

УДК 547.857.4.057:615.011.4:615.015.4

Д.Г.Іванченко, М.В.Назаренко, М.І.Романенко, О.О.Пахомова

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 1,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОБРОМІНУ — ПОТЕНЦІЙНИХ БІОАКТИВНИХ СПОЛУК

Вивчено реакції 8-бромотеоброміну з електрофільними реагентами, які ведуть до отримання 1-заміщених 8-бромотеоброміну. Встановлено, що в реакціях останніх із O-, N-, S-вміщуючими нуклеофілами утворюються відповідні 1,8-дизаміщені гетерофункціональні похідні теоброміну.

ВСТУП. Загальновідомо, що природні похідні пурину (аденін, гуанін, кофеїн, теofilін, теобромін) є одними з найперспективніших сполук для створення на їх основі нетоксичних лікарських засобів широкого спектру біологічної дії. Значний ряд синтетичних похідних вказаних сполук знайшов застосування в терапії різноманітних захворювань (фопурин, 6-меркаптопурин, азатіаприн, гесотанол, ксантинолу нікотинат, трентал, дипрофілін, етофілін та ін.) [1].

Останнім часом дослідження з синтезу поліфункціональнозаміщених похідних ксантину значно активізувалися [2—6], що пояснюється як їх високою та різнобічною фармакологічною дією, так і необмеженими синтетичними можливостями.

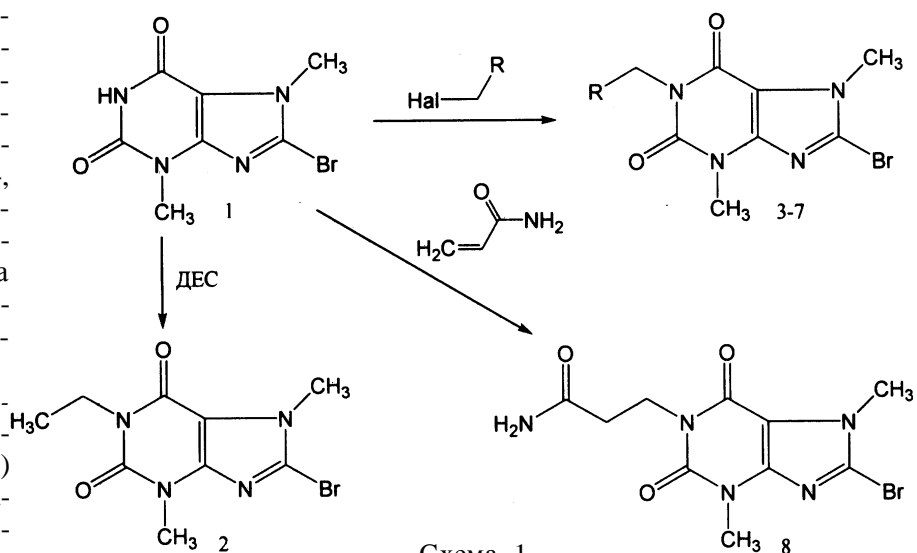
У відповідності до сказаного вище метою нашої роботи є розробка простих у виконанні методів синтезу не описаних раніше 8-O-, N-, S-заміщених 1-алкіл-, оксоалкіл-, амінокарбоніалкіл-, ціано-метилтеобромінів — потенційних біоактивних сполук та вихідних синтонів для подальшої структурної модифікації ксантинової молекули.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Вихідний 8-бромотеобромін (1) отримували за методом [7]. Наявність в його молекулі N¹H-групи дозволяє синтезувати 1-заміщені 8-бромотеоброміну шляхом реакції електрофіль-

ного заміщення аналогічно [8—10], а наявність атома бром у положенні 8 дає можливість вивчити ряд реакцій нуклеофільного заміщення з O-, N-, S-вміщуючими нуклеофілами, що веде до значного розширення хімічної бібліотеки 1,8-дизаміщених теоброміну — потенційних серцево-судинних та бронхолітичних засобів.

Встановлено, що нагрівання 8-бромотеоброміну (1) діетилсульфатом у водно-спиртовому розчині луку веде до утворення 8-бромо-1-етилтеоброміну (2) (схема 1).

Реакція 8-бромотеоброміну (1) з 1-бромобутаном, алілхлоридом, хлорацетоном, хлорацетамідом, хлорацетонітрилом або акриламідом перебігає при кип'ятінні синтонів у середовищі диметилформаміду (ДМФА) у присутності еквімо-



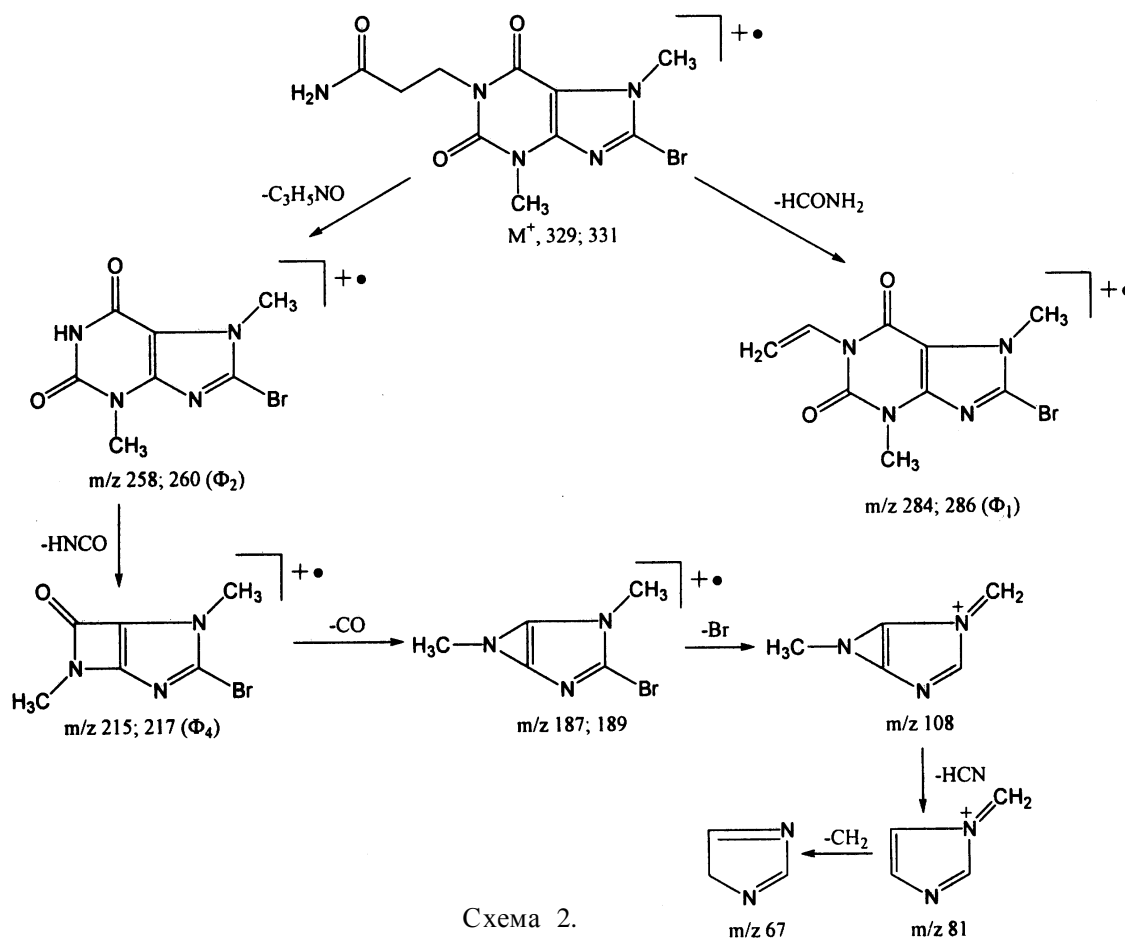
DES — діетилсульфат, R = C₃H_{7-n} (3), CH=CH₂ (4), C(O)CH₃ (5), C(O)NH₂ (6), C≡N (7).

© Д.Г.Іванченко, М.В.Назаренко, М.І.Романенко, О.О.Пахомова, 2013

лярної кількості поташу з утворенням відповідних 1-заміщених 8-бромотеоброміну (3–8) (схема 1). Слід зазначити, що 1-аліл-8-бромотеобромін (4) раніше [11] був отриманий реакцією натрієвої солі 8-бромотеоброміну з алілбромідом в етанолі, але вихід та спектральні характеристики в роботі не наведені. В ПМР-спектрах одержаних похідних теоброміну (табл. 1) наявність замісників у положенні 1 підтверджують чіткі сигнали протонів відповідної форми, інтенсивності та місцеположення. Так, наприклад, у спектрі ПМР 3-(8-бромотеобромін-1-іл)-пропанаміду (8) метиленові протони реєструються у вигляді триплетів при 4.05 (2H, NCH₂) та 2.31 м.ч. (2H, CH₂CO). Два амідні протони фіксуються у слабкому полі у вигляді синглетів при 7.34 та 6.82 м.ч. Протони метильних груп у положеннях 3 та 7 ксантинової молекули в спектрі ПМР утворюють два інтенсивні синглети при 3.82 (N₇CH₃) та 3.39 м.ч. (N₃CH₃). Для остаточного

доказу будови утворених похідних 8-бромотеоброміну був записаний та інтерпретований мас-спектр аміду (8). У спектрі фіксується пік молекулярного іона (M⁺) з m/z 329:331 у співвідношенні 1:1, що свідчить про наявність одного атома брому та непарну кількість атомів нітрогену в його молекулі. Наявність залишку акрил-аміду в його молекулі підтверджують осколочні іони з m/z 284:286 (M⁺-HCONH₂) (Φ₁) та 258:260 (M⁺-CH₂CHCONH₂) (Φ₂), пов'язані з частковим або повним відщепленням замісника в положенні 1 (схема 2). Слід зазначити, що фрагментарний іон Φ₂, який відповідає структурі 8-бромотеоброміну, є найінтенсивнішим у спектрі (99.9 %). Надалі відбувається деградація урацілової частини іона Φ₂ аналогічно [12].

Взаємодією бромоксантинів (2, 3) з надлишком Na₂S·9H₂O в ДМФА отримані 1-етил (9)-, 2'-оксопропіл(10)-8-тіотеоброміни (схема 3) — перспективні синтони для подальшої структурної



Т а б л и ц я 1

ПМР-спектри синтезованих сполук

Сполука	δ-шкала, м.ч.						
	N ₁ CH ₂ (2H)	NCH ₃ (с, 3H)	CCH ₂	CH (1H)	C(O)NH ₂	CCH ₃ (3H)	Інші сигнали
2	3.88 (кв)	3.94; 3.35	—	—	—	1.15 (т)	
3	3.82 (т, 5H)	3.82; 3.39	1.50 (м, 2H); 1.29 (м, 2H)	—	—	0.88 (т)	
4	4.48 (д)	3.85; 3.39	5.18 (д, 2H)	5.84 (м)	—	—	
5	4.72 (с)	3.82; 3.39	—	—	—	2.14 (с)	
6	4.35 (с)	3.62; 3.31	—	—	7.44 (с, 1H); 7.0 (с, 1H)	—	
7	4.89 (с)	3.82; 3.39	—	—	—	—	
8	4.05 (т)	3.82; 3.39	2.31 (т, 2H)	—	7.34 (с, 1H); 6.82 (с, 1H)	—	
9	3.79 (кв)	3.58; 3.30	—	—	—	1.07 (т)	13.54 (пош. с, 1H) – SH
10	4.69 (с)	3.63; 3.38	—	—	—	2.19 (с)	13.71 (пош. с, 1H) – SH
11	3.86 (кв)	3.59; 3.35	1.60 (м, 2H); 1.34 (м, 4H)	—	—	1.12 (т); 0.9 (т)	6.86 (т, 1H) – NH; 3.31 (кв, 2H) – CH ₂ NH
12	3.86 (кв)	3.79; 3.35	1.94 (м, 4H)	—	—	1.13 (т)	3.59 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂
13	4.34 (с)	3.72; 3.31	1.86 (м, 4H)	—	7.44 (с, 1H); 6.98 (с, 1H)	—	3.57 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂
14	4.35 (с)	3.64; 3.35	1.60 (м, 6H)	—	7.40 (с, 1H); 7.02 (с, 1H)	—	3.18 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂
15	4.37 (с)	3.64; 3.35	—	—	7.45 (с, 1H); 7.02 (с, 1H)	—	3.25 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂ ; 2.45 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂ ; 2.15 (с, 3H) – NCH ₃ піперазину
16	3.99 (т)	3.58; 3.30	2.31 (т, 2H)	—	7.30 (м, 6H); 6.80 (с, 1H)	—	7.59 (т, 1H) – C ₈ NH; 7.30 (м, 6H) – Ar + NH; 4.52 (д, 2H) – CH ₂ Ar
17	4.01 (т)	3.62; 3.34	2.32 (т, 2H); 1.60 (м, 6H)	—	7.34 (с, 1H); 6.80 (с, 1H)	—	3.17 (м, 4H) – N(CH ₂) ₂
18	4.01 (т)	3.70; 3.31	2.28 (т, 2H); 1.75 (м, 4H); 1.57 (м, 4H)	—	7.34 (с, 1H); 6.80 (с, 1H)	—	3.50 (т, 4H) – N(CH ₂) ₂
19	4.37 (с)	3.55; 3.29	—	—	7.48 (м, 2H) + C ₈ NH; 6.98 (с, 1H)	—	12.60 (пош. с, 1H) – OH; 4.0 (д, 2H) – CH ₂ COOH
20	4.35 (с)	3.50; 3.35	2.60 (т, 2H)	—	7.46 (с, 1H); 6.98 (с, 1H)	—	12.22 (с, 1H) – OH; 7.10 (т, 1H) – NH; 3.49 (кв, 2H) – CH ₂ NH
21	4.45 (д)	3.58; 3.43	5.08 (м, 2H)	5.85 (м); 5.18 (м)	—	1.42 (д, 6H)	8.17 (пош. с, 1H) – NH
22	4.40 (д, 4H)+NH ₂	3.60; 3.39	5.08 (м, 2H)	5.82 (м)	—	—	8.17 (пош. с, 1H) – NH

модифікації ксантинової молекули. В спектрах ПМР тіоксантинів (9, 10) (табл. 1) наявність меркаптогрупи підтверджують відповідні слабо-

польні поширені синглети при 13.54 та 13.71 м.ч. У подальших дослідженнях хімічних властивостей отриманих похідних 8-бромотеобро-

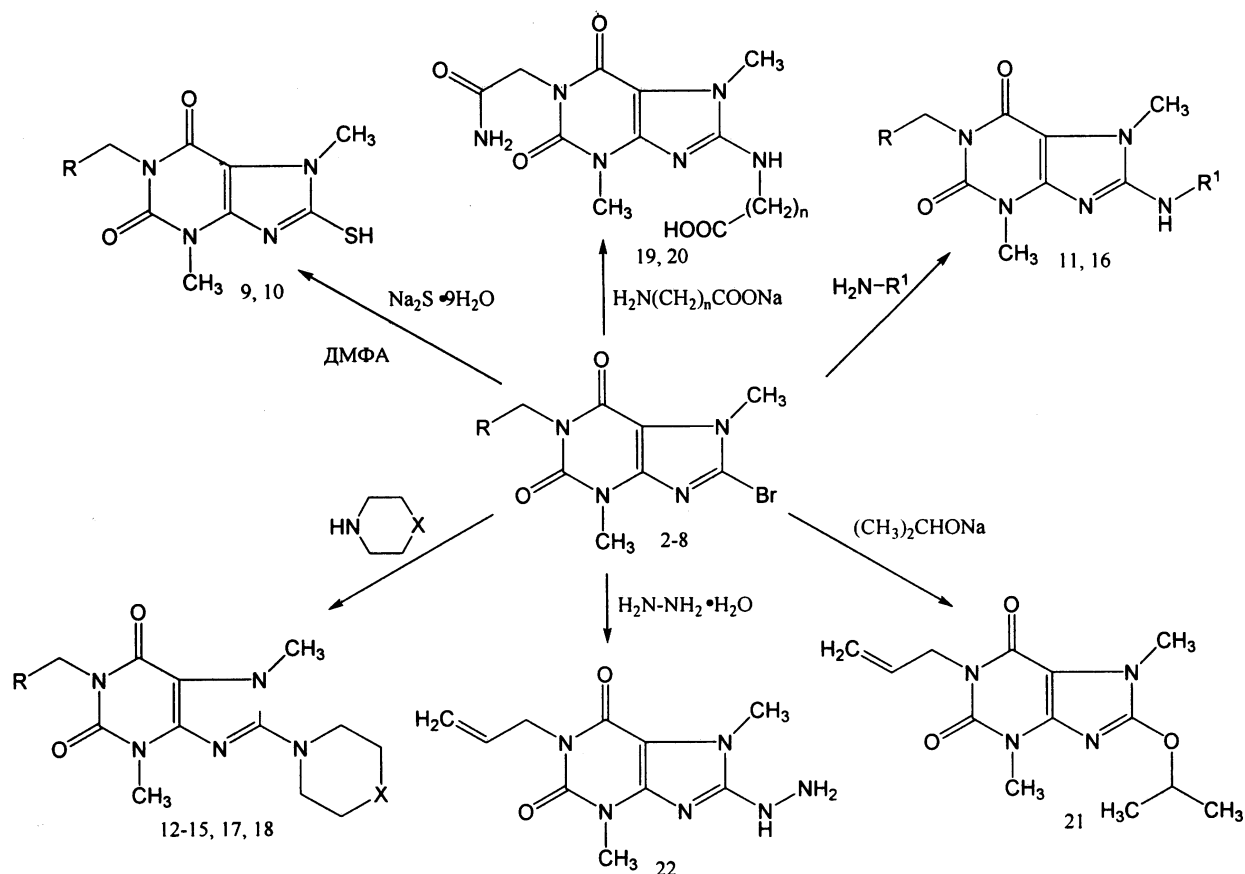


Схема 3.

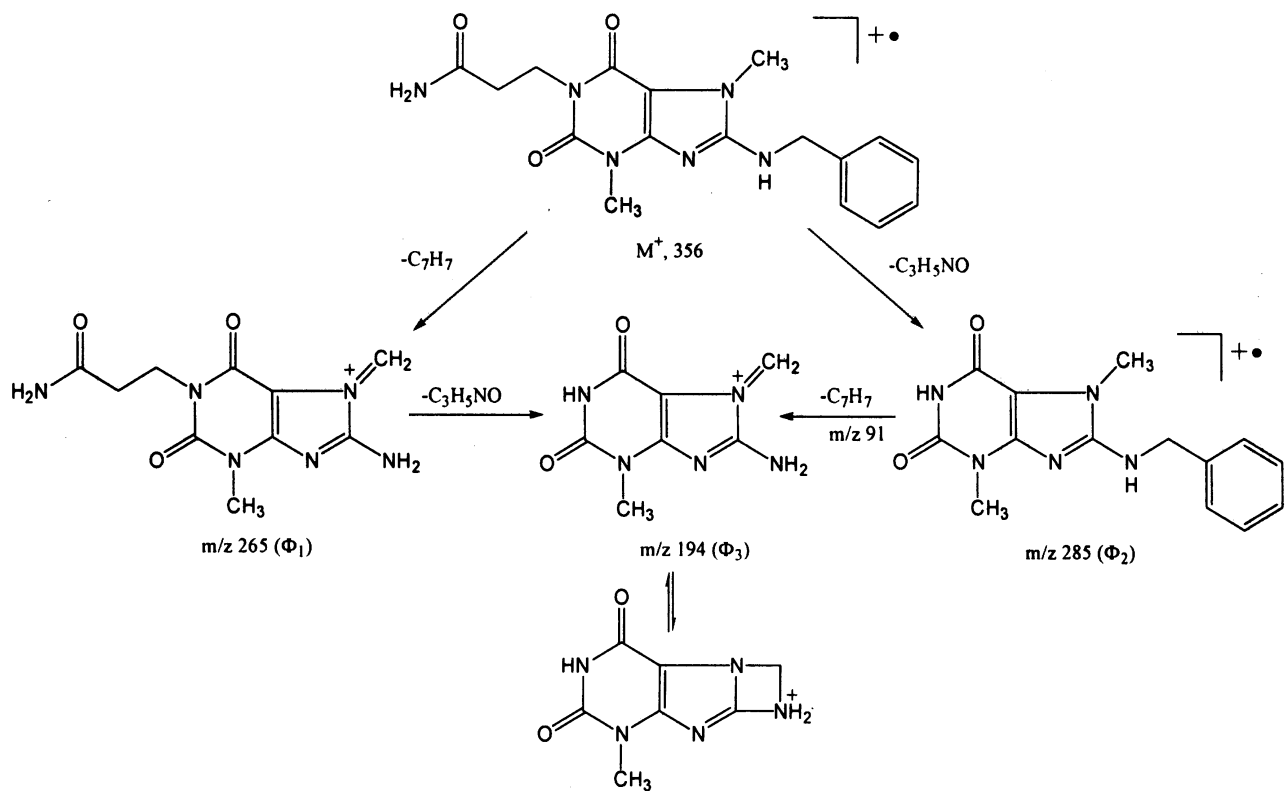
R = CH₃ (9), C(O)CH₃ (10); R = CH₃, R¹ = C₅H₁₁-н (11); R = CH₃, X = (CH₂)₀ (12); R = C(O)NH₂, X = (CH₂)₀ (13); R = C(O)NH₂, X = CH₂ (14); R = C(O)NH₂, X = NCH₃ (15); R = CH₂C(O)NH₂, R¹ = CH₂C₆H₅ (16); R = CH₂C(O)NH₂, X = CH₂ (17); R = CH₂C(O)NH₂, X = (CH₂)₂ (18); n = 1 (19), 2 (20).

міну нами встановлено, що при нагріванні 8-бromo-1-етилтеоброміну (2) або амідів (6, 8) з первинними та вторинними амінами утворюються відповідні 8-амінозаміщені 8-бромотеоброміну (11–18), спектри ПМР яких повністю підтверджують їх структуру (табл. 1). Слід зазначити, що реакція вищевказаних реагентів перебігає при їх короткочасному кип'ятінні у воді або (при використанні нерозчинних у воді амінів) водному діоксані (11), причому діоксан слід додавати до утворення гомогенного середовища. Потрібно також відмітити, що у таких умовах амідна група (сполуки 13–18) у реакцію переамідування не вступає.

У мас-спектрі 3-(8-бензиламінотеобромін-1-іл)-пропанаміду (16) реєструється інтенсивний пік молекулярного іона з m/z 356 [M⁺], який від-

повідає розрахованій молекулярній масі та свідчить про парну кількість атомів нітрогену в молекулі аміноаміду. Деградація [M⁺] під дією електронного удару перебігає наступним чином (схема 4). Як показано на схемі, фрагментація [M⁺] пов'язана з паралельними процесами елімінування акриламідного та бензильного радикалів з утворенням іона Ф₃ (m/z 194), що однозначно доводить їх присутність у молекулі аміноаміду.

Розробка простих лабораторних методик синтезу поліфункціональних похідних ксантину є необхідною умовою для створення необмеженого резерву потенційних біоактивних сполук. З цією метою нами вивчена реакція амідів з амінокислотами. Встановлено, що кип'ятіння амідів (схема 2) з подвійним надлишком гліцину



чи β -аланіну у водному діоксані в присутності еквівалентної кількості NaOH (по відношенню до амінокислоти) реалізується синтезом N-(1-амінокарбонілметилтеобромін-8-іл)-аміноалканових кислот (19, 20), у ПМР-спектрах (табл. 1) яких реєструються всі сигнали протонів амінокислотних залишків у положенні 8. Так, у спектрах кислот (19) та (20) протони карбоксигрупи резонують у слабкому полі у вигляді малоінтенсивних поширених синглетів при 12.6 та 12.22 м.ч. відповідно. Протони NH-груп, зв'язаних з атомом карбону у положенні 8, фіксуються у вигляді триплетів при 7.48 та 7.1 м.ч. Метилєнові протони залишку гліцину (19) утворюють дублет при 4.0 м.ч., а метилєнові протони залишку β -аланіну фіксуються при 3.49 м.ч. (кв, 2H) – NCH₂ та 2.6 м.ч. (т, 2H) – CH₂COO.

Реакціями 1-аліл-8-бромотеоброміну з надлишком *i*-пропілату натрію в пропанолі-2 або гідразину гідрату у водному діоксані синтезовані відповідні 1-аліл-8-і-пропоокси(21)-, гідразино(22)теоброміни (схема 3), ПМР-спектри яких повністю відповідають їх будові.

Температуру плавлення визначали відкри-

тим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконано на приладі ElementarVario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота 400 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆ або ДМСО-*d*₆+CDCl₃, внутрішній стандарт — TMS). Мас-спектри записували на приладі Varian 1200L, іонізація — електронний удар (70 eV) при прямому введенні зразка. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук наведені в табл. 1, 2.

8-бромо-1-етилтеобромін (2). 2.6 г (0.01 моль) 8-бромотеоброміну (1), 2.6 мл (0.02 моль) діетилсульфату, 0.8 г (0.02 моль) NaOH у суміші 30 мл води та 30 мл етанолу кип'ятили 1 год і фільтрували. Розводили водою до 150 мл, охолоджували до 0 °С, через добу осад відфільтрували, промивали водою та кристалізували із водного етанолу.

1-заміщені 8-бромотеоброміни (3–8). Суміш 5.2 г (0.02 моль) 8-бромотеоброміну (1), 0.025 моль бутилброміду, алілброміду, хлорацетону, хлорацетаміду, хлорацетонітрилу або акриламіду, 2.76 г (0.02 моль) безводного поташу та 50 мл

Т а б л и ц я 2

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	$T_{\text{плавл.}} \text{ } ^\circ\text{C}$	Емпірична формула	Вихід, %
2	164–165	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2$	41.8
3	130–131	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$	52.4
4	145–146	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2$	83.6
5	215–217	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_3$	82.8
6	282–284	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{O}_3$	82.3
7	174–175	$\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_5\text{O}_2$	78.1
8	216–217	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_3$	36.5
9	306–307	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	61.6
10	284–285	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	95.9
11	183–184	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$	85.8
12	170–172	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$	54.2
13	311–312	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$	61.8
14	261–262	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$	50.0
15	243–244	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$	47.2
16	257–258	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$	56.2
17	229–230	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$	47.9
18	245–246	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$	74.7
19	299–300	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_5$	55.5
20	271–272	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_5$	43.2
21	88–89	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	36.0
22	233–234	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$	52.0

ДМФА кип'ятили 1 год (при синтезі аміду (8) кип'ятили 4 год), охолоджували, розводили водою. Через 1 добу осад відфільтровували, промивали холодною водою і кристалізували із водного пропанолу-2 (3), водного діоксану (4, 7), води (5, 8), водного ДМФА (6).

Мас-спектр 3-(8-бромотеобромін-1-іл)-пропанаміду (8) (m/z , %): 331 (26.0), 329 (26.1) (M^+), 287 (14.3), 286 (50.8), 285 (24.3), 284 (48.5), 283 (8.9), 273 (5.3), 271 (6.5), 261 (12.1), 260 (90.3), 259 (15.8), 258 (99.9), 256 (5.7), 243 (5.6), 241 (5.0), 217 (14.2), 216 (11.5), 215 (16.6), 214 (8.5), 190 (5.0), 189 (25.6), 188 (5.9), 187 (27.0), 179 (13.7), 111 (11.5), 109 (9.6), 108 (30.7), 83 (10.8), 82 (23.9), 81 (14.2), 72 (5.2), 70 (28.8), 69 (5.7), 68 (7.4), 67 (92.4), 66 (7.8), 56 (14.2), 55 (43.0), 54 (9.8), 53 (5.5), 44 (62.2), 43 (10.6), 42 (38.9), 41 (15.5), 40 (13.8).

1-заміщені 8-тіотеоброміну (9, 10). Суміш 0.1

моль бромотеоброміну (2) чи (5), 48 г (0.2 моль) $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$, 200 мл ДМФА кип'ятили 2 год (перемішували 3 год на киплячій водяній бані при синтезі тіоксантину (10)). Охолоджували, розводили водою до 500 мл і фільтрували, до фільтрату додавали концентровану HCl до рН 2, осад відфільтровували, промивали водою та очищали методом переосадження із водного розчину NaOH .

1-заміщені 8-амінотеоброміну (11–18). Суміш 0.01 моль відповідного бромотеоброміну (2, 6 чи 8), 0.03 моль первинного чи вторинного аміну, 20 мл води та 40 мл діоксану кип'ятили 5 год та фільтрували, фільтрат розводили водою, осад відфільтровували, промивали водою та кристалізували з водного пропанолу-2 (11, 12), водного діоксану (13, 14), води (15).

3-(8-амінотеобромін-1-іл)-пропанамід (16–18). Розчин 3.3 г (0.01 моль) аміду (8), 0.03 моль відповідного аміну у 30 мл води кип'ятили 1.5 год, охолоджували, осад відфільтровували та кристалізували з водного діоксану.

Мас-спектр 3-(8-бензиламініотеобромін-1-іл)-пропанаміду (16) (m/z , %): 356 (96.0) (M^+), 285 (16.3), 265 (17.7), 248 (13.3), 195 (6.1), 194 (40.7), 111 (6.6), 92 (8.0), 91 (99.9), 90 (13.2), 82 (6.1), 70 (7.3), 67 (7.8), 65 (8.4), 44 (9.3).

N-(1-амінокарбонілметилтеобромін-8-іл)-аміноалканових кислот (19, 20). Суміш 3.18 г (0.01 моль) амід (6), 0.03 моль гліцину чи β -аланіну, 1.2 г (0.03 моль) NaOH , 40 мл води та 50 мл діоксану кип'ятили 6 год, охолоджували, додавали 50 мл води і фільтрували, до фільтрату додавали концентровану HCl до рН 2. Через добу осад відфільтровували, промивали водою, очищали методом переосадження із водного розчину питної соди.

1-аліл-8-і-пропокситеобромін (21). Розчиняли 0.46 г (0.02 моль) металічного натрію у 50 мл безводного пропанолу-2 і додавали 3.0 г (0.01 моль) 1-аліл-8-бромотеоброміну (4). Суміш кип'ятили 3 год, у гарячому стані фільтрували. До фільтрату додавали 100 мл води і випаровували у вакуумі до 1/3 об'єму. Осад відфільтровували і кристалізували із водного пропанолу-2.

1-аліл-8-гідразинотеобромін (22). Розчин 3.0 г (0.01 моль) 1-аліл-8-бромотеоброміну, 4 мл гідразину гідрату у 20 мл води та 20 мл діоксану кип'ятили 3 год, в гарячому стані фільтрували і фільтрат розводили водою до 100 мл. Осад від-

фільтрували, промивали водою і кристалізували із водного діоксану.

ВИСНОВКИ. Розроблені прості у виконанні методи синтезу 1-заміщених похідних 8-бромотеоброміну — вихідних сполук для отримання різноманітних 8-заміщених. Встановлено, що реакції 1-заміщених 8-бромотеоброміну з нуклеофільними реагентами перебігають з утворенням відповідних 1,8-дизаміщених теоброміну.

РЕЗЮМЕ. Изучены реакции 8-бромтеобромина с электрофильными реагентами, которые ведут к получению 1-замещенных 8-бромтеобромина. Установлено, что в реакциях последних с O-, N-, S-содержащими нуклеофилами образуются соответствующие 1,8-дизамещенные гетерофункциональные производные теобромина.

SUMMARY. The reactions of 8-bromotheobromine with electrophilic reagents have been studied, which result in obtaining of 1-substituted of 8-bromotheobromine. It has been shown, that under the reactions of the latter with O-, N-, S-containing nucleophiles the corresponding 1,8-disubstituted heterofunctional theobromine derivatives are generated.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. -15-е изд., перераб., испр. и доп. -М.: Изд-во Новая Волна, 2005.
2. *Czamecki R., Librowski T., Pawlowski M.* // Pol. J. Pharmacol. -2001. -**53**, № 2. -P. 131—136.
3. *Kozo Yasui, Atsushi Komiyama* // Int. J. Hematol. -2001. -**73**, № 1. -P. 87—92.
4. *Pat. 2004046148 A1 WO, Int. Cl7 C07D 473/04, A61K 31/522.* -Publ. 03.06.2004.
5. *Pat. 2005/0187227 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04.* -Publ. 25.08.2005.
6. *Pat. 2008/0081816 A1 USA, A 61 K 31/522, C 07 D 473/04.* -Publ. 03.04.2008.
7. *Eckstein M., Gorczyca M., Zlyc A.* // Acta Pharm. Jugoslav. -1972. -**22**, № 4. -P. 133—136.
8. *Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Жмурін Р.В. та ін.* // Запоріж. мед. журн. -2005. -**33**, № 6. -2005. -С. 144—147.
9. *Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Самура Б.Б. та ін.* // Там же. -2006. -**36**, № 3. -С. 142—146.
10. *Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Глуценко М.В. та ін.* // Там же. -2008. -**46**, № 1. -С. 114—117.
11. *Eckstein M., Gorczyca M.* // Dissertationes pharmaceuticae. -1962. -**XIV**, № 4. -P. 393—399.
12. *Приймєнко А.О., Кандыбей К.И., Гнатов Н.И и др.* // Запоріж. мед. журн. -2010. -**12**, № 4. -С. 90—98.