

УДК 547.792.03/04.057

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

СИНТЕЗ, РЕАКЦІЇ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 7-(3-ТІО-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТІАЗОЛІЛ-5)-МЕТИЛКСАНТИНУ

Розроблено прості препаративні методики синтезу 7-(3-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-5)-метилксантину. Вивчено його реакції з електрофільними реагентами, що дало змогу одержати різноманітні S-заміщені похідних. Структури синтезованих речовин підтверджено за допомогою методів ^1H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

ВСТУП. Дослідження останніх років свідчать, що похідні ксантину, які містять залишки гетероциклів у бічному карбоновому ланцюзі в положенні 1, 7 або 8, виявляють різнобічну біологічну активність [1—5]. Сказане вище стосується також похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу, які виявляють протимікробну [6], депримууючу [7], антиоксидантну [8] та інші види [9—11] фармакологічної дії. На наш погляд, поєднання в одній молекулі ксантинового та тіотріазольного гетероциклів може суттєво вплинути на характер біологічної дії та значно розширити їх синтетичний потенціал.

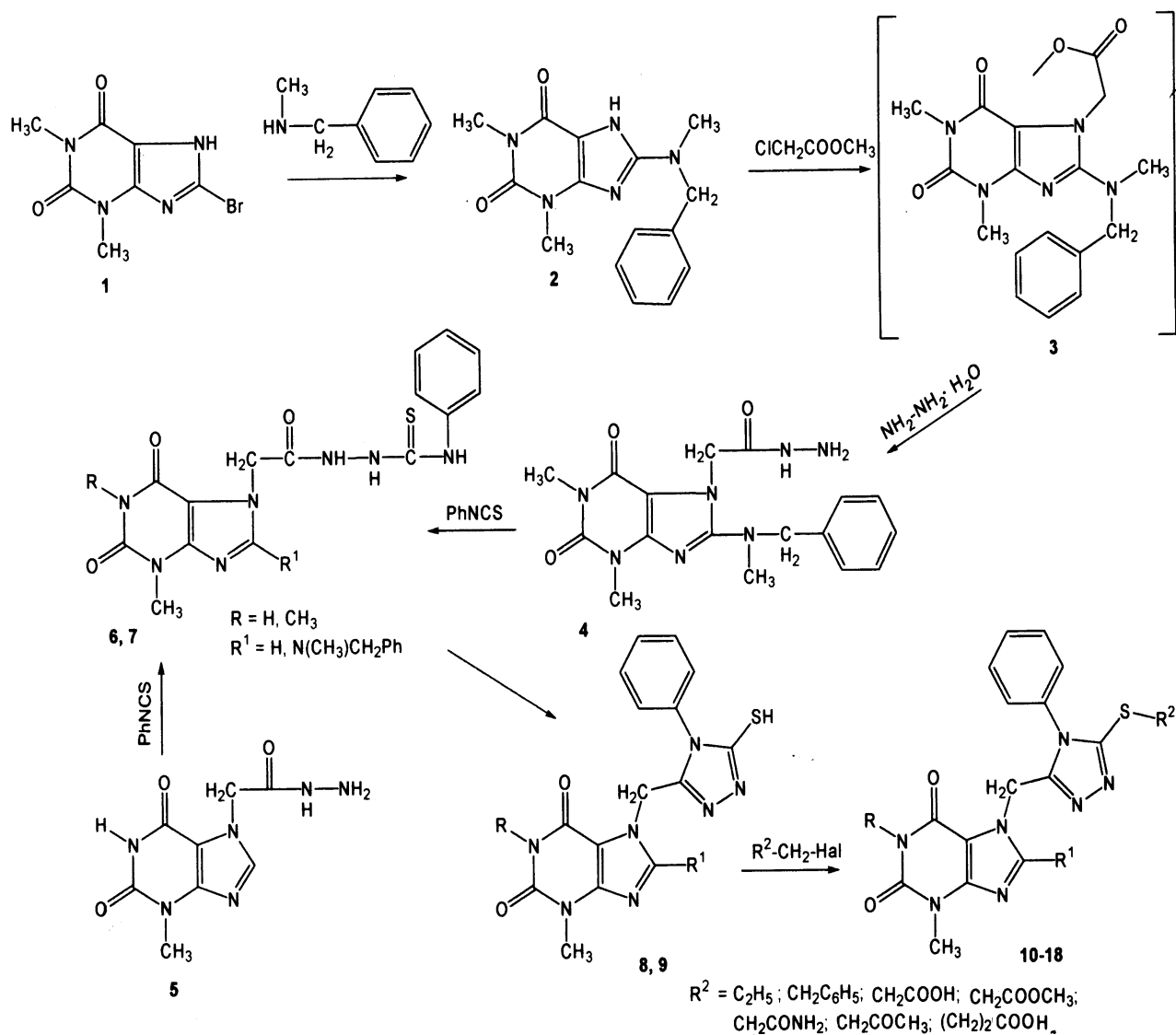
Мета нашої роботи — розробка ефективного методу синтезу похідних 7-(3-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-5)-метилксантину та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Нами були синтезовані гідразиди ксантиніл-7-ацетатної кислоти (4, 5). Синтез гідразиду 5 описано нами раніше [12]. Синтез гідразиду 4 здійснений за наведеною далі схемою.

Реакцією 8-бромотеофіліну (1) [13] з N-метилбензиламіном отримано 8-N-метил-N-бензиламіно-теофілін (2), нагріванням якого з метилхлорацетатом в диметилформаміді (ДМФА) в присутності Na_2CO_3 одержано метиловий естер 8-N-метил-N-бензиламіно-теофілініл-7-ацетатної кислоти (3). Оскільки естер 3 виявився олієподібною речовиною, то його використали без попередньої очистки в реакції гідразінолізу, в результаті якої нами отриманий гідразид 8-N-метил-N-бензиламіно-теофілініл-7-ацетатної кислоти (4) (див. схему). В ^1H ЯМР-спектрі (табл. 1) аміно-теофіліну 2 наявність замісника в положенні 8 підтверджують мультиплет ароматичних протонів у межах 7.37—7.26 м.ч. та інтенсивні

синглети при 4.7 та 2.99 м.ч., що обумовлені резонансом протонів метиленової та метильної груп замісника в положенні 8. Ксантинову частину молекули підтверджують синглети при 11.71 м.ч. (1H) – N^7H ; 3.38 м.ч. (3H) – N^1CH_3 та 3.21 м.ч. (3H) – N^3CH_3 . Наявність ацетгїдразидного радикалу в молекулі гідразиду 4 підтверджують поширені синглети при 9.3 м.ч. (1H) – NH та 4.26 м.ч. (2H) – NH_2 . Метиленові протони, зв'язані з атомом нітрогену в положенні 7, резонують у вигляді інтенсивного синглету при 4.78 м.ч., а отже, структура гідразиду 4 не викликає сумніву.

Надалі взаємодією гідразидів 4 та 5 з фенілїзотіоціанатом у водному діоксані отримані відповідні N-фенілгїдразінокарботіоаміди 6 та 7, ^1H ЯМР-спектри яких (табл. 1) повністю відповідають їх будові. В мас-спектрі сполуки 7 реєструється пік молекулярного іона з m/z 506 (M^+), який відповідає розрахованій молекулярній масі та свідчить про парну кількість атомів нітрогену в його молекулі. Наявність іонів з m/z 371 ($\text{M}^+ - \text{PhNCS}$) та 135 (PhNCS) однозначно показує присутність N-фенілгїдразінокарботіоамідного залишку в молекулі сполуки 7. Лужна циклізація карботіоамідів 6, 7 веде до утворення відповідних похідних 7-(3-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-5)-метилксантину (8, 9) (схема 1), в ^1H ЯМР-спектрах яких (табл. 1) не фіксуються сигнали NH-протонів гїдразінокарботіоамідної групи та реєструються поширені синглети у слабкому полі при 13.88 та 13.9 м.ч. відповідно, обумовлені резонансом протонів SH-групи. В мас-спектрі 8-N-метилбензиламіно-7-(3-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-5)-метилтеофіліну (9) реєструється пік молекулярного іона з m/z 488, що відповідає розрахованій молекулярній масі та свідчить про парну кількість атомів нітрогену. Розпад M^+



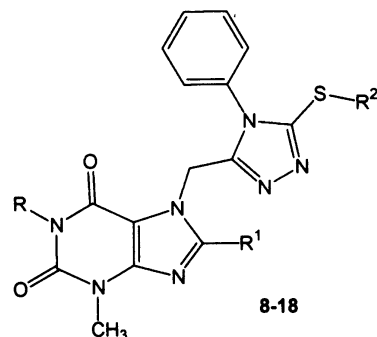
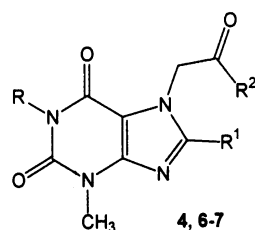
під дією електронного удару починається елімуванням триазолілметильного замісника в положенні 7 (іон Φ з m/z 298). Наступним процесом є відщеплення бензильного радикалу від іона $[\Phi + \text{H}]^+$ (іони з m/z 208 та 91). Слід зазначити, що осколковий іон з m/z 91 є максимальним у спектрі. Сукупність даних ^1H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії однозначно доводить будову триазолілметилксантинів 8 та 9.

Наявність меркаптогрупи в положенні 3 триазольного кільця дозволяє значно модифікувати базову структуру за рахунок введення різноманітних замісників по атому сульфуру. Нами встановлено, що короткочасне нагрівання тіотріазолів 8 або 9 з алкілгалогенідами, α - та β -гало-

генокислотами та їх похідними, хлорацетоном у водно-спиртовому розчині лугу веде до утворення відповідних S-заміщених (10–18). Спектри ^1H ЯМР (табл. 1) отриманих похідних 7-(4-феніл-3-тіо-1,2,4-триазоліл-5)-метилксантину однозначно підтверджують їх будову. Так, наприклад, в ^1H ЯМР-спектрі 3-метил-7-(3-ацетилметилтіо-4-феніл-1,2,4-триазоліл-5)-метилксантину (11) реєструється поширений синглет амідного протону в положенні 1 молекули при 10.98 м.ч., характерний також для спектру вихідної сполуки 8 (11.12 м.ч.), що свідчить про факт алкілування по атому сульфуру триазолу. В спектрі кетону 11 відсутній сигнал протону SH-групи при 13.88 м.ч. Наявність ацетонного залиш-

Т а б л и ц я 1

¹H ЯМР-спектры синтезованих сполук 2, 4, 6–18



Сполука	R	R ¹	R ²	¹ H ЯМР, δ, м.ч.						
				NH (с, 1H)	CH _{аром}	NCH ₂ (с, 2H)	N ¹⁽³⁾ CH ₃ (с, 3H)	C ₈ NCH ₃ (с, 3H)	SCH ₂ (2H)	Інші сигнали
2				11.71	7.37–7.26 (м, 5H)	4.7	3.38; 3.21	2.99	—	
4	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	NH–NH ₂	9.3	7.31 (м, 5H)	4.78; 4.47	3.35; 3.15	2.88	—	4.26 (с, 2H)
6	H	H	NHNHC(S) NHC ₆ H ₅	11.33; 10.52; 9.84; 9.32	8.04 (с, 1H); 7.6–7.1 (м, 5H)	5.04	3.32	—	—	
7	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	NHNHC(S) NHC ₆ H ₅	10.62; 9.79; 9.44	7.55–7.10 (м, 10H)	4.85; 4.51	3.31; 3.09	2.89	—	
8	H	H	H	11.12	7.6–7.4 (м, 5H)	5.38	3.30			13.88 (шс, 1H) –SH; 7.92 (с, 1H) –C ₈ H
9	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	H	—	7.4–6.9 (м, 10H)	5.51; 4.46	3.30; 3.05	2.89		
10	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	11.08	7.96 (с, 1H) –C ₈ H; 7.5 (м, 3H); 7.22 (м, 7H)	5.46	3.30	—	4.29 (с)	
11	H	H	CH ₂ COCH ₃	10.98	7.97 (с, 1H) –C ₈ H; 7.6–7.4 (м, 5H)	5.49	3.32	–	4.18 (с)	2.18 (с, 3H) –COCH ₃
12	H	H	CH ₂ CONH ₂	10.94	7.94 (с, 1H) –C ₈ H; 7.68– 7.38 (м, 6H) + NH	5.48	3.32	—	3.89 (с)	7.19 (с, 1H) –NH
13	H	H	CH ₂ COOCH ₃	10.92	7.94 (с, 1H) –C ₈ H; 7.61– 7.37 (м, 5H)	5.48	3.32	—	4.00 (с)	3.61 (с, 3H) –OCH ₃
14	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	—	7.27 (м, 6H); 7.05 (м, 2H); 6.87 (м, 2H)	5.63; 4.48	3.24; 3.05	2.97	3.15 (кв)	1.27 (т, 3H) –CCH ₃

Сполука	R	R ¹	R ²	¹ H ЯМР, δ, м.ч.						
				NH (с, 1H)	CH _{аром}	NCH ₂ (с, 2H)	N ¹⁽³⁾ CH ₃ (с, 3H)	C ₈ NCH ₃ (с, 3H)	SCH ₂ (2H)	Інші сигнали
15	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CONH ₂	7.67	7.3 (м, 7H) + NH; 7.05 (м, 2H); 6.92 (м, 2H)	5.62; 4.48	3.25; 3.06	2.95	3.9 (с)	—
16	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ COOCH ₃	—	7.27 (м, 6H); 7.06 (м, 2H); 6.9 (м, 2H)	5.58; 4.47	3.24; 3.06	2.95	4.07 (с)	3.62 (с, 3H) -OCH ₃
17	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ COOH	—	7.27 (м, 6H); 7.04 (м, 2H); 6.89 (м, 2H)	5.61; 4.47	3.24; 3.05	2.95	3.98 (с)	12.36 (шс, 1H) -OH
18	CH ₃	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ COOH	—	7.28 (м, 6H); 7.04 (м, 2H); 6.87 (м, 2H)	5.61; 4.48	3.22; 3.04	2.97	3.22 (т)	12.48 (шс, 1H) -OH; 2.7 (т, 2H) - CH ₂ CO

ку, зв'язаного з атомом сульфуру, підтверджують два інтенсивні синглети при 4.18 та 2.18 м.ч., обумовлені резонансним поглинанням протонів метиленової та метильної груп відповідно. В спектрі кетону також фіксуються синглети N³-метилю та N⁷-метиленової груп при 3.32 та 5.49 м.ч. відповідно. Сигнали протонів N-фенільного замісника утворюють мультиплет в інтервалі 7.6–7.4 м.ч. інтенсивністю у 5 протонних одиниць. Сигнал ароматичного протону в положенні 8 імідазольного ядра фіксується у вигляді синглету у більш слабкому полі при 7.94 м.ч. Сказане вище повністю відповідає будові кетону 11.

Температуру плавлення визначали відкритим способом на приладі ПТП (М). ¹H ЯМР-спектри знято на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*₆ або ДМСО-*d*₆+CDCl₃, внутрішній стандарт — ТМС). Будову речовин доведено за допомогою елементного аналізу на приладі Elementar Vario L cube. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим (табл. 2).

Синтез 8-N-метил-N-бензиламінотеофіліну 2. Суміш 13.0 г (0.005 моль) 8-бромотеофіліну [10], 26.6 мл (0.2 моль) 8-N-метилбензиламіну, 70 мл води та 30 мл пропанолу-2 нагрівали у сталевому автоклаві 5 год при *t*=180 °С. Охолоджували, осад, що утворився, відфільтровували, про-

мивали водою, пропанолу-2 та перекристалізували із водного діоксану.

Синтез гідразиду 8-N-метил-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти 4. Суміш 18.5 г (0.062 моль) 8-N-метил-N-бензиламінотеофіліну 2, 6.57 г (0.062 моль) Na₂CO₃, 8.8 мл (0.1 моль) метилхлорацетату в 150 мл ДМФА кип'ятили 5 год, фільтрували і фільтрат розводили водою до 500 мл. На дні колби утворився олісподібний осад естеру 3. Водний ДМФА виливали, осад в колбі декілька разів промивали новими порціями води, потім додавали 150 мл метанолу, нагрівали до утворення розчину і додавали 10 мл (0.2 моль) гідразину гідрату. Розчин кип'ятили 2 год, додавали 100 мл води, охолоджували, осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізували із водного пропанолу-2.

Синтез (3-метилксантиніл-7-ацетил)-N-фенілгідразинокарботіоаміду 6. До гарячої суспензії 9.5 г (0.04 моль) гідразиду 5 у суміші 130 мл діоксану та 90 мл води додавали 6.75 г (0.05 моль) фенілізотіоціанату і кип'ятили 1 год, охолоджували. Додавали 100 мл води, осад відфільтровували, промивали водою, пропанолу-2 та перекристалізували із водного діоксану.

Синтез (1,3-диметил-8-N-метил-N-бензиламіноксантиніл-7-ацетил)-N-фенілгідразино-

Т а б л и ц я 2

Температури плавлення, виходи та дані елементного аналізу сполук 2, 4, 6–18

Сполука	$T_{пл}$, °C	Вихід, %	Знайдено вираховано, %				Брутто-формула
			C	H	N	S	
2	156–157	82.9	60.49	5.32	23.10	—	$C_{15}H_{17}N_5O_2$
			60.19	5.72	23.40		
4	187–188	50.0	54.68	5.40	26.70	—	$C_{17}H_{21}N_7O_3$
			54.98	5.70	26.40		
6	263–265	91.2	48.55	4.35	26.56	8.29	$C_{15}H_{15}N_7O_3S$
			48.25	4.05	26.26	8.59	
7	213–215	80.0	56.60	5.47	22.42	6.03	$C_{24}H_{26}N_3O_3S$
			56.90	5.17	22.12	6.33	
8	>305	64.8	51.00	3.39	27.29	9.32	$C_{15}H_{13}N_7O_2S$
			50.70	3.69	27.59	9.02	
9	253–255	94.6	59.30	4.65	22.64	6.86	$C_{24}H_{24}N_8O_2S$
			59.00	4.95	22.94	6.56	
10	245–247	75.6	59.61	4.00	22.31	7.50	$C_{22}H_{19}N_7O_2S$
			59.31	4.30	22.01	7.20	
11	237–239	63.3	52.35	4.46	23.53	7.49	$C_{18}H_{17}N_7O_3S$
			52.55	4.16	23.83	7.79	
12	263–264	64.5	49.21	3.61	27.47	7.47	$C_{17}H_{16}N_8O_3S$
			49.51	3.91	27.17	7.77	
13	248–249	59.3	50.28	4.31	22.64	4.20	$C_{18}H_{17}N_7O_4S$
			50.58	4.01	22.94	7.50	
14	227–228	53.4	60.15	5.16	21.39	6.51	$C_{26}H_{28}N_8O_2S$
			60.45	5.46	21.69	6.21	
15	193–195	72.7	57.13	4.69	23.40	5.58	$C_{26}H_{27}N_9O_3S$
			57.43	4.99	23.10	5.88	
16	139–140	98.2	57.54	5.33	19.69	5.42	$C_{27}H_{28}N_8O_4S$
			57.84	5.03	19.99	5.72	
17	187–189	50.0	57.43	4.49	20.80	5.57	$C_{26}H_{26}N_8O_4S$
			57.13	4.79	20.50	5.87	
18	182–184	72.7	57.54	5.33	19.69	6.02	$C_{27}H_{28}N_8O_4S$
			57.84	5.03	19.99	5.72	

карботіоаміду 7. Розчин 3.7 г (0.01 моль) гідразиду 4, 2.3 г (0.017 моль) фенолізотіоціанату в суміші 20 мл діоксану та 10 мл води кип'ятили 15 хв, охолоджували, осад відфільтровували, промивали водою, пропанолом-2 та перекристалізували із водного діоксану.

Мас-спектр (1,3-диметил-8-N-метил-N-бензиламіноксантиніл-7-ацетил)-N-фенілгідразинокарботіоаміду (7) (m/z , %): $[M]^+$ 506 (60.5); 371 (37.5); 312 (12.8); 284 (9.2); 283 (7.2); 255 (5.3); 250 (10.4); 224

(33.1); 223 (14.8); 222 (16.1); 220 (34.6); 195 (12.3); 193 (9.1); 165 (12.6); 137 (11.1); 136 (14.1); 135 (99.9); 108 (8.1); 96 (27.3); 77 (59.9); 70 (15.0); 69 (11.9); 67 (13.8); 66 (16.7); 65 (14.2).

Синтез похідних 7-(3-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-5)-метилксантину (8, 9). Суміш 0.01 моль карботіоаміду 6 або 7, 0.6 г (0.015 моль) NaOH та 50 мл води кип'ятили 2 год, охолоджували та фільтрували. До фільтрату додавали концентровану HCl до pH 2. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і перекристалізували із водного ДМФА (8) або водного діоксану (9).

Мас-спектр 8-N-метилбензиламіно-7-(3-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-5)-метилтеофіліну 9 (m/z , %): $[M]^+$ 488 (17.9); 487 (5.2); 300 (5.0); 299 (16.2); 298 (51.8); 297 (34.9); 208 (8.9); 152 (1.5); 123 (1.9); 91 (99.9); 77 (4.7); 55 (1.1).

Алкілювання похідних 7-(3-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-5)-метилксантину (10–18). Розчин 4 ммоль тіотріазолу 8 або 9, 0.18 г (4.4 ммоль) NaOH (для синтезу кислот 17 та 18 брали 0.36 г NaOH), 5 ммоль відповідного галогенопохідного, 20 мл води та 20 мл пропанолу-2 кип'ятили 15–20 хв, відфільтровували, охолоджували та додавали 50 мл води (для синтезу кислот 17 та 18 фільтрат підкислювали концентрованою хлоридною кислотою до pH 2), осад відфільтровували, промивали водою і кристалізували із водного діоксану (11, 12) або водного пропанолу-2 (10, 13–16, 18). Кислоту 17 очищували методом переосадження із водного розчину $NaHCO_3$.

РЕЗЮМЕ. Разработаны простые препаративные методики синтеза 7-(3-тио-4-фенил-1,2,4-триазолил-5)-метилксантина. Изучены его реакции с электрофильными реагентами, что дало возможность получить S-замещенные производные. Структуры синтезированных соединений подтверждены с помощью 1H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

SUMMARY. It was developed a simple preparative methods of synthesis of 7-(3-thio-4-phenyl-1,2,4-triazol-

yl-5)-methylxanthine. Reactions of it with electrophilic reagents were studied, that gave an opportunity to obtain different S-substituted derivatives. The structure of synthesized compound were proved by ¹H NMR-spectroscopy and mass-spectrometry method.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Offen. 10238243DE, МПК7С07D473/06, С07D473/08.* - Оубл. 26.10.2011.
2. *Offen. 10238470.3DE, МПК7 С07D473/04, С07D473/06.* -Оубл. 04.03.2004.
3. *Pat. 7361661 US, Int. Cl.A 61 K 31/522, C07D 473/04.* -Оубл. 22.04.2008.
4. *Pat. 7531544 US, Int. Cl.A 61 K 31/522, C 07 D 473/04.* -Оубл. 12.05.2009.
5. *Pat. 2012/0040982US, Int. Cl.A 61 K 31/5377, C 07 D 473/00.* -Оубл. 16.02.2012.
6. *Каплаушенко А.Г.* // Фарм. журн. -2007. -№ 3. -С. 88—91.
7. *Каплаушенко А.Г.* // Запорж. мед. журн. -2007. -**9**, № 5. -С. 109—112.
8. *Чадова Л.В.* // Там же. -2008. -**10**, № 2. -С. 109—112.
9. *Пругло С.С., Білай І.М., Білай А.І. та ін.* // Там же. -2009. -**11**, № 2. -С. 103—106.
10. *Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш С.Г. та ін.* // Мед. хімія. -2009. -**11**, № 4. -С. 19—23.
11. *Пат. на корисну модель № 37922 Україна, МПК 2006 С 07 D 231/00, С 07 D 249/00, А 61 К 31/41, А 61 К 9/00.* -Оубл. 10.12.2008; Бюл. № 23.
12. *Романенко М.І., Федулова І.В., Прийменко Б.О. та ін.* // Фарм. журн. -1986. -№ 1. -С. 61—62.
13. *Хмелевский В.И., Павлова В.В., Дурницына О.И.* // Мед. промышленность СССР. -1966. -**20**, № 10. -С. 30—40.

Запорізький державний медичний університет

Надійшла 19.10.2012