

М.І. Романенко¹, Т.М. Рак², Д.Г. Іванченко¹, О.О. Мартинюк¹, Б.О. Прийменко¹**Синтез і фізико-хімічні властивості 8-аміно-7-(2'-оксопропіл)ксантинів – потенційних біологічно активних сполук**¹Запорізький державний медичний університет,²Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, м. Сімферополь**Ключові слова:** ксантин, синтез, ПМР-спектроскопія, елементний аналіз.**Ключевые слова:** ксантин, синтез, ПМР-спектроскопія, элементный анализ.**Key words:** xanthine, synthesis, NMR-spectroscopy, elemental analysis.

Розроблено прості лабораторні методи синтезу 8-аміно-7-(2'-оксопропіл)ксантинів – потенційних біологічно активних речовин. Вивчено їх ПМР-спектроскопічні характеристики.

Разработаны простые лабораторные методы синтеза 8-амино-7-(2'-оксопропил)ксантинов – потенциальных биологически активных соединений. Изучены их ПМР-спектроскопические характеристики.

A simple laboratory methods of 8-amino-7-(2'-oxopropyl)xanthines – potential biologically active compounds synthesis was elaborated. Their NMR-spectroscopic characteristics were studied.

Відомо [1–5], що 1,3,7-заміщені ксантини, що у положенні 8 містять залишок гетероциклічного аміну виявляють досить виразну гіпотензивну, діуретичну, нейролептичну та інші дії. Деякі 8-амінозаміщені ксантини виявляють анальгетичну дію [6].

Мета роботи

Розробка простих лабораторних методів синтезу неописаних раніше 8-аміно-7-(2'-оксопропіл)ксантинів – потенційних біологічно активних сполук та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконано на приладі ElementarVarioLcube, ПМР-спектри знято на спектрометрі BrukerSF-400 (розчинник ДМСО-*d*₆ або ДМСО-*d*₆ + CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим (табл. 1).

Синтез 8-аміно-7-(2'-оксопропіл)ксантинів (3–17)

Суміш 0,01 моль бромокетону **1** чи **2** [7,8], 0,03 моль

Таблиця 1

Аналітичні характеристики синтезованих сполук

№ сполуки	Тпл., °С	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
		С	Н	N		С	Н	N	
3	210-212	49,82	5,71	26,38	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₃	49,81	5,70	26,40	34,0
4	185-186	59,80	5,62	20,52	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃	59,81	5,61	20,52	61,6
5	109-110	60,83	5,94	19,72	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃	60,83	5,96	19,71	32,5
6	245-247	53,59	5,90	24,03	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₃	53,60	5,88	24,04	48,0
7	190-191	55,05	6,26	22,93	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₃	55,07	6,27	22,94	39,3
8	234-236	56,41	6,61	21,94	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₃	56,41	6,63	21,93	43,9
9	146-150	57,65	6,95	21,00	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₃	57,64	6,95	21,01	48,0
10	225-226	52,48	6,30	26,24	C ₁₄ H ₂₀ N ₆ O ₃	52,49	6,29	26,23	46,9
11	133-135	53,90	6,61	25,14	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ O ₃	53,88	6,63	25,13	38,1
12	226-227	53,89	6,64	25,11	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ O ₃	53,88	6,63	25,13	38,9
13	145-146	55,16	6,96	24,14	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O ₃	55,16	6,94	24,12	40,2
14	229-230	60,61	6,08	21,21	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₃	60,59	6,10	21,20	68,2
15	239-240	58,22	5,89	20,36	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₄	58,24	5,87	20,38	63,1
16	263-264	56,40	6,61	21,91	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₃	56,41	6,63	21,93	53,3
17	139-140	57,62	6,97	21,03	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₃	57,64	6,95	21,01	45,0

відповідного аміну (для синтезу сполуки **3** використовували 10 мл 33% розчину диметиламіну), 30 мл води, 5 мл діоксану (для синтезу сполук **9, 11, 13–15, 17**) кип'ятять 1 год, охолоджують, осад відфільтровують, промивають холодною водою та кристалізують з води (**3, 7**) водного діоксану (**4, 6, 14, 15**), водного ізопропанолу (**5, 8, 9, 16, 17**). Сполуки **10–13** очищено методом переосадження.

Результати та їх обговорення

У якості вихідних речовин використано 7-(2'-оксопропіл)-8-бромксантини (**1, 2**), отримані за методом [7,8] взаємодією калійних солей 8-бромксантинів з хлорацетоном у диметилформаміді (ДМФА). Відомо [7,9], що реакція 7-ацилметил-8-бромксантинів з вторинними амінами перебігає при кип'ятінні зазначених синтонів у середовищі ДМФА протягом кількох годин.

Встановлено, що реакція 7-(2'-оксопропіл)-8-бромксантинів з вторинними амінами реалізується в менш жорстких умовах, зокрема при нетривалому кип'ятінні реагентів у воді (схема 1).

Як показано на схемі 1, реакція бромкетонів **1, 2** з диметиламіном, N-метил-N-бензиламіном, піролідином, 4-метилпіперидином, гексаметиленіміном, піперазином і його моно-N-заміщеними перебігає при їх кип'ятінні у воді протягом 0,5–1,0 години. Слід зазначити, що при отриманні 8-амінозаміщених **9, 11, 13–15, 17** для гомогенізації реакційного середовища додають 5 мл діоксану.

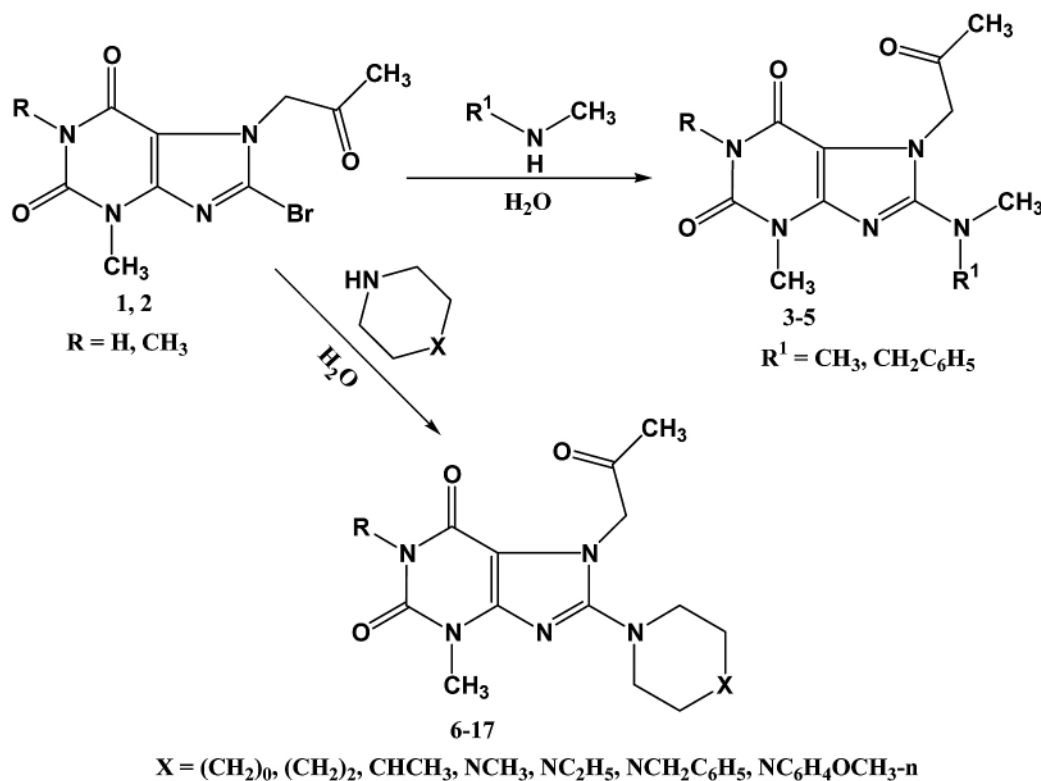
Для доведення будови синтезованих сполук використано метод ПМР-спектроскопії. Як свідчать наведені в таблиці 2 дані, наявність ацетилметильного залишку в положенні 7 підтверджують 2 синглети відповідної

інтенсивності в межах 5,17–4,91 м.ч. та 2,24–2,16 м.ч., зумовлені резонансним поглинанням метиленових і метильних протонів відповідно. Урацилова частина молекули 8-аміноксантинів **3–17** характеризується наявністю в їх ПМР-спектрах також 2 синглетів відповідної інтенсивності. Для похідних 3-метилксантину протони N₁H-групи утворюють малоінтенсивний синглет у слабкому полі в межах 10,9–10,6 м.ч. Протони N₃CH₃-групи фіксуються у вигляді інтенсивного синглету в інтервалі 3,35–3,31 м.ч. Для похідних теофіліну характерні 2 інтенсивних синглети при 3,4–3,37 м.ч. та 3,17–3,15 м.ч., зумовлені резонансом N-метиленних протонів у положеннях 1 і 3 відповідно. Наявність і структуру залишку аміну в положенні 8 повністю підтверджують відповідні сигнали в їх ПМР-спектрах (табл. 1). Так, наприклад, у спектрі 3-метил-7-(2'-оксопропіл)-8-N-метил-N-бензиламіноксантину (**4**) реєструються наступні сигнали: 10,8 м.ч. (с, 1H) – N₁H; 7,31 м.ч. (м, 5H) – C₆H₅; 5,08 м.ч. (с, 2H) – N₇CH₂; 4,42 м.ч. (с, 2H) – NCH₂; 3,32 м.ч. (с, 3H) – N₃CH₃; 2,79 м.ч. (с, 3H) – NCH₃; 2,16 м.ч. (с, 3H) – COCH₃.

Отже, будова синтезованих сполук не викликає сумніву.



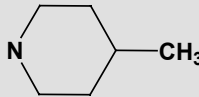
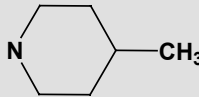
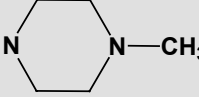
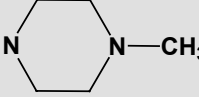
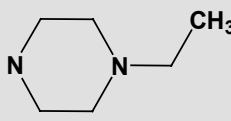
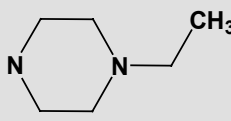
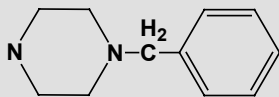
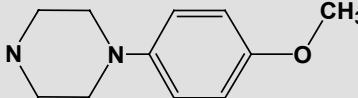
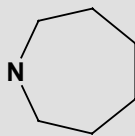
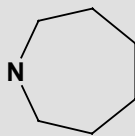
Синтезовані сполуки являють собою білі кристалічні речовини, розчинні в діоксані, ДМФА, ДМСО, не розчинні у воді (за винятком **3, 7**), діетиловому етері. Необхідно відзначити, що піперазиноксантини **10–13** добре розчиняються у розведеній хлоридній кислоті, що використано для їх очищення.

Схема 1



Таблиця 2

Величини хімічного зсуву протонів у ПМР-спектрах синтезованих сполук

R	R ¹	N ₁ H (с, 1H)	N ₇ CH ₂ (с, 2H)	N ₁ CH ₃ (с, 3H) N ₃ CH ₃ (с, 3H)	CH ₃ CO (с, 3H)	C ₈ NCH ₂	Інші сигнали
H	Br	11,18	5,22	3,35	2,27	–	–
CH ₃	Br	–	5,24	3,45; 3,22	2,29	–	–
H	N(CH ₃) ₂	10,74	5,03	3,33	2,22	–	2,67 (с, 6H)
H	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	10,80	5,08	3,32	2,16	4,42	7,31 (м, 5H); 2,79 (с, 3H)
CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	–	5,12	3,37; 3,15	2,18	4,44 (пош. с, 4H)	7,31 (м, 5H); 2,80 (с, 3H)
H		10,61	5,14	3,31	2,20	3,45 (пош. с, 4H)	1,90 (пош. с, 4H)
CH ₃		–	5,17	3,37; 3,15	2,21	3,07 (пош. с, 4H)	1,90 (пош. с, 4H)
H		10,81	4,91	3,33	2,22	3,20 (т, 2H) 2,86 (т, 2H)	1,68-1,26 (м, 5H); 0,96 (д, 3H)
CH ₃		–	4,94	3,40; 3,16	2,24	3,27 (т, 2H) 2,87 (т, 2H)	1,67-1,26 (м, 5H); 0,95 (д, 3H)
H		10,86	4,94	3,34	2,23 (с, 6H)+NCH ₃ піперазину	3,11 (т, 4H)	2,43 (т, 4H)
CH ₃		–	4,97	3,40; 3,16	2,24 (с, 6H) +NCH ₃ піперазину	3,12 (т, 4H)	2,45 (т, 4H)
H		10,85	4,94	3,34	2,23	3,11 (т, 4H)	2,47 (т, 4H); 2,37 (кв, 2H); 1,04 (т, 3H)
CH ₃		–	4,98	3,40; 3,17	2,24	3,14 (т, 4H)	2,47 (пош. с, 4H); 2,39 (кв, 2H); 1,04 (т, 3H)
H		10,87	4,94	3,33	2,21	3,12 (т, 4H)	7,31 (м, 5H); 3,52 (с, 2H); 2,50 (пош. с, 4H)
H		10,90	5,00	3,35	2,24	3,26 (т, 4H)	6,87 (кв, 4H); 3,70 (с, 3H); 3,13 (т, 4H)
H		10,60	5,04	3,33	2,21	3,42 (т, 4H)	1,76 (пош. с, 4H); 1,59 (пош. с, 4H)
CH ₃		–	5,09	3,38; 3,15	2,21	3,42 (т, 4H)	1,74 (пош. с, 4H); 1,56 (пош. с, 4H)

Висновки

Розроблено простий метод отримання 8-аміно-7-(2'-оксопропіл)ксантинів – перспективних біологічно активних сполук.

Вивчено ПМР-спектроскопічні характеристики синтезованих сполук.

Література

1. Пат. 42554А Україна, МПК C07D 473/04, C07D 473/06, A61K 031/52. Спосіб отримання 7-заміщених 3-метил-8-(піперазиніл-1)ксантинів, що мають антианафілактичну активність / І.В. Федулова, М.І. Романенко, Л.В. Гладкова – № 2001042196; заявл. 03.04.01; опубл. 15.10.01, Бюл. № 9.
2. Pat. 2004046148 A1 WO, Int. Cl⁷ C07D 473/04, A61K 31/522. Novel xanthin derivatives, production and use thereof as medicaments / M. Eckhardt, F. Himmelsbach, E. Langkopf [et al.]. – № WO2003EP12821 20031117; заявл. 17.11.03; опубл. 03.06.04. – 91 р.
3. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, Б.Б. Самура [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2006. – №3. – С. 142–146.
4. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 7-β-гідрокси-γ-(п-толілокси)пропіл-3-метилксантину / М.І. Романенко, Б.Б. Самура, І.Б. Самура [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2006. – №3. – С. 147–151.
5. Синтез та біологічні властивості 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(3-метилфенокси)пропіл-3-метилксантину / О.С. Шкода, М.І. Романенко, І.Б. Самура [та ін.] // Вісник фармації. – 2007. – №1 (49). – С. 3–7.
6. Синтез та біологічна дія 8-амінозаміщених 3-метил-7-п-хлоробензилксантину / М.І. Романенко, Л.В. Євсєєва, Д.Г. Іванченко [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2007. – №6 (45). – С. 112–116.
7. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Б.А. Прийменко, Н.И. Романенко, С.Н. Гармаш [и др.] // Укр. хим. журн. – 1985. – Т. 51, №6. – С. 660–663.
8. Исследования в ряду имидазола. LXXXV. Синтез производных тиазоло[2,3-f]ксантина на основе 8-бромтеофиллина / А.Н. Красовский, М.И. Юрченко, П.М. Кочергин, И.И. Сорока // Химия гетероциклич. соединений. – 1975. – №8. – С. 1121–1123.
9. Синтез и фармакологическая активность производных 6,8-диметилимидазо[1,2-f]ксантина / Б.А. Прийменко, Б.А. Самура, Е.А. Скульская [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1984. – №12. – С. 1456–1461.

Відомості про авторів:

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Рак Т. М., ст. лаборант каф. загальної хімії КДМУ ім. С.І. Георгієвського.

Іванченко Д.Г., к. фарм. н., асистент каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Мартинюк О.О., студентка 5 курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.

Прийменко Б.О., д. фарм. н., професор каф. біоорганічної та органічної хімії ЗДМУ.

Адреса для листування:

Романенко Микола Іванович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики.

Тел.: (0612) 34 24 42.

E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru