



Д.М. Юрченко, К.В. Александрова, М.І. Романенко, О.Б. Макоїд

Синтез, реакції та фізико-хімічні властивості похідних 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: синтез, 8-тіоксантиніл-7-ацетатні кислоти, аміди, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

Ключевые слова: синтез, 8-тиоксантинил-7-ацетатные кислоты, амиды, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.

Key words: synthesis, 8-thioxanthinyl-7-acetic acid, amides, NMR-spectroscopy mass-spectrometry.

Синтезовано нові похідні 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот і вивчено їх реакції з електрофільними реагентами. Структуру підтверджено за допомогою методів ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Синтезированы новые производные 8-тиоксантинил-7-ацетатных кислот и изучены их реакции с электрофильными реагентами. Структура подтверждена с помощью методов ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

The new derivatives of 8-thioxanthinyl-7-acetic acid were synthesized. Reactions with electrophilic reagents were studied. The structure of achieved compounds have been confirmed by ¹H NMR-spectroscopy and mass-spectrometry method.

Аналіз даних спеціалізованої літератури за останні 10 років виявив, що похідні ксантину є перспективним класом для створення нових лікарських засобів [1–4]. Значну зацікавленість в цьому плані представляють мало вивчені похідні ксантиніл-8-тіоацетатних кислот, що містять фармакофорні угруповання (в т. ч. фрагменти відомих антиоксидантів), та синтетичні методи їх отримання.

Мета роботи

Подальший пошук біологічно активних сполук серед похідних ксантину, що в перспективі можуть знайти застосування в якості лікарських препаратів, адже відомо, що похідні 8-тіоксантину виявляють значну та різнобічну фармакологічну дію [5–9].

Для досягнення поставленої мети необхідно розробити препаративні методики синтезу похідних 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот, вивчити їх фізико-хімічні властивості та умови отримання заміщених по атому Сульфору.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим способом на приладі ПТП (М). ПМР-спектри знято на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*₆ або ДМСО-*d*₆ + CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС).

Амід 8-бромтеофілініл-7-ацетатної кислоти (5)

Суміш 52 г (0,2 моль) 8-бромтеофіліну [10], 20,6 г (0,22 моль) хлорацетаміду, 16,8 г (0,2 моль) NaHCO₃, 300 мл диметилформаміду (ДМФА) кип'ятять 40 хв, охолоджують, розводять водою, осад, що утворився, відфільтровують, промивають 200 мл 1% розчину NH₄OH, водою, сушать та кристалізують з водного ДМФА. Аналітичні дані наведено в таблиці 2.

Синтез 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот (6, 7) – метод А

Суміш 0,01 моль відповідного метилового естеру 1 чи 2 [11] 8-бромксантиніл-7-ацетатної кислоти, 2,3 г (0,03 моль) тіосечовини, 50 мл конц. хлоридної кислоти кип'ятять 3 години, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають льодяною водою та очищують методом переосадження з розчину питної соди (6) – метод А або

кристалізацією з води (7). Аналітичні дані сполук 6, 7 наведено в таблицях 1 та 2.

Естери й амід 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот (8–10)

Суміш 0,05 моль відповідного естеру 3 чи 4 або аміду 5, 24,0 г (0,1 моль) Na₂S·9H₂O, 150 мл ДМФА кип'ятять 2 години, охолоджують, розводять водою до 500 мл, фільтрують. Фільтрат підкислюють конц. хлоридною кислотою, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та очищують переосадженням з водного 3% розчину NaOH. Аналітичні дані 8-тіоксантинів 8–10 наведено в таблицях 1 та 2.

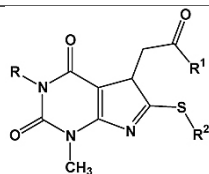
Мас-спектр ізопропілового естеру 8-тіогеофілініл-7-ацетатної кислоти (8) (*m/z*, %): [M]⁺ 313 (9,0); [M]⁺ 312 (34,9); 311 (80,1); 270 (20,1); 269 (56,3); 255 (5,6); 253 (10,2); 252 (10,7); 251 (56,9); 227 (7,8); 225 (99,9); 224 (25,7); 223 (86,3); 211 (12,4); 181 (6,2); 180 (5,6); 169 (8,6); 168 (14,2); 140 (14,0); 113 (6,3); 112 (5,8); 99 (39,7); 64 (5,2); 57 (5,6); 43 (41,1).

Синтез 3-метил-8-тіоксантиніл-7-ацетатної кислоти (6) – метод Б

При синтезі тіоестеру 9, фільтрат після відокремлення тіоестеру випаровують у вакуумі при t=30°C до залишку ~ 100 мл, осад кислоти (6) відфільтровують і переосаджують з водного розчину NaHCO₃. Аналітичні дані сполуки 6, синтезованої за методом Б, наведено в таблицях 1 та 2.

Синтез 8-S-заміщених естерів та амідів ксантиніл-7-ацетатних кислот (11–25)

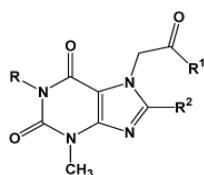
Суміш 5 ммоль відповідного 8-тіоксантину 8, 9 чи 10, 0,24 г (6 ммоль) NaOH, 20 мл води та 20 мл ізопропілового естеру підігривають до утворення розчину і додають 6 ммоль відповідного галогенопохідного, кип'ятять 10–15 хв. Охолоджують, додають 30 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують з водного ізопропілового спирту (11, 13, 15, 16, 19–25), з води (17, 18) або водного діоксану (12, 14). При синтезі кислот 17 та 18 для реакції беруть подвійний надлишок NaOH та після реакції розчин підкислюють конц. хлоридною кислотою до pH=3. Аналітичні дані сполук 11–25 наведено в таблицях 1 та 2.



ПМР-спектри похідних 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот

Таблиця 1

№	R	R ¹	R ²	δ, м.ч.							
				N ¹ H(R)	N ³ CH ₂ (с, 2H)	SCH ₂ (CH) (с, 2H)	OCH ₂ (CH; CH ₃)	NH ₂ (с, H)	N ¹ CH ₃ ; N ³ CH ₃ (с, 3H)	CCH ₃	Інші сигнали
6	H	OH	H	11,34	4,89	-	-	-	3,34	-	SH 13,79(пош.с, 1H); COOH 13,09(пош.с, 1H)
7	CH ₃	OH	H	-	4,95	-	-	-	3,4; 3,18	-	SH 13,88(пош.с, 1H); COOH 13,18(пош.с, 1H)
8	CH ₃	OC ₃ H _{7-i}	H	-	5,19	-	4,94(м, 1H)	-	3,42; 3,18	1,18(д, 6H)	SH 13,85 (пош.с, 1H)
9	H	OC ₅ H _{11-n}	H	11,37	4,98	-	4,11(т, 2H)	-	3,34	0,9(т, 3H)	SH 13,85 (с, 1H); 1,6 (м, 2H); 1,31 (м, 4H)
10	CH ₃	NH ₂	H	-	4,81	-	-	7,44; 7,12	3,41; 3,19	-	SH 13,76 (с, 1H)
11	H	OC ₅ H _{11-n}	C ₂ H ₅	11,15	5,02	3,22(кв.)	4,12(т, 2H)	-	3,38	1,35(т, 3H); 0,9 (т, 3H)	1,62 (м, 2H); 1,3 (м, 4H)
13	CH ₃	OC ₃ H _{7-i}	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl-o	-	4,96	4,54	4,92(м, 1H)	-	3,46; 3,16	1,17(д, 6H)	7,56-7,22 (м, 4H)
15	H	OC ₅ H _{11-n}	CH ₂ C(O)CH ₃	11,16	5,07	4,27	4,14(т, 2H)	-	3,27	2,27(с, 3H)	1,6 (т, 2H); 1,28 (м, 4H); 0,88 (т, 3H)
16	CH ₃	NH ₂	CH ₂ C(O)CH ₃	-	4,89	4,24	-	7,68; 7,32	3,42; 3,21	2,26(с, 3H)	-
19	CH ₃	NH ₂	CH ₂ CONH ₂	-	4,91	3,93	-	7,71; 7,62; 7,34; 7,22	3,44; 3,21	-	-
20	CH ₃	NH ₂	CH ₂ COOCH ₃	-	4,9	4,1	3,67(с, 3H)	7,7; 7,34	3,41; 3,21	-	-
21	CH ₃	NH ₂	CH ₂ COOC ₂ H ₅	-	4,9	4,08	4,12(кв, 2H)	7,7; 7,34	3,41; 3,21	1,2(т, 3H)	-
23	CH ₃	NH ₂	CH ₂ COOC ₃ H _{7-n}	-	4,9	4,1	4,04(т, 2H)	7,7; 7,34	3,41; 3,21	0,87(т, 3H)	1,59 (м, 2H)
24	CH ₃	NH ₂	CH ₂ COOC ₃ H _{7-i}	-	4,89	4,05	4,92(м, 1H)	7,7; 7,34	3,41; 3,21	1,19(д, 6H)	-
25	CH ₃	OC ₃ H _{7-i}	CH ₂ COOC ₃ H _{7-i}	-	5,06	4,08	4,95(м, 2H)	-	3,37; 3,21	1,23(д, 6H); 1,16(д, 6H)	-



Фізико-хімічні властивості синтезованих речовин

Таблиця 2

№ з/п	R	R ¹	R ²	Тпл.	Вихід, %	Емпірична формула
5	CH ₃	NH ₂	Br	268-9	87	C ₉ H ₁₀ BrN ₅ O ₃
6	H	OH	SH	291-3	35,2 (25,0 – Б)*	C ₆ H ₅ N ₄ O ₄ S
7	CH ₃	OH	SH	276-8	31,5	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₄ S
8	CH ₃	OC ₃ H _{7-i}	SH	152-4	50,6	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄ S
9	H	OC ₅ H _{11-n}	SH	232-3	25,8	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ S
10	CH ₃	NH ₂	SH	294-5	66,9	C ₉ H ₁₁ N ₅ O ₃ S
11	H	OC ₅ H _{11-n}	SC ₂ H ₅	131-2	63,2	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
13	CH ₃	OC ₃ H _{7-i}	SCH ₂ C ₆ H ₄ Cl-o	110-2	55,0	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ S
14	CH ₃	NH ₂	SCH ₂ C ₆ H ₄ Cl-o	243-4	86,0	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₃ S
15	H	OC ₅ H _{11-n}	SCH ₂ C(O)CH ₃	138-40	66,5	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₅ S
16	CH ₃	NH ₂	SCH ₂ C(O)CH ₃	222-4	62,5	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₄ S
17	CH ₃	NH ₂	SCH ₂ COOH	238-40	56,3	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₅ S
18	CH ₃	NH ₂	S(CH ₂) ₂ COOH	205-6	35,3	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₅ S
19	CH ₃	NH ₂	SCH ₂ CONH ₂	263-4	62,5	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O ₄ S
20	CH ₃	NH ₂	SCH ₂ COOCH ₃	243-4	70,6	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₅ S
21	CH ₃	NH ₂	SCH ₂ COOC ₂ H ₅	219-20	79,1	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₅ S
22	CH ₃	NH ₂	SCH(CH ₃)COOCH ₃	220-2	45,5	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₅ S
23	CH ₃	NH ₂	SCH ₂ COOC ₃ H _{7-n}	210-2	72,2	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₅ S
24	CH ₃	NH ₂	SCH ₂ COOC ₃ H _{7-i}	190-1	50,0	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₅ S
25	CH ₃	OC ₃ H _{7-i}	SCH ₂ COOC ₃ H _{7-i}	118-9	63,1	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₆ S

Примітка: *25% – вихід сполуки 6, отриманої за методом Б.

Результати та їх обговорення

У якості вихідних сполук використано описані раніше [11] естери 8-бромоксантиніл-7-ацетатних кислот (1–4) та амід 8-бромотеофілініл-7-ацетатної кислоти (5), синтезований взаємодією 8-бромотеофіліну [10] з хлорацетамідом у ДМФА за наявності еквімолярної кількості NaHCO_3 . В ПМР-спектрі аміду чітко реєструються наступні сигнали протонів м.ч.: 7,65 (с, 1H); 7,26 (с, 1H) – NH_2 ; 4,82 (с, 2H) – N^7CH_2 ; 3,42 (с, 3H); 3,17 (с, 3H) – NCH_3 , що однозначно доводять наявність ацетамідного залишку в положенні 7 молекули 8-бромотеофіліну.

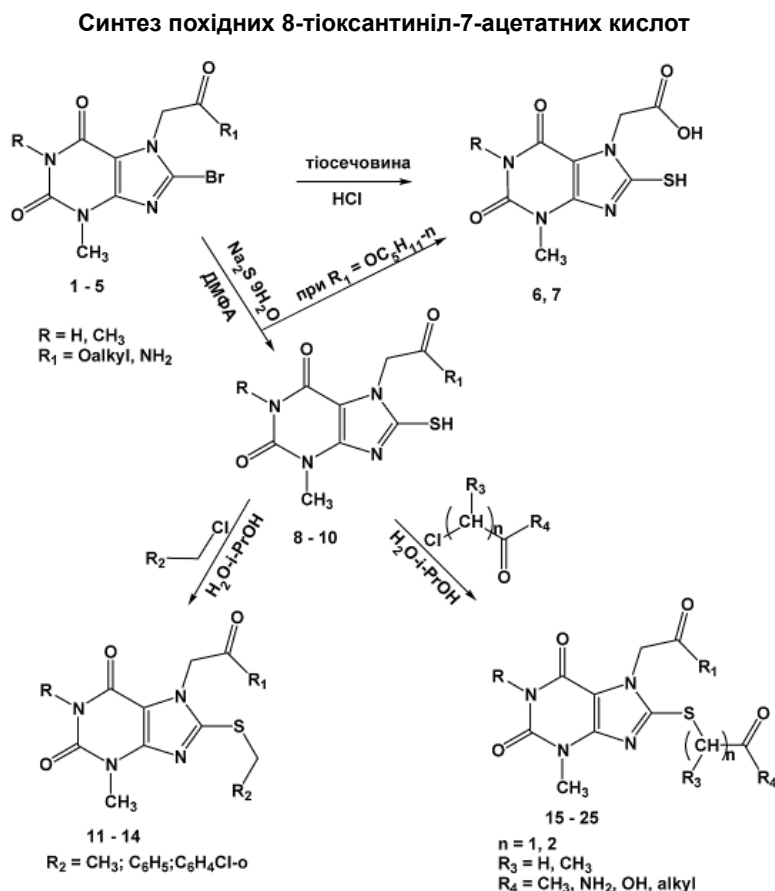
Реакцією ізопропілового (3), амілового (4) естерів або аміду (5) – 8-бромоксантиніл-7-ацетатних кислот (схема 1) з натрій сульфідом в ДМФА синтезовано відповідні естери (8, 9) й амід (10) 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот.

Необхідно зазначити, що естери (8, 9) отримано з виходом 50,6% та 25,8% відповідно, оскільки в реакції йде гідроліз естерового угруповання з утворенням тіокислот (6, 7) (схема 1). Так, при синтезі амілового естеру 3-метил-8-тіоксантиніл-7-ацетатної кислоти (9) з виходом 25% виділено та охарактеризовано 3-метил-8-тіоксантиніл-7-ацетатну кислоту (6). 8-Тіоксантиніл-7-ацетатні кислоти (6, 7) синтезовані також при нагріванні метилових естерів 8-бромоксантиніл-7-ацетатних кислот (1, 2) з надлишком тіосечовини в хлоридній кислоті. ПМР- та мас-спектри кислоти (6), отриманої різними

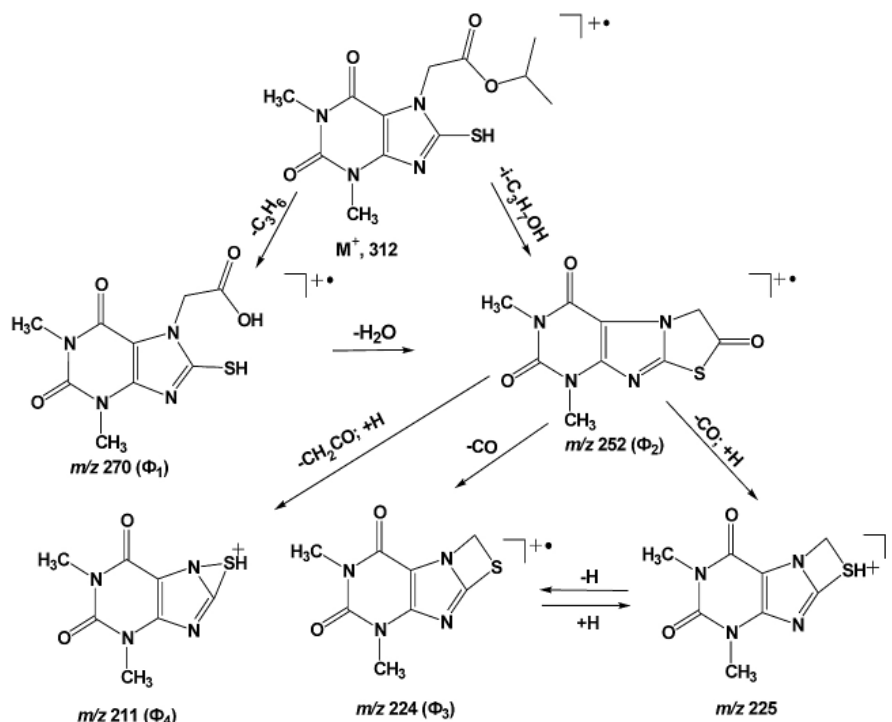
методами, виявились ідентичними. Як свідчать наведені в таблиці 1 дані ПМР-спектроскопії, будова 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот (6, 7) та їх функціональних похідних не викликає сумніву, оскільки в спектрах фіксується поширений синглет протонів SH-групи в інтервалі 13,88–13,76 м.ч., для спектрів кислот 6, 7 характерні також 2 поширені синглети при 13,09 та 13,18 м.ч. відповідно, що зумовлені резонансом протонів карбоксигрупи. Остаточню будову синтезованих тіопохідних (6–10) доводять дані мас-спектрометрії сполуки 8 (схема 2).

Як показано на схемі 2, в мас-спектрі ізопропілового естеру 8-тіотеофілініл-7-ацетатної кислоти (8) реєструється пік молекулярного іону з m/z 312 $[\text{M}]^+$, що відповідає розрахованій молекулярній масі. Розпад M^+ під дією пучка електронів розпочинається з деградації ізопропокси-карбонілметильного замісника в положенні 7 молекули 8-тіотеофіліну, пов'язаної з елімінуванням молекул пропену та пропанолу-2 (іони з m/z 270 (Φ_1) $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$ та m/z 252 (Φ_2) $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ відповідно), можливо, іон Φ_2 утворюється після відщеплення води від іону Φ_1 . Надалі відбуваються процеси, пов'язані з викидом молекул CO та кетену від іону Φ_2 – іони з m/z 224 (Φ_3) та 211 (Φ_4), з подальшим елімінуванням атому Сульфуру та відомим [8] розпадом молекули теофіліну. Зазначене свідчить про структуру замісників у положеннях 7 і 8 молекули теофіліну.

Схема 1



Характер фрагментації молекулярного іону ізопропілового естеру 8-тіотеофілініл-7-ацетатної кислоти (8) під дією електронного удару



Наявність SH-групи в положенні 8 ксантинової молекули дозволила вивчити реакції отриманих 8-тіопохідних (8–10) з різноманітними електрофільними реагентами. Як показано на *схемі 1*, короточасне нагрівання сполук 8–10 з етилбромідом, бензилхлоридами, хлорацетоном, хлоралкановими кислотами, їх естерами та хлорацетамідом у водно-спиртовому розчині еквімолярної кількості натрій гідроксиду призводить до утворення відповідних заміщених по атому Сульфуру (11–25), будову яких однозначно підтверджено даними ПМР-спектроскопії (*табл. 1*). Як свідчать отримані результати, в спектрах 8-R-тіопохідних (11–25) наявні всі сигнали протонів відповідної інтенсивності, форми та місцеположення, що доводять наявність і структуру замісників, зв'язаних з атомом Нітрогену у положенні 7 та атомом Сульфуру у положенні 8 ксантинової молекули. Так, наприклад, в ПМР-спектрі 8-(2'-оксопропіл)тіотеофілініл-7-ацетаміду (16) наявність оксопропільного залишку, зв'язаного з атомом Сульфуру, підтверджують 2 інтенсивні синглети при 4,24 м.ч. та 2,26 м.ч., зумовлені резонансним поглинанням метиленових і метильних протонів відповідно.

Ацетамідний радикал у положенні 7 в спектрі характеризується набором синглетів при 4,89 м.ч. (2H); 7,68 м.ч. (1H) та 7,32 м.ч. (1H). Протони метильних груп у положеннях 1 і 3 утворюють 2 інтенсивні синглети при 3,42 м.ч. та 3,21 м.ч., положення яких практично не залежить від будови замісників у положеннях 7 та 8.

Висновки

1. Розроблено препаративний метод отримання 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот, їх естерів та амідів – вихідних сполук для подальшої структурної модифікації молекули ксантину.
2. Вивчено взаємодію естерів та амідів 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот з різноманітними електрофілами, внаслідок чого синтезовано ряд неописаних раніше S-заміщених похідних ксантиніл-7-ацетатних кислот – перспективних біологічно активних речовин.
3. За допомогою ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії доведено будову синтезованих сполук і запропоновано імовірний характер розпаду похідних 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот під дією електронного удару.

Література

1. Пат. 54957 Україна, МПК C07D 473/00. Водорозчинні солі 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти, які виявляють антиоксидантну дію / Александрова К.В., Белевич І.Г., Шкода О.С., Бухтіярова Н.В. [та ін.]. – № у 201007741; заявл. 21.06.2010; опубл. 25.11.2010, Бюл. 22.
2. Pat. 7253176B1 US, Int Cl. A61K 31/519. Immunosuppressive effects of 8-substituted xanthine derivatives / Waer M.J.A., Herdewijn P.A.M.M., Pfeleiderer W.E. – заявл. 04.05.2000; опубл. 07.08.07.
3. Luo Y. Preparation, Properties, Reactions, and Adenine Receptor Affinities of Sulfonylphenylxanthine Nitrophenyl Esters: Toward the Development of Sulfonic Acids Prodrugs with Peroral Bioavailability / Y. Luo, C. E. Müller // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47 (10). – P. 1031–1043.
4. Pat. 6,608,069 B1 US, Int. Cl. A 61 K 31/522, C 07 D 473/06,

- C 07 D 473/22, A 61 P 17/06, A 61 P 11/06. Phenyl xanthine Derivatives / S.M. Daluge, M.T. Martin, M.H. Osterhout. – заявл. 09.02.2001; опубл. 19.08.2003.
5. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-S-заміщених 1-л-хлорбензилтеоброміну / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Л.В. Євсєєва [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2007. – №6 (45). – С. 125–128.
 6. Исследование острой токсичности и диуретической активности аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, В.Е. Литаров [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2008. – №5 (50). – С. 128–130.
 7. Синтез, нейротропная и диуретическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина / Б.А. Самура, И.В. Федулова, Н.И. Романенко [та ін.] // Хим.-фармац. журн. – 1986. – №1. – С. 52–55.
 8. Синтез и биологические свойства производных [3-метил-7-алкилксантинил-8]тиоуксусных кислот / Б.А. Приймєнко, Н.И. Романенко, И.В. Федулова [та ін.] // Хим.-фармац. журн. – 1986. – №11. – С. 1322–1324.
 9. Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 2-((3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)метилтио)алкановых кислот / А.О. Приймєнко, М.С. Казунин, Д.А. Васильєв [та ін.] // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: Матеріали XXVIII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 3 лютого, 2011 р. – Харків, 2011. – С. 336–341.
 10. 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.
 11. Александрова К.В. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти / К.В. Александрова, Д.М. Юрченко, М.І. Романенко, О.О. Мартинюк // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 13, №1. – С. 7–10.
 12. Почелов І.І. Мас-спектрометрія пуринових основ та їх похідних / І.І. Почелов, М.О. Ключєв, В.В. Петренко // Фармац. журн. – 2002. – №2. – С. 45–55.

Відомості про авторів:

Юрченко Д.М., очний аспірант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

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

Макоїд О.Б., к. біол. н., доцент каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Адреса для листування:

Юрченко Д.М., 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26, ЗДМУ, каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики.

Тел.: (0612) 34 24 42, (098) 250 32 63.

E-mail: darja.yurchenko@yandex.ru