УДК: 547.857.4'572.3/.6'292-38.03/.04.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.2.103521

Є. К. Михальченко, К. В. Александрова, С. В. Левіч, А. С. Коржова

Синтез і фізико-хімічні властивості функціональних похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти

Запорізький державний медичний університет, Україна

Синтетичні дослідження з пошуку нових біологічно активних речовин посідають важливе місце у структурі сучасної фармацевтичної науки. Отже, актуальною є розробка методик функціоналізації сполук шляхом уведення відомих фармакофорних угруповань. Серед різноманіття функціональних похідних органічних кислот особливе місце посідають їхні естери та аміди. Так, ноотропний засіб пірацетам являє собою 2-оксо-1-піролідинацетамід, а селективний антагоніст β-адренорецепторів атенолол є похідним бензолацетаміду. Заміщені ацетамідні та естерні фрагменти присутні також у структурах апрофену, спазмолітину, ацеклідину та β-лактамних антибіотиків цефалоспоринів і пеніцилінів.

Мета роботи – розробка препаративних методик синтезу естерів та амідів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти та дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз виконаний на приладі Elementar Vario L cube, ^{1}Н-ЯМР-спектри зняті на спектрометрі Brucker SF-400 (розчинник ДМСО-*d6* або ДМСО-*d6*+$CDCl_4$, внутрішній стандарт – ТМС). ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на приладі Bruker Alpha (фірми «Bruker», ФРН) в області 4000–400 см$^{-1}$ із використанням приставки ATR (пряме введення речовини).

Результати. Як базову сполуку для дослідження обрали 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатну кислоту. Для одержання гексилового, гептилового, октилового, нонилового, децилового та бензилового естерів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти запропонували методику, що містить алкілування натрієвої солі кислоти алкілгалогенідами. Реакцію здійснили в середовищі ДМФА нетривалим кип'ятінням реагентів. Також одержали ряд амідів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти взаємодією етилового або пропілового естерів із бутиламіном, бензиламіном, п-метилбензиламіном або п-фторобензиламіном. Слід відзначити, що реакцію проводили без використання розчинника в середовищі самого аміну, а реакційну суміш не кип'ятили, а нагрівали до 80 °С. Структури всіх сполук, що отримали, доведені методами елементного аналізу, ІЧ та ^{1}Н-ЯМР-спектроскопії.

Висновки. Розроблені препаративні методики синтезу естерів та амідів, що можуть бути надалі використані для пошуку біологічно активних сполук серед функціональних похідних ксантиніл-7-алканових кислот.

Ключові слова: ксантини, органічний синтез, ІЧ-спектроскопія, ЯМР-спектроскопія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 141–146

Синтез и физико-химические свойства функциональных производных 3-бензил-8-пропилксантинил-7-уксусной кислоты

Е. К. Михальченко, Е. В. Александрова, С. В. Левич, А. С. Коржова

Синтетические исследования по поиску новых биологически активных соединений занимают важное место в структуре современной фармацевтической науки. В этом аспекте актуальным является разработка методик функционализации соединений путём введения известных фармакофорных группировок. Среди разнообразия функциональных производных органических кислот особое место занимают их эфиры и амиды. Так, ноотропное средство пирацетам представляет собой 2-оксо-1-пирролидинацетамид, а селективный антагонист β-адренорецепторов атенолол является производным бензолацетамида. Замещённые ацетамидные и эфирные фрагменты присутствуют также в структурах апрофена, спазмолитина, ацеклидина и β-лактамных антибиотиков цефалоспоринов и пенициллинов.

Цель работы – разработка препаративных методик синтеза эфиров и амидов 3-бензил-8-пропилксантинил-7-уксусной кислоты и изучение их физико-химических свойств.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли открытым капиллярным методом на приборе ПТП (М). Элементный анализ был проведён на приборе Elementar Vario L Cube. ^{1}Н-ЯМР-спектры регистрировали с помощью Brucker SF-400 (растворитель ДМСО-*d6* или ДМСО-*d6*+$CDCl_4$, внутренний стандарт – ТМС). ІК-спектры синтезированных соединений записывали на приборе Bruker Alpha (фирма «Bruker», ФРГ) в диапазоне 4000–400 см$^{-1}$ с использованием приставки ATR (прямой ввод веществ).

Результаты. В качестве базового соединения для исследований выбрана 3-бензил-8-пропилксантинил-7-уксусная кислота. Для получения гексилового, гептилового, октилового, нонилового, децилового и бензилового эфиров 3-бензил-8-пропилксантинил-7-уксусной кислоты предложена методика, включающая в себя алкилирование натриевых солей кислот алкилгалогенидами. Реакцию проводили в среде ДМФА непродолжительным кипячением реагентов. Нами также получен ряд амидов 3-бензил-8-пропилксантинил-7-уксусной кислоты реакцией этилового или пропилового эфиров с бутиламином, бензиламином, п-метилбензиламином либо п-фторобензиламином. Следует отметить, что реакцию проводили без использования растворителя в среде самого амина, а реакционную смесь не кипятили, а нагревали до 80 °С. Структуры всех полученных соединений были доказаны методами элементного анализа, ИК-спектроскопии и ^{1}Н-ЯМР-спектроскопии.

Выводы. Разработаны препаративные методики синтеза эфиров и амидов, которые могут быть использованы для дальнейшего поиска биологически активных соединений среди функциональных производных ксантинил-7-алкановых кислот.

Ключевые слова: ксантины, органический синтез, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 141–146

Synthesis and physical-chemical properties of functional derivatives of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid

E. K. Mikhal'chenko, K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, A. S. Korzhova

Introduction. Synthetic research of new biologically active compounds occupies an important place in modern pharmaceutical science. Thus it is important to develop techniques for the biologically active substances functionalization. Esters and amides take special place among the variety of functional derivatives of organic acids,. These fragments are well-known pharmacophores and could be found in a wide range of drugs. Thus, the nootropic agent pyracetam is 2-oxo-1-pyrolidineacetamide, and is the selective antagonist of β-adrenoreceptores; atenolol is a derivative of benzeneacetamide. Substituted acetamide and ester fragments are also present in the structures of aprofen, spasmolitin, acetylidine and β-lactam cephalosporins and penicillins antibiotics.

Aim of our research was the synthetic method development for functional derivatives of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and the study of their physical-chemical properties.

Materials and methods. Melting points were determined using capillary method on DMP (M). ^{1}H NMR-spectra were recorded by Varian Mercury VX-200 device (company "Varian" – USA) solvent – (DMSO-*d6*), internal standard – TMS. Elemental analysis of obtained compounds was produced on device Elementar Vario L cube. Chemical shifts were reported in ppm (parts per million) values. Infrared (IR) spectra were measured on a Bruker Alpha instrument using a potassium bromide (KBr) disk, scanning from 400 to 4000 cm^{-1}.

Results and discussion. We selected 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid as initial compound for our study. For synthesis of hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl and benzyl esters of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid we used alternative method, that included alkylation of sodium salts of acids with alkyl halogens. Reaction was made at DMF medium by reflux of reagents. Next stage of our research was the synthesis of amides of 3-beznyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid by the reaction of ethyl or propyl esters with butylamine, benzylamine, p-methylbenzylamine or p-fluorobenzylamine. It should be noted that we conducted reaction without solvent in the medium of amine and reagents were not reflux but heated at 80 °C. The structures of all obtained compounds were proved by the elemental analysis, IR- and ^{1}H NMR-spectroscopy.

Conclusions. Obtained results of our work can be used for further search of biological active compounds among functional derivatives of xanthinyl-7-alkanyl acids.

Key words: xanthines, organic synthesis, IR-spectroscopy, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (2), 141–146

Синтетичні дослідження з пошуку нових біологічно активних речовин посідають чільне місце у структурі сучасної фармацевтичної науки. Отже, актуальною є розробка методик функціоналізації біологічно активних речовин шляхом уведення відомих фармакофорних угруповань [1].

Одна з найбільш реакційно здатних груп – карбоксильна, що є зручним об'єктом для проведення реакцій нуклеофільного заміщення. Серед різноманіття функціональних похідних органічних кислот особливе місце посідають естери та аміди. Ці фрагменти є відомими фармакофорами й містяться в широкому спектрі лікарських засобів. Так, ноотропний засіб пірацетам являє собою 2-оксо-1-піролідинацетамід, а селективний антагоніст β-адренорецепторів атенолол є похідним бензолацетаміду. Заміщені ацетамідні та естерні фрагменти присутні також у структурах апрофену, спазмолітину, ацеклідину, β-лактамних антибіотиків цефалоспоринів та пеніцилінів [2–4].

Мета роботи

Розробка препаративної методики синтезу функціональних похідних 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти та дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Brucker SF-400 (розчинник ДМСО-*d6* або ДМСО-*d6* + $CDCl_4$, внутрішній стандарт – ТМС). ІЧ-спектри сполук, що синтезували, записували на приладі Bruker Alpha («Bruker», ФРН) в області 4000–400 см$^{-1}$ із використанням приставки ATR (пряме введення речовини).

Естери 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (**2–10**). Метод А. До суміші 3,42 г (0,01 моль) 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти **1,** 80 мл етанолу (сполука **2**), пропан-1-олу (сполука **3**) або бутан-1-олу (сполука **4**) та 6 мл концентрованої сульфатної кислоти під час нагрівання додають діоксан до повного розчинення кислоти. Істинний розчин, що утворився, кип'ятять протягом 5 год, охолоджують і виливають у 300 мл води. Утворюється осад, котрий відфільтровують, промивають водою, сушать при 80–85 °С. Для аналізу речовини, що отримали, перекристалізують з етанолу (сполука **2**) чи пропан-1-олу (сполуки **3** та **4**).

Метод Б. До суміші 3,42 г (0,01 моль) 3-бензил-8-пропілксантиніл-7 ацетатної кислоти **1** та 35 мл ДМФА додали 0,92 г (0,011 моль) натрій гідрокарбонату та кип'ятили до припинення утворення піни. До розчину, що утворився, додають 0,011 моля відповідного алкілгалогеніду та кип'ятять протягом 2–2,5 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують і виливають у 70 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70 °С та перекристалізують із пропан-1-олу.

Аміди 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (**11–14**). Суміш 3,70 г (0,01 моля) етилового (сполука **2**) або 3,84 г (0,01 моля) пропілового (сполу-

ка **3**) естеру 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти та 10–15 мл відповідного аміну нагрівали при постійному перемішуванні протягом 3 год. Під час охолодження утворюється осад, який відфільтровують, промивають водою, сушать при 70 °С, перекристалізовують із пропан-1-олу. Дані елементного аналізу, ІЧ- та ^{1}Н-ЯМР-спектри сполук (**2–14**) наведені в *таблицях 1–3*.

Результати та їх обговорення

Як об'єкт дослідження обрали гетероциклічну систему ксантину, похідні якого є відомими біологічно активними речовинами з широким спектром фармакологічної дії [5–8].

Раніше в роботі [9] нами одержана 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатна кислота алкілуванням 3-бензил-8-пропілксантину хлороацетатною кислотою. Продовжуючи дослідження, здійснили функціоналізацію цієї молекули за карбоксильною групою.

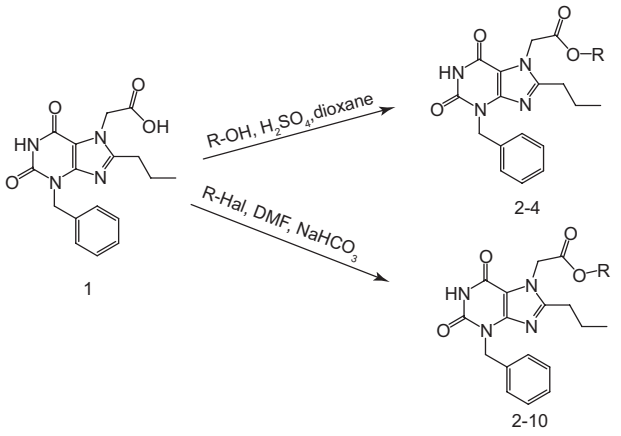
Відомим методом синтезу естерів є пряма реакція естерифікації органічних кислот аліфатичними спиртами, але недоліком такої методики є низькі виходи продуктів під час використання спиртів більш складної структури. Тому для одержання гексилового, гептилового, октилового, нонилового, децилового та бензилового естерів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти нами запропонована альтернативна методика, що містить алкілування натрієвої солі 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти алкілгалогенідами (*рис. 1*). Реакцію проводили в середовищі ДМФА при нетривалому кип'ятінні (до 2 годин) реагентів.

Синтезовані естери 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатних кислот (**2–10**) являють собою білі або блідо-жовті аморфні речовини, що нерозчинні у воді, розчинні в етанолі, пропан-1-олі, діоксані, ДМФА та ДМСО.

В ІЧ-спектрах естерів **2–10** реєструються смуги валентних коливань естерового залишка при 1042–1010 см$^{-1}$, а також смуги поглинання груп NH, CO, C=C, C-O-C, $CH_{аром}$ у відповідних межах (*табл. 1*).

В ^{1}Н ЯМР-спектрі одержаних естерів відсутні сигнали гідроксилу карбоксильної групи. Натомість з'являються відповідні сигнали протонів естерних залишків (*табл. 2*).

Так, у ^{1}Н ЯМР-спектрі *н*-пропіл 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетата реєструються інтенсивні синглети двох протонів метиленових груп (2Н), котрі асоційовані з атомом Нітрогену в положеннях 3 та 7 ксантинової молекули при 5,02 м. ч. та 5,14 м. ч. відповідно. Сигнали протонів метильної та метиленової групи естерного залишка резонують у вигляді двох триплетів при 4,01 м. ч. (2Н) і при 0,67 м. ч. (6Н) та одного мультиплету при 1,67 м. ч. (2Н) відповідно.



R= C_2H_5(2), n–C_3H_7(3), n–C_4H_9(4), n–C_6H_{13}(5), n–C_7H_{15}(6), n–C_8H_{17}(7), n–C_9H_{19}(8), n–$C_{10}H_{21}$(9), $CH_2C_6H_5$(10)

Рис. 1. Схема одержання естерів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти.

Таблиця 1. Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах естерів та амідів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти (2–10)

Сполука	ν, см$^{-1}$					
	NH	$CH_{аром.}$	C=O	C=N	C=C	Інші сигнали
2	3180	3020	1720; 1680	1640	1550	2840; 1234; 1013
3	3168	3040	1747;1680	1680	1536	2940; 1206; 1042
4	3170	3040	1751; 1681	1596	1537	2951; 1151; 1037
5	3170	3030	1743; 1679	1620	1536	2958; 1149; 1030
6	3150	3020	1740; 1678	1593	1530	2910; 1160; 1010
7	3150	3030	1746; 1681	1640	1537	2880; 1209; 1040
8	3160	3030	1745; 1682	1610	1537	2940; 1217; 1030
9	3210	3050	1748; 1680	1620	1537	2920; 1208; 1020
10	3170	3040	1740; 1680	1649	1512	2958; 1170; 1030
11	3210; 3140	3030	1720; 1679	1649	1535	2940
12	3190; 3130	3050	1740; 1680	1649	1537	2890
13	3180; 3130	3020	1740; 1679	1640	1512	2950
14	3190; 3150	3010	1740; 1680	1620	1555	2930; 809

Таблиця 2. ^{1}H ЯМР-спектри синтезованих сполук (**2–14**)

Compound	δ-scale, ppm
2	11,07 (1H, с, N^1H), 7,34-7,15 (5H, м, $CH_{аром.}$), 5,12 (2H, с, N^7-CH_2), 5,03 (2H, с, N^3-CH_2), 4,11 (2H, кв, O-CH_2), 2,53 (2H, т, C^8-CH_2), 1,62 (2H, м, C^8-C-CH_2), 1,13 (3H, т, O-C-CH_3), 0,92 (3H, т, CH_3)
3	11,02 (1H, с, N^1H), 7,36-7,11 (5H, м, $CH_{аром.}$), 5,14 (2H, с, N^7-CH_2), 5,02 (2H, с, N^3-CH_2), 4,01 (2H, т, O-CH_2), 2,54 (2H, т, C^8-CH_2), 1,67 (2H, м, O-C-CH_2), 1,53 (2H, м, C^8-C-CH_2), 0,89 (3H, т, CH_3), 0,67 (3H, т, O-C-C-CH_3)
4	11,08 (1H, с, N^1H), 7,32-7,14 (5H, м, $CH_{аром.}$), 5,10 (2H, с, N^7-CH_2), 5,05 (2H, с, N^3-CH_2), 4,06 (2H, т, O-CH_2), 2,49 (2H, т, C^8-CH_2), 1,68 (2H, м, O-C-CH_2), 1,54 (2H, м, C^8-C-CH_2), 1,12 (2H, м, O-C-C-CH_2), 0,86 (3H, т, CH_3), 0,69 (3H, т, O-C-C-CH_3)
5	11,03 (1H, с, N^1H), 7,35-7,03 (5H, м, $CH_{аром.}$), 5,12 (2H, с, N^7-CH_2), 4,93 (2H, с, N^3-CH_2), 4,02 (2H, т, O-CH_2), 2,63 (2H, т, C^8-CH_2), 1,68 (2H, м, C^8-C-CH_2), 1,47 (2H, т, O-C-CH_2), 1,22 (6H, м, $(CH_2)_3$), 0,90 (3H, т, O-$(CH_2)_5$-CH_3), 0,68 (3H, т, C^8-C-C-CH_3)
6	11,08 (1H, с, N^1H), 7,32-7,16 (5H, м, $CH_{аром.}$), 5,15 (2H, с, N^7-CH_2), 5,07 (2H, с, N^3-CH_2), 4,04 (2H, т, O-CH_2), 2,64 (2H, т, C^8-CH_2), 1,62 (2H, м, C^8-C-CH_2), 1,57 (2H, т, O-C-CH_2), 1,27 (8H, м, $(CH_2)_4$), 0,93 (3H, т, O-$(CH_2)_6$-CH_3), 0,79 (3H, т, C^8-C-C-CH_3)
7	11,10 (1H, с, N^1H), 7,36-7,11 (5H, м, $CH_{аром.}$), 5,12 (2H, с, N^7-CH_2), 5,03 (2H, с, N^3-CH_2), 4,01 (2H, т, O-CH_2), 2,59 (2H, т, C^8-CH_2), 1,64 (2H, м, C^8-C-CH_2), 1,52 (2H, т, O-C-CH_2), 1,24 (10H, м, $(CH_2)_5$), 0,89 (3H, т, O-$(CH_2)_7$-CH_3), 0,82 (3H, т, C^8-C-C-CH_3)
8	11,07 (1H, с, N^1H), 7,33-7,12 (5H, м, $CH_{аром.}$), 5,11 (2H, с, N^7-CH_2), 5,06 (2H, с, N^3-CH_2), 4,05 (2H, т, O-CH_2), 2,63 (2H, т, C^8-CH_2), 1,62 (2H, м, C^8-C-CH_2), 1,55 (2H, т, O-C-CH_2), 1,19 (12H, м, $(CH_2)_6$), 0,90 (3H, т, O-$(CH_2)_8$-CH_3), 0,81 (3H, т, C^8-C-C-CH_3)
9	11,04 (1H, с, N^1H), 7,32-7,16 (5H, м, $CH_{аром.}$), 5,11 (2H, с, N^7-CH_2), 5,06 (2H, с, N^3-CH_2), 4,08 (2H, т, O-CH_2), 2,62 (2H, т, C^8-CH_2), 1,67 (2H, м, C^8-C-CH_2), 1,53 (2H, т, O-C-CH_2), 1,24 (14H, м, $(CH_2)_7$), 0,92 (3H, т, O-$(CH_2)_9$-CH_3), 0,84 (3H, т, C^8-C-C-CH_3)
10	11,09 (1H, с, N^1H), 7,60-7,22 (10H, м, $CH_{аром.}$), 5,12 (2H, с, N^7-CH_2), 5,06 (2H, с, N^3-CH_2), 4,08 (2H, с, O-CH_2), 2,61 (2H, т, C^8-CH_2), 1,55 (2H, м, C^8-C-CH_2), 0,89 (3H, т, CH_3)
11	10,12 (1H, с, N^1H), 7,31-7,12 (5H, м, $CH_{аром.}$), 7,71 (1H, т, CONH), 5,11 (2H, с, N^7-CH_2), 5,03 (2H, с, N^3-CH_2), 4,24 (2H, кв, N-CH_2), 2,57 (2H, т, C^8-CH_2), 1,59 (2H, м, N-C-CH_2), 1,51 (2H, м, C^8-C-CH_2), 1,30 (2H, м, N-C-C-CH_2), 0,93 (3H, т, CH_3), 0,74 (3H, т, N-C-C-CH_3)
12	11,11 (1H, с, N^1H), 7,79 (1H, т, CONH), 7,57-7,18 (10H, м, $CH_{аром.}$), 5,18 (2H, с, N^7-CH_2), 5,01 (2H, с, N^3-CH_2), 4,51 (2H, д, N-CH_2), 2,53 (2H, т, C^8-CH_2), 1,52 (2H, м, C^8-C-CH_2), 0,88 (3H, т, CH_3)
13	11,09 (1H, с, N^1H), 7,89 (1H, т, CONH), 7,54-7,44 (2H, д, $CH_{аром.}$), 7,36-7,21 (5H, м, $CH_{аром.}$), 7,02-6,95 (2H, д, $CH_{аром.}$), 5,29 (2H, с, N^7-CH_2), 5,05 (2H, с, N^3-CH_2), 4,37 (2H, д, N-CH_2), 2,55 (2H, т, C^8-CH_2), 2,35 (3H, с, $C_{аром.}$-CH_2), 1,59 (2H, м, C^8-C-CH_2), 0,94 (3H, т, CH_3)
14	11,04 (1H, с, N^1H), 7,92 (1H, т, CONH), 7,62-7,49 (2H, м, $CH_{аром.}$), 7,34-7,18 (7H, м, $CH_{аром.}$), 5,32 (2H, с, N^7-CH_2), 5,03 (2H, с, N^3-CH_2), 4,42 (2H, д, N-CH_2), 2,58 (2H, т, C^8-CH_2), 1,57 (2H, м, C^8-C-CH_2), 0,92 (3H, т, CH_3)

Слід відзначити, що етиловий, пропіловий та бутиловий естери **2–4** також нами одержані зустрічним синтезом – взаємодією вихідної кислоти **1** з етанолом, пропан-1-олом або бутан-1-олом. Зразки сполук, що одержані різними методами, не давали депресії температур плавлення, а дані їх ІЧ- та ^{1}H ЯМР-спектрів ідентичні.

Наступним етапом дослідження був синтез амідів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти взаємодією етилового (сполука **2**) або пропілового (сполука **3**) естерів із бутиламіном, бензиламіном, п-метилбензиламіном або п-фторобензиламіном. Відзначимо, що реакцію проводили без використання розчинника в середовищі самого аміну, реакційну суміш не кип'ятили, а нагрівали до 80 °С (*рис. 2*).

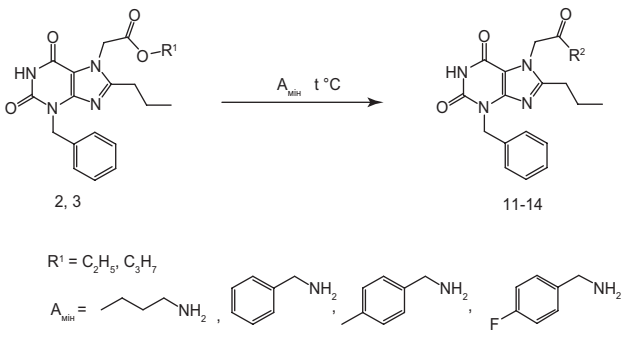
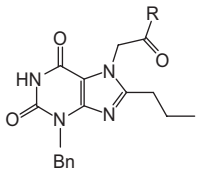


Рис. 2. Схема синтезу амідів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти.

У спектрах ^{1}H ЯМР 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетамідів (**11–14**) (*табл. 2*) амідні протони ацетамідних залишків у положенні 7 утворюють триплети в області 7,92–7,61 м. ч., а протони метиленових груп резонують у вигляді квартету при 3,35 м. ч. (сполука **11**) або дублетів в області 4,51–4,37 м. ч. (сполуки **12–14**). Також у наявності сигнали урацилової частини молекули та амідного залишка відповідної форми, інтенсивності.

Фізико-хімічні властивості всіх синтезованих речовин наведені в *таблиці 3*.

Таблиця 3. Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук **2–14**



Сполука	R	$T_{плавл.}$	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
			C	H	N		C	H	N	
2	OC_2H_5	188–190	60,54	5,73	15,88	$C_{19}H_{22}N_4O_4$	60,66	5,66	15,72	80,5
3	OC_3H_7	182–184	62,09	6,26	15,45	$C_{20}H_{24}N_4O_4$	61,61	5,99	15,13	82,4
4	OC_4H_9	172–174	62,37	6,36	14,53	$C_{21}H_{26}N_4O_4$	62,49	6,29	14,57	79.8
5	OC_6H_{13}	147–149	64,16	7,02	13,36	$C_{23}H_{30}N_4O_4$	64,06	6,84	13,58	76,5
6	OC_7H_{15}	133–135	65,32	7,43	12,67	$C_{24}H_{32}N_4O_4$	64,77	7,09	13,14	79,4
7	OC_8H_{17}	126–128	65,31	7,38	12,62	$C_{25}H_{34}N_4O_4$	65,43	7,32	12,72	77,7
8	OC_9H_{19}	115–117	66,16	7,59	12,42	$C_{26}H_{36}N_4O_4$	66,06	7,54	12,33	69,2
9	$OC_{10}H_{21}$	101–103	66,52	7,83	11,88	$C_{27}H_{38}N_4O_4$	66,64	7,74	11,96	64,3
10	$OCH_2C_6H_5$	169–171	66,57	5,71	12,89	$C_{24}H_{24}N_4O_4$	66,65	5,59	12,96	80,1
11	NHC_4H_9	163–165	63,41	6,79	17,56	$C_{21}H_{27}N_5O_3$	63,46	6,85	17,62	70,3
12	$NHCH_2C_6H_5$	184–186	66,71	5,90	16,18	$C_{24}H_{25}N_5O_3$	66,81	5,84	16,23	72,5
13	$NHCH_2C_6H_4$-CH_3-п	190–192	67,33	6,10	15,71	$C_{25}H_{27}N_5O_3$	67,40	6,11	15,72	68,7
14	$NHCH_2C_6H_4$-F-п	194–196	64,01	5,37	15,58	$C_{24}H_{24}FN_5O_3$	64,13	5,38	15,58	69,3

Висновки

1. Розроблені препаративні методики синтезу алкілових естерів 3-бензил-8-пропілксантиніл-7-ацетатної кислоти взаємодією вихідної кислоти з алкілгалогенідами.

2. Реакцією одержаних естерів із первинними амінами вперше отримали ряд амідів 3-бензил-8-пропілксантиніл-8-ацетатної кислоти.

Будова всіх синтезованих сполук доведена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження (елементного аналізу, ІЧ- та ^{1}Н ЯМР-спектроскопії).

Список літератури

[1] Орлов В.Д. Медицинская химия / В.Д. Орлов, В.В. Лепинсон, В.В. Иванов. – Х. : Фолио, 2005. – 461 с.

[2] Lieberman M. Marks' Essential Medical Biochemistry / M. Lieberman, A. Marks, C. Smith. – 2nd Edition. – Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 540 p.

[3] Joule J.A. Heterocycles in Nature / J.A. Joule, K. Mills // Heterocyclic Chemistry at a Glance. – 2nd ed. – Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. – P. 158–166.

[4] Joule J.A. Heterocycles in Medicine / J.A. Joule, K. Mills // Heterocyclic Chemistry at a Glance. – 2nd ed. – Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. – P. 167–179.

[5] 8-(Sulfostyryl)xanthines: water-soluble A_{2A}-selective adenosine receptor antagonists / C.E. Muller, J. Sandoval-Ramirez, U. Schobert et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 1998. – Vol. 6. – P. 707–719.

[6] Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: In vitro inhibition and molecular modeling investigations / T. Mohamed, W. Osman, G. Tin, P.N. Rao // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2013. – №23. – P. 4336–4341.

[7] Mak G. New bronchodilators / G. Mak, N.A. Hanania // Curr. Op. Pharmacol. – 2012. – №12. – P. 238–245.

[8] Design and synthesis of 8-substituted benzamidophenylxanthine derivatives as MAO-B inhibitors / B. Song, T. Xiao, X. Qi, et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Vol. 22. – Issue 4. – P. 1739–1742.

[9] Synthesis and physicochemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives / E.K. Mikhalchenko, K.V. Aleksandrova, S.V. Levich, D.M. Sinchenko // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2017. – №1. – С. 14–19.

References

[1] Orlov, V. D., Lipson, V. V., & Ivanov, V. V. (2005) *Medicinskaya khimiya* [*Medical chemistry]*. Kharkiv: Folio. [in Russian].

[2] Lieberman, M., Marks, A., & Smith, C. (2007) Marks' Essential Medical Biochemistry. Lippincott Williams & Wilkins.

[3] Joule, J. A., & Mills, K. (2012) Heterocycles in Nature. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. (P. 158–166). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

[4] Joule, J. A., & Mills, K. (2012) Heterocycles in Medicine. *Heterocyclic Chemistry at a Glance.* (P. 167–179). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

[5] Müller, C. E., Sandoval-Ramírez, J., Schobert, U., Geis, U., Frobenius, W., & Klotz, K. N. (1998) 8-(Sulfostyryl) xanthines: water-soluble A_{2A}-selective adenosine receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 707–719. https://doi.org/10.1016/S0968-0896(98)00025-X.

[6] Mohamed, T., Osman, W., Tin, G., & Rao, P. N. (2013) Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: In vitro inhibition and molecular modeling investigations. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 23, 4336–4341. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.05.092.
[7] Mak, G., & Hanania, N. A. (2012) New bronchodilators. *Curr. Op. Pharmacol.,* 12, 238–245.
[8] Song, B., Xiao, T., Qi, X., Li, L. N., Qin, K., Nian, S., et al. (2012) Design and synthesis of 8-substituted benzamido-phenylxanthine derivatives as MAO-B inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 22, 1739–1742. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.12.094.
[9] Mikhalchenko, E. K., Aleksandrova, E. V., Levich, S. V., & Sinchenko, D. M. (2017) Synthesis and physicochemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 14–19. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93430.

Відомості про авторів:
Михальченко Є. К., асистент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Левіч С. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Коржова А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Михальченко Е. К., ассистент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Левич С. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Коржова А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:
Mikhal'chenko E. K., Teaching Assistant, Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Aleksandrova K. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Levich S. V., Ph.D., Senior Lecturer, Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Korzhova A. S., Ph.D., Associate Professor, Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: rshlevas@gmail.com.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 10.04.2017
Після доопрацювання / Revised: 17.04.2017
Прийнято до друку / Accepted: 21.04.2017