

К.В. Александрова, Д.М. Юрченко, М.І. Романенко, О.О. Мартинюк

Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: синтез, ксантиніл-7-оцтова кислота, естери, амід, ПМР-спектроскопія.

Ключевые слова: синтез, ксантинил-7-уксусная кислота, эфиры, амиды, ПМР-спектроскопия.

Key words: synthesis, xanthinyl-7-acetic acid, esters, amides, NMR-spectroscopy.

Проведено синтез ряду похідних ксантиніл-7-оцтової кислоти, вивчено їх фізико-хімічні властивості. Структура доведена за допомогою ПМР-спектроскопії.

Выполнен синтез ряда производных ксантинил-7-уксусной кислоты, изучены их физико-химические свойства. Структура подтверждена методом ПМР-спектроскопии.

There was synthesized a line of xanthinyl-7-acetic acid derivatives, their physical and chemical properties have been studied. The structure of achieved compounds has been confirmed by NMR- spectroscopy method.

Похідні ксантину, що містять в положенні 7 залишки алканових кислот та їх похідних (солі, естери), виявляють гіпотензивну, діуретичну, антихолінергічну, жовчогінну, антигістамінну дію [1–5]. Гідразиди теофілініл-7-алканових кислот є інгібіторами MAO [6], а аміді виявляють нейротропну, анагетичну, протимікробну дію [7]. Деякі похідні теофілініл-7-оцтової кислоти виявляють антиконвульсивну дію [8]. Отже, пошук біоактивних сполук серед похідних ксантиніл-7-алканових кислот є актуальним та перспективним напрямом сучасної фармації.

Мета роботи

Розробка нових методів синтезу естерів та амідів

ксантиніл-7-алканових кислот, вивчення їх фізико-хімічних властивостей методом ПМР-спектроскопії.

Раніше [9,10] на основі калійних солей 3-метилксантину та його 8-бромопохідного були синтезовані етиловий та н-бутиловий естери ксантиніл-7-оцтових кислот. Нами встановлено, що їх синтез, а також синтез не описаних раніше естерів, можна здійснити без попереднього отримання солей цих сполук. Так, при короткотривалому нагріванні 3-метилксантину (I), теофіліну (II) та їх 8-бромозаміщених (III, IV) [10,11] з естерами хлороцтової кислоти в ДМФА в присутності NaHCO_3 були синтезовані відповідні алкілові естери ксантиніл-7-оцтових кислот (V – XVIII) (рис. 1).

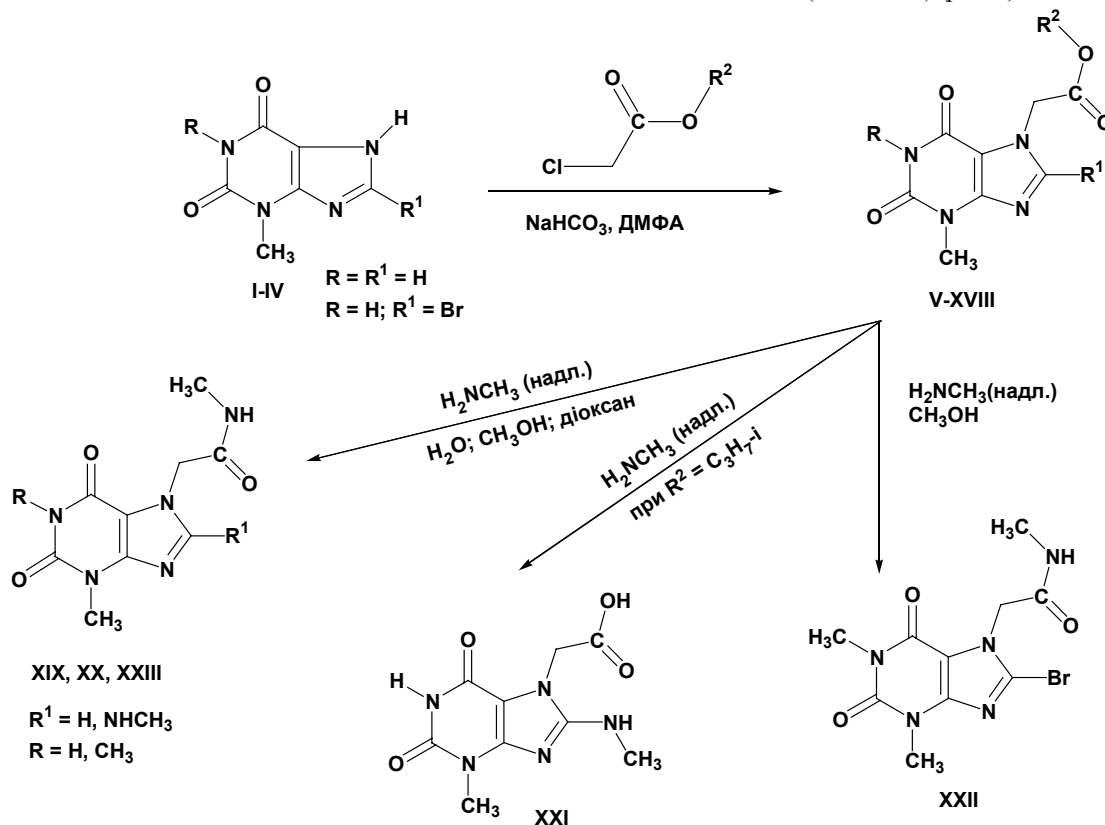
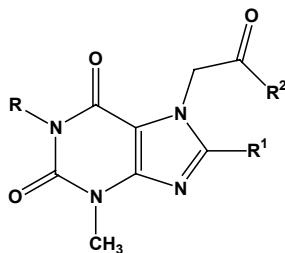


Рис. 1. Схема синтезу алілових естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти.

ПМР-спектри похідних ксантиніл-7-оцтової кислоти



Сполука	R	R ₁	R ₂	δ, м.ч.							
				N ₁ H (с, 1H)	C ₈ H (с, 1H)	N ₇ CH ₂ (с, 2H)	OCH; OCH ₂ (CH ₃)	NCH ₃ (с, 3H)	C-CH ₂ -C	C-CH ₃ (т, 3H)	Інші сигнали
V	H	H	OCH ₃	-	8,00	5,14	3,68(с, 3H)	3,32	-	-	
VI	CH ₃	H	OCH ₃	-	8,04	5,18	3,69(с, 3H)	3,42; 3,18	-	-	
VII	H	H	OC ₃ H ₇ -н	11,19	8,00	5,12	4,08(т, 2H)	3,36	1,58(м, 2H)	0,88	
VIII	H	H	OC ₃ H ₇ -і	11,15	8,00	5,10	4,98(м, 1H)	3,32	-	1,20(д, 6H)	
IX	CH ₃	H	OC ₃ H ₇ -н	-	8,06	5,16	4,08(т, 2H)	3,42; 3,18	1,58(м, 2H)	0,88	
X	CH ₃	H	OC ₃ H ₇ -і	-	8,04	5,07	4,96(м, 1H)	3,41; 3,18	-	1,18(д, 6H)	
XI	H	Br	OCH ₃	11,35	-	5,14	3,75(с, 3H)	3,35	-	-	
XII	H	Br	OC ₃ H ₇ -н	11,29	-	5,15	4,10(т, 2H)	3,29	1,58(м, 2H)	0,87	
XIII	H	Br	OC ₃ H ₇ -і	11,35	-	5,09	4,98(м, 1H)	3,31	-	1,18(д, 6H)	
XIV	CH ₃	Br	OCH ₃	-	-	5,18	3,75(с, 3H)	3,43; 3,21	-	-	
XV	CH ₃	Br	OC ₃ H ₇ -н	-	-	5,18	4,10(т, 2H)	3,41; 3,18	1,59(м, 2H)	0,89	
XVI	CH ₃	Br	OC ₃ H ₇ -і	-	-	5,14	4,96(м, 1H)	3,41; 3,18	-	1,21(д, 6H)	
XVII	H	Br	OC ₄ H ₉ -н	11,21	-	4,94	4,14(т, 2H)	3,32	1,63(м, 2H); 1,32(м, 2H)	0,88	
XVIII	H	Br	OC ₅ H ₁₁ -н	11,30	-	5,15	4,15(т, 2H)	3,32	1,58(м, 2H); 1,24(м, 4H)	0,86	
XIX	H	H	NHCH ₃	10,01	7,95	4,91	-	3,37	-	-	8,0 (кв, 1H); 2,61 (д, 2H)
XX	H	NHCH ₃	NHCH ₃	10,6	-	4,60	-	3,34	-	-	7,92 (кв, 1H); 6,97 (кв, 1H); 2,85 (д, 3H); 2,59 (д, 3H)
XXI	H	NHCH ₃	OH	10,6	-	4,70	-	3,30	-	-	13,1 (пош.с, 1H); 7,1 (кв, 1H); 2,85 (д, 3H)
XXII	CH ₃	Br	NHCH ₃	-	-	4,92	-	3,43; 3,22	-	-	8,2 (кв, 1H); 2,64 (д, 3H)
XXIII	CH ₃	NHCH ₃	NHCH ₃	-	-	4,62	-	3,38; 3,15	-	-	7,94 (кв, 1H); 6,98 (кв, 1H); 2,87 (д, 3H); 2,61 (д, 3H)

Слід зазначити, що температура плавлення *n*-бутилового естеру (XVII) відповідає даним [9], але в запропонованих нами умовах значно зменшується час реакції. В ПМР-спектрах синтезованих сполук чітко фіксуються всі сигнали протонів як ксантинової частини молекули, так і естерових замісників у положенні 7 молекули (табл. 1). Форма сигналів, їх місцеположення та інтенсивність однозначно свідчать про їх будову.

Раніше [12,13] було показано, що тривале кип'ятіння (6–9 годин) естерів 8-бромоксантиніл-7-оцтової кислоти з надлишком аміну в діоксані або диметилформаміді веде до утворення амідів 8-аміноксантиніл-7-оцтової кислоти. Оскільки амідні кислот є біоактивними сполуками, нами була здійснена спроба детальніше вивчити цю реакцію.

Встановлено, що в залежності від розчинника, а також температурних умов та часу нагрівання можуть утворюватися різні продукти, причому хід реакції значною мірою залежить від спиртового залишку в естеровій групі молекули ксантину. Так, кип'ятіння метилового естеру V з метиламіном протягом 10хв реалізується утворенням метиламіду 3-метилксантиніл-7-оцтової кислоти (XIX) з виходом 65,7%.

Наявність метиламідної групи однозначно підтверджують дані ПМР-спектроскопії (табл. 1). Так, у спектрі амиду (XIX) відсутній сиглет при 3,69 м. ч., зумовлений резонансом протонів метоксигрупи та присутні кватрет при 8,0 м. ч. і дублет при 2,62 м. ч. з інтенсивністю 1:3, які характеризують наявність метиламідної групи. При нагріванні метилового естеру 8-бромоксантиніл-7-оцтової кислоти (XI) з надлишком метиламіну в метанолі утворюється метиламід 3-метил-8-метиламіноксантиніл-7-оцтової кислоти (XX), в ПМР-спектрі якого зареєстровані два кватрети при 7,92 та 6,97 м. ч., зумовлені резонансом протонів амідної та NH-групи в положенні 8 відповідно. Метильні групи фіксуються у вигляді двох дублетів, інтенсивністю у три протонні одиниці при 2,85 та 2,59 м. ч. Слід зазначити, що нагрівання і-пропілового естеру XIII з надлишком метиламіну у воді протягом години утворює аміноамід XX та амінокислоту XXI, в ПМР-спектрі якої реєструється поширений синглет протону карбоксигрупи при 13,1 м. ч., а протони 8-N-метиламіногрупи дають кватрет при 7,1 м. ч. (NH) та дублет при 2,85 м. ч. (CH₃N) відповідної інтенсивності. Метиламід XX, отриманий з і-пропілового естеру XIII, утворюється зі значно меншим виходом. Встановлено також, що при нетривалому (15 хв) кип'ятінні метилового естеру XIV з надлишком метиламіну у метанолі приводить до утворення метиламіду 8-бромотеофілініл-7-оцтової кислоти (XXII), в ПМР-спектрі якого наявність метиламідного залишку підтверджують кватрет амідної NH-групи при 8,2 м. ч. та дублет CH₃-групи при 2,64 м. ч. При використанні в якості розчинника суміші вода-діоксан (1:2), тобто підвищення температурного режиму реакції, реакція метилового естеру (XIV) з метиламіном завершується утворенням аміноаміду (XXIII), ПМР-спектр якого

(табл. 1) повністю характеризує його будову.

Експериментальна частина

Синтез естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти (V-XVIII)

Суміш 0,1 моль 3-метилксантину (I), теофіліну (II) та їх 8-бромопохідних (III, IV), 0,12 моль відповідного естеру хлороцтової кислоти, 9,2 г (0,11 моль) NaHCO₃, 100 мл ДМФА кип'ятять протягом 1 год, гарячим фільтрують і фільтрат розводять водою до 400 мл. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають холодною водою та перекристалізують із води (XIV) або водного діоксану.

При синтезі естерів V-VIII фільтрат випарюють у вакуумі насухо, а залишок перекристалізують.

Метиламід 3-метилксантиніл-7-оцтової кислоти (XIX)

Суміш 2,26 г (0,01 моль) естеру V, 7 мл 40% розчину метиламіну та 18 мл води кип'ятять 10 хв, охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного діоксану.

Метиламід 3-метил-8-метиламіноксантиніл-7-оцтової кислоти (XX) – метод А

Суміш 3,17 г (0,01 моль) естеру XI, 10 мл 40% розчину метиламіну та 30 мл метанолу кип'ятять протягом 1 год., охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного діоксану.

Синтез 8-метиламіно-3-метилксантиніл-7-оцтової кислоти (XXI) та її амиду (XX) – метод Б

Суміш 3,45 г (0,01 моль) естеру XIII, 10 мл 40% розчину метиламіну та 30 мл води кип'ятять 1 год, охолоджують, осад аміну XX відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного діоксану. Фільтрат після відокремлення амиду XX підкислюють HCl до рН=2. Осад відфільтровують, промивають льодяною водою та кристалізують із водного діоксану, отримують кислоту XXI.

Метиламід 8-бромотеофілініл-7-оцтової кислоти (XXII)

Суміш 2 г (0,006 моль) естеру XIV, 5 мл 40% розчину метиламіну та 30 мл метанолу кип'ятять 15 хв, охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою, метанолом та ефіром, сушать.

Метиламід 8-метиламіно-теофілініл-7-оцтової кислоти (XXIII)

Суміш 2,0 г (0,006 моль) естеру XIV, 5 мл 40% розчину метиламіну, 10 мл води та 20 мл діоксану кип'ятять 1 год, охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою, метанолом, ефіром, сушать.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведені у таблиці 2.

Висновки

Розроблені препаративні методи синтезу естерів ксантиніл-7-оцтових кислот, потенційних біоактивних сполук.

Проведено вивчення спектральних характеристик синтезованих сполук та вивчено реакції з метиламіном, що дало можливість отримання їх функціональних похідних.

Властивості похідних ксантиніл-7-оцтових кислот

Сполука	R	R ₁	R ₂	Т. тп., °С	Вихід, %	Емпірична формула
V	H	H	OCH ₃	294-6	74,6	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₄
VI	CH ₃	H	OCH ₃	151-2	36	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₄
VII	H	H	OC ₃ H ₇ -н	252-3	69,5	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₄
VIII	H	H	OC ₃ H ₇ -і	277-8	62,0	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₄
IX	CH ₃	H	OC ₃ H ₇ -н	103-5	51,8	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄
X	CH ₃	H	OC ₃ H ₇ -і	163-4	76,8	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄
XI	H	Br	OCH ₃	270-1	86,8	C ₉ H ₉ BrN ₄ O ₄
XII	H	Br	OC ₃ H ₇ -н	228-9	90,6	C ₁₁ H ₁₃ BrN ₄ O ₄
XIII	H	Br	OC ₃ H ₇ -і	247-8	52,2	C ₁₁ H ₁₃ BrN ₄ O ₄
XIV	CH ₃	Br	OCH ₃	159-161	87	C ₁₀ H ₁₁ BrN ₄ O ₄
XV	CH ₃	Br	OC ₃ H ₇ -н	114-5	84,7	C ₁₂ H ₁₅ BrN ₄ O ₄
XVI	CH ₃	Br	OC ₃ H ₇ -і	155-6	58,5	C ₁₂ H ₁₅ BrN ₄ O ₄
XVII	H	Br	OC ₄ H ₉ -н	206-7	84	C ₁₂ H ₁₅ BrN ₄ O ₄
XVIII	H	Br	OC ₅ H ₁₁ -н	176-8	90,9	C ₁₃ H ₁₇ BrN ₄ O ₄
XIX	H	H	NHCH ₃	>310	65,7	C ₉ H ₁₁ N ₅ O ₃
XX	H	NHCH ₃	NHCH ₃	>310	63,5 (А); 39,8 (Б)	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ O ₃
XXI	H	NHCH ₃	OH	>310	30,5	C ₉ H ₁₁ N ₅ O ₄
XXII	CH ₃	Br	NHCH ₃	272-3	60,1	C ₁₀ H ₁₂ BrN ₅ O ₃
XXIII	CH ₃	NHCH ₃	NHCH ₃	>310	76,5	C ₁₁ H ₁₆ N ₆ O ₃

Література

1. *Гайдаш В.І.* Синтез і біологічна активність солей 7-теофіліл- та 8-йод-7-теофілілоцтових кислот / В.І. Гайдаш, В.І. Носаченко, Б.А. Самура // Фармац. журн. – 1985. – № 6. – С. 60-61.
2. Offen. 2142418 BRD, МКИ С 07 D 473/08, А 61 К 31/52. Cerebrovasodilating 3-pyridylmethyl-2-(7-theophyllinyl) propionate / Cahn J., Wermut C. G. (BDR). – № 7031092; заявл. 25.08.70; опубл. 30.03.72 // Chem. Abstr. – 1972. – Vol. 77, № 1. – 5520 u.
3. Pat. 159983 Holland, МКИ С 07 D 473/08, С 07 D 13/74. Werwijze ter be reiding von een geesmiddel door een zout von theofylline-7-azijnzuur en een orhanische base in een voor geneeskundige doeleinden geschikte vorm te Brengen, alsmede gevormd genees middle en werk wijze ter bereiding von een geneeskrachtige verbinding / C. M. Roldan, M.F. Brand, J.M. C. Berlangd (Holland). – № 7313296; заявл. 27.09.73; опубл. 17.09.79 // РЖ Химия. – 1980. – № 60136П.
4. Pat. 86591 SRR, МКИ С 07 D 473/04. Derivat de 1,3-dimetilxantina si procedeu de preparate a acestuia / Z. Cojocar, G. Danila, M. Nechilor and al. (SRR). – № 110690; заявл. 19.04.83; опубл. 30.04.85 // РЖ Химия. – 1986. – № 11079П.
5. Pat. 79918 SRR, МКИ С 07 D 473/04. Sare a acidului teofilin-7-acetic si procedue de preparate a acestuia / Z. Cojocar, G. Danila, V. Nastase (SRR). – № 101317; заявл. 04.06.80; опубл. 30.09.82 // РЖ Химия. – 1985. – № 130181П.
6. Demende 1548987 France, МКИ С 07 D 473/08. Monoamine oxidase inhibiting theophyllineacethydrizides / C. Dufour (France). – № 5678356; заявл. 27.12.66; опубл. 28.10.68 // Chem. Abstr. – 1969. – Vol. 71, № 17. – 81426j.
7. *Гайдаш В.І.* Синтез та біологічна активність похідних 8-йод-7-теофілілоцтової кислоти / В.І. Гайдаш, В.І. Носаченко, В.В. Кириченко // Фарм. журн. – 1985. – № 4. – С. 66-67.
8. Some Novel Theophylline Thiosemicarbazide and Thiazolidone Derivatives as Potential Anticancer and Anticonvulsant Agents / A. Mohsen, M.E. Omar, F.A. Ashour [et al.] // Die Pharmazie. – 1979. – № 2. – S. 110-111.
9. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Б.А. Приймєнко, Н.І. Романенко, С.Н. Гармаш [и др.] // Украинский химический журнал. – 1985. – Т. 51, № 6. – С. 660-663.
10. Синтез та протимікробна дія гідразонів гідразиду (3-метилксантиніл-7)оцтової кислоти / М.І. Романенко, І.В. Федулова, Б.О. Приймєнко [та ін.] // Фармац. журн. – 1986. – № 1. – С. 61-62.
11. *Хмелевский В.И.* Получение 8-хлор- и 8-бромтеофиллинов / В.И. Хмелевский, В.В. Павлова, О.И. Дурницына // Мед. пром-сть СССР. – 1966. – Т. 20, № 10. – С. 30-40.
12. *Романенко Н.И.* Синтез илденпроизводных 1-метил-8-циклогексил-6,7-дигидроимидазола[1,2-f]ксантина / Н.И. Романенко, И.В. Федулова, Б.А. Приймєнко // Изв. вузов. Химия и химич. технология. – 1987. – Т. 30, Вып. 10. – С. 118-119.
13. Синтез и биологические свойства производных (3-метил-8-бромксантиніл-7) уксусной кислоты / Н. И. Романенко, И. В. Федулова, Б. А. Приймєнко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1986. – № 11 – С. 1319-1321.

Відомості про авторів:

Александрова К.В., д. хім. н., зав. каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ; Юрченко Д.М., старший лаборант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ; Романенко М.І., д. фарм. н., професор ЗДМУ; Мартинюк О.О., студентка 4 курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.

Адреса для листування: Александрова Катерина В'ячеславівна, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ.
Тел.: (0612)34-24-42. E-mail: Aleksandrovaev55@gmail.com