

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РЯДУ 7-АРИЛАЛКІЛ-8-ТІОЗАМІЩЕНИХ 1,3-ДИМЕТИЛКСАНТИНУ

© Д. Б. Коробко

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: розроблені препаративні методи синтезу ряду неописаних у літературі 7-арилалкіл-8-тіоалкілтеофілінів як потенційних біологічно активних речовин. Обговорено їх спектральні характеристики.

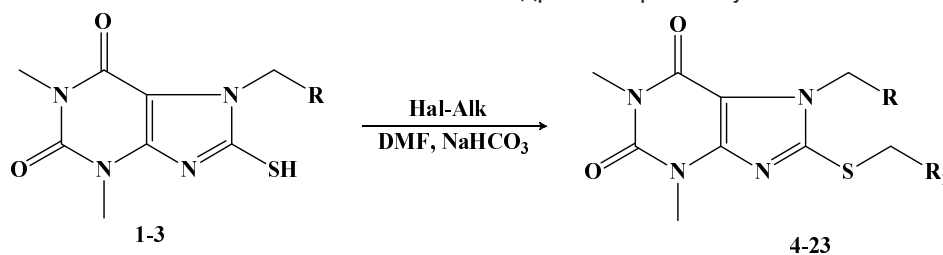
Ключові слова: синтез, 1,3-диметилксантин, алкілування, 7-арилалкіл-8-тіоалкілтеофіліни.

Вступ. Постійне перебування людини в умовах техногенної цивілізації провокує як виникнення стресу, так і надлишкове утворення вільних радикалів, що призводить до розвитку патологічних змін в організмі. Важливу роль в регуляції окисно-відновної рівноваги відіграє тіол-дисульфідна система (ТДС), провідна ланка біохімічних механізмів більшості фізіологічних процесів і вагомий компонент різних імунних підсистем та неспецифічного захисту організму [1, 2]. Складовими тіол-дисульфідної системи є SS- і SH-групи білків, глутатіон, ферменти глутатіон-(пероксидаза, редуктаза, трансфераза) [3]. Враховуючи вирішальне значення тіольних сполук в механізмі ендogenous антиоксидантного захисту, пошуку перспективних у фармакологічному відношенні речовин мають передувати синтетичні дослідження серед 7-заміщених-8-меркаптотеофілінів.

Методи дослідження. Хромато-мас-спектральні дослідження одержаних речовин виконували на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодно-матричним та мас-селективним детекторами Agilent LC/MSD SL. Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Спектри ¹H ЯМР синтезованих сполук були записані на спектрометрі Varian Mercury 400 (400 МГц), розчинник DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан.

Результати й обговорення. З метою виконання запланованих синтетичних досліджень вихідні 8-меркапто-7-(4-метоксифенетил-(**1**), 3-фенілпропіл-(**2**), 3-фенілаліл-(**3**))-1,3-диметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-діони одержані за відповідною методикою [4] взаємодією 8-бромо-7-(4-метоксифенетил-, 3-фенілпропіл-, 3-фенілаліл-) -1,3-диметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-діонів з трикратним надлишком динатрій сульфиду наонагідрату при тривалому нагріванні у середовищі диметилформаміду (ДМФА). Показано, що після закінчення реакцій вміст колб в гарячому вигляді необхідно переносити у посудини з водою, суміші збовтувати, фільтрувати й у охолоджених до кімнатної температури фільтратах за допомогою кислоти сульфатної створювати рН 1-2. Осади цільових сполук **1-3**, що утворюються, слід відфільтрувати та висушувати.

Для S-алкілування 7-арилалкіл-8-меркаптотеофілінів (**1-3**) відповідними галоїдними алкілами можна використати як різні розчинники (спирти, діоксан, ДМФА тощо), так і додаткові необхідні компоненти (натрій металічний, луги, натрію гідрогенкарбонат та інше) [5, 6]. Шляхом експериментальних досліджень встановлено, що оптимальними умовами даної хімічної взаємодії є проведення реакцій в середовищі ДМФА при кип'ятінні протягом 120-150 хвилин за наявності еквімолекулярних кількостей натрій гідрогенкарбонату.



R = CH₂-C₆H₄-OCH₃-4, CH₂-CH₂-C₆H₅, CH=CH-C₆H₅;
 R₁ = CH₃, CH=CH₂, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, n-C₄H₉, i-C₄H₉, n-C₅H₁₁.

За таких умов цільові 7-арилалкіл-8-алкілтіо-теофіліни (**4-23**) вдалось одержати з найвищими виходами.

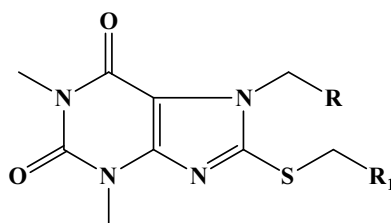
Синтезовані сполуки – білі (**5, 7, 8, 11-14, 16-19, 21, 22**), блідо-жовті (**4, 9**), жовтувата (**15**), світло-коричневі (**6, 10**), коричневі (**20, 23**) кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах, мало або дуже малорозчинні у воді (табл. 1).

Індивідуальність новостворених субстанцій підтверджена хромато-мас-спектрометрично. В хромато-мас-спектрах (APCI) сполук **4-23** зареєстровані позитивні іони [M+1] та [M+3], причому останній характеризує «ізотопний профіль» атому Сульфуру і однозначно підтверджує їх будову.

Для доведення структури синтезованих речовин використано метод ПМР-спектроскопії. Так, піримідиновий фрагмент їх молекул характеризується двома інтенсивними синглетами при 3,45-3,35 м.ч. та 3,31-3,18 м.ч., що зумовлені резонансом N-CH₃ протонів у положеннях 1 і 3 відповідно. Для одержаних сполук характерис-

тичним є сигнал протонів N⁷-CH₂-групи при 4,99-4,17 м.ч., який залежно від протонного оточення резонує як дублет (**6, 10, 13, 16, 19, 22**) або триплет (**4, 5, 7-9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23**). Як свідчать наведені в таблиці 2 дані, наявність S-CH₂-групи в положенні 8 у більшості випадків підтверджує триплет відповідної інтенсивності при 3,26-3,01 м.ч. Однак в ПМР-спектрі сполуки **16** зареєстровані два однопротонних синглети при 3,31 м.ч. та 3,17 м.ч., відповідно, що ідентифікують протони метиленової групи ізобутильного радикалу. Для речовини **7**, яка в 8 положенні містить алільний фрагмент, S-CH₂-група резонує у вигляді мультиплету при 3,79 м.ч. Протони метокси-групи сполук **4, 7, 8, 11, 14, 17, 20, 23** зареєстровані у вигляді синглету при 3,74-3,69 м.ч., що чітко підтверджує особливості їх хімічної структури. Ароматичні та аліфатичні протони речовин **4-23** характеризуються відповідною мультиплетністю, яка залежить від протонного оточення, а їх величини хімічного зсуву цілком корелюють з даними літератури [7].

Таблиця 1. Функціональні похідні 8-меркапто-7-(4-метоксифенетил-, 3-фенілпропіл-, 3-фенілаліл)-1,3-диметил-1Н-пурін-2,6(3Н,7Н)-діонів



4-23

№ з/п	Сполука	R	R ₁	Вихід, %	Т. пл., °C	Емпірична формула
1	4	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₃	91,04	118-119	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
2	5	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	91,82	91-93	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ S
3	6	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₃	87,53	97-99	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S
4	7	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH=CH ₂	85,38	109-110	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
5	8	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH ₃	93,95	86-87	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₃ S
6	9	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₃	93,96	82-84	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
7	10	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₃	89,61	95-96	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S
8	11	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	75,30	78-79	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₃ S
9	12	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	92,71	87-89	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
10	13	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	87,38	109-111	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
11	14	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH(CH ₃) ₂	91,47	101-102	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₃ S
12	15	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	81,93	47-49	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
13	16	CH=CH-C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	76,98	103-105	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
14	17	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	90,62	82-83	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₃ S
15	18	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	93,62	75-77	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ S
16	19	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	84,31	88-90	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
17	20	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	82,93	68-70	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₃ S
18	21	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	89,46	69-71	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ S
19	22	CH=CH-C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	66,91	92-94	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
20	23	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	87,09	71-72	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₃ S

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу 8-арилалкіл-7-арилалкіл-1,3-диметил-1Н-пурін-2,6(3Н,7Н)-діонів (4-23)

Суміш 0,0024 моль відповідного 7-арилалкіл-8-меркаптотеофіліну (1-3), 0,0024 моль відповідного галоїдного алкілу та 0,0024 моль натрій гідрогенкарбонату Р в 8-10 мл диметилформаміду Р кип'яють протягом 2-2,5 годин. Одержані коричневі розчини охолоджують до кімнатної температури й виливають у 150 мл води Р. Осади цільових продуктів реакцій відфільтровують,

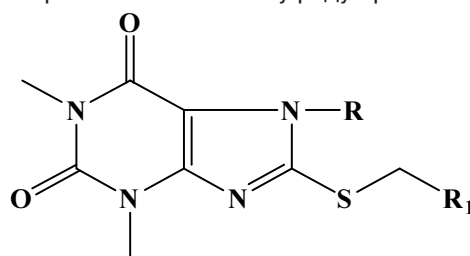
висушують. Для аналізу очищують перекристалізацією із 96 % спирту Р або суміші 96 % спирт Р – вода Р, 1,5(2) : 1.

Фізико-хімічні константи цільових продуктів реакцій наведено в таблицях 1, 2.

Висновки. 1. Поповнено комбінаторні бібліотеки 7,8-дизаміщених 1,3-диметилксантину новоствореними 7-арилалкіл-8-тіоалкілтеофілінами.

2. Встановлено їх фізико-хімічні константи; індивідуальність і будову синтезованих сполук доведено за допомогою методів хромато-мас-спектрометрії та ПМР-спектроскопії.

Таблиця 2. Результати ПМР-спектроскопічного аналізу ряду оригінальних 7,8-дизаміщених теофіліну



4-23

№ з/п	Сполука	Величини хімічного зсуву, м.ч.			
		N ⁷ -R	N ¹ -CH ₃ , N ³ -CH ₃ (3H, c)	-S-CH ₂ -	-S-CH ₂ -R ₁
1	2	3	4	5	6
1	4	4,28т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,91т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,02д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,81д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, -O-CH ₃)	3,39; 3,22	3,11кв (2H)	1,23т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
2	5	4,17т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,02м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,23д (2H, CH-аром.); 7,16м (3H, CH-аром.)	3,38; 3,19	3,23кв (2H)	1,33т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
3	6	4,97д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,35м (1H, -CH ₂ -CH=); 6,42д (1H, CH=CH-); 7,37д (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,40розщ; 3,20розщ	3,25кв (2H)	1,33т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
4	7	4,30т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,90т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,08д (2H, CH-аром.); 6,75д (2H, CH-аром.); 3,73с (3H, -O-CH ₃)	3,45; 3,27	3,79м (2H)	5,85м (1H, -CH=CH ₂); 5,20дд (2H, -CH=CH ₂)
5	8	4,55т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,93т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,1д (2H, CH-аром.); 6,75д (2H, CH-аром.); 3,74с (3H, -O-CH ₃)	3,35; 3,18	3,15т (2H)	1,55м (2H, S-CH ₂ -CH ₂ -); 1,18т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
6	9	4,22т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,06м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,61т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,24д (2H, CH-аром.); 7,16м (3H, CH-аром.)	3,39; 3,18	3,22т (2H)	1,71м (2H, S-CH ₂ -CH ₂ -); 0,98т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
7	10	4,96д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,34м (1H, -CH ₂ -CH=); 6,44д (1H, CH=CH-); 7,37д (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,39; 3,18	3,22т (2H)	1,69кв (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 0,94т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
8	11	4,27т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,92т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,01д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,81д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, -O-CH ₃)	3,39; 3,22	3,10т (2H)	1,54квінт (2H, S-CH ₂ -CH ₂ -); 1,3секст (2H, -CH ₂ -CH ₃); 0,85т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
9	12	4,18т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,03м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,23т (2H, CH-аром.); 7,15м (3H, CH-аром.)	3,37; 3,19	3,24т (2H)	1,66м (2H, S-CH ₂ -CH ₂ -); 1,39м (2H, -CH ₂ -CH ₃); 0,88т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
10	13	4,99д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,34м (1H, -CH ₂ -CH=); 6,43д (1H, CH=CH-); 7,38д (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,42розщ; 3,21розщ	3,26т (2H)	1,65м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,37кв (2H, -CH ₂ -CH ₃); 0,86т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
11	14	4,29т (2H, -N ⁷ -CH ₂ -); 2,93т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,01д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,81д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, -O-CH ₃)	3,38; 3,22	3,01д (2H)	1,81квінт (1H, -CH ₂ -CH); 0,90д (6H, -CH(CH ₃) ₂)

1	2	3	4	5	6
12	15	4,17т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,02м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,23т (2H, CH-аром.); 7,14м (3H, CH-аром.)	3,36; 3,18	3,16д (2H)	1,93м (1H, -CH ₂ -CH); 0,96д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
13	16	4,98д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,34м (1H, -CH ₂ -CH=); 6,44д (1H, CH=CH-); 7,38д (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,40; 3,20	3,31с/ 3,17с (2H)	1,94квінт (1H, -CH ₂ -CH); 0,96д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
14	17	4,28т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,92т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,08д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,77д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,73с (3H, O-CH ₃)	3,41; 3,31	3,15т (2H)	1,67квінт (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,36м (4H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -); 0,92т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
15	18	4,18т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,02м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, CH ₂ -CH ₂ -); 7,23т (2H, CH-аром.); 7,16м (3H, CH-аром.)	3,38; 3,30	3,23т (2H)	1,67квінт (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,31м (4H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -); 0,85т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
16	19	4,99д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,35т (1H, -CH ₂ -CH=); 6,44д (1H, CH=CH-); 7,40д (2H, CH-аром.); 7,29м (3H, CH-аром.)	3,42; 3,21	3,25т (2H)	1,67м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,31т (2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 1,27т (2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 0,81т (3H, -CH ₂ -CH ₃)
17	20	4,27т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,91т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,00д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,81д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, O-CH ₃)	3,38; 3,22	3,10т (2H)	1,58квінт (1H, -CH ₂ -CH); 1,44кв (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 0,85д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
18	21	4,17т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,02квінт (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 2,59т (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 7,23т (2H, CH-аром.); 7,15м (3H, CH-аром.)	3,38; 3,31	3,24т (2H)	1,66м (1H, -CH ₂ -CH); 1,56кв (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 0,89д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
19	22	4,97д (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 6,34т (1H, -CH ₂ -CH=); 6,43д (1H, CH=CH-); 7,38т (2H, CH-аром.); 7,26м (3H, CH-аром.)	3,40; 3,20	3,26т (2H)	1,65м (1H, -CH ₂ -CH); 1,56м (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 0,86д (6H, -CH(CH ₃) ₂)
20	23	4,27т (2H, N ⁷ -CH ₂ -); 2,91т (2H, -CH ₂ -C ₆ H ₄); 7,01д (2H, C ² H, C ⁶ H-аром.); 6,80д (2H, C ³ H, C ⁵ H-аром.); 3,69с (3H, O-CH ₃)	3,38; 3,22	3,08т (2H)	1,55квінт (2H, -CH ₂ -CH ₂ -); 1,30кв (2H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -); 1,23м (4H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 0,83т (3H, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)

Література

- Коржов В. И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) / В. И. Коржов, В. Н. Жадан, М. В. Коржов // Журнал академії медичних наук. – 2007. – Т 13. – № 1. – С. 3–19.
- Соколовский В. В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В. В. Соколовский. – СПб. : МАПО, 1996. – 33 с.
- Ясінський Р. М. Дослідження активності каталази та стану деяких складових тиол-дисульфідної системи при ВІЛ/СНІД асоційованому туберкульозі / Р. М. Ясінський // Запорізький медичний журнал. – 2011. – Т 13. – № 4. – С. 150–152.
- Синтез і фізико-хімічні властивості деяких 7-аралкіл-(алкеніл)-8-бромо-(тіо)-теофілінів. : матеріали XXVIII всеукр. науково-практ. конф. з міжн. участю «Ліки – людині», м. Харків, 2011 / Д. Б. Коробко, О. В. Березовський, М. М. Палагнюк, Є. С. Пилипів. – С. 263-269.
- Шкода О. С. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 7-(β-гідрокси-γ-арилокси)-пропілксантинів : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / О. С. Шкода. – Запоріжжя, 2009. – 20 с.
- Антипенко Л. М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 2-тіо-[1,2,4]тріазоло-[1,5-c]хіназоліну : автореф. дис. канд. фармац. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Л. М. Антипенко. – Запоріжжя, 2010. – 23 с.
- Silverstein Robert M. Spectrometric identification of organic compounds / Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, David J. Kiemle. – John Wiley & Sons Ltd, USA. – 7 ed., 2005. – 267 p.

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЯДА 7-АРИЛАЛКИЛ-8-ТИОЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИМЕТИЛКСАНТИНА

Д. Б. Коробко

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: разработаны препаративные методы синтеза ряда неописанных в литературе 7-арилалкил-8-тиоалкилтеофиллинов как потенциальных биологически активных веществ. Обсуждены их спектральные характеристики.

Ключевые слова: синтез, 1,3-диметилксантин, алкилирование, 7-арилалкил-8-тиоалкилтеофиллины.

SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF SOME 7-ARYLALKYL-8-THIOSUBSTITUTED 1.3-DIMETHYLXANTHINE

D. B. Korobko

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: developed a preparative methods of synthesis of some not described in the literature 7-arylalkyl-8-thioalkylteophyllines as potential biologically active substances. Their spectral descriptions were discussed.

Key words: synthesis, 1.3-dimethylxanthine, alkylation, 7-arylalkyl-8-thioalkylteophyllines.

Отримано 19.03.14