143,00057
1c		71,18439	-105,14273	16,72526	-151,22156	52,87405	-109,80850
1b	β -Хлороетилбензол	16,36247	-175,36625	-12,74558	-194,56993	7,22901	-162,82076
1a	α -Хлороацетофенон	-36,86465	-246,03630	-8,71625	-196,84625	-42,33119	-228,03038
1c		-96,15786	-280,00552	-57,20199	-244,11573	-65,57714	-239,26700
1a	4-Метокси- α -Хлороацетофенон	-214,28294	-439,18975	-233,43922	-415,57281	-214,64007	-385,90175
1b		-246,70614	-448,47779	-229,76606	-430,56092	-214,85372	-386,10837
1c		-209,59016	-404,77195	-206,92095	-393,54400	-222,16944	-392,96844

WinMoras (ver. 7.2, предиктор – Heat of Formation, напів-емпіричні методи AM1 та PM3) [7]. Результати розрахунків наведено в *таблиці 1*, з якої видно, що перебіг реакцій S_N з урахуванням термодинамічних розрахунків однаково імовірний як з утворенням N^1 -ізомеру, так і з утворенням N^7 - та O -ізомерів. Це узгоджується з положенням про обмеження адитивних методів розрахунку молекулярних предикторів (QSPR-аналіз), оскільки вони враховують властивості молекули тільки як суму властивостей типових атомів, без урахування їх взаємного впливу [8]. Тобто зробити певний висновок про напрямок перебігу реакцій алкілування 3-арил-8-гідроксиметилксантинів (**1a-c**) лише на підставі розрахунку термодинамічних параметрів, на наш погляд, неможливо.

Тому основну увагу зосереджено на кінетичних параметрах. Для цього здійснено аналіз функцій кислотності сполук **1a-c** як показника стабільності аніонів взаємопов'язаних основ. Відомо, що розрахунки показника кислотності (pKa) можна здійснювати як розрахунковими (*in silico*-аналіз), так і експериментальними (*in vitro*) методами. Оскільки константа іонізації досить

добре корелює з квантово-хімічними дескрипторами [9], в першу чергу розраховано pKa синтезованих сполук **1a-c** за допомогою програми «Chemicalize.org» [10] (*табл. 2*).

Таблиця 2
Розраховані значення pKa сполук **1a-c**

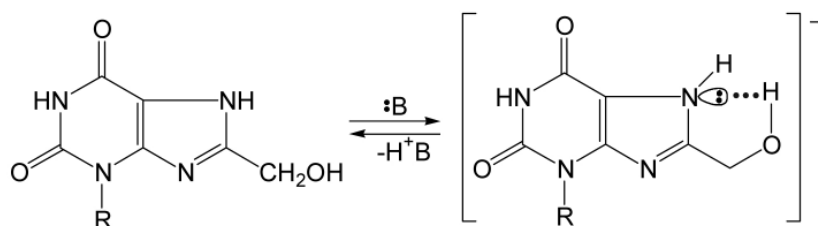
Сполука	pKa ₁	pKa ₂	pKa ₃
1a	6,54	10,77	14,81
1b	6,57	10,78	14,85
1c	6,76	10,86	14,82

За даними програмного комплексу «Chemicalize.org» дисоціація 3-арил-8-гідроксиметилксантинів (**1a-c**) як трьохосновних кислот перебігає за схемою 1.

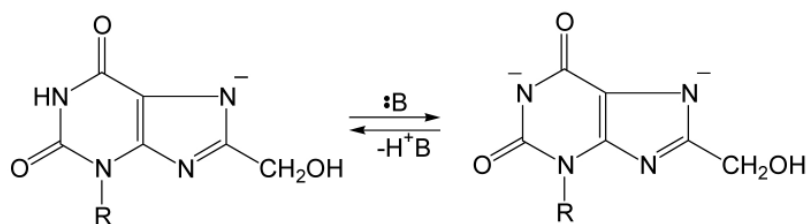
Аналіз отриманих даних (*табл. 2, схема 1*) свідчить, що вихідні сполуки **1a-c** є кислотами, дисоціація яких за першим ступенем (K_1) перебігає з утворенням ароматичного імідазолій-аніону, частково стабілізованого внутрішньомолекулярним водневим зв'язком між sp^2 -гібридизованим атомом Нітрогену в положенні «7» ксантинового біциклу та атомом Гідрогену гід-

Схема 1

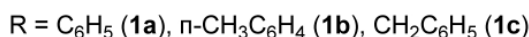
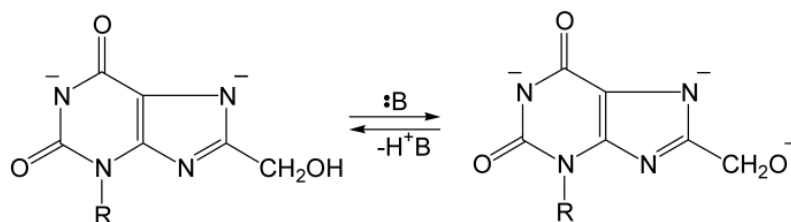
I Ступінь дисоціації, K_1



II Ступінь дисоціації, K_2



III Ступінь дисоціації, K_3



роксильної групи замісника у восьмому положенні. Тобто напрямок процесу алкілювання 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів такий: $N^7H \rightarrow N^1H \rightarrow C^8CH_2OH$, а регіоселективність реакції може бути визначена використанням різних за силою основ, що зміщують рівновагу дисоціації та каталізують взаємодію.

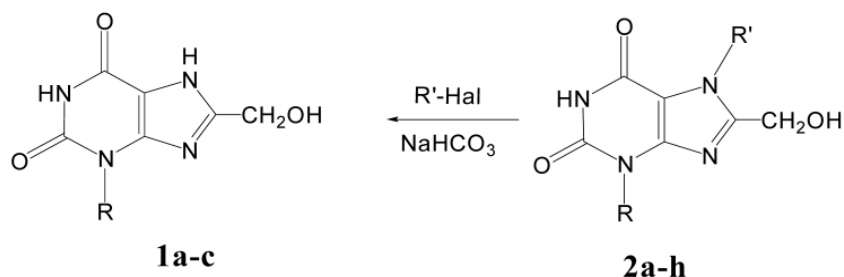
На основі наведених даних здійснено синтез

7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів (**2a-h**) (схема 2).

Будову отриманих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії (табл. 3).

У ПМР-спектрі сполуки **2b** відсутній синглет імідазольного (N^7-H) фрагмента в області 13,48 м.ч., натомість фіксується синглет протонів при 5,95 м.ч., який можна

Схема 2



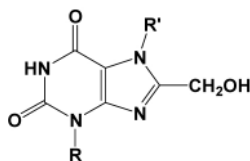
R = $-C_6H_5$ (**1a**, **2a**, **2b**); $-C_6H_4CH_3-p$ (**1b**, **2c**, **2d**, **2e**); $-CH_2C_6H_5$ (**1c**, **2f**, **2g**, **2h**)

R' = $-CH_2C_6H_5$ (**2c**, **2f**); $-CH_2CH_2C_6H_5$ (**2d**); $-CH_2COC_6H_5$ (**2a**, **2g**);

$-CH_2COC_6H_4OCH_3-p$ (**2b**, **2e**, **2h**)

Таблиця 3

Властивості синтезованих 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів **2a-h**



Сполука	Емпірична формула	T _{пл} , °C	Вирахувано, %	Знайдено, %	Вихід, %	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
2a	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₄	171-2	C, 63,82; H, 4,28; N, 14,89	C, 63,52; H, 4,58; N, 14,59	83	11,32 (1H, с, N ¹ H), 8,11-7,20 (10H, м, C ₆ H ₅), 5,98 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,65-5,51 (1H, с, OH), 4,45 (2H, с, C ⁸ -CH ₂)
2b	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₅	279-80	C, 62,06; H, 4,46; N, 13,79	C, 62,36; H, 4,16; N, 13,49	85	11,30 (1H, с, N ¹ H), 8,11-6,99 (9H, м, C ₆ H ₅), 5,93 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,63-5,50 (1H, с, OH), 4,48 (2H, с, C ⁸ -CH ₂), 3,89 (3H, с, O-CH ₃ -аром)
2c	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	211-2	C, 66,29; H, 5,01; N, 15,46	C, 66,59; H, 5,31; N, 15,16	82	11,26 (1H, с, N ¹ H), 7,79-7,12 (9H, м, C ₆ H ₅), 5,96 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,58-5,49 (1H, с, OH), 4,39 (2H, с, C ⁸ -CH ₂), 2,41 (3H, с, CH ₃ -аром)
2d	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	182-4	C, 67,01; H, 5,36; N, 14,88	C, 67,31; H, 5,06; N, 14,58	84	11,29 (1H, с, N ¹ H), 7,45-6,82 (9H, м, C ₆ H ₅), 5,60-5,51 (1H, с, OH), 4,50 (2H, т, C ⁸ -CH ₂), 4,20 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 2,50 (3H, с, CH ₃ -аром), 2,37 (2H, т, N ⁷ -C-CH ₂)
2e	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₅	275-6	C, 62,85; H, 4,79; N, 13,33	C, 62,55; H, 4,49; N, 13,03	90	11,12 (1H, с, N ¹ H), 8,05-7,02 (8H, м, C ₆ H ₅), 5,96 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,64-5,51 (1H, с, OH), 4,45 (2H, с, C ⁸ -CH ₂), 3,90 (3H, с, O-CH ₃ -аром), 2,41 (3H, с, CH ₃ -аром)
2f	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	68-70	C, 66,29; H, 5,01; N, 15,46	C, 66,59; H, 5,31; N, 15,76	78	11,26 (1H, с, N ¹ H), 7,79-7,12 (10H, м, C ₆ H ₅), 5,99 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,63-5,54 (1H, с, OH), 5,08 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,44 (2H, с, C ⁸ -CH ₂)
2g	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄	209-10	C, 64,61; H, 4,65; N, 14,35	C, 64,31; H, 4,35; N, 14,05	84	11,30 (1H, с, N ¹ H), 7,76-7,91 (10H, м, C ₆ H ₅), 5,95 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,70-5,53 (1H, с, OH), 5,13 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,56 (2H, с, C ⁸ -CH ₂)
2h	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₅	100-1	C, 62,85; H, 4,79; N, 13,33	C, 62,55; H, 5,09; N, 13,03	74	11,22 (1H, с, N ¹ H), 8,09-7,21 (9H, м, C ₆ H ₅), 5,91 (2H, с, N ⁷ -CH ₂), 5,61-5,55 (1H, с, OH), 5,11 (2H, с, N ³ -CH ₂), 4,52 (2H, с, C ⁸ -CH ₂), 3,87 (3H, с, O-CH ₃ -аром)

інтерпретувати сигнал N^7-CH_2 -групи. Зафіксовано також однопротонний синглет урацького (N^1-H) фрагмента при 11,32 м.ч. Наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетним сигналом в області 8,06–7,12 м.ч. інтенсивністю 9 протонних одиниць. Протон гідроксильної групи резонує у вигляді мало інтенсивного триплету при 5,63–5,52 м.ч. Сигнали метилової та п-метоксигрупи замісника в 7-му положенні фіксують в області 4,50 м.ч., та 3,89 м.ч. відповідно.

Висновки

Методами *in silico*-предикції показано, що переважним для визначення напрямку перебігу реакції алкілювання 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів є кінетичний фактор.

Розроблено препаративний метод синтезу 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ПМР-спектрів.

Список літератури

1. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти / К.В. Александрова, Д.М. Юрченко, М.І. Романенко [та ін.] // Запорозький мед. журнал. – 2010. – Т. 13, №1. – С. 7–10.
2. Исследование диуретической активности аммониевых солей 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / А.В. Таран, В.И. Корниенко, Н.И. Романенко [та ін.] // Українській біофармацевтичний журнал. – 2010. – №3 (8). – С. 14–17.
3. Пат. 50810 Україна, МПК C07D 473/00. N-[3-метил-7-β-гідрокси-γ-4'-хлорофенокси)пропілксантин-8]аланін, який виявляє гіпохолестеринемічну дію / М.І. Романенко, О.Ю. Черчесова, А.О. Остапенко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № у 200913268; заявл. 21.12.2009; опубл. 25.06.2010, Бюл. № 12.
4. Пат. 61715 Україна, МПК C07D 473/00. Амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатної кислоти, який виявляє діуретичну, протизапальну та анагетичну дію / Д.М. Юрченко, К.В. Александрова, М.І. Романенко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет. – № у 201007741; заявл. 17.01.2011; опубл. 25.07.2011, Бюл. 14.
5. Влияние 7-(2-гидрокси-3-изопропил)-3-метил-8-(4-метилпиперидин-1-ил)ксантина на показатели липидного обмена / И.М. Белаи, А.А. Остапенко, Н.И. Романенко [и др.] // Запорозький мед. журнал. – 2011. – Т. 13, №3. – С. 120–123.
6. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)-ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики. – 2011. – Вип. XXIV, №2. – С. 104–108.
7. <http://www.psu.ru/science/soft/winmopac/index.html>
8. Leach A.R. Molecular modeling: principles and applications / Leach A.R. – Pearson Education Limited, 2001. – 784 p.
9. Оценка значений констант ионизации для различных классов органических соединений с использованием фрагментного подхода к поиску зависимостей структура-свойство / Иванова А.А., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефирова Н.С. // Докл. АН. – 2007. – Т. 413, №64. – С. 766–770.
10. <http://www.chemicalize.org/>

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.

Надійшла в редакцію 15.05.2012 р.