

М.С. Казунин, А.О. Прийменко, Д.А. Васильев, Б.А. Прийменко

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-(3-МЕТИЛКСАНТИНИЛ-8)ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫХ ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: похідні 3-метилксантину, естери, гідразид, спектроскопія.

Ключевые слова: производные 3-метилксантина, эфиры, гидразид, спектроскопия.

Key words: derivatives of 3-methylxanthine, ethers, hydrazide, spectroscopy.

Розроблено препаративну методику отримання 3-(3-метилксантинил-8)пропанової кислоти та на її основі синтезовані функціональні похідні, структуру яких підтверджено даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Разработана препаративная методика получения 3-(3-метилксантинил-8)пропановой кислоты и на ее основе синтезированы функциональные производные, структура которых подтверждена данными ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

The preparative method of obtaining of 3-(3-methylxanthinyl-8)propanoic acid was developed and on its basis functional derivatives were synthesized. The structure of the latter was established by IR-, NMR-spectroscopy and mass spectrometry.

Исследования, посвященные целенаправленному синтезу биологически активных веществ на основе природных ксантинов (теофиллин, теобромин, кофеин) привели к созданию высокоэффективных сердечно-сосудистых, бронхолитических и противоопухолевых лекарственных средств, которые широко используются в медицинской практике [1]. Ранее [3-7] сообщалось о синтезе производных ксантина, которые обладают нейротропной, антиаритмической, гиполипидемической, противовоспалительной, диуретической, анальгетической, актопротекторной активностью.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что синтез в ряду ксантина и его замещенных представляет определенный интерес в плане изыскания веществ, обладающих биологической активностью, которые могут найти применение в практической медицине.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ является разработка доступной методики синтеза 3-(3-метилксантинил-8)пропановой кислоты (3) и её производных, представляющих собой потенциально биологически активные вещества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИК-спектры полученных соединений сняты на приборе Bruker-ALPHA. ПМР-спектры записаны на приборе SF:500.1335 MHz, растворитель – ДМСО, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на приборе MAT-311A фирмы Varian с непосредственным вводом образца в ионный источник. Условия съемки: ускоряющее напряжение – 3 кВ, ток эмиссии катода 300 мкА, ионизирующее напряжение – 70 эВ. Температуру плавления определяли капиллярным способом на приборе ПТП (М). Данные элементного анализа на содержание азота соответствуют расчетным ($\pm 0,3\%$).

4,5-Диамино-2,6-диоксо-3-метил-пиримидин (2)

К интенсивно перемешиваемой суспензии 85 г (0,5 моль) 6-амино-1-метил-5-нитрозо-2,4(1H,3H) пиримидиндиона в 500 мл воды присыпают дитионит натрия до перехода малиновой окраски в светло-желтую. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при 70–75°C. Выход

80%; Т. пл. >360°C. Эмпирическая формула: $C_5H_8N_4O_2$. Вычислено, %: Найдено, %: С 38,46; 35,88. МС (ЕУ), m/z (I, %) = 156, 139, 128, 113, 99, 85.

3-(3-Метилксантинил-8)пропановая кислота (3, табл. 1)

Сплавляют 15,6 г (0,1 моль) соединения (2) и 11,8 г (1 моль) янтарной кислоты на силиконовой бане при температуре 150°C на протяжении 1 часа. Охлаждают и к 10 г плава прибавляют 60 мл 2н NaOH и кипятят в течении 4 часов. Реакционную смесь фильтруют в горячем виде, охлаждают, подкисляют уксусной кислотой до pH=5, выпавший кристаллический осадок отфильтровывают и промывают водой. На анализ очищают кристаллизацией из воды. Выход 77%; Т. пл. >300°C. Эмпирическая формула: $C_4H_{10}N_4O_4$. Вычислено, %: Найдено, %: С 45,37; 45,38; МС (ЕУ), m/z (I, %) = 210, 195, 167, 153, 139, 95, 68.

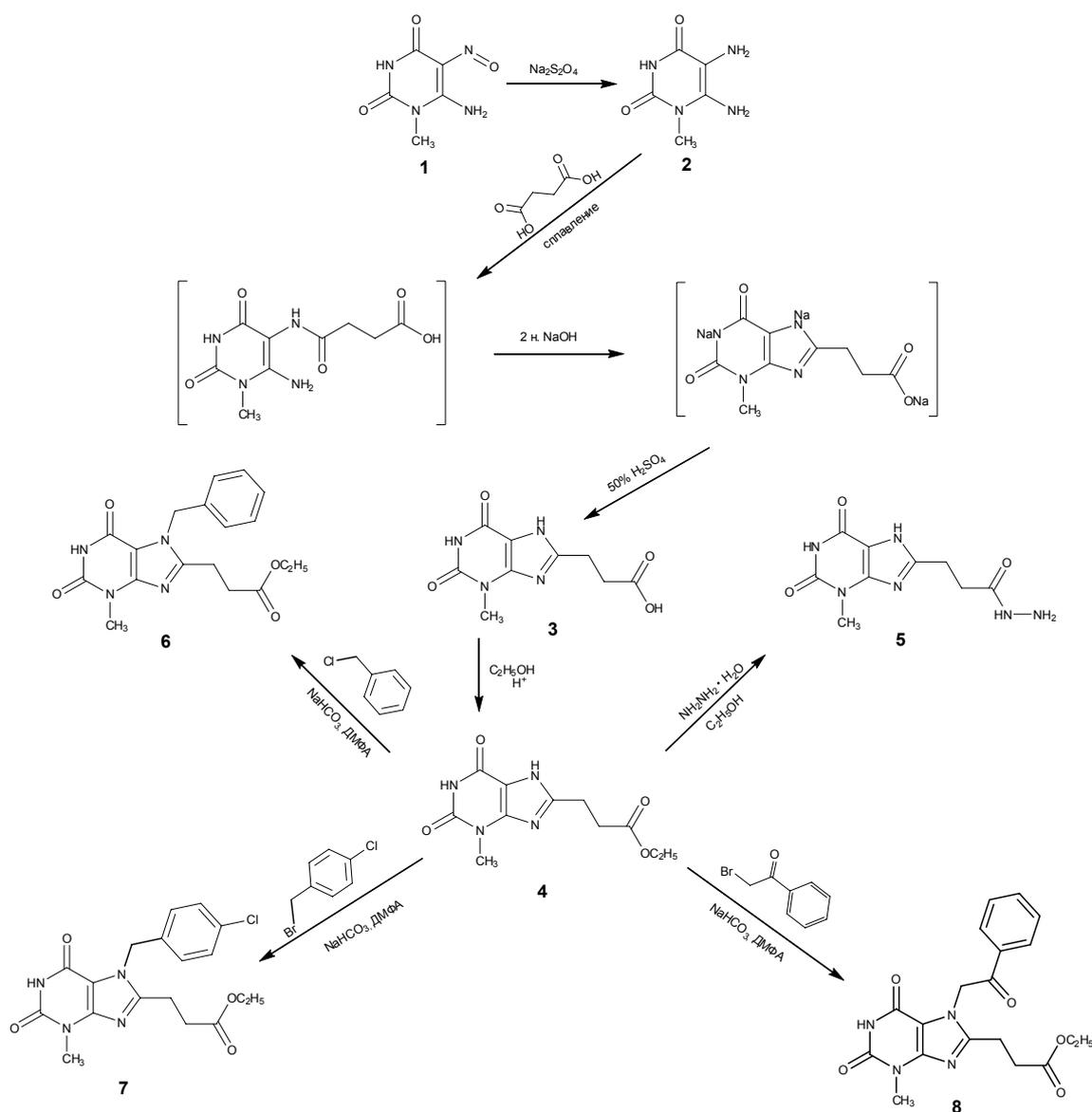
Этиловый эфир 3-(3-Метилксантинил-8)пропановой кислоты (4, табл. 1)

К раствору 6 г (0,025 моль) соединения (3) в 100 мл этилового спирта при перемешивании прибавляют 6 мл концентрированной серной кислоты и нагревают на водяной бане 14 часов. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 60 мл воды и нейтрализуют водным раствором аммиака до pH=6,0-6,5. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. На анализ очищают перекристаллизацией из водного этанола. Выход 78%; Т. пл. >288-290°C. Эмпирическая формула: $C_{11}H_{14}N_4O_4$. Вычислено, %: Найдено, %: С 49,62; 49,64.

Гидразид 3-(3-Метилксантинил-8)пропановой кислоты (5, табл. 1)

К раствору 2,6 г (0,01 моль) эфира (4) в 50 мл этанола приливают 5 мл гидразингидрата и кипятят 3 часа. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из водного этанола. Выход 84%; Т. пл. >350°C. Эмпирическая формула: $C_9H_{12}N_6O_3$. Вычислено, %: Найдено, %: С 42,84; 42,86.

Эфиры 7-R-(3-метилксантинил-8)пропановой кислоты (6-8, табл. 1)



К раствору 2,6 г (0,01 моль) эфира (4) в 20 мл ДМФА прибавляют 0,84 г (0,01 моль) NaHCO_3 и 1,26 г (0,011 моль) бензилхлорида (для соединения 6), 2,05 г (0,011 моль) п-хлорбензилбромида (для соединения 7), 1,99 г (0,011 моль) фенацилбромида (для соединения 8) и кипятят на протяжении 3 часов. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 200 мл воды, выпавшие осадки 6-8 отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из водного этанола.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Исходным синтоном для получения кислоты (3) нами использован 4,5-диамино-2,6-диоксо-3-метилпиримидин (2), который синтезирован из 4-амино-5-нитрозо-2,6-диоксо-3-метилпиримидина (1) путем восстановления последнего тионитом натрия (схема 1).

Разработан препаративный способ синтеза 3-(3-метилксантинил-8)пропановой кислоты (3), который

состоит из двух стадий (схема 1). Первая стадия заключается в термической конденсации 4,5-диамино-2,6-диоксо-3-метилпиримидина (2) с янтарной кислотой. На второй стадии происходит щелочная циклизация промежуточного продукта, которая приводит к получению соединения (3). Полученная кислота (3) является удобным исходным соединением для дальнейшей модификации молекулы (схема 1).

Строение синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1, 2).

В ИК-спектре соединения 2 наблюдается полоса поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3105 см^{-1} , а также полосы поглощения, характерные для амидных карбониллов при $1710\text{-}1695 \text{ см}^{-1}$ и $\text{C}=\text{C}$ при 1680 см^{-1} , $\text{C}-\text{N}$ при $1250\text{-}1100 \text{ см}^{-1}$ (табл. 2).

В масс-спектре соединения 2 фиксируется пик молекуляр-



Физико-химические свойства синтезированных соединений

№	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т.пл. °С	Выход, %
		С	Н	Н	Cl		
3	$C_9H_{10}N_4O_4$	<u>45.37</u> 45.38	<u>4.24</u> 4.23	<u>23.53</u> 23.52	-	327-330	84
4	$C_{11}H_{14}N_4O_4$	<u>49.62</u> 49.62	<u>5.29</u> 5.30	<u>21.02</u> 21.04	-	288-290	78
5	$C_9H_{12}N_6O_3$	<u>42.84</u> 42.86	<u>4.82</u> 4.80	<u>33.31</u> 33.32	-	356-357	84
6	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	<u>60.68</u> 60.66	<u>5.67</u> 5.66	<u>15.70</u> 15.72	-	195-197	80
7	$C_{18}H_{19}ClN_4O_4$	<u>55.33</u> 55.32	<u>4.89</u> 4.90	<u>14.32</u> 14.34	<u>9.05</u> 9.07	189-191	80
8	$C_{19}H_{20}N_4O_5$	<u>59.38</u> 59.37	<u>5.23</u> 5.24	<u>14.56</u> 14.58	-	227-229	81

Таблица 2

Данные ИК-и ПМР-спектров синтезированных соединений

№ соед.	ИК-спектры, см ⁻¹				ПМР-спектры, (δ, м.д.)
	ν C=O	ν N-H кольцо	ν C=C; C=N кольцо	Прочие полосы	
3	1710-1680	3190-3160	1600-1510	νCH _(алиф) 2960, 2820 νOH _(ассоц) 3480-3300	2,69 (т, 2H, C ₈ CH ₂); 2,9 (т, 2H, COCH ₂), 3,38 (с, 3H, N ₃ CH ₃); 10,81 (с, 1H, N ₁ H); 13,11 (с, 1H, N ₇ H)
4	1720-1680	3300-3185	1600-1520	νCH _(алиф) 2960, 2830, 2810; δCH _(алиф) 1455, 1415, 1370	1,23 (т, 3H, C-CH ₃); 2,78 (т, 2H, C ₈ CH ₂); 2,98 (т, 2H, COCH ₂), 3,38 (с, 3H, N ₃ CH ₃); 4,07 (кв, 2H, OCH ₂); 10,84 (с, 1H, N ₁ H); 13,11 (с, 1H, N ₇ H)
5	1720-1680	3400-3300	1600-1510	νCH _(алиф) 2980, 2820; δCH _(алиф) 1460, 1420, 1380	2,52 (т, 2H, COCH ₂); 2,97 (т, 2H, C ₈ CH ₂), 3,39 (с, 3H, CH ₃); 5,86 (пош.с, 2H, NH ₂); 9,05 (пош.с, 1H, NH-NH ₂)
6	1730-1680	3240	1620-1510	νCH _(алиф) 2960, 2830; δCH _(алиф) 1455, 1365; δCH _(аром) 3030; δCH 750, 690	1,21 (т, 3H, C-CH ₃); 2,80 (т, 2H, C ₈ CH ₂); 2,95 (т, 2H, COCH ₂), 3,38 (с, 3H, N ₃ CH ₃); 4,12 (кв, 2H, OCH ₂); 5,56 (с, 2H, N ₇ CH ₂); 7,31-7,19 (м, 5H, CH _{аром}), 10,87 (с, 1H, N ₁ H)
7	1710-1690	3200	1600-1610	νCH _(алиф) 2940, 2880; δCH _(алиф) 1460, 1415, 1370; δCH _(аром) 3030; δCH 830	1,20 (т, 3H, C-CH ₃); 2,75 (т, 2H, C ₈ CH ₂); 2,90 (т, 2H, COCH ₂), 3,38 (с, 3H, N ₃ CH ₃); 4,10 (кв, 2H, OCH ₂); 5,61 (с, 2H, N ₇ CH ₂); 7,44-7,25 (кв, 4H, CH _{аром}), 10,93 (с, 1H, N ₁ H)
8	1720-1680	3250	1620-1520	νCH _(алиф) 2980, 2830; δCH _(аром) 3030; δCH 750, 690	1,21 (т, 3H, C-CH ₃); 2,79 (т, 2H, C ₈ CH ₂); 2,97 (т, 2H, COCH ₂), 3,38 (с, 3H, N ₃ CH ₃); 4,10 (кв, 2H, OCH ₂); 5,93 (с, 2H, N ₇ CH ₂); 8,08-7,53 (м, 5H, CH _{аром}), 10,95 (с, 1H, N ₁ H)

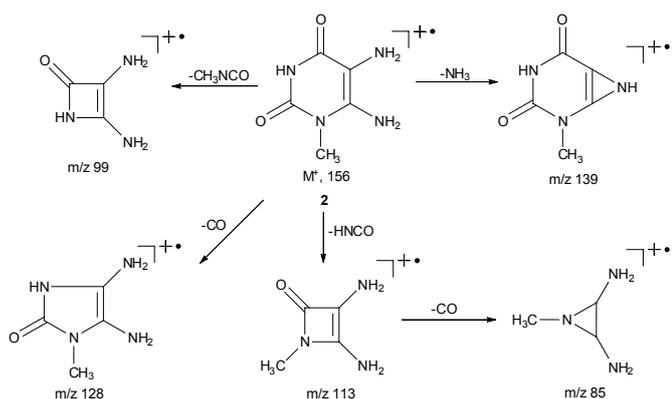


Рис. 1. Схема фрагментации соединения 2.

ного иона M^+ – m/z 156, который соответствует молекулярной массе для брутто-состава $C_5H_8N_4O_2$ (рис. 2). Наличие «орто»-заместителей в положениях 4 и 5 урацилового фрагмента подтверждается отрывом NH_3 от M^+ и образованием иона с m/z 139. Появление осколочных ионов с m/z 43 – $[HNCO]^+$ и m/z 57 – $[CH_3NCO]^+$ связано с ретродиеновым распадом, что

характерно для диоксопиримидинов. Таким образом, анализ масс-спектра соединения 2 убедительно подтверждает его строение, а характер фрагментации M^+ (рис. 1).

В ИК-спектре соединения 3 наблюдаются полосы валентных колебаний амидных и кислотного карбонил в пределах $1740-1670\text{ см}^{-1}$, поглощение ассоциированных NH -групп находится в пределах $3190-3160\text{ см}^{-1}$ в виде уширенной полосы средней интенсивности (табл. 2). Поглощение кислотного гидроксила проявляется в виде полосы средней интенсивности при $3480-3300\text{ см}^{-1}$, что подтверждает образование кислотой интермолекулярного ассоциата. Характеристические полосы поглощения групп $C=N$ и $C=C$ проявляются при $1670-1640\text{ см}^{-1}$ и $1640-1600\text{ см}^{-1}$ соответственно.

В ПМР-спектре вещества 3 наблюдается уширенный синглет в одну протонную единицу при 10,81 м.д., что соответствует резонансному поглощению амидного протона урациловой части молекулы. Протоны метильной группы в положении 3 дают интенсивный синглет при 3,38 м.д. (3H), 2,69 м.д. (т., 2H) – $C_8-CH_2CH_2CO$, 2,9 м.д. (т., 2H) – CH_2CH_2CO , 13,11 (с., 1H) – N_7H . ПМР-спектры соединений (6-8) дополнительно характе-

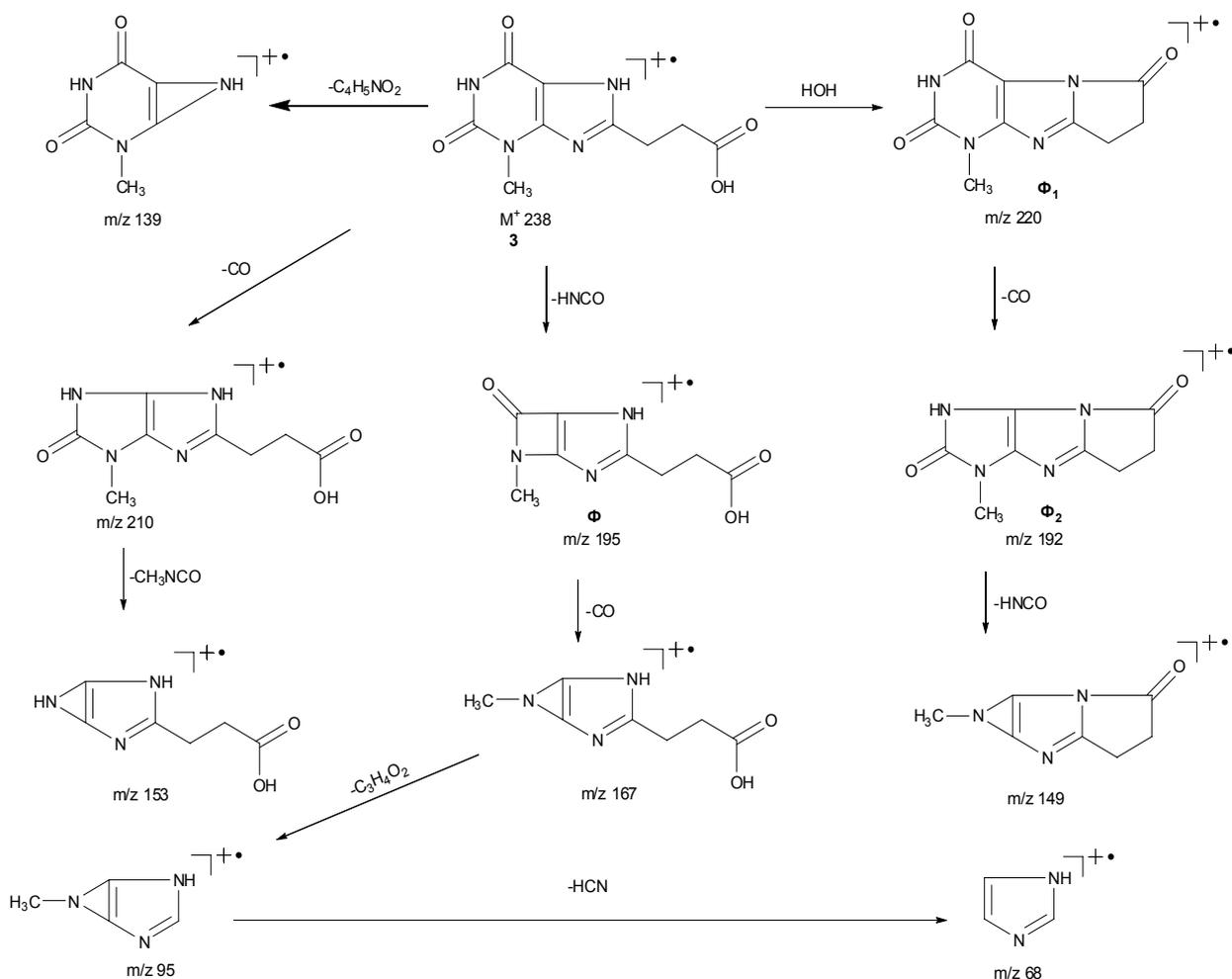


Рис. 2. Схема фрагментации соединения 3.



ризируются наличием сигналов характерных для ароматической системы бензольного кольца. На спектрах регистрируются все сигналы протонов в соответствующем поле и соответствующей интенсивности, представленные в *таблице 2*.

В масс-спектре соединения **3** зафиксирован пик молекулярного иона M^+ с m/z 238, что соответствует брутто-составу $C_9H_{10}N_4O_4$. Наличие заместителя в положении 8 ксантинового ядра подтверждается ионами m/z 220 – $[M-HOH]^+$, m/z 192 – $[M-HOH; -CO]^+$, m/z 139 – $[M-C_4H_5NO_2]^+$ (*рис. 2*).

Наличие урацилового фрагмента характеризуется регистрацией ионов с m/z 220 – $[M-CO]^+$, m/z 195 – $[M-HNCO]^+$, m/z 167 – $[Ф-CO]^+$, m/z 95 – $[Ф-CO; -C_3H_4O_2]^+$, m/z 192 – $[Ф_1-CO]^+$, m/z 149 – $[Ф_2-HNCO]^+$, m/z 68. Фрагментация под действием электронного удара представлена схемой (*рис. 2*).

ВЫВОДЫ

Разработана препаративная методика синтеза 3-(3-метилксантинил-8)пропановой кислоты.

На основе вышеназванной кислоты получены неописанные функциональные производные, которые являются удобными объектами для фармакологических исследований.

Строение синтезированных соединений установлено с помощью современных физико-химических методов исследо-

вания (ИК-, ПМР-спектроскопия и масс-спектрометрия).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. / *Машковский М.Д.* //– 15-е изд. – М.: «Издательство новая волна», 2005. – 1200 с.
2. *Самура И.Б.* Антиаритмические свойства ди- и трициклических замещенных ксантина / *И.Б. Самура, Б.А. Прийменко* // Запорож. мед. журн. – 2002. – №4. – С. 69-72.
3. *Самура И.Б.* Нейротропная активность замещенных 7-ацилалкил-8-галоген-3-метилксантина / *И.Б. Самура, Б.А. Прийменко, В.В. Дунаев* // Запорож. мед. журн. – 2002. – №6. – С. 81-83.
4. Синтез и гипополидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / *Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, В.С. Якушев и др.* // Запорож. мед. журн. – 2004. – №3. – С. 127-129.
5. Синтез и изучение противовоспалительной активности производных триазино[3,4-*f*]ксантина / *Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, Б.А. Самура и др.* // Запорож. мед. журн. – 2004. – №5. – С. 141-143.
6. Синтез та антиоксидантна дія ліденгідразинопхідних 3-метил-7-п-фторбензилксантину / *Л.А. Евсєєва, М. І. Романенко, Д. Г. Іванченко та ін.* // Запорож. мед. журн. – 2007. – №4(43). – С. 154-157.
7. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-ариліденгідразино-1-п-хлорбензилтеобромінів / *Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, М.В. Глуценко та ін.* // Запорож. мед. журн. – 2008. – №1(46). – С. 114-117.

Сведения об авторах:

Казунин М.С., ассист. каф. органической и биоорганической химии ЗГМУ.

Прийменко А.О., провизор-организатор КП «Фармация».

Васильев Д.А., магистрант каф. органической и биоорганической химии ЗГМУ.

Прийменко Б.А., д. фарм.н., профессор, зав. каф. органической и биоорганической химии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Прийменко Борис Александрович. 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, кафедра органической и биоорганической химии ЗГМУ, тел. (0612)34-85-83, тел. 066-38-141-87. E-mail: aethoxy@mail.ru