

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547.857.3.057.03/04-026.8

Д. Г. ІВАНЧЕНКО, канд. фарм. наук, доцент

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 8-БРОМО-3-МЕТИЛ-7- α -МЕТИЛБЕНЗИЛКСАНТИНУ

Ключові слова: синтез, ксантин, амінопохідні, ПМР-спектроскопія

Рівень розвитку сучасної фармацевтичної науки в першу чергу визначається впровадженням у медичну практику нових, ефективніших та нетоксичних лікарських засобів. Проблема пошуку нових препаратів залежить від наявності в арсеналі фармакологів значної кількості оригінальних та перспективних біоактивних сполук (хімічні «бібліотеки»), що значно полегшує та прискорює їх тестування *in vitro* та *in vivo*. У зазначеному аспекті особлива роль надається синтетичним сполукам природного походження, які наразі успішно застосовують у медичній практиці. Цим вимогам цілком відповідають похідні пурину (дипрофілін, пентоксифілін, теофібрат та ін.), які знайшли широке застосування для лікування різноманітних захворювань [1]. Останні дослідження вітчизняних [2–4] та закордонних [5–7] вчених свідчать про значну перспективу синтетичних похідних ксантину для створення нових лікарських засобів різноманітної дії.

Метою роботи було розроблення методів синтезу нових похідних 8-бромо-3-метил-7- α -метилбензилксантину, як основи для подальшої хімічної модифікації ксантинової молекули, та вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М (прилад для визначення температури плавлення твердих речовин, Росія). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина). ПМР-спектри було знято на спектрометрі Bruker SF-200 (Німеччина), робоча частота 200 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в таблицях 1, 2.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	$T_{\text{плавл}}, ^\circ\text{C}$	Емпірична формула	Вихід, %
II	226–228	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$	67,4
III	223–224	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$	69,0
IV	218–219	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$	86,0
V	154–155	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$	90,9
VI	225–226	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$	76,9
VII	227–229	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$	90,0
VIII	267–269	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$	79,0
IX	265–267	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrN}_7\text{O}_3$	65,0

Синтез 8-бромо-3-метил-7- α -метилбензилксантину (II). Суміш 24,5 г (0,1 моль) 8-бромо-3-метилксантину (I) [8], 9,24 г (0,11 моль) NaHCO_3 , 15,5 г (0,11 моль) α -метилбензилхлориду, 100 мл диметилформаміду (ДМФА) кип'ятять 1 год, охолоджують, розводять водою до 1 л, додають 3 мл 25%-го NH_4OH , осад відфільтровують, промивають водою, 50%-м розчином пропанолу-2 (100 мл) та кристалізують із водного діоксану.

© Д. Г. Іванченко, 2016

Синтез 3-метил-7- α -метилбензил-8-(піперазиніл-1)-ксантину (III). Розчин 3,49 г (0,01 моль) бромоксантину II, 2,58 г (0,03 моль) піперазину, 30 мл метоксітанолу кип'яють 3 год, охолоджують, розводять водою до 150 мл, осад відфільтровують, промивають водою, переносять у стакан, додають 50 мл води та 2 мл $\text{HCl}_{\text{конц}}$, перемішують і фільтрують, фільтрат нейтралізують NaHCO_3 , осад відфільтровують, промивають водою, сушать.

Аналогічно одержують та очищують 8-амінопохідні IV–VI.

Синтез 8-гідразино-3-метил-7- α -метилбензилксантину (VIII). Розчин 3,49 г (0,01 моль) бромоксантину (II), 5 мл (0,1 моль) гідразину гідрату, 30 мл води та 40 мл діоксану кип'яють 2 год і фільтрують, фільтрат охолоджують, додають 50 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану.

Синтез 3-метил-7- α -метилбензил-8-(1- R_2 -індолон-2-іліден-3)-гідразиноксантинів (VIII, IX). До гарячого розчину 0,9 г (0,003 моль) гідразиноксантину VII у суміші 20 мл води, 20 мл діоксану та 5 крапель $\text{HCl}_{\text{конц}}$ додають 0,004 моль відповідного ізатину, кип'яють 15 хв, охолоджують, додають 20 мл води, осад відфільтровують, промивають водою, 50%-м розчином пропанолу-2, діетиловим етером та кристалізують із водного ДМФА.

Результати дослідження та обговорення

Відповідно до поставленої мети реакцією 8-бromo-3-метилксантину (I) [8] з α -метилбензилхлоридом у ДМФА в присутності еквімолярної кількості NaHCO_3 одержали 8-бromo-3-метил-7- α -метилбензилксантин (II) (рисунок), який раніше [8] одержали взаємодією калієвої солі 8-бromo-3-метилксантину з α -метилбензилхлоридом в ДМФА. Слід зазначити, що запропонований нами спосіб синтезу бромоксантину II не потребує попереднього одержання калійної солі бромоксантину I та дає змогу підвищити вихід цільового продукту.

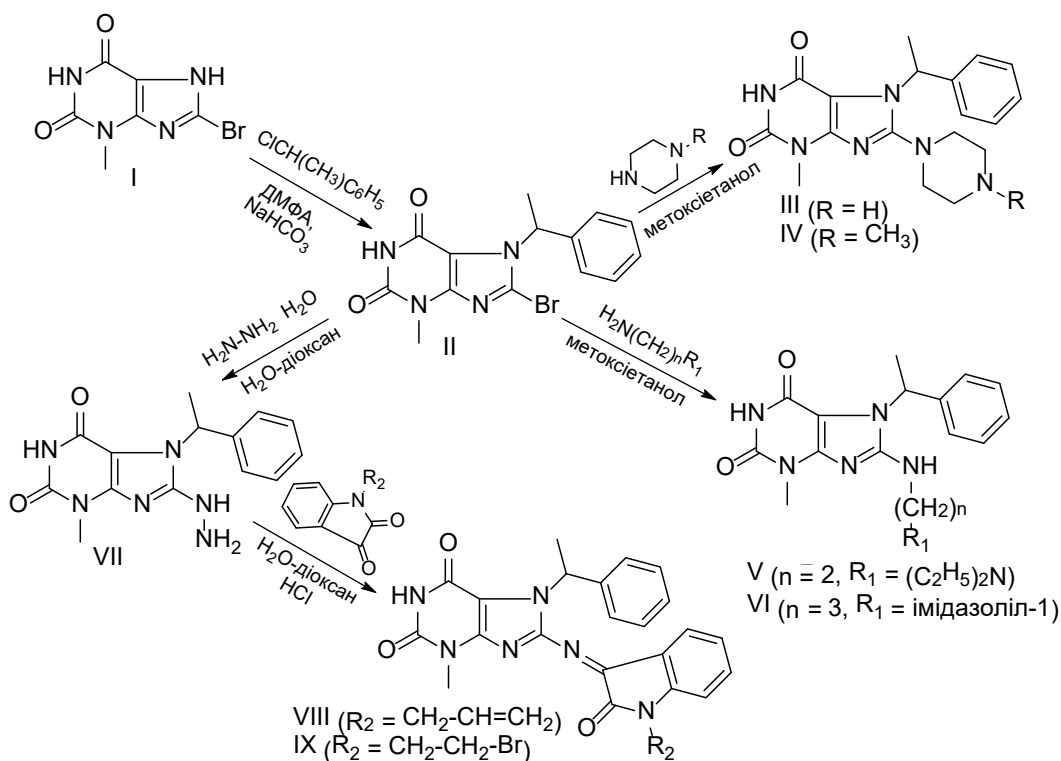


Рис. Схема синтезу похідних 8-бromo-3-метил-7- α -метилбензилксантину

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-заміщених 3-метил-7- α -метилбензилксантину

Сполука	δ -Шкала, м. ч.						Інші сигнали
	$\text{CH}_{\text{аром}}$	N^{H} (с, 1H)	N^{TCH} (кв, 1H)	N^{CCH_3} (с, 3H)	CCH_3 (д, 3H)		
II	7,32-7,25 (м, 5H)	11,17	6,22	3,37	2,05	–	
III	7,32-7,23 (м, 5H)	10,79	5,66	3,35	1,95	2,95 (м, 4H) – $(\text{CH}_2)_2$; 2,78 (м, 4H) – $(\text{CH}_2)_2$	
IV	7,32-7,22 (м, 5H)	10,76	5,65	3,37	1,96	3,0 (м, 4H) – $(\text{CH}_2)_2$; 2,45 (м, 4H) – $(\text{CH}_2)_2$; 2,24 (с, 3H) – NCH_3	
V	7,32-7,22 (м, 5H)	10,43	5,89	3,33 (м, 5H) + NHCH_2	1,89	6,07 (т, 1H) – $\text{C}^{\text{N}}\text{NH}$; 2,50 (т, 2H) – NCH_2 ; 2,44 (кв, 4H) – $\text{N}(\text{CH}_2)_2$; 0,94 (т, 6H) – $\text{C}(\text{CH}_3)_2$	
VI	7,32-7,21 (м, 5H); 7,49 (с, 1H); 7,07 (с, 1H); 6,80 (с, 1H)	10,40	5,80	3,33 (м, 5H) + NHCH_2	1,95	6,68 (т, 1H) – $\text{C}^{\text{N}}\text{NH}$; 3,91 (т, 2H) – NCH_2 ; 1,99 (м, 2H) – CCH_2	
VII	7,36-7,21 (м, 5H)	10,81	5,86	3,35	2,02	8,12 (с, 1H) – NH ; 4,33 (с, 2H) – NH_2	
VIII	7,48-7,05 (м, 9H)	10,96	6,39	3,40	2,07	12,81 (с, 1H) – NH ; 5,89 (м, 1H) – $\text{CH}=\text{}$; 5,20 (д, 2H) – $\text{CH}_2=\text{}$; 4,39 (д, 2H) – NCH_3	
IX	7,48-7,10 (м, 9H)	10,89	6,41	3,40	2,08	12,77 (с, 1H) – NH ; 4,22 (т, 2H) – CH_2Br ; 3,79 (т, 2H) – NCH_2	

Надалі ми вивчали реакції синтезованого бромоксантину II із деякими N-вміщуючими нуклеофілами. Встановлено, що кип'ятіння останнього з надлишком первинного чи вторинного гетероциклічного аміну в середовищі метоксіетанолу веде до утворення відповідних 8-амінозаміщених 3-метилксантину III–VI. Необхідно зазначити, що 8-аміноксантини III–VI є перспективними синтонами для подальшого пошуку біоактивних сполук у ряду N-метильованих ксантинів. Реакцією бромоксантину II із надлишком гідрозину гідрату в суміші вода–діоксан аналогічно [9] отримано 8-гідразіноксантин VII, який за короткочасового нагрівання з N-заміщеними ізатину у водному діоксані в присутності каталітичної кількості концентрованої хлоридної кислоти утворює відповідні 8-(індолон-2-іліден-3)-гідразіноксантини VIII, IX.

Будову синтезованих речовин однозначно підтверджують дані ПМР-спектроскопії (табл. 2).

Так, наприклад, у спектрі ПМР імідазолілпропіламіноксантину VI чітко реєструються синглети амідного та N₃-метильних протонів урацилової частини молекули за 10,40 м. ч. та 3,33 м. ч. відповідно. Наявність замісника у положенні 7 молекули доводять мультиплет в інтервалі 7,32–7,21 м. ч. (5H), кuartет за 5,80 м. ч. (1H) та дублет за 1,95 м. ч. (3H), зумовлені резонансним поглинанням ароматичних, метинового та метильних протонів відповідно. Наявність залишку аміну в положенні 8 ксантинової молекули підтверджують чіткі синглети імідазольних протонів за 7,49 м. ч. (1H), 7,07 м. ч. (1H) та 6,80 м. ч. (1H). Протони метиленових груп реєструються у вигляді триплету за 3,91 м. ч. (2H), мультиплетів за 1,99 м. ч. (2H) та 3,33 м. ч. (2H) (співпадає з синглетом протонів N₃-метильної групи). Протон аміногрупи в положенні 8 фіксується в слабкішому полі у вигляді триплету за 6,68 м. ч. (1H). У спектрах гідразонів VIII, IX протони гідразінового залишку фіксуються в дуже слабкому полі за 12,81 м. ч. (1H) та 12,77 м. ч. (1H) відповідно. Інтенсивність, форма та розташування сигналів протонів залишку ізатину повністю відповідає їх будові.

Таким чином можна стверджувати, що структура синтезованих похідних ксантину підтверджена експериментальними даними. Слід також зазначити значну перспективу синтезованих сполук для подальшої модифікації молекули ксантину як вихідних синтонів для синтезу нових біоактивних речовин.

Висновки

1. Розроблено простий лабораторний метод синтезу 8-бромо-3-метил-7- α -метилбензилксантину як основи для подальшої хімічної модифікації ксантинової молекули.

2. Отримано неописані раніше 8-аміно- та 8-гідразінозаміщені 3-метил-7- α -метилбензилксантину в результаті взаємодії 8-бромо-3-метил-7- α -метилбензилксантину з N-вміщуючими нуклеофілами.

3. Вивчено фізико-хімічні властивості одержаних речовин та показана синтетична перспектива синтезованих сполук.

Список використаної літератури

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. – Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2012. – 1216 с.
2. *Belenichev I. F., Aleksandrova K. V., Nosach S. G. et al.* New xanthine derivative B-YR-2 as antioxidant modulator of post-stroke damage of sensorimotor cortex neurons in rats // *Elixir Pharmacy*. – 2014. – V. 76. – P. 28286–28292.
3. *Aleksandrova K. V., Levich S. V., Belenichev I. F., Shkoda A. S.* Research of energotropic properties of 3-benzylxanthine derivative – prospective neuroprotector // *Inter. J. Pharmacy*. – 2015. – V. 5, N 17. – P. 1–4.

4. Білай І. М., Александрова К. В., Левіч С. В. та ін. Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-бензил-8-метилксантину // Акт. пит. фарм. мед. науки і практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 89–92.

5. Mak G., Hanania N. A. New bronchodilators // Curr. Op. Pharmacol. – 2012. – N 12. – P. 238–245.

6. Song B., Xiao T., Qi X. Design and synthesis of 8-substituted benzamido-phenylxanthine derivatives as MAO-B inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2012. – V. 22, Is. 4. – P. 1739–1742.

7. Mohamed T., Osman W., Tin G., Rao P. N. Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: In vitro inhibition and molecular modeling investigations // Ibid. – 2013. – N 23. – P. 4336–4341.

8. Приймєнко Б. А., Романенко Н. И., Гармаш С. Н. и др. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование // Укр. хим. журн. – 1985. – Т. 51, № 6. – С. 660–663.

9. Романенко Н. И., Пехтерева Т. М., Червинский А. Ю. и др. Синтез и ПМР-спектроскопическое изучение 8-ацетилгидразиноксантинов // Там же. – 1988. – Т. 54, № 12. – С. 1305–1309.

Надійшла до редакції 4 травня 2016 року.

Д. Г. Иванченко

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 8-БРОМО-3-МЕТИЛ-7- α -МЕТИЛБЕНЗИЛКСАНТИНА

Ключевые слова: синтез, ксантин, аминопроизводные, ПМР-спектроскопия

А Н Н О Т А Ц И Я

Уровень развития современной фармацевтической науки определяется внедрением в медицинскую практику новых, эффективных и нетоксичных лекарственных средств. Проблема поиска новых препаратов зависит от наличия в арсенале фармакологов значительного количества оригинальных и перспективных биоактивных соединений. В этом аспекте особая роль уделяют синтетическим соединениям природного происхождения, успешно используемым в медицинской практике. Последние исследования отечественных и иностранных ученых свидетельствуют о значительной перспективе синтетических производных ксантина в создании новых лекарственных средств различного действия.

Целью работы является синтез неописанных ранее производных 8-бром-3-метил-7- α -метилбензилксантина, как основы для дальнейшей химической модификации ксантиновой молекулы, и изучение их физико-химических свойств.

Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом на приборе ПТП-М. Элементный анализ проводили на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры снимали на спектрометре Bruker SF-200.

Нагревание 8-бром-3-метилксантина с α -метилбензилхлоридом в ДМФА приводит к образованию 8-бром-3-метил-7- α -метилбензилксантина. Кипячением последнего с избытком первичного или вторичного гетероциклического амина в среде метоксиэтанола синтезированы соответствующие 8-аминозамещенные 3-метилксантина. Реакцией исходного бромксантина с избытком гидразин гидрата в смеси вода–диоксан получен 8-гидразиноксантин, который при кратковременном нагревании с N-замещенными изатина в водном диоксане образует соответствующие 8-(индолон-2-илиден-3)-гидразиноксантины. Структуру синтезированных веществ подтвердили методом ПМР-спектроскопии.

Разработан простой лабораторный метод синтеза 8-бром-3-метил-7- α -метилбензилксантина как основы для дальнейшей химической модификации ксантиновой молекулы. Получены неописанные ранее 8-амино- и 8-гидразинозамещенные 3-метил-7- α -метилбензилксантина в результате взаимодействия 8-бром-3-метил-7- α -метилбензилксантина с N-содержащими нуклеофилами. Изучены физико-химические свойства синтезированных соединений и показана синтетическая перспектива полученных веществ.

D. G. Ivanchenko

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES OF 8-BROMO-3-METHYL-7- α - METHYLBENZYLXANTHINE DERIVATIVES

Key words: synthesis, xanthine, aminoderivatives, NMR-spectroscopy

А B S T R A C T

The level of modern pharmaceutical science development is determined by the introduction in medical practice of new effective and non-toxic drugs. The problem of new drugs search depends on the presence in the arsenal of pharmacologists significant amount of original and promising bioactive compounds. In this aspect a special role is given to synthetic compounds of natural origin, which are successfully used in medical practice. Recent researches of national and foreign scientists suggest significant perspective synthetic xanthine derivatives in the creation of new drugs with various effects.

The aim of this paper is synthesis of 8-bromo-3-methyl-7- α -methylbenzylxanthine derivatives, unspecified in scientific papers earlier, and to study their physical and chemical properties.

The melting point has been determined by open capillary method on the device PTP (M). Elemental analysis has been performed on the device Elementar Vario L cube. NMR spectra have been taken using spectrometer Bruker SF-200.

Synthesis of 8-bromo-3-methyl-7- α -methylbenzylxanthine was performed through boiling of 8-bromo-3-methylxanthine together with α -methylbenzylchloride. Having applied the reaction of the latter with an excess of a primary or secondary heterocyclic amine in the methoxyethanol environment, a range of corresponding 8-aminosubstituted 3-methylxanthine has been obtained. The heating of initial syntone with an excess of hydrazine hydrate in aqueous dioxane environment leads to the formation of 8-hydrazinoxanthine. Corresponding 8-(indolon-2-ylidene-3)-hydrazinoxanthines have been obtained through short-time heating up 8-hydrazinoxanthine with N-substituted isatin in aqueous dioxane environment. Structure of synthesized compounds has been definitely proved by NMR-spectroscopy.

Simple laboratory method has been elaborated to synthesize 8-bromo-3-methyl-7- α -methylbenzylxanthine, which is initial compound for further chemical modification of xanthine molecule. Reactions of 8-bromo-3-methyl-7- α -methylbenzylxanthine with N-containing nucleophiles have been investigated. This allowed to obtain the previously undescribed 8-amino- and 8-hydrazinosubstituted 3-methyl-7- α -methylbenzylxanthine. Physical and chemical properties of new synthesized compounds have been studied. A synthetic perspective of the obtained substances has been shown.

Електронна адреса для листування з автором: ivanchenkodima@uandex.ua