

К.В.Александрова, М.В.Дячков, О.С.Шкода, С.О.Васюк

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 7-R-3-БЕНЗИЛКСАНТИНІЛ-8-МЕТИЛТІОАЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ

Розроблено прості препаративні методи синтезу невідомих похідних 7-R-3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислот — солей, естерів, гідразидів та ліденгідразидів, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії.

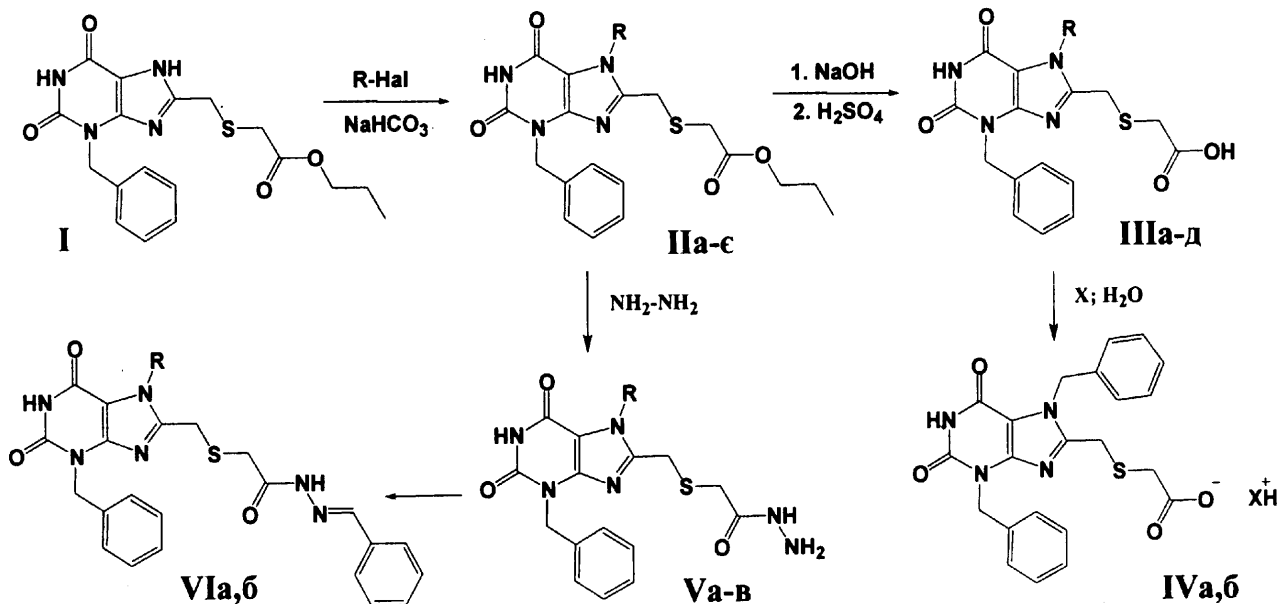
ВСТУП. Цілеспрямований синтез речовин є головним джерелом нових, більш ефективних лікарських засобів, створення яких є фундаментальною проблемою сучасної медицини [1—3]. В останні роки приділяють увагу отриманню синтетичних похідних ксантину, які приймають участь у фізіологічних регуляторних процесах та виявляють різноманітні види біологічної активності [4].

Молекули 3-R-ксантинів є зручними базовими структурами для подальшої хімічної модифікації шляхом введення різноманітних замісників-фармакофорів у положення 1, 7 та 8 біциклу, що надає можливість варіювати спектр та силу фармакологічної дії [5—7]. Раніше у робо-

тах [8, 9] нами описаний синтез 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (IIIa) із 3-бензил-8-гідроксиметилксантину, а також показана висока антиоксидантна активність її водорозчинних солей.

Мета нашої роботи — розробка ефективних методів синтезу невідомих 7-заміщених 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот, їх функціональних похідних та вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. В якості вихідної сполуки нами був використаний *n*-пропіл 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетат [10], взаємодією якого з галогенопохідними жирно-ароматичного ряду, галогенкетон-



$\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (IIa, IIIa, Va, VIa); $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$ (IIb, IIIb, Vb, VIb); $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ (IIc, IIIc, Vc); $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_{3-n}$ (IIg, IIIg); $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_{3-n}$ (IId, IIId); $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_{2-n}$ (Iie); $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (Iie); $\text{X} = \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (IVa); морфолін (IVb).

© К.В.Александрова, М.В.Дячков, О.С.Шкода, С.О.Васюк, 2013

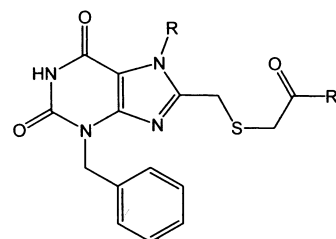
нами та хлороацетамідом у ДМФА в присутності еквімолярної кількості натрій гідрокарбонату отримані відповідні 7-заміщені (Па–є) (схема).

Будова синтезованих сполук була підтверджена за допомогою ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії (табл. 1, 2). Аналіз даних ^1H ЯМР-спектрів синтезованих сполук Па–є показує, що алкілювання *n*-пропіл 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетату проходить виключно по NH-групі імідазольної частини молекули, що повністю узгоджується з даними, отриманими нами раніше [11]. Так, в ^1H ЯМР-спектрі сполук Па–є відсутні сигнали протонів N^7H -груп імідазольного фрагменту, натомість з'являються інтенсивні синглети (сполуки Па,в–є) або триплет (сполука Пб)

протонів метиленових груп $\text{N}^7\text{-CH}_2$ в областях 6.02—5.88 (сполуки Па,в–є), 5.12 (сполука Пє) чи 4.49 м.ч. (сполука Пб) відповідно. Інтенсивність мультиплетного сигналу ароматичних протонів (крім сполуки Пє) збільшується до 9 (сполуки Пг–є) чи 10 (сполуки Па–в) протонних одиниць та знаходиться в межах 8.12—6.89 м.ч. Також фіксуються інші сигнали, що відповідають будові замісників у положеннях 3, 7 та 8 (сигнали метильних та метиленових груп естерових залишків, метиленових груп, зв'язаних з атомами нітрогену в положенні 3 тощо) (табл. 1). В ІЧ-спектрах зразків синтезованих сполук Па–є є в наявності полоси поглинання груп NH, CO, C=C, $\text{CH}_{\text{аром}}$ (табл. 2).

Т а б л и ц я 1

^1H ЯМР-спектри синтезованих сполук Па–є, Ша–д, Ва–в, VIa,б



Сполука	R	R ²	^1H ЯМР, δ , м.ч.			
			NH (с, 1H)	$\text{CH}_{\text{аром}}$	CH_2 (с, 2H)	Інші сигнали
Па	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7$	11.18	7.58–7.04 (м, 10H)	5.58 ($\text{N}^7\text{-CH}_2$); 5.09 ($\text{N}^3\text{-CH}_2$); 3.82 (S- CH_2); 3.46 ($\text{C}^8\text{-CH}_2$)	3.98 (т, 2H) $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}$; 1.57 (м, 2H) $-\text{O}-\underline{\text{C-CH}_2}$; 0.90 (т, 3H) $-\text{CH}_3$
б	$-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7$	11.24	7.48–6.89 (м, 10H)	5.09 ($\text{N}^3\text{-CH}_2$); 3.82 (S- CH_2); 3.46 ($\text{C}^8\text{-CH}_2$)	4.49 (т, 2H) $-\text{N}^7\text{-CH}_2$; 3.99 (т, 2H) $-\text{O}-\text{CH}_2$; 3.22 (т, 2H) $\text{N}^7\text{-C-CH}_2$; 1.52 (м, 2H) $-\text{O}-\text{C-CH}_2$; 0.87 (т, 3H) $-\text{CH}_3$
в	$-\text{CH}_2(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7$	11.18	8.02–7.08 (м, 10H)	5.92 ($\text{N}^7\text{-CH}_2$); 5.09 ($\text{N}^3\text{-CH}_2$); 3.82 (S- CH_2); 3.46 ($\text{C}^8\text{-CH}_2$)	3.91 (т, 2H) $-\text{O}-\text{CH}_2$; 1.52 (м, 2H) $-\text{O}-\text{C-CH}_2$; 0.89 (т, 3H) $-\text{CH}_3$
г	$-\text{CH}_2(\text{CO})\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-}n$	$-\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7$	11.17	8.02–6.94 (м, 9H)	5.91 ($\text{N}^7\text{-CH}_2$); 5.09 ($\text{N}^3\text{-CH}_2$); 3.88 (S- CH_2); 3.45 ($\text{C}^8\text{-CH}_2$)	3.99 (т, 2H) $-\text{O}-\text{CH}_2$; 2.54 (с, 3H) $-\text{CH}_3\text{-аром}$; 1.52 (м, 2H) $-\text{O}-\text{C-CH}_2$; 0.84 (т, 3H) $-\text{CH}_3$
д	$-\text{CH}_2(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3\text{-}n$	$-\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7$	11.19	8.12–7.01 (м, 9H)	5.88 ($\text{N}^7\text{-CH}_2$); 5.11 ($\text{N}^3\text{-CH}_2$); 3.49 (S- CH_2); 3.38 ($\text{C}^8\text{-CH}_2$)	3.99 (т, 2H) $-\text{O}-\text{CH}_2$; 3.87 (с, 3H) $-\text{O}-\text{CH}_3\text{-аром}$; 1.52 (м, 2H) $-\text{O}-\text{C-CH}_2$; 0.86 (т, 3H) $-\text{CH}_3$
е	$-\text{CH}_2(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-}n$	$-\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7$	11.32	8.48–7.15 (м, 9H)	6.02 ($\text{N}^7\text{-CH}_2$); 5.12 ($\text{N}^3\text{-CH}_2$); 3.82 (S- CH_2); 3.42 ($\text{C}^8\text{-CH}_2$)	4.03 (т, 2H) $-\text{O}-\text{CH}_2$; 1.54 (м, 2H) $-\text{O}-\text{C-CH}_2$; 0.89 (т, 3H) $-\text{CH}_3$
є	$-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$	$-\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7$	11.21	7.42–7.12 (м, 5H)	5.12 ($\text{N}^3\text{-CH}_2$); 4.98 ($\text{N}^7\text{-CH}_2$); 3.91 (S- CH_2); 3.46 ($\text{C}^8\text{-CH}_2$)	7.78 (с, 2H) $-\text{NH}_2$; 4.01 (т, 2H) $-\text{O}-\text{CH}_2$; 1.51 (м, 2H) $-\text{O}-\text{C-CH}_2$; 0.86 (т, 3H) $-\text{CH}_3$

Сполука	R	R ²	¹ H ЯМР, δ, м.ч.			
			NH (с, 1H)	CH _{аром}	CH ₂ (с, 2H)	Інші сигнали
IIIa	-CH ₂ C ₆ H ₅	-OH	11.22	7.61–6.79 (м, 10H)	5.59 (N ⁷ -CH ₃); 5.09 (N ³ -CH ₃); 3.88 (S-CH ₂); 3.44 (C ⁸ -CH ₂)	12.72 (с, 1H) -OH
б	-C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	-OH	11.24	7.48–7.18 (м, 10H)	5.09 (N ³ -CH ₃); 3.88 (S- CH ₂); 3.76 (C ⁸ -CH ₂)	12.65 (с, 1H) -OH; 4.48 (т, 2H) -N ⁷ -CH ₂ ; 3.12 (т, 2H) -N ⁷ -C-CH ₂
в	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₅	-OH	11.19	8.06–7.21 (м, 10H)	5.95 (N ⁷ -CH ₃); 5.09 (N ³ -CH ₃); 3.99 (S-CH ₂); 3.81 (C ⁸ -CH ₂)	12.67 (с, 1H) -OH
г	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₄ - CH ₃ -n	-OH	11.19	7.96–7.24 (м, 9H)	5.90 (N ⁷ -CH ₃); 5.08 (N ³ -CH ₃); 3.97 (S-CH ₂); 3.37 (C ⁸ -CH ₂)	12.56 (с, 1H) -OH; 2.35 (с, 3H) -CH ₃ -аром
д	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₄ - OCH ₃ -n	-OH	11.19	8.03–7.08 (м, 9H)	5.89 (N ⁷ -CH ₃); 5.09 (N ³ -CH ₃); 3.96 (S-CH ₂); 3.27 (C ⁸ -CH ₂)	12.27 (с, 1H) -OH; 3.84 (с, 3H) -O-CH ₃ -аром
Va	-CH ₂ C ₆ H ₅	-NH-NH ₂	11.22; 9.08	7.39–7.08 (м, 10H)	5.57 (N ⁷ -CH ₃); 5.09 (N ³ -CH ₃); 3.88 (S-CH ₂); 3.16 (C ⁸ -CH ₂)	3.62 (т, 2H) -NH ₂
б	-C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	-NH-NH ₂	11.25; 9.11	7.39–7.19 (м, 10H)	5.06 (N ³ -CH ₃); 3.32 (S-CH ₂); 3.17 (C ⁸ -CH ₂)	5.56 (т, 2H) -N ⁷ -CH ₂ ; 4.33 (т, 2H) -NH ₂ ; 3.99 (т, 2H) -N ⁷ -C-CH ₂
в	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₅	-NH-NH ₂	11.21; 9.03	7.49–7.02 (м, 10H)	5.93 (N ⁷ -CH ₃); 5.09 (N ³ -CH ₃); 3.98 (S-CH ₂); 3.02 (C ⁸ -CH ₂)	4.34 (т, 2H) -NH ₂
VIa	-CH ₂ C ₆ H ₅	-NH-N=CH- C ₆ H ₅	11.52; 11.14	7.67–7.12 (м, 15H)	5.52 (N ⁷ -CH ₃); 5.05 (N ³ -CH ₃); 3.86 (S-CH ₂); 3.12 (C ⁸ -CH ₂)	8.01 (с, 1H) -CH
б	-C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	-NH-N=CH- C ₆ H ₅	11.49; 11.15	7.74–7.14 (м, 15H)	5.08 (N ³ -CH ₃); 3.34 (S-CH ₂); 3.19 (C ⁸ -CH ₂)	8.04 (с, 1H) -CH; 5.50 (т, 2H) -N ⁷ -CH ₂ ; 3.97 (т, 2H) -N ⁷ -C-CH ₂

Надалі лужним гідролізом 7-заміщених похідних Па–д у водному (сполуки Па,б) чи водноспиртовому (Пв–д) середовищах з подальшою нейтралізацією сульфатною кислотою отримані 7-R-3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатні кислоти IIIa–д (схема).

Будова синтезованих кислот IIIa–д була підтверджена за допомогою ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопії. У ¹H ЯМР-спектрі кислоти IIIб в області 12.65 м.ч. з'являється поширений однопротонний синглет, обумовлений резонансним поглинанням та швидким обміном протона карбоксильної групи. Натомість амідний протон урацького фрагменту молекули резонує у вигляді малоінтенсивного синглету в більш сильнопольній області при 11.24 м.ч. Сигнали ароматичних

протонів замісників у положеннях 3 та 7 фіксуються у вигляді інтенсивних мультиплетів у межах 7.48–7.18 м.ч. Про наявність метиленової групи в положенні 3 свідчить інтенсивний синглет при 5.09 м.ч. Метиленові протони фенілетильного радикалу резонують з характерним розщепленням у вигляді двох триплетів при 4.48 (N⁷-CH₂) та 3.12 м.ч. (N⁷-C-CH₂), а метиленові протони замісника в 8 положенні реєструються двома двопротонними синглетами зі значеннями 3.88 (C⁸CH₂) та 3.44 м.ч. (SCH₂). ¹H ЯМР-спектри інших 7-R-3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот (IIIa,в–д) наведені в табл. 1 і цілком відповідають їх хімічній будові.

В ІЧ-спектрах сполук IIIa–д, на відміну від вихідних естерів, з'являються характеристичні

Т а б л и ц я 2

ІЧ-спектри синтезованих сполук Іа–є, ІІа–д, Іа–в, ІІа,б

Спо-лука	R	R ²	ІЧ-спектр, ν , cm^{-1}						
			N ¹ H	CH _{аром}	CH ₂ (CH ₃)	C=O	C=N	C=C	Інші сигнали
Іа	-CH ₂ C ₆ H ₅	-O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	3190	3035	2967	1740; 1700; 1669	1650	1589	1273; 1018 (C-O-)
б	-C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	-O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	3150	3028	2970	1720; 1690; 1669	1640	1590	1290; 1021 (C-O-)
в	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₅	-O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	3180	3030	2980	1745; 1720; 1700; 1680	1620	1570	1228; 1025 (C-O-)
г	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₄ - CH ₃ - <i>n</i>	-O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	3150	3030	2985	1722; 1701; 1690; 1681	1640	1600	1231; 1022 (C-O-); 808 (=C-H)
д	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₄ - OCH ₃ - <i>n</i>	-O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	3190	3042	2970	1725; 1714; 1710; 1682	1650	1597	1237; 1168; 1025; 994 (C-O-); 829 (=C-H)
е	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₄ - NO ₂ - <i>n</i>	-O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	3160	3040	2985	1720; 1690; 1680; 1667	1650	1594	1344 (NO ₂); 1219; 1020 (C-O-); 852 (=C-H)
є	-CH ₂ (CO)NH ₂	-O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	3180	3035	2980	1700; 1678; 1667; 1660	1645	1590	1291; 1030 (C-O-)
ІІа	-CH ₂ C ₆ H ₅	-OH	3140	3010	2980	1700; 1680; 1666	1640	1600	3615 (-OH)
б	-C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	-OH	3155	2987	2827	1750; 1706; 1693	1653	1586	3609 (-OH)
в	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₅	-OH	3160	2970	2901	1720; 1700; 1692; 1690	1681	1596	3600 (-OH)
г	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₄ - CH ₃ - <i>n</i>	-OH	3200	2987	2901	1720; 1700; 1690; 1692	1680	1604	3620 (-OH)
д	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₄ - OCH ₃ - <i>n</i>	-OH	3140	2986	2900	1715; 1710; 1690; 1680	1640	1598	3610 (-OH)
Іа	-CH ₂ C ₆ H ₅	-NH-NH ₂	3180	3030	2970	1700; 1680; 1667	1640	1580	3290; 3210 (NH)
б	-C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	-NH-NH ₂	3220	3031	2960	1690; 1680; 1667	1642	1600	3293; 3210 (NH)
в	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₅	-NH-NH ₂	3393	3177	2987	1690; 1683; 1670; 1660	1643	1592	3301; 3209 (NH)
ІІа	-CH ₂ C ₆ H ₅	-NH- N=CH-C ₆ H ₅	3177	3035	2969	1720; 1680; 1660	1640	1579	3195 (NH)
б	-C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	-NH-N=CH- C ₆ H ₅	3280	2987	2901	1690; 1679; 1660	1640	1591	3171 (NH)

полоси поглинання карбоксильної ОН-групи в області 3620—3600 cm^{-1} (табл. 2). На прикладі 3,7-добензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (ІІа) показана можливість одержання її водорозчинних солей — зручних об'єктів для фармакологічного скринінгу. Так, шляхом нетривалого нагрівання водної суспензії кислоти ІІа з еквімолярною кількістю моноетаноламіну або морфоліну синтезовані відповідні солі (ІІа,б).

З метою подальшої функціоналізації моле-

кули нами був здійснений гідразіноліз *n*-пропіл 7-*R*-3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатів (Іа–в) нагріванням вихідних естерів в середовищі етилового спирту з надлишком гідразіногідрату. Реакція реалізувалася отриманням відповідних гідразидів Іа–в. Про будову синтезованих сполук Іа–в свідчить відсутність в ¹H ЯМР-спектрі сигналів протонів *n*-пропілового ридикалу та поява одно- та двопротонних синглетів аміногруп гідразидного фрагменту в областях 9.11—9.03 (1H)

та 4.44—3.62 м.ч. (2H). В ІЧ-спектрах зразків Va–в додатково з'являються характеристичні полоси поглинання NH-груп гідрозидного залишку в області 3301—3209 см⁻¹ (табл. 2).

Взаємодією гідрозидів Va,б з бензальдегідом у водному діоксані в присутності ацетатної кислоти нами показана можливість подальшого отримання відповідних ліденпохідних (схема). Так, в ¹H ЯМР-спектрах гідрозонів VIa,б фіксуються інтенсивні синглети NH-груп в області 11.52—11.49 м.ч. та протонів метиліденової групи в області 8.04 (VIб) та 8.01 м.ч. (VIa). Інтенсивність сигналів ароматичних протонів збільшується до 15 одиниць. У спектрах реєструються всі інші сигнали, що підтверджують структуру сполук VIa,б (табл. 1). ІЧ-спектри гідрозонів VIa,б також підтверджують їх будову (табл. 2).

Температуру плавлення визначали відкритим способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри були записані на приладі FTIR Bruker Alpha (в області 4000—400 см⁻¹), ¹H ЯМР-спектри — на приладі Bruker SF-200 (розчинник ДМСО-*d*₆ або ДМСО-*d*₆ + CDCl₃, внутрішній стандарт — ТМС). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, результати відповідають розрахованим. Дані з фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук наведені в табл. 1-3.

n-Пропіл 7-*R*-3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетати (IIa–e). До 3.88 г (0.01 моль) *n*-пропіл 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетату в 20 мл ДМФА додавали 0.92 г (0.011 моль) натрій гідрокарбонату та нагрівали до повного розчинення. Після цього прибавляли 0.011 моль відповідного алкілюючого реагента та кип'ятили протягом 2 год. Фільтрували розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджували та виливали в 50 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили при *t* = 70 °С та перекристалізували з етанолу.

7-*R*-3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатні кислоти (IIIa–d). Метод А. 0.01 моль сполуки IIa чи IIб розчиняли в 60 мл 0.5 М NaOH та кип'ятили протягом 1 год. Фільтрували розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджували та доводили до рН 2 розчином сульфатної кислоти. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили при *t* = 80 °С та переосаджували із розчину натрій гідрокарбонату.

Метод Б. 0.01 моль сполуки IIв або IIг, або IIд розчиняли в 30 мл етанолу, додавали 0.44 г

Т а б л и ц я 3

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук IIa–e, IIIa–d, Va–в, VIa,б

Сполука	<i>T</i> _{пл.} , °С	Емпірична формула	Вихід, %
IIa	110–111	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ S	86.8
б	125–126	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₄ S	69.8
в	140–142	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₅ S	86.0
г	169–170	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₅ S	92.3
д	140–142	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₆ S	80.0
e	157–158	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₇ S	94.3
є	204–205	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₅ S	90.0
IIIa	120–121	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	84.6
б	146–147	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	90.0
в	91–92	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	78.9
г	110–111	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	82.2
д	117–118	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₆ S	72.7
IVa	215–216	C ₂₄ H ₂₂ N ₅ O ₅ S	62.4
б	186–187	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₅ S	66.1
Va	108–109	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₃ S	84.0
б	116–117	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	81.1
в	110–111	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₄ S	87.0
VIa	95–96	C ₂₉ H ₂₆ N ₆ O ₃ S	92.1
б	111–112	C ₃₀ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	93.4

(0.011 моль) NaOH в 30 мл води та кип'ятили протягом 1 год. Фільтрували розчин в гарячому вигляді, а фільтрат охолоджували та доводили до рН 2 розчином сульфатної кислоти. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили при *t* = 80 °С та переосаджували з розчину натрій гідрокарбонату.

Амонійні солі 3,7-добензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (VIa–б). До 0.43 г (0.001 моль) кислоти IIIa додавали 5 мл води та 0.011 моль аміну і нагрівали до повного розчинення. Фільтрували розчин в гарячому вигляді, фільтрат охолоджували, приливали ацетон. Осад відповідної солі, що утворився, відфільтровували, промивали ацетоном та сушили при *t* = 80–85 °С.

Гідрозиди 7-*R*-3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот (Va–в). Суспензію 0.01 моль естерів IIa–в в 40 мл етанолу нагрівали 5 хв, додавали 5 мл гідрозидогідрату, утворювався істинний розчин, який кип'ятили протягом 1 год. Після охолодження в осад випадали кристали

відповідного гідразиду. Осад відфільтрували та сушили при $t = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Бензиліденгідразиди 7-R-3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот (VIa,б). До нагрітого до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ розчину 0.01 моль гідразиду Va чи Vб у 70 мл водного діоксану (1:1) додавали 3 мл оцтової кислоти та 0.011 моль бензальдегіду, кип'ятили протягом 25 хв. Після охолодження в осад випадали відповідні іліденгідразиди. Їх відфільтрували, промивали водою, сушили при $t = 80\text{—}85\text{ }^{\circ}\text{C}$ і перекристалізували з етанолу.

ВИСНОВКИ. Розроблені прості препаративні методи синтезу невідомих похідних 7-R-3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислот — солей, естерів, гідразидів та іліденгідразидів, що суттєво розширює хімічну бібліотеку біоактивних похідних ксантину. Структура синтезованих сполук беззаперечно підтверджена за допомогою даних елементного аналізу, ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії.

РЕЗЮМЕ. Разработаны препаративные методики синтеза неизвестных производных 7-R-3-бензилксантинил-8-метилтиоацетатных кислот — солей, эфиров, гидразидов и илденгидразидов, структура которых подтверждена данными элементного анализа, ИК- и ^1H ЯМР-спектроскопии.

SUMMARY. It was developed a preparative methods of synthesis of unknown derivatives of 7-R-3-benzylxanthinyl-8-methylthioacetic acids — salts, esters, hydrozides and ylodenhydrazides, the structure of which has been proved by the data of elemental analysis IR- and ^1H NMR-spectroscopy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Di Masi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G. // J. Health Economics. -2003.-2, № 3. -P. 151—185.
2. Wang Y. // Pharm. Med. -2012. -26, № 2. -P. 91—96.
3. Pat. 8263601 US, Int. Cl.A 61 K 31/522, C07D 473/10. -Опубл. 11.09.2012.
4. Pat. 1020080038396 A, Int. Cl.A 61 K 31/495, C07D 473/06. -Опубл. 06.05.2008.
5. Pat. 7361661 US, Int. Cl.A 61 K 31/522, C07D 473/04. -Опубл. 22.04.2008.
6. Pat. 2012-121908 A, Int. Cl.A 61 K 31/522, C07D 473/06. -Опубл. 28.06.2012.
7. Aviado D.M., Porter J.M. // Pharmacotherapy. -1984. -4, № 6. -P. 297—307.
8. Александрова К.В., Левіч С.В., Шкода О.С. та ін. // Актуальні питання фарм. та мед. науки і практики. -2011. -Вип. XXIV, № 2. -С. 104—108.
9. Александрова К.В., Бєленічев І.Ф., Бухтіярова Н.В. та ін. // Запорізький мед. журн. -2011. -13, № 5. -С. 137—139.
10. Дячков М.В., Шкода О.С., Александрова К.В. та ін. // Там же. -2012. -72, № 3. -С. 53—57.
11. Дячков М.В., Шкода О.С., Александрова К.В. та ін. // Актуальні питання фарм. та мед. науки і практики. -2012. -10, № 3. -С. 49—52.