

М.І. Романенко<sup>1</sup>, Т.М. Рак<sup>2</sup>, О.О. Мартинюк<sup>1</sup>, О.Ю. Черчесова<sup>1</sup>, Б.О. Прийменко<sup>1</sup>

## Синтез та ПМР-спектроскопічне вивчення похідних імідазо[1,2-f]ксантину – потенційних біологічно активних сполук

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,<sup>2</sup>Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, м. Сімферополь

**Ключові слова:** синтез, імідазоксантини, ПМР-спектроскопія.

**Ключевые слова:** синтез, имидазоксантины, ПМР-спектроскопия.

**Key words:** synthesis, imidazoxanthines, NMR-spectroscopy.

Розроблено прості лабораторні методи синтезу похідних імідазо[1,2-f]ксантинів – потенційних біологічно активних речовин. Вивчено їх ПМР-спектроскопічні характеристики.

Разработаны простые лабораторные методы синтеза производных имидазо[1,2-f]ксантинов – потенциальных биологически активных соединений. Изучены их ПМР-спектроскопические характеристики.

A simple laboratory methods for the synthesis of imidazo[1,2-f]xanthine derivatives – potential biologically active compounds was developed, their PMR-spectroscopic characteristics was studied.

Відомо, що різноманітні конденсовані похідні ксантину виявляють імуномодулюючу [1], протизапальну [2], гіпотензивну [3] активність. Деякі імідазо[1,2-f]ксантини є досить активними діуретиками, нейротропними сполуками [4] та мають виразний вплив на серцево-судинну систему [5]. Ряд гідрованих похідних імідазо[2,1-i]пурин-5-ону виявляють діуретичну, гіпотензивну, антиалергічну, ренал-протективну активності [6], отже подальший пошук біологічно активних сполук серед похідних імідазо[1,2-f]ксантинів є виправданим і перспективним.

### Мета роботи

Розробка простих і економічних методів синтезу похідних імідазо[1,2-f]ксантину та їх вивчення методом ПМР-спектроскопії.

### Результати та їх обговорення

У якості вихідних сполук використано 8-бромо-7-(2'-оксопропіл)ксантини (**I**, **II**), отримані за методом [5,7].

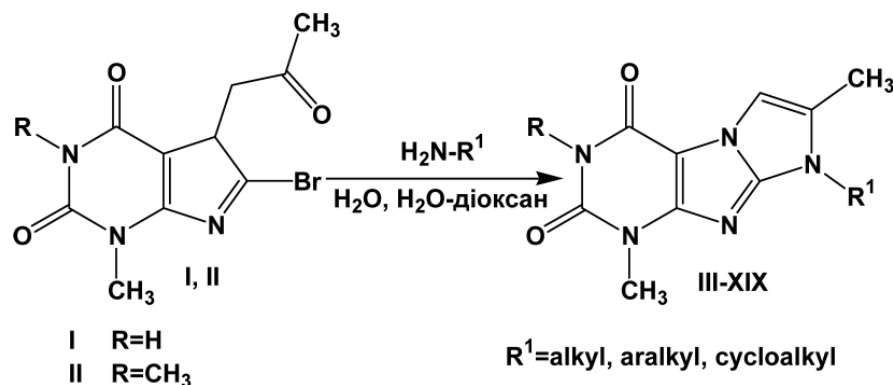
Кетони **I** та **II** характеризуються наявністю в їх ПМР-спектрах (табл. 1) інтенсивних синглетів N-метильних груп при 3,34 м.ч. (**I**) та 3,45; 3,22 м.ч. (**II**), в спектрі кетону **I** фіксується також синглет протону амідної групи урацилової частини молекули при 11,18 м.ч. Наявність залишку ацетону в положенні 7 підтверджують синглети при 5,22 м.ч. (2H) – **I**; 5,24 (2H) – **II**, метильні протони

резонують у сильному полі при 2,24 м.ч. та 2,29 м.ч. відповідно.

У ранніх роботах описані методи синтезу імідазоксантинів нагріванням відповідних кетонів з первинними амінами при високій температурі (>150°C) та тиску [5,8]. Встановлено, що похідні імідазо[1,2-f]ксантину (**III–XIX**) утворюються з задовільними виходами при нагріванні кетонів (**I**, **II**) з первинними амінами у воді або водному діоксані, тобто при t=100°C, причому діоксан додається тільки для утворення розчину (схема 1). Синтезовані імідазо[1,2-f]ксантини являють собою білі кристалічні сполуки, нерозчинні в воді, розчинні в діоксані, диметилформаміді.

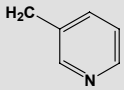
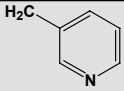
Аналіз ПМР-спектрів імідазоксантинів (табл. 1) показує відсутність піків резонансного поглинання в області 5,2 м.ч., характерних для спектрів вихідних кетонів, та появу синглетів в області 7,36–7,25 м.ч., що характеризують наявність анельованого ароматичного імідазольного ядра. Протони метильних груп у положенні 7-молекули фіксуються у досить вузькому інтервалі (2,33–2,26 м.ч.), за винятком 8-фенетильного похідного (**XI**) – 1,96 м.ч. Наявність метиленових груп замісників у положенні 8 молекули підтверджують сигнали відповідної форми та інтенсивності у межах 4,13–3,88 м.ч. У випадку 8-бензил- (**X**) і (піридил-3') метилзаміщених (**XII**, **XIII**) сигнали поглинання метиле-

Схема 1



Таблиця 1

ПМР-спектри похідних імідазо[1,2-f]ксантину

Сполука	R	R <sub>1</sub>	δ, м.ч., ТМС					
			N <sub>3</sub> H (с, 1H)	C <sub>6</sub> H (с, 1H)	N <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> (с, 3H); N <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> (с, 3H)	C <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> (с, 3H)	N <sub>8</sub> CH <sub>2</sub> (2H)	інші
III	H	CH <sub>3</sub>	10,82	7,27	3,35	2,28	-	3,57 (с, 3H)
IV	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10,75	7,25	3,38	2,32	4,06 (кв.)	1,37 (т, 3H)
V	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	7,29	3,45; 3,24	2,33	4,08 (кв.)	1,38 (т, 3H)
VI	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -н	10,75	7,26	3,37	2,31	3,97 (т.)	1,81 (м, 2H); 0,93 (т, 3H)
VII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -н	-	7,36	3,42; 3,22	2,31	3,88 (д.)	1,92 (м, 1H); 1,28 (м, 8H); 0,85 (м, 6H)
VIII	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	10,84	7,3	3,37	2,32	4,04 (кв, 1H)	2,25–1,2 (м, 10H)
IX	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	-	7,29	3,43; 3,22	2,33	4,05 (кв, 1H)	2,21–1,2 (м, 10H)
X	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10,81	7,38–7 (м, 6H)	3,35	2,22	5,29 (с.)	
XI	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10,72	7,27–7,1 (м, 6H)	3,42	1,96	4,22 (т.)	3,11 (т, 2H)
XII	H		10,91	8,56-7,38 (м, 5H)	3,35	2,26	5,35 (с.)	
XIII	CH <sub>3</sub>		-	8,57-7,35 (м, 5H)	3,43; 3,24	2,28	5,34 (с.)	
XIV	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -і	10,85	7,31	3,36 (5H) + OCH <sub>2</sub>	2,30	4,06 (т.)	3,50 (м, 1H); 1,98 (м, 2H); 1,06 (д, 6H)
XV	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -і	-	7,31	3,42; 3,22	2,31	4,06 (т.)	3,49 (м, 1H); 3,36 (т, 2H); 1,98 (м, 2H); 1,05 (д, 6H)
XVI	H	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	10,85	7,29	3,36	2,30	4,13-3,8 (м, 3H) + CHO	5,02 (д, 1H); 1,13 (д, 3H)
XVII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	-	7,33	3,44; 3,24	2,32	4,11-3,8 (м, 3H) + CHO	5,04 (д, 1H); 1,14 (д, 3H)
XVIII	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10,77	7,25	3,37	2,32	4,08 (т.)	2,63 (т, 2H); 2,21 (с, 6H)
XIX	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	10,77	7,25	3,37	2,32	4,02 (т.)	2,72 (т, 2H); 2,49 (м, 4H); 0,86 (т, 6H)

нових протонів зміщуються в слабке поле (5,35–5,29 м.ч.). Для імідазо[1,2-f]ксантинів, що не мають метильних груп у положенні 3, характерним є синглет інтенсивністю в 1 протонну одиницю при 10,91–10,72 м.ч., зумовлений поглинанням амідного протону. В спектрах спиртів (XVI, XVII) чітко фіксуються відповідні дублети при 5,02 і 5,04 м.ч., що характеризують наявність вторинної спиртової групи. У спектрах ПМР імідазоксантинів III–XIX також чітко реєструються сигнали протонів метильних, метиленових та метинових груп замісників у положеннях 1, 3, 8. Їх місцеположення, форма та інтенсивність дозволяють однозначно довести їх будову.

Попередній фармакологічний скринінг показав, що синтезовані імідазоксантини виявляють діуретичну, протизапальну й антигіпоксичну дії.

**Матеріали і методи дослідження**

Температуру плавлення визначали відкритим капі-

лярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-d<sub>6</sub> або ДМСО-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>, внутрішній стандарт – ТМС).

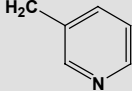
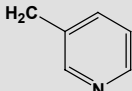
*Синтез імідазо[1,2-f]ксантинів (III–XIX)*

Суміш 0,01 моль кетону I або II, 0,1 моль аміну (при отриманні III–VI), 0,03 моль аміну (при отриманні VII–XIX), 30 мл води (при отриманні VII–XI додають 20 мл діоксану) кип'яють 2–3 години, охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують з водного ДМФА (III, IV, X, XI), водного пропанолу-2 (VII, XIV, XVII), водного діоксану (VI, VIII, IX, XII, XIII, XVI), води (V, XV, XVIII, XIX).

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в таблицях 1, 2. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Таблиця 2

## Властивості похідних імідазо[1,2-f]ксантину

Сполука	R	R <sub>1</sub>	T <sub>пл.</sub> , °C	Вихід, %	Емпірична формула
III	H	CH <sub>3</sub>	>320	38,6	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
IV	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	288-9	93,1	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
V	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	236-7	16,6	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
VI	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -н	268-9	34,5	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
VII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -н	112-4	72,5	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
VIII	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	311-2	56,5	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
IX	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	240-1	19,0	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
X	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	285-6	72,0	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>
XI	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	180-1	61,2	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
XII	H		304-5	32,3	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
XIII	CH <sub>3</sub>		263-4	27,8	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
XIV	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	203-4	57,6	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
XV	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	148-9	42,0	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
XVI	H	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	270-1	50,5	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
XVII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	213-4	37,8	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
XVIII	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	250-1	34,5	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
XIX	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	201-2	43,5	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>

## Висновки

1. Розроблено простий метод отримання похідних імідазо[1,2-f]ксантину – перспективних біологічно активних сполук.
2. Вивчено ПМР-спектроскопічні характеристики синтезованих сполук.

## Література

1. Пат. 4510144 США, МКИ А 61 К 31/52. Methods of imparting immunomodulating activity with dihydrothiazolo purine derivatives / Hadden J.W., Simon L.N., Giner-Sorolla A. – Заявл. 30.09.1982; Опубл. 09.04.1985.
2. Antiinflammatory activity of substituted 6-hydroxy-pyrimido[2,1-f]purine-2,4,8(1H,3H,9H)-triones/ Atypical nonsteroidal antiinflammatory agents / Blythin D.J., Kaminski J.J., Domalski M.S. [et al.] // J. Med. Chem. – 1986. – Vol. 29, №6. – P. 1099–1113.
3. Кочергин П.М. Исследования в ряду имидазола. ЛП. Синтез и фармакологические свойства производных имидазолино[1,2-f]ксантина / П.М. Кочергин, И.В. Комиссаров, А.А. Ткаченко, В.В. Власов // Хим.-фарм. журн. – 1970. – №12. – С. 14–18.
4. Синтез и фармакологическая активность производных 6,8-диметилимидазо[1,2-f]ксантина / Б.А. Прийменко, Б.А. Самура, Е.А. Скульская [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1984. – №2. – С. 1456–1461.
5. Исследования в ряду имидазола. ЛП. Синтез и фармакологическое действие производных имидазо[1,2-f]ксантина / П.М. Кочергин, В.И. Линенко, А.А. Ткаченко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1971. – №2. – С. 22–26.
6. Pat. 5,270,316 US, Int. Cl<sup>5</sup> A61K 31/52; C07D 487/14. Condensed purine derivatives / Suzuki F.M., Kuroda T.S. et al. – Заявл. 19.10.1990; Опубл. 14.12.1993.
7. Получение 3-метил-8-бромоксантина 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. Синтез, свойства и масс-спектрометрическое поведение 6-замещенных имидазо[1,2-f]ксантина / С.Н. Гармаш, Б.А. Прийменко, Е.А. Скульская [и др.] // Хим. гетероцикл. соед. – 1987. – №8. – С. 1105–1109.

## 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 Кримського медичного університету;

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

Черчесова О.Ю., аспірант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

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

## Адреса для листування:

Романенко Микола Іванович. 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ.

Тел.: (0612) 34 24 42. E-mail: Aleksandra\_ch@ukr.net