

М.І. Романенко, О.Ю. Черчесова, О.О. Мартинюк, Д.Г. Іванченко

СИНТЕЗ 8-БРОМО-7-В-ГІДРОКСИ-Г-(4'-ХЛОРОФЕНОКСИ) ПРОПІЛКСАНТИНІВ І ВИВЧЕННЯ ЇХ РЕАКЦІЙ З ДІАМІНАМИ ТА АМІНОКИСЛОТАМИ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантини, діаміни, амінокислоти, ПМР-спектроскопія.

Ключевые слова: 7-β-гидрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропилксантины, диамины, аминокислоты, ПМР-спектроскопия.

Key words: 7-β-hydroxy-γ-(4'-chlorophenoxy)propylxanthines, diamines, aminoalkanic acids, NMR-spectroscopy.

Розроблені препаративні методи синтезу раніше неописаних 8-діалкіламіноетиламінозаміснених 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів та 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантиніл-8-аміноалканових кислот, структуру яких доведено методом ПМР-спектроскопії.

Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных 8-диалкиламиноэтиламинозамещенных 7-β-гидрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропилксантин и 7-β-гидрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропилксантинил-8-аминоалкановых кислот, структура которых подтверждена методом ПМР-спектроскопии.

The preparative methods for synthesis of 8-dialkylamino ethylaminosubstituted 7-β-hydroxy-γ-(4'-chlorophenoxy)propylxanthines and 7-β-hydroxy-γ-(4'-chlorophenoxy)propylxanthinyl-8 aminoalkanic acids previously unknown have been developed. The structure of the compounds obtained has been confirmed by the NMR-spectroscopy.

Відомо [1], що гідроксипропілксантини є селективними блокаторами A_{2A} -рецепторів і можуть знайти застосування для лікування хвороби Паркінсона. Інші гідроксиалкілксантини послаблюють клітинну гіпоксію [2,3], а отже є перспективними сполуками для профілактики шокових станів. Деякі 7-β-гідроксипропілксантини [4] виявляють антианафілактичну дію. Також відомо, що 8-заміщені 7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантинів виявляють суттєву антиаритмічну [5], діуретичну, анальгетичну, протизапальну [6–8] дії, а 8-N-піперидино-7-β-гідрокси-γ-N-піперидинопропіл-3-метилксантин є досить активним коронаролітиком [9]. Сказане вище свідчить про перспективність пошуку біологічно активних сполук у ряді ксантинів, що містять у своїй структурі гідроксипропілну групу.

МЕТА РОБОТИ

Синтез неописаних раніше 8-бромозаміснених 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів і вивчення їх реакцій з діамінами та амінокислотами, що дасть змогу отримати перспективні біологічно активні речовини даного ряду.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчено реакції 8-бromo-3-метилксантину (I) [10] і 8-бромотеофіліну (II) [11] з 4-хлорофеноксиметилоксираном. Як показано на схемі (рис. 1), реакція вказаних синтонів перебігає з найкращими виходами при їх нагріванні в середовищі пропанолу-1 за наявності каталітичної кількості N,N-диметилбензиламіну (ДМБА), який сприяє утворенню імідазолій-аніону й реалізується синтезом відповідних 8-бromo-7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів (III, IV).

Наявність замісників у положенні 7 ксантинової молекули (III, IV) однозначно підтверджують дані ПМР-спектроскопії (табл. 1). Ароматичні протони n-хлорофеноксигрупи утворюють класичний кватрет з центром при 7,11 м. ч. і 7,1 м. ч. відповідно. Протон спиртової групи фіксується у вигляді дублету при 5,51 м. ч. (III) і 5,48 м. ч. (IV). Метиленові й ме-

тиновий протони пропільного залишку утворюють мультиплет у 5 протонних одиниць в інтервалі 4,24–3,85 м. ч. (III) і 4,48–3,86 м. ч. (IV). У спектрі бромоксантину (III) фіксуються також 2 синглети відповідної інтенсивності при 10,69 м. ч. (N^1H) і 3,27 м. ч. (N^3CH_3). Спектр похідного теофіліну (IV) характеризується наявністю 2 інтенсивних синглетів при 3,38 м. ч. та 3,18 м. ч., зумовлених резонансним поглинанням протонів N-метильних груп.

У подальших дослідженнях вивчено реакції бромоксантинів III та IV з етилендіамінами (рис. 1). Встановлено, що 2-годинне кип'ятіння вказаних реагентів у суміші вода-діоксан приводить до утворення відповідних 8-N-(β-N',N'-діалкіламіно)етиламінозаміснених ксантину (V–VIII). Наявність основного центру (третинний атом нітрогену) у сполуках V–VIII дозволило їх очистити методом переосадження, оскільки останні розчиняються у розведній хлоридній кислоті при кімнатній температурі, і цей факт можна використати для подальшого отримання водорозчинних солей з неорганічними й органічними кислотами. ПМР-спектри синтезованих 8-аміноксантинів V–VIII (табл. 1) однозначно підтверджують їх будову. Так, наявність C^8NH -групи характеризують триплети в області 6,81–6,59 м. ч. У спектрах диметиламінозаміснених V, VII фіксуються синглети інтенсивністю у 6 протонних одиниць у слабкому полі і 2,19 м. ч. (V) і 2,13 м.ч. (VII), що свідчать про наявність магнітноеквівалентних протонів метильних груп, зв'язаних з аліфатичним атомом нітрогену. У випадку діетиламінозаміснених (VI, VIII) протони етильних угруповань утворюють у спектрі ПМР мультиплети в інтервалі 2,5–2,44 м. ч. (6H) – $N(CH_2)_3$ і триплети при 1–0,94 м. ч. (6H) – $(CH_3)_2$.

Вивчення реакцій бромоксантинів (III, IV) з амінокислотами дозволило отримати неописані в спеціальній літературі похідні N-ксантиніл-8-аміноалканових кислот (IX–XIX), які надалі можна використати у якості вихідних синтонів для синтезу

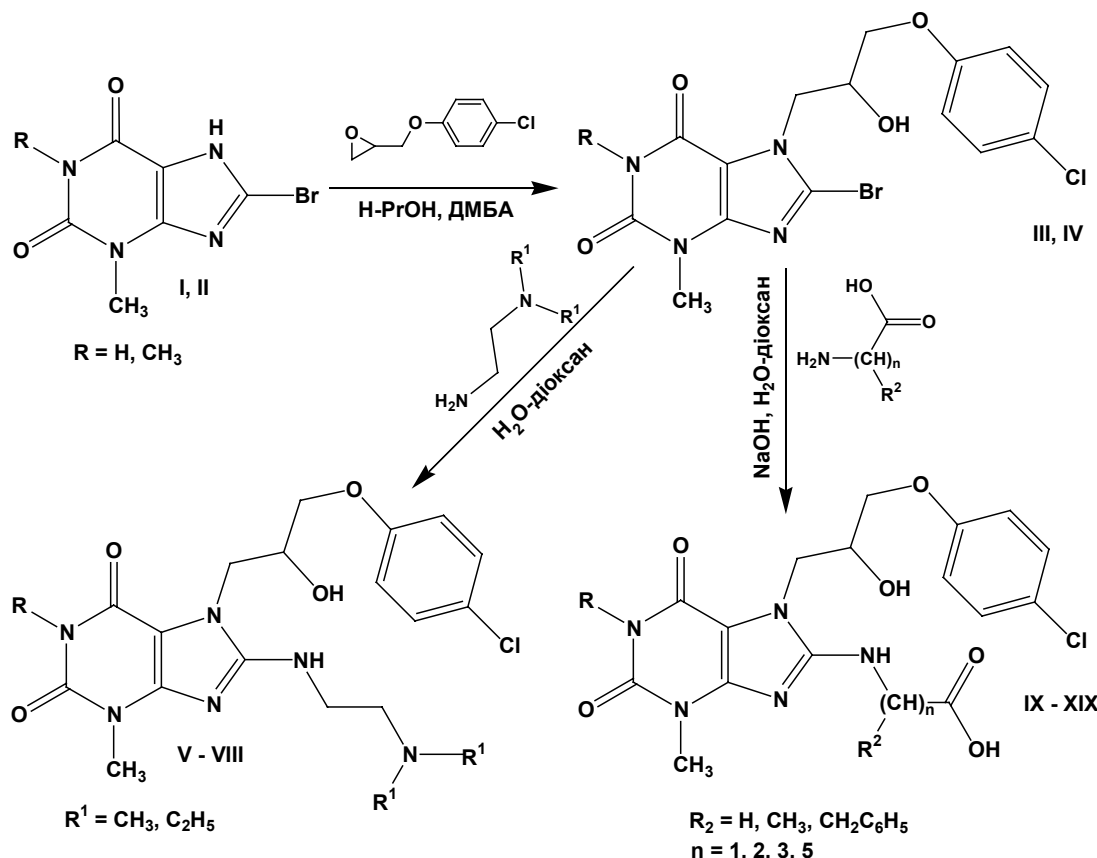


Рис. 1. Схема синтезу та хімічних перетворень 8-бромозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів.

солей, естерів, амідів, пептидів тощо. Як показано на схемі (рис. 1), реакція перебігає в середовищі вода-діоксан при використанні подвійного надлишку амінокислоти і NaOH (без останнього синтез не відбувається, оскільки він запобігає утворенню бетаїну та посилює нуклеофільність аміногрупи).

ПМР-спектри отриманих кислот (табл. 1) повністю підтверджують їх будову. Слід зазначити, що внаслідок обмінних процесів протонів спиртової та карбоксигрупи, їх сигнали в спектрах ПМР фіксуються у вигляді малоінтенсивної поширеної смуги або не фіксуються зовсім.

Отримані кислоти (IX–XIX) являють собою білі кристалічні сполуки, розчинні у водних розчинах амоніаку та лугів, з водним розчином NaHCO₃ реагують з бурхливим виділенням CO₂, що можна використати для їх очищення та ідентифікації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПМР-спектри записано на приладі Bruker SF-400 (розчинник DMSO-*d*₆ або DMSO-*d*₆ + CDCl₄, внутрішній стандарт – TMS). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в таблицях 1, 2.

Синтез 8-бромо-7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів (III, IV).

Суміш 0,2 моль 8-бромо-3-метилксантину (I) або 8-бромотеофіліну (II), 40 г (0,22 моль) *p*-хлорофеноксиметилоксирану, 2 мл *N,N*-диметилбензиламіну

в 300 мл пропанолу-1 кип'яють 3 години, охолоджують, додають 5 мл конц. NH₄OH, осад відфільтровують, промивають водою, пропанолом-2 та ефіром, перекристалізують з водного діоксану.

Синтез 8-*N,N'*-діалкіламіноетиламіно-7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів (V–VIII).

Розчин 0,01 моль 8-бромоксантину III або IV, 0,03 моль відповідного аміну у суміші 20 мл води та 40 мл діоксану (при отриманні V, VI) або 40 мл води та 40 мл діоксану (при отриманні VII, VIII) кип'яють 2 години. Фільтрат охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують з водного етанолу (V, VI) або водного діоксану (VII, VIII).

Синтез *N*-[7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантиніл-8]аміноалканових кислот (IX–XIX)

Суміш 0,01 моль 8-бромоксантину III або IV, 0,02 моль відповідної амінокислоти, 0,8 г (0,02 моль) NaOH, 40 мл води та 40 мл діоксану кип'яють 4 години, розводять водою до 200 мл, фільтрують, до фільтрату додають конц. HCl до рН=2. Утворений осад відфільтровують, промивають водою. Очищують переосадженням хлоридною кислотою з водного розчину соди.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено доступні лабораторні методики синтезу неописаних раніше 8-діалкіламіноетиламінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів

ПМР-спектри похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів

Сполука	R	R ¹	δ, м.ч., ТМС							
			N ₁ H (с, 1H)	CHаром. (кв, 4H)	C ₈ NH (т, 1H)	OH (д, 1H)	NCH ₃ (с, 3H)	N ₇ CH ₂ CHCH ₂ O (м, 5H)	CH ₂ NH (кв, 2H)	Інші сигнали
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
V	H	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	10,42	7,06	6,59	5,52	3,36	4,24-3,83	3,4	2,4 (т, 2H); 2,19 (с, 6H)
VI	H	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	10,43	7,08	6,61	5,52	3,35	4,23-3,85	3,35	2,5 (м, 6H); 1,0 (т, 6H)
VII	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	–	7,08	6,78	5,58	3,3 (5H) + NCH ₂ : 3,17	4,25-3,8	–	2,33 (т, 2H); 2,13 (с, 6H)
VIII	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	–	7,08	6,81	5,56	3,35 (5H) + NCH ₂ : 3,15	4,25-3,8	–	2,44 (м, 6H); 0,94 (т, 6H)
IX	H	CH ₂ COOH	10,68	7,11	7,3	5,52	3,28	4,26-3,88 (7H) + NCH ₂	–	12,6 (пош. с, 1H)
X	CH ₃	CH ₂ COOH	–	7,09	7,14	5,08	3,32; 3,17	4,27-3,87 (7H) + NCH ₂	–	12,55 (пош. с, 1H)
XI	H	(CH ₂) ₂ COOH	10,57	7,10	7,03	5,78	3,27	4,24-3,86	3,45	2,34 (т, 2H)
XII	CH ₃	(CH ₂) ₂ COOH	–	7,09	6,96	5,51	3,34; 3,14	4,23-3,72	3,49	2,94 (т, 2H)
XIII	H	CH(CH ₃) COOH	10,64	7,10	7,09	5,6	3,28	4,43-3,71 (6H) + NCH	–	1,39 (д.д, 3H)
XIV	H	(CH ₂) ₃ COOH	10,60	7,10	6,89	5,6	3,22	4,25-3,80	3,3	2,25 (т, 2H); 1,75 (м, 2H)
XV	CH ₃	(CH ₂) ₃ COOH	–	7,10	6,89	5,51	3,35; 3,14	4,26-3,8	3,32	2,25 (т, 2H); 1,78 (м, 2H)
XVI	H	(CH ₂) ₅ COOH	10,6	7,09	6,89	5,6	3,25 (5H) + NCH ₂	4,25-3,78	–	2,18 (т, 2H); 1,5 (м, 4H); 1,28 (м, 2H)
XVII	CH ₃	(CH ₂) ₅ COOH	–	7,10	6,88	5,50	3,31; 3,15	4,26-3,81	3,31	11,91 (пош.с. 1H); 2,19 (м, 2H); 1,51 (м, ?); 1,29 (м, 2H)
XVIII	H	CH(CH ₂ C ₆ H ₅) COOH	10,65	7,33- 6,85 (м, 10H)+NH	–	5,60	3,28	4,62-3,84 (м, 6H) + NCH	–	3,08 (д.д, 2H)
XIX	CH ₃	CH(CH ₂ C ₆ H ₅) COOH	–	7,4- 6,7 (м, 10H)+NH	–	5,55	3,31; 3,15	4,61-3,8 (м, 6H) + NCH	–	3,08 (д.д, 2H)

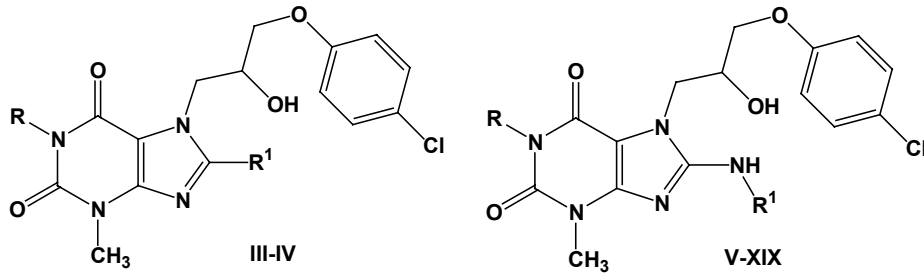
і 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантиніл-8-аміноалканових кислот.

2. Вивчено ПМР-спектри синтезованих сполук і показана їх перспектива в якості вихідних синтонів для подальшого пошуку біологічно активних сполук у ряді похідних ксантину.

ЛІТЕРАТУРА

- Müller C. E. A_{2A}-adenosine receptor antagonists – future drugs for Parkinson's disease? / Müller C. E. // *Drugs of the Future*. – 2000. – Vol. 25 (10). – P. 1043.
- Pat. 6,214,992 (B1) U.S., Int. Cl.⁷ C 07 D 473/04, A 61 K 31/52. Use of theophylline derivatives for the treatment and prophylaxis of state of shock, novel xanthine compounds and processes for their preparation / Gebert U., Wolf E., Defossa E. [et al.] – Заявл. 04.06.1997; Опубл. 10.04.2001. Pat. 6,075,029 US, Int. Cl. A61K 031/52, C07D 473/10, C07D 473/06. Xantine modulators of metabolism of cellular P-450 /Y. Peter, Anil M., Paul. K. – Заявл. 02.01.1998; Опубл. 13.06.2000.
- Czarnecki R. Antianaphylactic and antiasthmatic properties of new piperazinyl 7-(β-hydroxypropyl)theophylline derivatives in guinea pigs / R. Czarnecki, T. Librowski, M. Pawlowski // *Pol. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 53. – P. 131–136.
- Экспериментальное исследование антиаритмической активности в ряду 3-метил-7-β-гидрокси-γ-феноксипропил-8-Р-ксантина / И.Б. Самура, В.К. Лепяхин, Н.И. Романенко [и др.] // *Запорожский мед. журн.* – 2006. – №1. – С. 129–132.
- Синтез та фармакологічна дія 8-амінопохідних 7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)-пропіл-3-метилксантину / О.С. Шкода,

Властивості похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів



Сполука	R	R ¹	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула
1	2	3	4	5	6
III	H	Br	230-2	68,8	C ₁₅ H ₁₄ BrClN ₄ O ₄
IV	CH ₃	Br	190-2	78,6	C ₁₆ H ₁₆ BrClN ₄ O ₄
V	H	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	261-2	82,5	C ₁₉ H ₂₅ ClN ₆ O ₄
VI	H	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	237-9	90,5	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₆ O ₄
VII	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	140-1	77,8	C ₂₀ H ₂₇ ClN ₆ O ₄
VIII	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	165-6	88,7	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₆ O ₄
IX	H	CH ₂ COOH	262-3	67,3	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₅ O ₆
X	CH ₃	CH ₂ COOH	188-90	83,3	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O ₆
XI	H	(CH ₂) ₂ COOH	222-3	11,4	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O ₆
XII	CH ₃	(CH ₂) ₂ COOH	216-7	75,5	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₅ O ₆
XIII	H	CH(CH ₃)COOH	253-5	75,5	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O ₆
XIV	H	(CH ₂) ₃ COOH	233-4	31,0	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₅ O ₆
XV	CH ₃	(CH ₂) ₃ COOH	207-8	75,3	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₅ O ₆
XVI	H	(CH ₂) ₅ COOH	224-5	75,2	C ₂₁ H ₂₆ ClN ₅ O ₆
XVII	CH ₃	(CH ₂) ₅ COOH	173-4	51,7	C ₂₂ H ₂₈ ClN ₅ O ₆
XVIII	H	CH(CH ₂ C ₆ H ₅)COOH	192-4	42,8	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ O ₆
XIX	CH ₃	CH(CH ₂ C ₆ H ₅)COOH	130-1	37,9	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₅ O ₆

- М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко [та ін.] // Фармац. часопис. – 2007. – №1. – С. 36–40.
- Самура І.Б. Експериментальне дослідження діуретичної активності в ряду 7,8-дизаміщених метилксантинів / І.Б. Самура, М.І. Романенко // Фармац. часопис. – 2007. – №1. – С. 80–83.
 - 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. 3–8.
 - Коронаролитическая активность гидрохлорида 3-метил-7-(β-гідрокси-γ-N-пиперидинопропіл)-8-N-пиперидиноксантина / Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, Е.А. Губарев, А.С. Шкода // Запорожский мед. журн. – 2003. – Т. 2, №6. – С. 248–250.
 - Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Б.А. Прийменко, Н.И. Романенко, С.Н. Гармаш // Укр. хим. журн. – 1985. – Т. 51, №6. – С. 660–663.
 - Über die oxidative bromierung von methylxantinen / M. Eckstein, M. Gorczyca, A. Zlyc // Acta – Pharm. – Jugoslav. – 1972. – 144 p.

Відомості про авторів:

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

Черчесова О.Ю., аспірант каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Мартинюк О.О., студентка 4 курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.

Іванченко Д.Г., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Адреса для листування:

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

Тел.: (0612) 34 24 42.

E-mail: Aleksandra_ch@ukr.net

Рецензенти: проф. С.И. Коваленко
д. фарм. н. Л.О. Омелянчик
Поступила в редакцию 16.09.2010 г.