УДК 547.857.4’293.057.03/.04-043.4

**К.В.Александрова, С.В.Левіч, О.С.Шкода**

# СИНТЕЗ, РЕАКЦІЇ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ b-(3-БЕНЗИЛКСАНТИНІЛ-8)ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ

Розроблено прості препаративні методики синтезу β-(3-бензилксантиніл-8)-пропіонової кислоти, її 7-заміщених, водорозчинних амонійних солей, естерів, гідразиду, іліденгідразидів, N-фенілгідразинокарботіоаміду та продукту його циклізації — 3-бензил-8-[2-(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)-етил]ксантину. Структуру синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, $^1$Н ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

*ВСТУП*. Хімічна модифікація біологічно активних речовин природного генезу є одним з найбільш важливих напрямів створення нових лікарських засобів [1, 2]. У цьому аспекті велику зацікавленість представляють похідні ксантину, які проявляють широкий спектр фармакологічної дії (антиоксидантна, діуретична, антигіпертензивна тощо) [3—7].

У ряді робіт [3, 8—10] автори значну увагу приділяють синтезу похідних ксантину з відмінним від метилу замісником в положенні 3, введення якого можливо на стадії побудови піримідинового фрагменту ксантинового біциклу. Так, розрахунки за допомогою програми Chem-Axon [11] показали, що заміна метильного радикалу на бензильний значно збільшує показник ліпофільності молекули і, як наслідок, приводить до ймовірного збільшення біодоступності в порівнянні з аналогічними похідними 3-метилксантину.

Мета роботи — розробка ефективного методу синтезу β-(3-бензилксантиніл-8)пропіонової кислоти, її функціональних похідних та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

*ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ*. β-(3-Бензилксантиніл-8)пропіонова кислота (2) одержана шляхом сплавлення 1-бензил-5,6-діамінопіримідин-2,4-діону (1) [12] з бур-

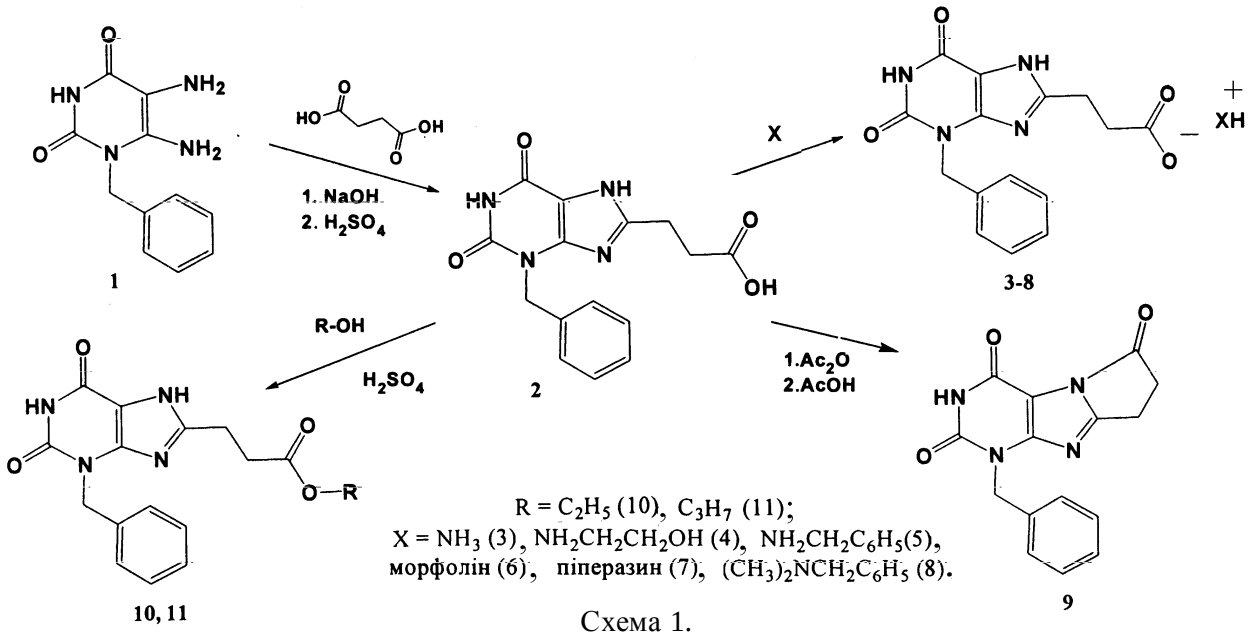



Схема 1.

© К.В.Александрова, С.В.Левіч, О.С.Шкода , 2013

штиновою кислотою з подальшою циклізацією інтермедіату у водному розчині натрій гідроксиду (схема 1).

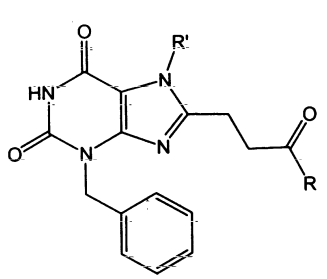
У $^1$H ЯМР-спектрі (табл. 1) кислоти 2 реєструються поширений однопротонний синглет карбоксильного гідроксилу при 12.12 м.ч., сигнали NH-груп імідазольного та урацильного фрагментів при 13.22 ($N^7$H) та 11.07 м.ч. ($N^1$H). Наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетним сигналом в області 7.42—7.04 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць. Також фіксуються сигнали протонів метиленових груп у вигляді інтенсивного синглету при 5.02 м.ч. ($N^3$-$CH_2$) та двох триплетів (пропіоновий залишок) при 2.86 ($\underline{CH_2}COOH$) та 2.63 м.ч. ($C^8$-$CH_2$).

Взаємодією β-(3-бензилксантиніл-8)пропіонової кислоти (2) з амінами нами одержані водорозчинні солі (3–8). В якості основ використовувалися первинні аліфатичні (моноетаноламін та бензиламін), вторинні (морфолін і піперазин) та третинний (N,N-диметилбензиламін) аміни та амоніак.

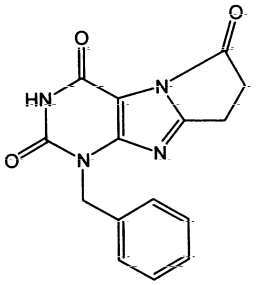
Нетривале нагрівання β-(3-бензилксантиніл-8)пропіонової кислоти в суміші рівних кількостей оцтової кислоти та оцтового ангідриду дозволило отримати 1-бензил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H-піроло[1,2-*f*]пурин-2,4,6-тріон (9) (схема 1).

Таблиця 1

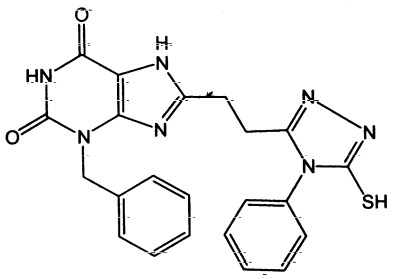
**$^1$H ЯМР-спектри синтезованих сполук 2, 9–22**



**2, 10-21**



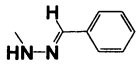
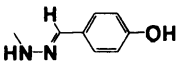
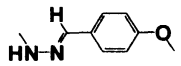
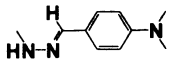
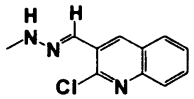
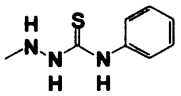
**9**



**22**

| Сполука | R | $R^1$ | 1H ЯМР, δ, м.ч. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $N^7$H (с, 1H) | $N^1$H (с, 1H) | $CH_{аром}$ | $CH_2$ (с, 2H) | $CH_2$ (т, 2H) | Інші сигнали |
| 2 | –OH | –H | 13.22 | 11.07 | 7.42–7.04 (м, 5H) | 5.02 ($N^3$-$CH_2$) | 2.86 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.63 ($C^8$-$CH_2$) | 12.12 (1H, с) – OH |
| 9 | — | — | — | 11.42 | 7.32–7.13 (м, 5H) | 5.09 ($N^3$-$CH_2$) | 3.32 ($N^7$-$CH_2$); 3.18 ($C^8$-$CH_2$) | — |
| 10 | –O-$C_2H_5$ | –H | 13.21 | 11.02 | 7.42–7.01 (м, 5H) | 5.01 ($N^3$-$CH_2$) | 2.92 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.73 ($C^8$-$CH_2$) | 3.98 (2H, к) – O-$CH_2$; 1.12 (3H, т) – $CH_3$ |
| 11 | –O-$C_3H_7$ | –H | 13.24 | 11.00 | 7.62–7.43 (м, 5H) | 5.02 ($N^3$-$CH_2$) | 3.85 (O-$CH_2$); 2.94 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.78 ($C^8$-$CH_2$) | 1.48 (2H, м) – $CH_2$; 0.89 (3H, т) – $CH_3$ |
| 12 | –O-$C_3H_7$ | –$CH_2C_6H_5$ | — | 11.21 | 7.31–7.19 (м, 10H) | 5.51 ($N^7$-$CH_2$); 5.03 ($N^3$-$CH_2$) | 3.87 (O-$CH_2$); 2.91 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.71 ($C^8$-$CH_2$) | 1.43 (2H, м) – $CH_2$; 0.74 (3H, т) – $CH_3$ |
| 13 | –O-$C_3H_7$ | –$CH_2$(CO) - O$C_3H_7$ | — | 11.29 | 7.48–7.23 (м, 5H) | 5.16 ($N^7$-$CH_2$); 5.03 ($N^3$-$CH_2$) | 4.06 (O-$CH_2$); 3.94 (O-$CH_2$); 2.95 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.74 ($C^8$-$CH_2$) | 1.51 (4H, м) – $CH_2$; 0.80 (6H, т) – $CH_3$ |
| 14 | –OH | –$CH_2C_6H_5$ | — | 11.18 | 7.39–7.19 (м, 10H) | 5.51 ($N^7$-$CH_2$); 5.04 ($N^3$-$CH_2$) | 2.88 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.65 ($C^8$-$CH_2$) | 12.25 (1H, с) – OH |

*Продовження табл. 1*

| Сполука | R | $R^1$ | 1H ЯМР, δ, м.ч. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $N^7H$ (с, 1H) | $N^1H$ (с, 1H) | $CH_{аром}$ | $CH_2$ (с, 2H) | $CH_2$ (т, 2H) | Інші сигнали |
| 15 | –NH-$NH_2$ | –H | 13.24 | 11.09 | 7.42–7.21 (м, 5H) | 5.05 ($N^3$-$CH_2$) | 3.36 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.89 ($C^8$-$CH_2$) | 9.05 (1H, с) – NH; 4.22 (2H, с) – $NH_2$ |
| 16 |  | –H | 13.45 | 11.05 | 7.68–7.21 (м, 10H) | 5.03 ($N^3$-$CH_2$) | 3.08 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.95 ($C^8$-$CH_2$) | 11.45 (1H, с) – NH; 7.97 (1H, с) – CH |
| 17 |  | –H | 13.28 | 11.07 | 7.48–6.75 (м, 9H) | 5.04 ($N^3$-$CH_2$) | 2.98 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.65 ($C^8$-$CH_2$) | 11.24 (1H, с) – NH; 9.83 (1H, с) – OH; 8.01 (1H, с) – CH |
| 18 |  | –H | 13.22 | 11.08 | 7.62–6.91 (м, 9H) | 5.05 ($N^3$-$CH_2$) | 3.09 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.93 ($C^8$-$CH_2$) | 11.32 (1H, с) – NH; 7.92 (1H, с) – CH; 3.77 (3H, с) – $CH_3$ |
| 19 |  | –H | 13.48 | 11.03 | 7.47–6.65 (м, 9H) | 5.05 ($N^3$-$CH_2$) | 3.17 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.61 ($C^8$-$CH_2$) | 11.21 (1H, с) – NH; 7.83 (1H, с) – CH; 2.49 (6H, с) – $CH_3$ |
| 20 |  | –H | 13.22 | 11.18 | 8.24–7.07 (м, 10H) | 5.06 ($N^3$-$CH_2$) | 3.26 ($C^8$-C-$CH_2$); 3.08 ($C^8$-$CH_2$) | 11.89 (1H, с) – NH; 8.42 (1H, с) – CH |
| 21 |  | –H | 13.23 | 11.09 | 7.54–7.12 (м, 10H) | 5.05 ($N^3$-$CH_2$) | 2.95 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.64 ($C^8$-$CH_2$) | 9.99 (1H, с) – NH-$C_6H_5$; 9.55 (1H, с) – (C=O)-NH; 9.48 (1H, с) – NH-(C=S) |
| 22 | — | — | 13.23 | 11.08 | 7.62–7.22 (м, 10H) | 4.99 ($N^3$-$CH_2$) | 2.86 ($C^8$-C-$CH_2$); 2.79 ($C^8$-$CH_2$) | 13.69 (1H, с) – SH |

У $^1$H ЯМР-спектрі сполуки 9 у порівнянні з кислотою 2 відсутні сигнали карбоксильного гідроксилу та NH-групи імідазольного фрагменту, що свідчить про утворення триціклічної структури. Також реєструються однопротонний синглет NH-групи положення 3 (при 11.42 м.ч.), мультиплетний сигнал ароматичних протонів інтенсивністю 5 протонних одиниць (в області 7.32 —7.13 м.ч.), синглет $N^1CH_2$-групи при 5.09 м.ч. та сигнали метиленових груп положень 7 та 8 пірольного фрагменту (при 3.32 та 3.18 м.ч. відповідно).

З метою хімічної модифікації кислоти 2 нами була проведена її естеріфікація з утворенням сполук 10 та 11. Реакцію проводили в спиртовому середовищі (етанол чи *н*-пропанол) у присутності концентрованої сульфатної кислоти та невеликої кількості діоксану.

У $^1$H ЯМР-спектрах естерів 10 та 11 відсутні сигнали карбоксильних гідроксилів, а, натомість, з'являються сигнали метиленових та метильних груп естерових залишків у вигляді квартету при 3.98 (2H, $OCH_2$) та триплету при 1.12 м.ч. (3H, $CH_3$) для сполуки 11 або триплету при 3.86 (3H, $OCH_2$), мультиплету при 1.48 (2H, C-$\underline{CH_2}$-C) та триплету при 0.78 м.ч. (3H, $\underline{CH_3}$) для сполуки 12. У спектрах також реєструються інші сигнали протонів ксантинової частини молекули (табл. 1).

Раніше [13] нами було показано, що алкілування 3-арилксантинів у середовищі ДМФА в присутності еквімолярної кількості натрій гідрокарбонату перебігає за атомом нітрогену в положенні 7. Це було використано для отримання 7-заміщених (12, 13) шляхом взаємодії естеру 11 з бензилхлоридом або *н*-пропіл хлороацетатом (схема 2). Будова одержаних сполук 12 та 13 підтверджена даними $^1$H ЯМР-спектроскопії

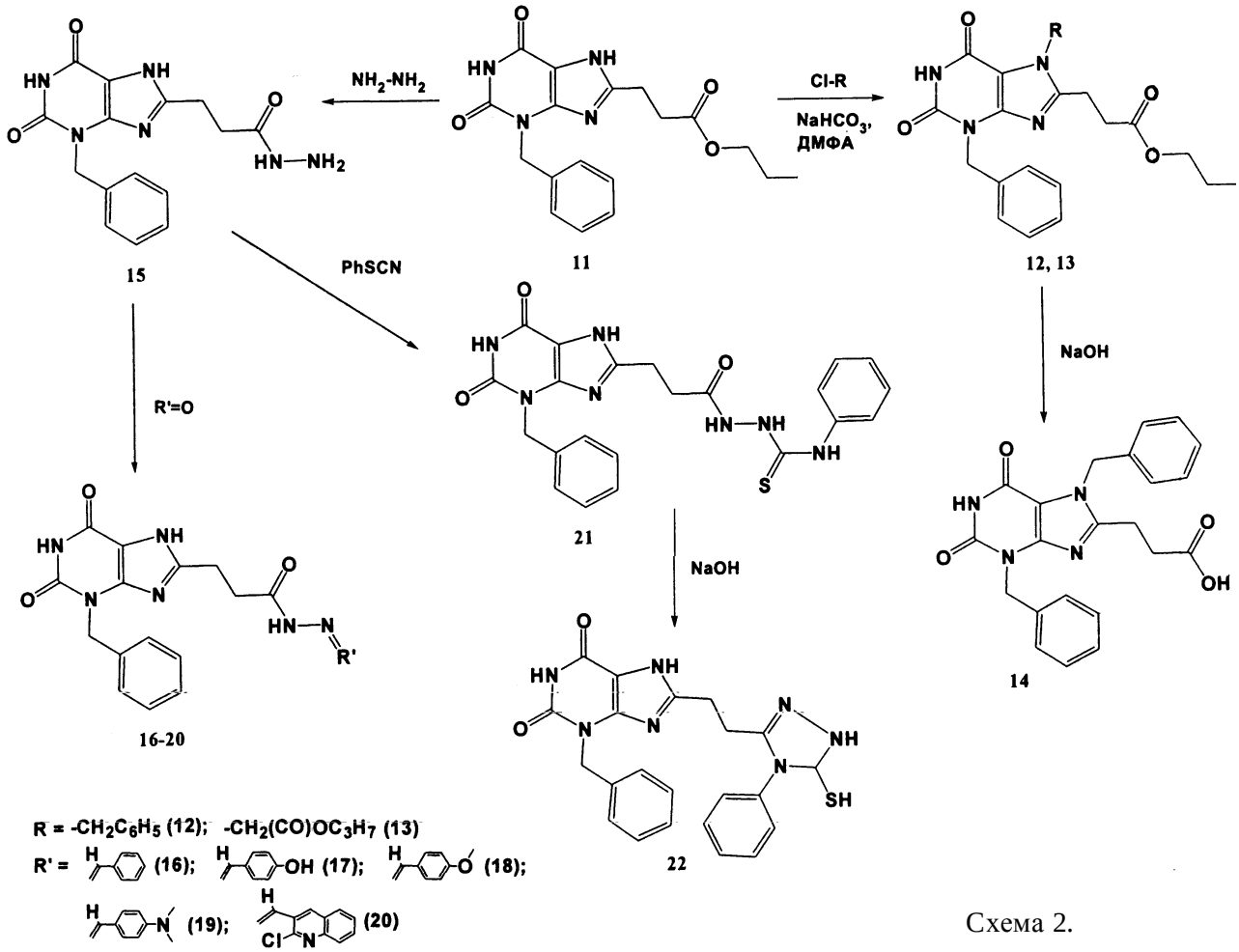



Схема 2.

(табл. 1). Так, в $^1$H ЯМР-спектрі сполуки 12, в порівнянні з *н*-пропіл β-(3-бензилксантиніл-8)-пропіонатом (11), відсутній сигнал NH-групи імідазольного фрагменту, натомість фіксується інтенсивний синглет метиленової групи, зв'язаної з атомом нітрогену в положенні 7 при 5.51 м.ч. (2H), а інтенсивність сигналу ароматичних протонів збільшується до 10, що також підтверджує наявність замісника в положенні 7.

На прикладі сполуки 14, що була отримана лужним гідролізом *н*-пропіл β-(3,7-дибензилксантиніл-8)пропіонату (12), показана можливість синтезу нових 7-R-заміщених β-(3-бензилксантиніл-8)пропіонової кислоти (схема 2).

Взаємодією естеру 11 з надлишком гідразиногідрату в спиртовому середовищі був отриманий гідразид β-(3-бензилксантиніл-8)пропіонової кислоти 15.

У $^1$H ЯМР-спектрі сполуки 15 відсутні сигнали метиленових груп естерних залишків, натомість реєструються сигнали ацетгідразидного радикалу у вигляді поширених синглетів при 9.05 (1H) – NH та 4.22 м.ч. (2H) – $NH_2$.

Надалі встановлено, що нетривале нагрівання гідразиду 15 у водному діоксані в присутності ацетатної кислоти з ароматичними альдегідами приводить до утворення відповідних ілідengідразидів (16–20), а взаємодія з фенілізотіоціонатом перебігає з утворенням відповідного N-фенілгідразинокарботіаміду 21 (схема 2).

У $^1$H ЯМР-спектрах гідразонів (16–20), в порівнянні зі спектрами вихідного гідразиду 15, з'являються синглети в інтервалі 8.42—7.83 м.ч., обумовлені резонансним поглинанням азометинових протонів альдегідного залишку. Всі ін-

ші сигнали протонів відповідають будові іліденгідразинових замісників у положенні 8 ксантинового біциклу (табл. 1).

У мас-спектрі сполуки 21 реєструється пік молекулярного іона з *m/z* 463 ($M^+$), який відповідає розрахованій молекулярній масі та бруто-формулі $C_{22}H_{19}N_7O_2S$. Наявність іонів з *m/z* 328 [$M^+ - C_7H_5NS$], 263 [$M^+ - C_{11}H_8N_2O_2$], 150 [$M^+ - C_{15}H_{15}N_5O_3$], 135 [$C_7H_5N$] та 93 [$M^+ - C_{16}H_{14}N_6O_3S$] однозначно показує наявність N-фенілгідразинокарботіоамідного радикалу. Реєстрація іонів з *m/z* 370 [$M^+ - C_6H_7N$], 313 [$M^+ - C_7H_6N_2S$], 296 [$M^+ - C_7H_9N_3S$], 215 [$M^+ - C_{11}H_{12}N_4OS$] свідчить про будову залишку пропіонової кислоти в положенні 8. Утворення іонів з *m/z* 373 [$M^+ - C_7H_6$] та 91 [$M^+ - C_{15}H_{14}N_7O_3S$] дозволяє зробити висновок про присутність бензильного замісника в положенні 3.

Нагрівання карботіоаміду 21 в розчині лугу веде до циклізації з утворенням 3-бензил-8-[2-(4-феніл-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)етил]ксантину (22) (схема 2), в $^1$H ЯМР-спектрі якого (табл. 1) не фіксуються сигнали NH-протонів гідразинокарботіоамідної групи та реєструються синглети при 13.69 м.ч., що обумовлено резонансом протону SH-групи. В мас-спектрі 3-бензил-8-[2-(4-феніл-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)етил]ксантину (22) спостерігається пік молекулярного іона з *m/z* 445, що відповідає розрахованій молекулярній масі та бруто-формулі $C_{22}H_{19}N_7O_2S$. Розпад $M^+$ під дією електронного удару починається з відщеплення сірководню з утворенням іона [$M^+ - H_2S$] з *m/z* 411, подальше розщеплення якого (іони з *m/z* 268 [$M^+ - C_8H_7N_3S$] та 215 [$M^+ - C_{11}H_{10}N_4S$] свідчить про наявність замісника в положенні 8. Присутність у молекулі 1,2,4-тріазолового циклу підтверджується реєстрацією іонів з *m/z* 245 [$M^+ - C_{11}H_8N_2O_2$] та 150 [$M - C_{15}H_{13}N_5O_2$]$^+$. Розпад гіпоксантинової частини молекули характеризується іонами з *m/z* 417 [$M^+ - CO$] та 176 [$M^+ - C_{13}H_{11}N_5S$]. Утворення іонів з *m/z* 354 [$M^+ - C_7H_7$] та *m/z* 91 [$M^+ - C_{15}H_{12}N_7O_2S$] дозволяє зробити висновок про присутність замісника в положенні 3. Таким чином, будова тріазолілетилксантину 22 однозначно доводена даними $^1$H ЯМР-спектроскопії та масспектрометрії.

Температуру плавлення визначали відкритим способом на приладі ПТП (М). $^1$H ЯМР-спектри знято на приладі Bruker SF-200 (розчинник ДМСО-$d_6$ або ДМСО-$d_6$ + $CDCl_3$, внутрішній стандарт — ТМС). Мас-спектри записували на приладі Varian 1200L, іонізація — електронний удар (70 еВ) при прямому введенні зразка. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube. Результати елементного аналізу відповідають розрахованим. Дані з фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук наведені в табл. 1 та 2.

Таблиця 2

**Фізико-хімічнні характеристики синтезованих сполук 2–22**

| Сполука | $T_{пл}$, °C | Емпірічна формула | Вихід, % |
|---|---|---|---|
| 2 | 289–290 | $C_{15}H_{14}N_4O_4$ | 76.9 |
| 3 | 297–298 | $C_{15}H_{17}N_5O_4$ | 94.3 |
| 4 | 210–211 | $C_{17}H_{21}N_5O_5$ | 83.3 |
| 5 | 220–221 | $C_{22}H_{23}N_5O_4$ | 80.4 |
| 6 | 290–292 | $C_{19}H_{23}N_5O_5$ | 82.7 |
| 7 | 166–167 | $C_{19}H_{24}N_6O_4$ | 83.0 |
| 8 | >300 | $C_{24}H_{27}N_5O_4$ | 80.1 |
| 9 | >300 | $C_{15}H_{12}N_4O_3$ | 50.7 |
| 10 | 225–226 | $C_{17}H_{18}N_4O_4$ | 86.4 |
| 11 | 216–217 | $C_{18}H_{20}N_4O_4$ | 86.0 |
| 12 | 181–182 | $C_{25}H_{26}N_4O_4$ | 87.3 |
| 13 | 175–176 | $C_{23}H_{28}N_4O_6$ | 82.4 |
| 14 | 208–210 | $C_{22}H_{20}N_4O_4$ | 96.1 |
| 15 | >300 | $C_{15}H_{16}N_6O_3$ | 79.9 |
| 16 | 285–286 | $C_{22}H_{20}N_6O_3$ | 79.3 |
| 17 | >300 | $C_{22}H_{20}N_6O_4$ | 78.3 |
| 18 | >300 | $C_{23}H_{22}N_6O_4$ | 73.5 |
| 19 | 272–273 | $C_{24}H_{25}N_7O_3$ | 71.4 |
| 20 | 278–280 | $C_{25}H_{20}ClN_7O_3$ | 77.9 |
| 21 | 205–206 | $C_{22}H_{21}N_7O_3S$ | 96.7 |
| 22 | 220–221 | $C_{22}H_{19}N_7O_2S$ | 86.5 |

β-*(3-бензилксантиніл-8)пропіонова кислота (2)*. Сплавляли 23.2 г (0.1 моль) 1-бензил-5,6-діаміно-(1H,3H)піримідин-2,4-діону та 17.7 г (0.15 моль) бурштинової кислоти при 160 °C протягом 1 год. Сплав подрібнювали, додавали 200 мл 2 М розчину NaOH та кип'ятили 2.5 год. Розчин фільтрували в гарячому вигляді, 0.1 М розчином $H_2SO_4$ показник pH доводили до 4.0, потім охолоджували. Осад, що утворив-

ся, відфільтровували, сушили при $t$ = 70—75 °С та переосаджували із водного розчину натрій гідрокарбонату.

*Амонійні солі β-(3-бензилксантиніл-8) пропіонової кислоти (3–8)*. До 3.14 г (0.01 моль) кислоти 2 додавали 10 мл води та 0.01 моль аміну і нагрівали до повного розчинення. Фільтрували розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджували, приливали ацетон, осад відповідної солі, що утворився, відфільтровували, промивали ацетоном та сушили при 80—85 °С.

*1-Бензил-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,8Н-піроло[1,2-f] пурин-2,4,6-тріону (9)*. До 3.14 г (0.01 моль) β-(3-бензилксантиніл-8)пропіонової кислоти додавали 15 мл льодяної оцтової кислоти та 15 мл оцтового ангідриду та кип'ятили протягом 1 год. Охолоджували та залишали на добу. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили при $t$ = 80 °С та перекристалізовували з етанолу.

*Естери β-(3-бензилксантиніл-8) пропіонової кислоти (10, 11)*. До суміші 3.14 г (0.01 моль) кислоти 2, 80 мл етанолу (сполука 10) чи пропанолу-1 (сполука 11) та 6 мл концентрованої сульфатної кислоти при нагріванні додавали діоксан до повного розчинення кислоти. Істинний розчин, що утворився, кип'ятили протягом 5 год, охолоджували та виливали в 300 мл води. Утворився осад, який відфільтровували, промивали водою та сушили при $t$ = 80—85 °С. Для аналізу отримані речовини перекристалізовували з етанолу (сполука 10) чи пропанолу-1 (сполука 11).

*7-заміщені н-пропіл β-(3-бензилксантиніл-8)-пропіонату (12, 13)*. До 3.56 г (0.01 моль) сполуки 11 додавали 20 мл ДМФА, 0.92 г (0.011 моль) натрій гідрокарбонату та нагрівали до повного розчинення. Після цього додавали 0.011 моль відповідного алкілуючого реагенту та кип'ятили протягом 2 год. Фільтрували розчин в гарячому вигляді, а фільтрат охолоджували та виливали в 50 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили при $t$ = 70 °С та перекристалізовували з пропанолу-2.

*β-(3,7-Дибензилксантиніл-8) пропіонова кислота (14)*. 4.46 г (0.01 моль) сполуки 12 розчиняли в 90 мл 0.5 М NaOH та кип'ятили протягом 1 год. Фільтрували розчин в гарячому вигляді, а фільтрат охолоджували та нейтралізували 0.1 М розчином сульфатної кислоти до pH 2. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили при $t$ = 80 °С та переосаджували із розчину натрій гідрокарбонату.

*Гідразид β-(3-бензилксантиніл-8) пропіонової кислоти (15)*. Суспензію 0.01 моль естеру 11 в 30 мл етанола нагрівали 10 хв, додавали 5 мл гідразиногідрату. Утворився істинний розчин, його кип'ятили протягом 30 хв. Після охолодження в осад випадали кристали, які відфільтровували, промивали водою та сушили при $t$ = 80—85 °С.

*Іліденгідразиди β-(3-бензилксантиніл-8) пропіонової кислоти (16–20)*. До нагрітого до 50 °С розчину 3.28 г (0.01 моль) гідразиду 15 в 70 мл водного діоксану (1:1) додавали 3 мл льодяної оцтової кислоти та 0.011 моль відповідного альдегіду, кип'ятили протягом 15—25 хв (сполуки 16–19) або нагрівали протягом 30 хв при 80 °С (сполука 20). Після охолодження в осад випадали відповідні іліденгідразиди. Їх відфільтровували, промивали водою, сушили при 80—85 °С та перекристалізовували з етанолу.

*3-Бензилксантиніл-8-N-[(фенілкарбамотіоїл) аміно] пропанамід (21)*. До розчину 3.28 г (0.01 моль) гідразиду 15 в суміші 40 мл діоксану та 20 мл води додавали 2.3 г (0.017 моль) фенілізотіоціанату та кип'ятили 15 хв, охолоджували, осад відфільтровували, промивали водою, пропанолом-2 та перекристалізовували з водного діоксану.

Мас-спектр (*m/z*, %): $[M]^+$ 463 (50.2); 373 (10.5); 370 (11.6); 329 (14.4); 328 (35.3); 313 (7.2); 296 (15.5); 215 (10.4); 137 (10.1); 136 (15.4); 135 (25.8); 116 (5.1); 93 (18.4); 91 (99.9); 77 (18.7); 67 (10.2); 66 (11.4); 65 (18.7).

*3-Бензил-8-[2-(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл) етил] ксантин (22)*. Суміш 4.63 г (0.01 моль) карботіоаміду 21 0.77 г (0.02 моль) NaOH та 70 мл води кип'ятили 1 год, охолоджували та фільтрували. До фільтрату додавали 0.1М розчин сульфатної кислоти до pH 2. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, перекристалізовували з водного діоксану.

Мас-спектр (*m/z*, %): $[M]^+$ 445 (52.5); 417 (37.5); 411 (11.6); 354 (8.2); 268 (7.2); 245 (5.8); 215 (10.4); 190 (18.2); 176 (33.1); 108 (8.1); 91 (99.9); 77 (18.7); 67 (11.8); 66 (12.7); 65 (15.2).

*ВИСНОВКИ*. Розроблені препаративні методики одержання невідомої β-(3-бензилксантиніл-8)пропіонової кислоти та її функціональних по-

хідних. Циклізацією 3-бензилксантиніл-8N-[(фенілкарбамотіоіл)аміно]пропанаміду синтезований не описаний в літературі 3-бензил-8-[2-(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)етил]ксантин, що може увійти до хімічних бібліотек, як похідних ксантину, так і похідних 1,2,4-тріазолу.

РЕЗЮМЕ. Разработаны простые препаративные методики синтеза β-(3-бензилксантинил-8)пропионовой кислоты, ее 7-замещенных, водорастворимых аммониевых солей, эфиров, гидразида, илиденгидразидов, N-фенилгидразинокарботиоамида и продукта его циклизации – 3-бензил-8-[2-(4-фенил-5-тио-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил]ксантина. Структура синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа, $^1$Н ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

SUMMARY. It was developed a simple preparative methods of synthesis of β-(3-benzylxanthinyl-8)propionic acid, its 7-substituted, water-soluble ammonium salts, esters, hydrozide, ylidenhydrozides, N-phenylhydrozinocarbothiomide and product of its cyclisation – 3-benzyl-8-[2-(4-phenyl-5-thio-4H-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]xanthine. The structures of synthesized compounds were proved by the data of elemental analisys, $^1$H NMR-spectroscopy and mass-spectrometry.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Глушков Р.Г., Южаков С.Д.* // Хим. фарм. журн. -2011. -№ 9. -С. 3—7.
2. *Орлов В.Д., Лепинсон В.В., Иванов В.В.* / Медицинская химия. -Харьков: Фолио, 2005.
3. *Pat. 7361661 US, Int. Cl.A 61 K 31/522, C07D 473/04*. -Опубл. 22.04.2008.
4. *Pat. 1020070070231 A, Int. Cl.A 61 K 31/522, C 07 D 473/06*. -Опубл. 03.07.2007.
5. *Белай И.М., Остапенко А.А., Романенко Н.И. и др.* // Запорож. мед. журн. -2011. -**13**, № 3. -С. 120—123.
6. *Пат. на корисну модель № 61715 Україна, МПК C07D 473/00.* -Опубл. 25.07.2011; Бюл. № 14.
7. *Романенко М.І., Федулова І.В., Прийменко Б.О. та ін.* // Фарм. журн. -1986. -№ 1. -С. 61—62.
8. *Pat. US 8,263,601 B2, Int. Cl.A 61 K 31/522, C07D 473/10.* -Опубл. 11.09.2012.
9. *Pat. WO 2010/011824 A1, Int. Cl.A 61 K 31/407.* -Опубл. 28.01.2010.
10. *Pat. WO 2004/018467 A2, Int. Cl. C07D 473/00*. -Опубл. 04.03.2004.
11. http://www.chemicalize.org
12. *Александрова К.В., Левіч С.В., Шкода О.С. та ін.* // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. -2011. -Вип. XXIV, № 2. -С. 104—108.
13. *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.

Запорізький державний медичний університет

Надійшла 23.02.2013