

УДК 547.857.4.05:543.51

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ 7-МОНО- И 7,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Б.А.Прийменко, Д.В.Свентух, А.О.Прийменко,
А.Ю.Червинский*, Р.Н.Ткаченко, **Н.А.Клюев**

Запорожский государственный медицинский университет,
69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26. E-mail: svyentukh@zsmu.zp.ua

* Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко, г. Донецк

Ключевые слова: масс-спектрометрия; 7-моно- и 7,8-дизамещенные производные 3-метилксантина; конденсированные производные 3-метилксантина

Синтезированы 7-моно- и 7,8-дизамещенные производные на основе 8-гидроксиметил-3-метилксантина. Взаимодействием 3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-хлорметилксантинов с первичными аминами получены производные 8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона. С помощью масс-спектрометрических исследований установлено строение производных 8- и 7,8-замещенных 3-метилксантина и 8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона.

MASS-SPECTROMETRIC STUDY OF SOME 7-MONO- AND 7,8-DISUBSTITUTED AND CONDENSED DERIVATIVES OF 3-METHYLXANTHINE

B.A.Priyenko, D.V.Sventukh, A.O.Priyenko, A.Yu.Chervinsky, R.N.Tkachenko, **N.A.Klyuev**
7-Mono- and 7,8-disubstituted derivatives have been synthesized on the basis of 8-hydroxymethyl-3-methylxanthine. Derivatives of 8,9-dihydropyrazino[2,4-f]purine-2,4(1H,3H)-dion have been obtained by the interaction of 3-methyl-7-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-chloromethylxanthines with primary amines. By mass-spectrometric study the structure of the derivatives of 8- and 7,8-substituted of 3-methylxanthine and 8,9-dihydropyrazino[2,4-f]purine-2,4(1H,3H)-dion has been determined.

МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ДЕЯКИХ 7-МОНО- ТА 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ І КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ

Б.О.Прийменко, Д.В.Свентух, А.О.Прийменко, О.Ю.Червинський, Р.М.Ткаченко, **Н.А.Клюев**
Синтезовані 7-моно- та 7,8-дизаміщені похідні на основі 8-гідроксиметил-3-метилксантину. Взаємодією 3-метил-7-(2-оксо-2-фенілетил)-8-хлорметилксантинів з первинними амінами отримані похідні 8,9-дигідропіразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-діону. За допомогою мас-спектрометричних досліджень встановлена будова похідних 8- і 7,8-заміщених 3-метилксантину та 8,9-дигідропіразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-діону.

В процессе исследования в ряду 3-метилксантина и его конденсированных производных [2-18, 20-27] определенный интерес в плане поиска биологически активных соединений и изучения физико-химических свойств представляли 8-оксиметил- (III), 8-хлорметил- (IV) 3-метилксантины, которые являются весьма удобными исходными полупродуктами синтеза замещенных и конденсированных производных ксантина.

Для получения III и IV нами был использован 3-метил-4-амино-5-нитрозоурацил (I), восстановлением которого дитионитом натрия в 25% водном аммиаке был получен 3-метил-4,5-диаминоурацил (II). В масс-спектре II фиксируется пик M^+ — m/z 156, который соответствует молекулярной массе брутто-состава $C_5H_8N_4O_2$ (схема 1) [1, 19].

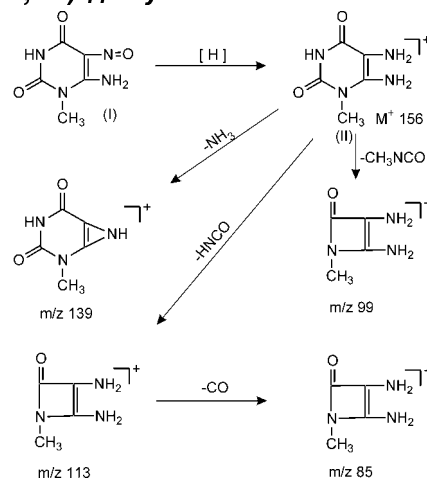


Схема 1

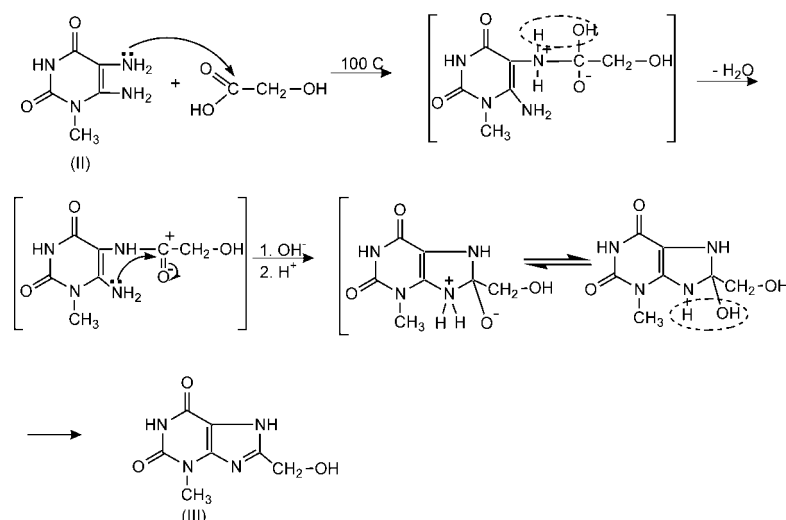


Схема 2

Наличие “орто”-заместителей в положениях 4 и 5 урацилового фрагмента подтверждается отрывом NH_3 от M^+ — m/z 139. Появление осколочных ионов с m/z 43 — $[\text{HNCO}]^+$ и 57 — $[\text{CH}_3\text{NCO}]^+$ связано с распадом урацилового фрагмента. Масс-спектр II однозначно подтверждает предложенную структуру.

Конденсация II с гликолевой кислотой и последующая циклизация в водном растворе щелочи приводит к получению 3-метил-8-оксиметилксантина (III) (схема 2) [28].

В масс-спектре III регистрируется пик молекулярного иона M^+ — m/z 196, что соответствует брутто-формуле $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$.

Под действием электронного удара III наблюдается деградация урацилового цикла молекулы гипоксантина: ионы с m/z 153 — $[\text{M} - \text{HNCO}]^+$ $[\Phi]$, m/z 125 — $[\Phi - \text{CO}]^+$, m/z 124 — $[\Phi - \text{HCO}]^+$, m/z 97 — $[\Phi - \text{CO}; \text{H}_2\text{CN}]^+$.

Другие каналы фрагментации M^+ связаны со спецификой заместителя в положении 8 гипоксантинового ядра. Наблюдается цепочка последовательных актов, связанных с отщеплением H_2O (m/z 178), затем HNCO (ретродииеновый распад) — m/z 135 и далее выброс CO (m/z 107) и HCN (m/z 80). Параллельно идет процесс элиминирования HCO от M^+ (m/z 167), HNCO (m/z 124) и CO (m/z 96), а также ряд других осколочных ионов.

Первые акты распада M^+ (III) обусловлены заместителем ($-\text{CH}_2\text{OH}$) в положении 8 ксантинового цикла. Строение III однозначно подтверждается данными масс-спектрометрии (схема 3).

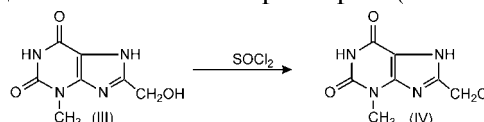


Схема 4

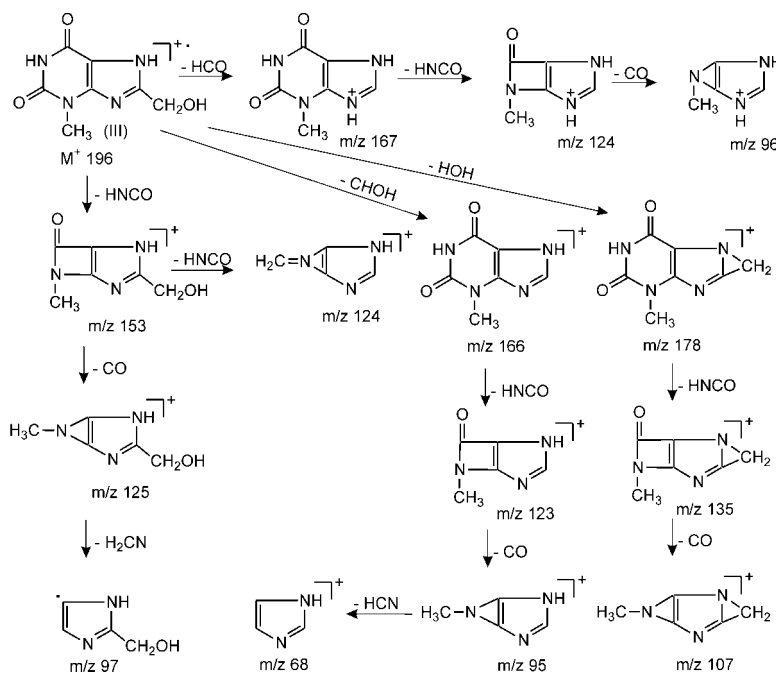


Схема 3

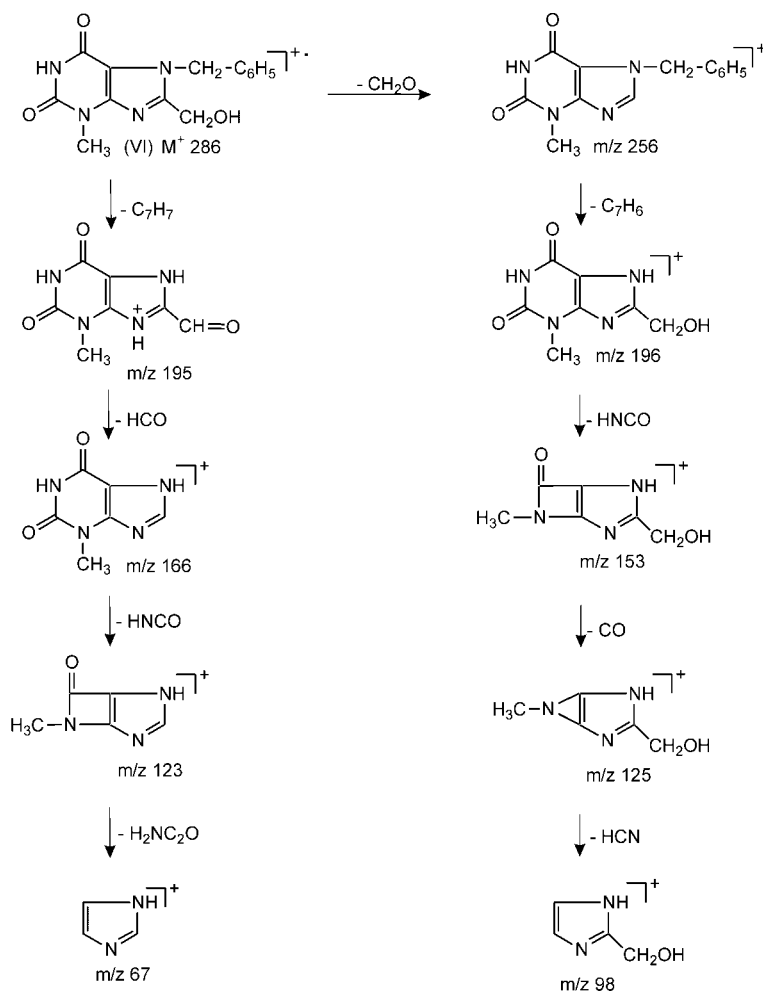


Схема 8

пада относительно гетарильного ядра). Параллельно происходит ретродиеновый распад урацилового цикла (m/z 171; 173) с последующим отщеплением частиц CO (m/z 143; 145). Аналогичный процесс расщепления урациловой части молекулы происходит от иона $[M - Cl]^+$ с последующим элиминированием частицы CO — ионы с m/z 136; 108. Структура соединения IV соответствует предложенной (схема 5).

Наличие в молекуле III двух NH-групп в положениях 1 и 7, а также гидроксиметильной группы в 8 положении ксантинового цикла дает возможность получить разнообразные функциональные производные 3-метилксантина, которые вызывают определенный интерес в плане изучения физико-химических свойств и биологической активности.

В первую очередь нас интересовали реакционные центры N_1 и N_7 , которые позволяют осуществить электрофильную атаку и установить ее направление. С целью изучения строения продуктов алкилирования 3-метил-8-оксиметилксантина (III) нами получены 7-метил- (V), 7-бензил- (VI), 7-(2-оксо-2-фенилэтил)- (VII) ксантины [18, 26] (схема 6).

В масс-спектре V зарегистрирован пик M^+ с m/z 210, что соответствует брутто-составу $C_8H_{10}N_4O_3$. Образование ионов с m/z 181 $[M - COH]^+$, 195

$[M - CH_3]^+$, 180 $[M - CH_2O]^+$ свидетельствует о наличии заместителей в положениях 7 и 8 ксантинового цикла. Элиминирование частицы $[M - HNCO]^+$ — m/z 167 подтверждает наличие урацилового фрагмента. Дальнейший распад V приведен на схеме 7.

В масс-спектре 3-метил-7-бензил-8-гидроксиметилксантина (VI) зафиксирован пик M^+ с m/z 286, который отвечает брутто-составу $C_{14}H_{14}N_4O_3$. Регистрируются ионы, которые характеризуют наличие заместителя в положении 7 — m/z 195 $[M - C_7H_7]^+$, а m/z 166 $[M - HCO]^+$ подтверждает присутствие заместителя в положении 8 ксантинового цикла (схема 8).

В масс-спектре 3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-гидроксиметилксантина (VII), полученного по методу [18], зафиксирован пик M^+ с m/z 314, что соответствует брутто-составу $C_{15}H_{14}N_4O_4$.

Наличие фенильного радикала подтверждается регистрацией осколочных ионов с m/z 77 $[C_6H_5]^+$ и m/z 105 $[C_6H_5CO]^+$. Эти ионы имеют максимальную интенсивность, так как процесс их образования обусловлен типичным β -распадом относительно гетарильного ядра и α -распадом относительно карбонильной группы. Также наблюдается пик иона с m/z 209 $[M - COC_6H_5]^+$.

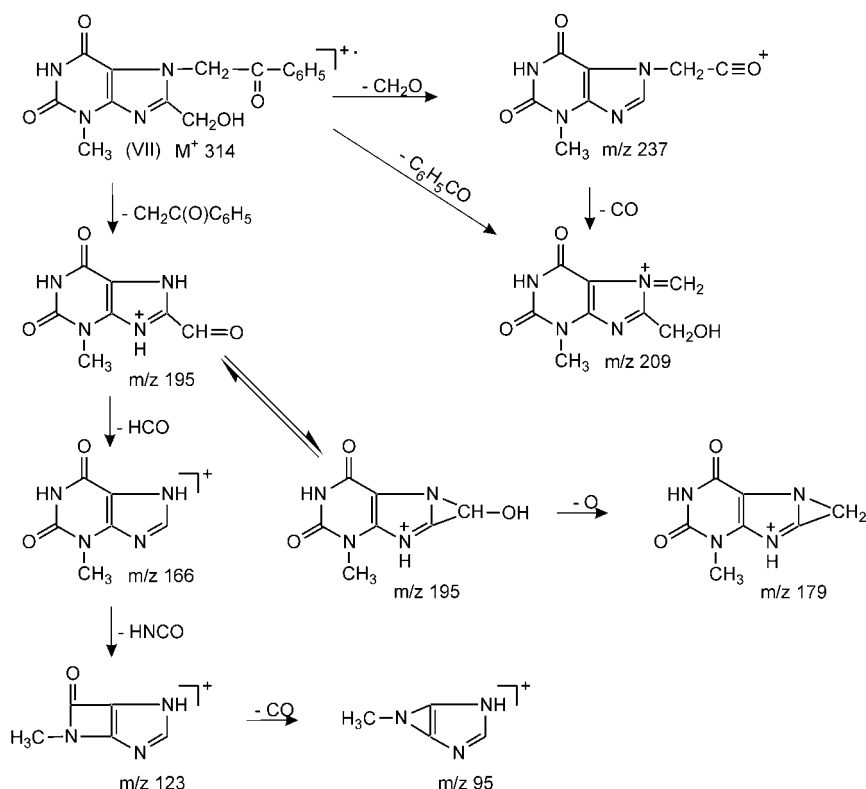


Схема 9

Заместитель при атоме N7 гипоксантинового цикла проявляется путем фиксации иона $[M - CH_2COC_6H_5]^+$ (m/z 195). Характер замещения при атоме C8 подтверждается специфическим отрывом атома кислорода от иона $[M - CH_2COC_6H_5]^+$ — ион с m/z 179. Распад гипоксантиновой части полностью подтверждает структуру VII (схема 9).

Используя 3-метил-8-хлорметилксантин (IV), нами были получены [27] 3-метил-8-амино(гидразино)ксантины (VIII — X), которые были использованы для масс-спектрометрического изучения (схема 10).

В масс-спектре VIII зафиксирован пик молекулярного иона M^+ с m/z 265, что соответствует брутто-составу $C_{11}H_{15}N_5O_3$. Наличие заместителя в положении 8 ксантинового цикла подтверждается элиминированием осколочных ионов: $[M - C_4H_8NO]^+$ — m/z 179, $[M - C_5H_5NO]^+$ — m/z 166. Распад урацилового фрагмента VIII приведен на схеме 11.

Фрагментация IX приведена на схеме 12.

В масс-спектре 3-метил-8-гидразинометилксантина (X) фиксируется пик молекулярного иона

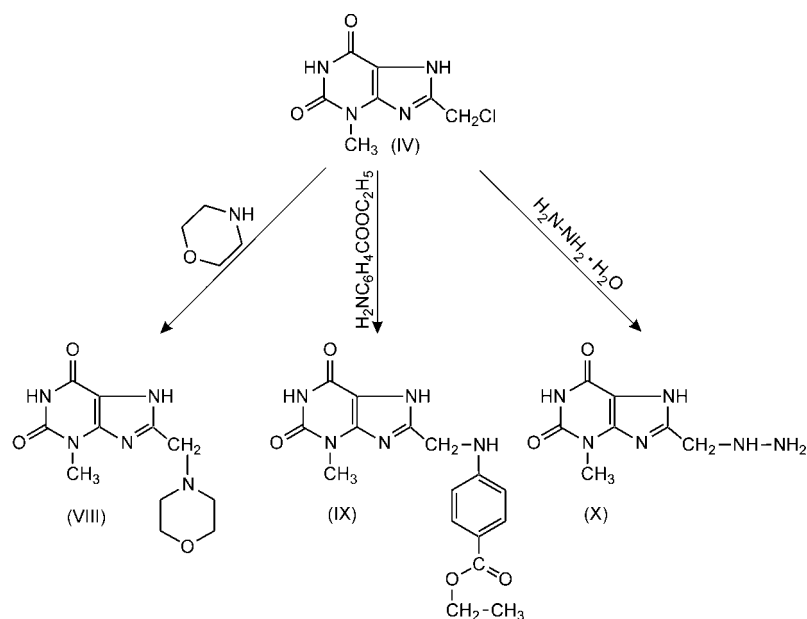


Схема 10

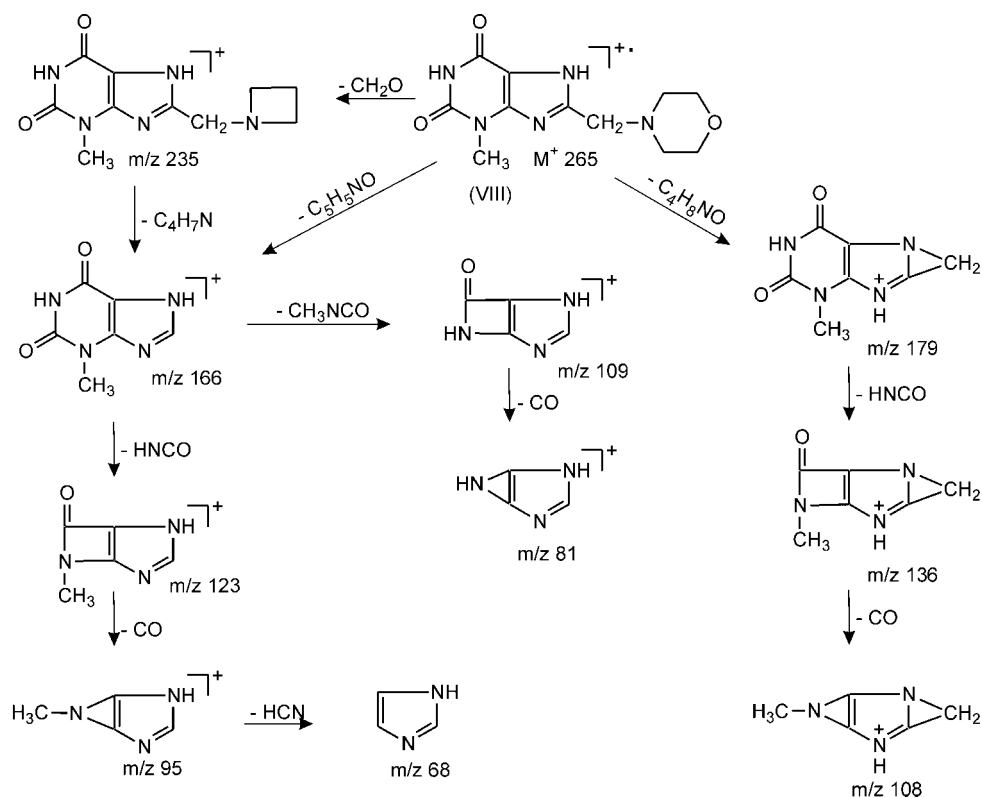


Схема 11

M^+ с m/z 210, что соответствует молекулярной массе с брутто-составом $C_7H_{10}N_6O_2$. Характер фрагментации X представлен на схеме 13.

3-Метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-гидроксиметилксантин (XI) и 3-метил-7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-8-гидроксиметилксантин (XII) были

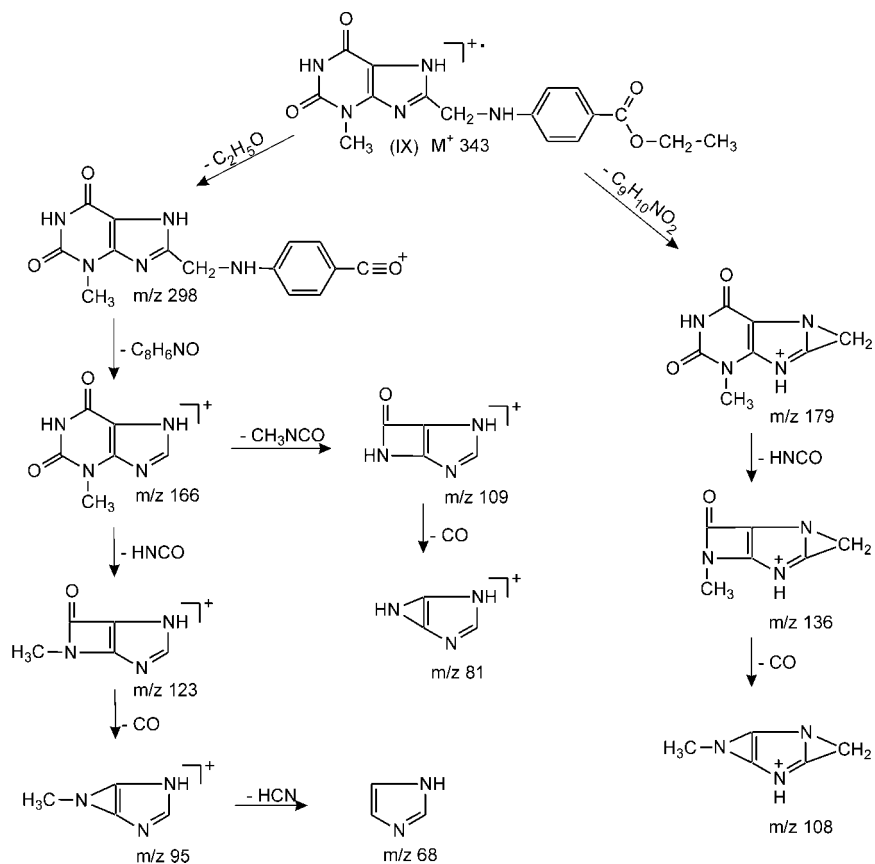


Схема 12

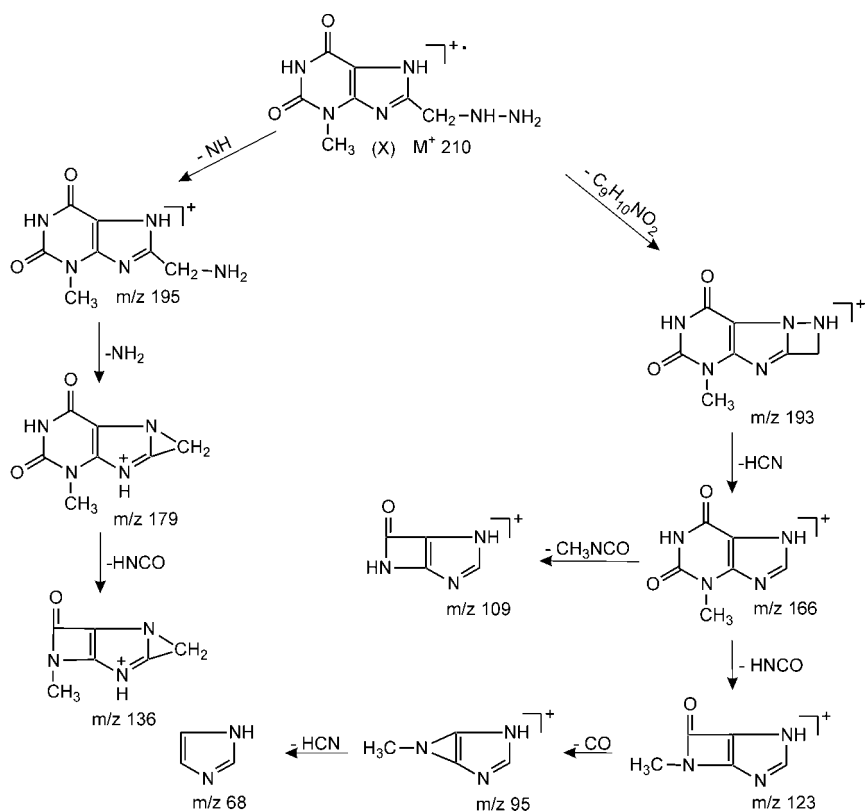


Схема 13

использованы для получения производных 8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона [18].

В масс-спектре 8-бензил-1-метил-7-фенил-8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона (XIII) зарегистрирован пик M^+ с m/z 385, что

соответствует брутто-составу $C_{22}H_{19}N_5O_2$. В пользу предложенной структуры свидетельствуют следующие факты: наличие ненасыщенной связи в пиразиновом цикле обуславливает синхронный отрыв молекулы водорода, ион с m/z 383 — аммо-

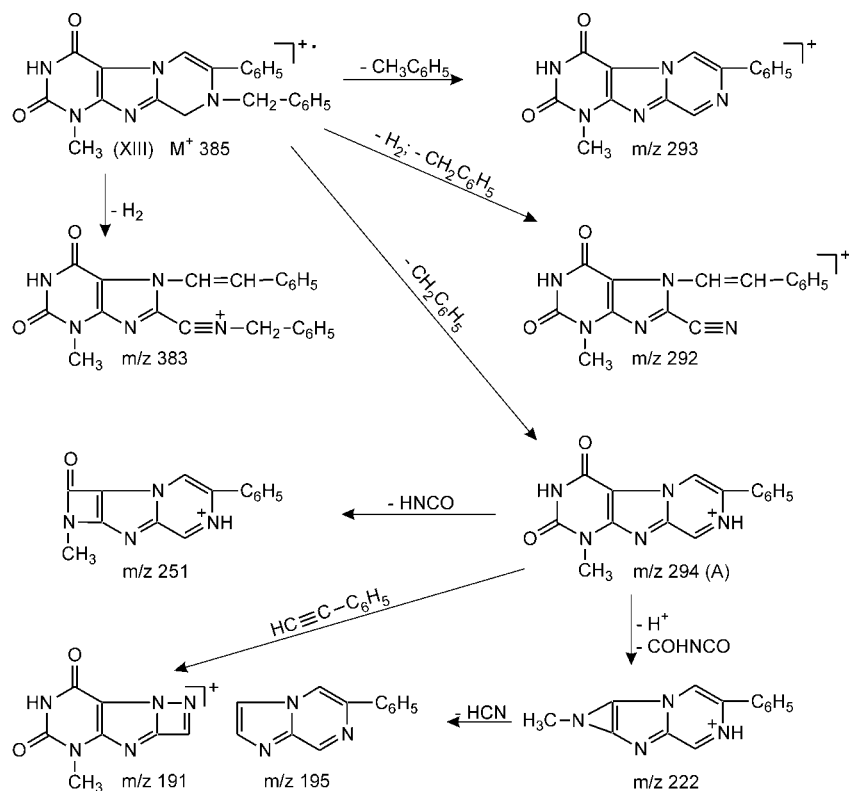


Схема 14

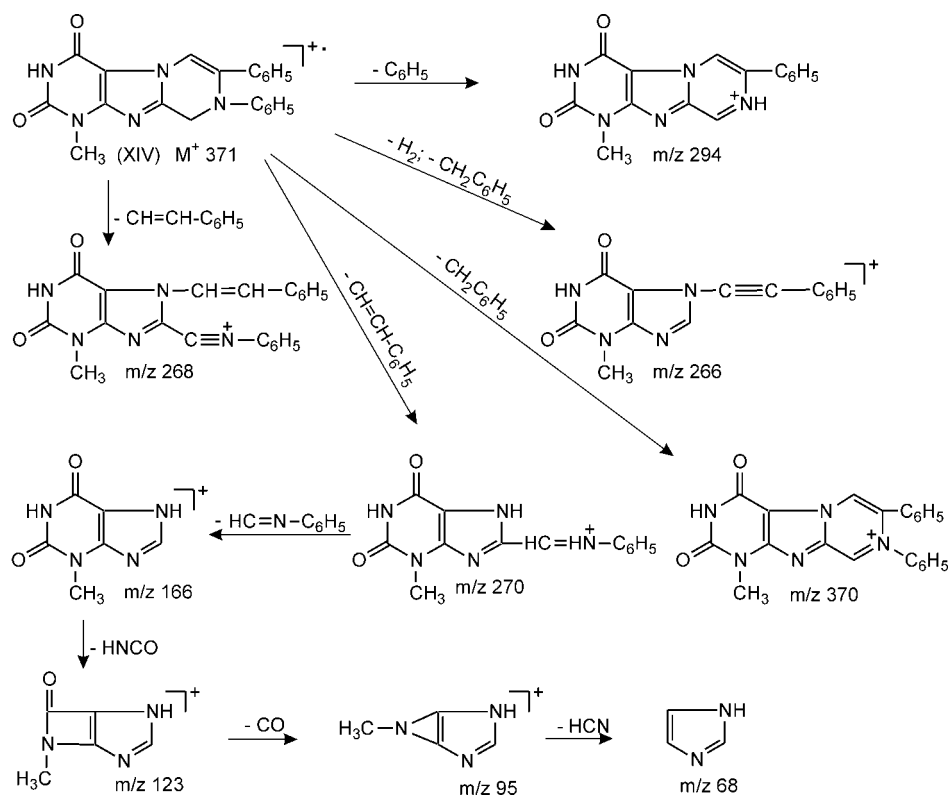


Схема 15

ниевой структуры, а также соотщепление частицы $CH_2C_6H_5$ от M^+ (при полностью ароматическом цикле наблюдалось бы отщепление C_6H_5 , β -распад относительно гетарильного ядра) — ион с m/z 294 (A) и $H_3CC_6H_5$ — ион с m/z 293. Наличие урацилового фрагмента в структуре изучаемой молекулы подтверждается отщеплением частицы $HNCO$ от иона A (по типу ретродиенового распада) — ион с m/z 251, что подтверждает наличие метильной группы, а также наблюдается специфическое элиминирование частицы $CONHCO$ от иона $(A-H)^+$ — m/z 222 с последующим отрывом частицы HCN (ион с m/z 195). Прямой отрыв частицы $C_6H_5C\equiv CH$ от иона $(A-H)^+$ обуславливает появление частицы с m/z 191 и свидетельствует о наличии и размещении фенильной группы в структуре молекулы. Таким образом, исходя из анализа масс-спектра, можно сделать вывод, что синтезированное вещество XIII отвечает предложенной структуре. Фрагментация XIII приведена на схеме 14.

В масс-спектре 7,8-дифенил-1-метил-8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона (XIV) фиксируется пик M^+ с m/z 371, который имеет максимальную чувствительность, что свидетельствует о циклической структуре. Наличие фенильного заместителя при N_8 допускает элиминирование этого фрагмента, что подтверждается ионами с m/z 77 — $[C_6H_5]^+$ и 294 — $[M-C_6H_5]^+$. Характер замещения в пиразиновом цикле контролируется ионами с m/z 105 — $[CH_2=N-C_6H_5]^+$ и m/z 103 — $[CH=CH-C_6H_5]^+$. Миграция атома водорода и прямое отщепление от M^+ (m/z 371) свидетельствуют о наличии ненасыщенной связи в азиновом

цикле молекулы. Также наблюдается осколочный ион $[C\equiv CH-C_6H_5]^+$ — m/z 270. В дальнейшем от этого иона отрывается частица $CH_2=N-C_6H_5$ и образуется ион с m/z 166 ксантиновой структуры. Дальнейший распад урациловой части XIV представлен на схеме 15.

В масс-спектре 7-(4-бромфенил)-8-(4-метокси-фенил)-1-метил-8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона (XV) регистрируется дублет изотопных пиков с m/z 479:481 в соотношении 1:1, что подтверждает брутто-состав $C_{22}H_{18}BrN_5O_3$ и наличие атома брома в молекуле. Дополнительно факт присутствия брома доказывается наличием иона $[M-Br]^+$ с m/z 400. Наличие заместителя у атома азота в азиновом цикле молекулы подтверждается прямым отрывом частицы $H_3CCOC_6H_5$ (присутствует ион с m/z 108) от M (m/z 371:373). Ион с m/z 166 имеет структуру молекулы 3-метилксантина; ретродиеновый распад ксантинового иона (отрыв $HNCO$) дает осколочный ион с m/z 123. Дальнейший распад молекулы ксантина регистрируется по появлению ионов с m/z 123, m/z 95 и иона m/z 68. Таким образом, масс-распад XV, приведенный на схеме 16, полностью подтверждает предложенную структуру.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе MAT-311A фирмы "Varian" с непосредственным вводом образца в ионный источник. Условия съемки стандартные: ускоряющее напряжение — 3 кВ, ток эмиссии катода — 300 мкА, ионизирующее напряжение — 70 эВ.

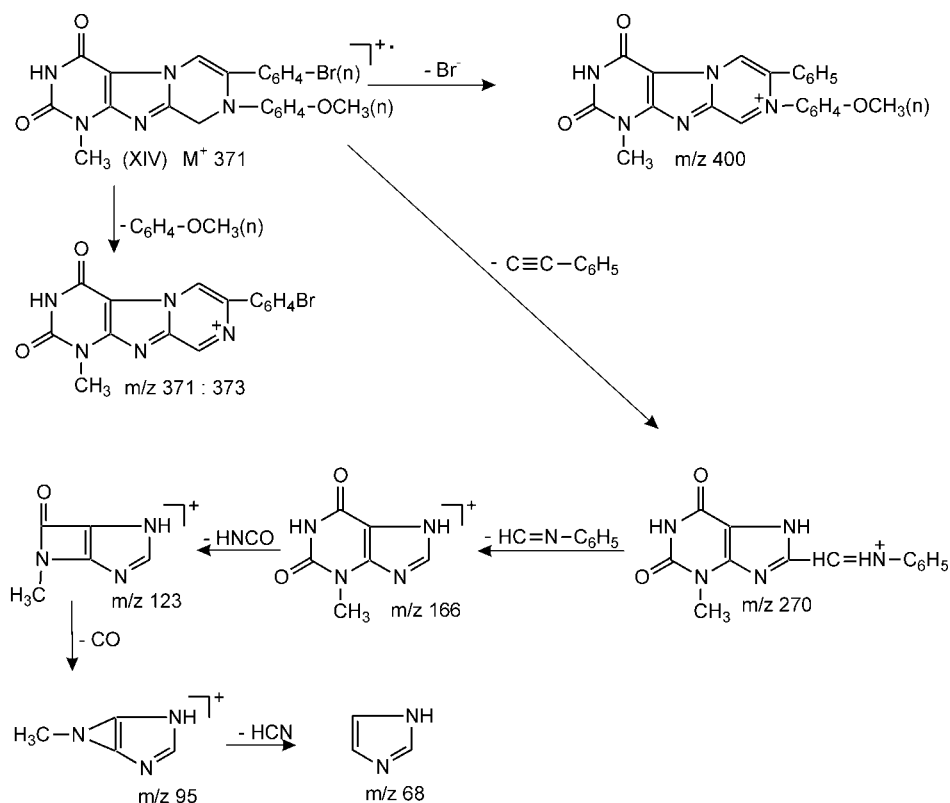


Схема 16

3-Метил-8-оксиметилксантин (III), 3-метил-8-хлорметилксантин (IV) получены по методу [28].

3,7-Диметил-8-оксиметилксантин (V), 7-бензил-8-оксиметил-3-метилксантин (VI), 7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-оксиметил-3-метилксантин (VII) получены по описанному нами методу [18, 26].

3-Метил-8-морфолинометилксантин (VIII), 3-метил-8-п-этоксикарбонилфениламинметилксантин (IX), 8-гидразинметил-3-метилксантин (X) получены по методу [27].

3-Метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-гидрокси-метилксантин (XI), 3-метил-7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-8-гидрокси-метилксантин (XII) получены по описанному нами методу [18].

8-Бензил-1-метил-7-фенил-8,9-дигидропирази-но[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-дион (XIII), 7,8-дифенил-

1-метил-8,9-дигидропирази-но[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-дион (XIV), 7-(4-бромфенил)-8-(4-метоксифенил)-1-метил-8,9-дигидропирази-но[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-дион (XV) получены по методу [18].

Выводы

1. На основе 8-гидрокси-метил-3-метилксанти-на получены 8- и 7,8-замещенные производные.

2. Реакцией 3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-хлорметилксантинов с первичными аминами получены производные 8,9-дигидропирази-но[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона.

3. Методом масс-спектрометрии установлено строение полученных 8- и 7,8-замещенных про-изводных 3-метилксантина и 8,9-дигидропирази-но[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона.

Литература

1. Будзикович Г., Джерасси К., Уильямс Д. Интерпретация масс-спектров органических соединений. — М.: Мир, 1966.
2. Гармаш С.Н., Прийменко Б.А., Скульская Е.А. и др. // Укр. хим. журн. — 1988. — Т. 54, №12. — С. 1312-1315.
3. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. и др. // ХПС. — 1980. — С. 623-626.
4. Прийменко Б.А., Гармаш С.Н., Романенко Н.И. // ХПС. — 1980. — С. 408.
5. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. и др. // Хим. и хим. технол. — 1981. — Т. XXIV, №12. — С. 1495-1499.
6. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. и др. // Хим. и хим. технол. — 1982. — Т. XXV, №1. — С. 121-122.
7. Прийменко Б.А., Гармаш С.Н., Ключев Н.А. и др. // ХПС. — 1983. — С. 33-38.
8. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Ключев Н.А. и др. // ХГС. — 1984. — №1. — С. 1129-1132.
9. Прийменко Б.А., Самура Б.А., Гармаш С.Н. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1983. — №2. — С. 31-36.
10. Прийменко Б.А., Гармаш С.Н., Романенко Н.И. и др. // ХГС. — 1980. — №8. — С. 1125-1129.
11. Прийменко Б.А., Самура Б.А., Скульская Е.А. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1984. — №12. — С. 1455-1461.
12. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. и др. // Укр. хим. журн. — 1985. — Т. 51, №6. — С. 660-663.
13. Прийменко Б.А., Федулова И.В., Романенко Н.И. и др. // ХГС. — 1985. — №10. — С. 1430-1431.
14. Прийменко Б.О., Самура Б.А., Коваль М.В. та ін. // Фармац. журн. — 1985. — №2. — С. 54-57.
15. Прийменко Б.О., Самура Б.А., Романенко М.І. та ін. // Фармац. журн. — 1985. — №5. — С. 40-42.

16. Прийменко Б.А., Гнатов Н.И., Романенко Н.И. и др. // *Хим. и хим. технол.* — 1986. — Т. XXIX, №2. — С. 35-38.
17. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Федулова И.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1986. — №11. — С. 1322-1324.
18. Прийменко Б.А., Ткаченко Р.Н., Романенко Н.И. и др. Синтез и некоторые превращения на основе 3-метил-7-ацилметил-8-хлорметилксантинов // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — Запоріжжя, 1998. — Т. I, вып. 2 — С. 94-97.*
19. Полякова А.А., Хмельницкий Р.А. *Масс-спектрометрия в органической химии.* — М.: Химия, 1972.
20. Романенко Н.И., Прийменко Б.А., Федулова И.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1984. — №12. — С. 1462-1464.
21. Романенко Н.И., Прийменко Б.А., Федулова И.В. и др. // *Хим. и хим. технол.* — 1985. — Т. XXVIII, №8. — С. 32-35.
22. Романенко Н.И., Клюев Н.А., Прийменко Б.А. и др. // *ХГС.* — 1986. — №4. — С. 568-569.
23. Романенко М.І., Федулова І.В., Прийменко Б.О. та ін. // *Фармац. журн.* — 1986. — №5. — С. 41-44.
24. Романенко Н.И., Федулова И.В., Прийменко Б.А. и др. // *Хим. и хим. технол.* — 1987. — Т. XXX, №10. — С. 46-50.
25. Романенко Н.И., Пономаренко Н.И., Прийменко Б.А. и др. // *Укр. хим. журн.* — 1989. — Т. 55, №8. — С. 889-890.
26. Ткаченко Р.Н., Самура Б.Б., Прийменко Б.А. и др. Синтез и свойства 3-метил-7-замещенных 8-гидроксиметилксантина // *Лекарства человеку.* — X., 1997. — Т. III. — С. 258-261.
27. Ткаченко Р.Н. // *Вестник проблем биол. и мед.* — 1997. — №31. — С. 141-147.
28. Bredereck H., Fohlisch B., Siegel E. // *Chem. Ber.* — 1958. — 91. — P. 430-443.

Надійшла до редакції 18.07.2005 р.