



Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

М. І. Романенко^{A,D}, Д. Г. Іванченко^{*B,E}, К. В. Александрова^F, О. Б. Макоїд^C

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний із розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їхній основі нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортованими препаратами. Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення низки лікарських засобів (амінофілін, дипрофілін, пентоксифілін, компламін тощо), які успішно застосовують донині. Відомо, що похідні 1- і 7-бензилксантинів виявляють різнобічну фармакологічну дію. Слід зазначити, що 8-бромоксантини, які містять бензильні замісники в положеннях 1 або 7, – зручні синтони для структурної модифікації ксантинової молекули.

Мета роботи – вивчення умов реакції 8-бромо-7-м-бромобензил-3-метилксантину з первинними і вторинними алифатичними амінами, дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС).

Результати. Реакцію 7-м-бромобензил-8-бромо-3-метилксантину з амінами проводили у сталевому автоклаві в середовищі метанолу при 170 °С. Треба наголосити: незважаючи на надлишок первинного чи вторинного аміну, заміщується тільки атом Броду в положенні 8 молекули ксантину з утворенням відповідних 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантинів. Отримані 8-аміноксантини – білі кристалічні сполуки з високими температурами плавлення, що зумовлено їхнім існуванням як асоціатів через наявність водневих зв'язків. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії.

Висновки. Розробили прості за виконанням методики синтезу 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину. Здійснили ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих сполук, однозначно підтвердивши їхню будову. Показали перспективність синтезованих речовин для наступної модифікації їхньої структури.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

M. I. Romanenko, D. H. Ivanchenko, K. V. Aleksandrova, O. B. Makoid

The current stage of scientific and technological progress in pharmaceutical science is associated with the development of the targeted synthesis of biologically active compounds and the creation of new highly effective and low-toxic drugs on their basis that could compete with expensive imported drugs. A wide range of biological activity of natural xanthines stimulated the search for biologically active compounds among their synthetic analogs, which led to the creation of a row of drugs (Aminophylline, Diprophyllinum, Pentoxiphyllinum, Complamin, etc.) that are used successfully to nowadays. It is known that derivatives of 1- and 7-benzylxanthines exhibit versatile pharmacological effects. It should be noted that 8-bromoxanthines containing benzyl substituents at positions 1 or 7 are convenient synthons for further structural modification of the xanthine molecule.

The aim of this work is to study the reaction conditions of 8-bromo-7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine with primary and secondary aliphatic amines and to study their physical-chemical properties.

Materials and methods. The melting point has been determined with the open capillary method using the PTP-M device. Elemental analysis has been performed with the Elementar Vario L cube, NMR-spectra has been taken on a spectrometer Bruker SF-400 (operating frequency – 400 MHz, solvent – DMSO, internal standard – TMS).

Results. The reaction of 7-m-bromobenzyl-8-bromo-3-methylxanthine with amines was carried out in a steel autoclave in methanol at 170 °C. It should be noted that despite the excess of the primary or secondary amine, only the Bromine atom in position 8 of the xanthine molecule was replaced with the formation corresponding 8-amino-7-m-bromobenzyl-3-methylxanthines. The obtained 8-aminoxanthines

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207111>

УДК 547.857.4'211.024.03/04.057
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207111](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207111)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 202–205

Ключові слова: ксантин, органічний синтез, ПМР-спектроскопія.

*E-mail: ivanchenko230181@gmail.com

Надійшла до редакції: 10.03.2020 // Після доопрацювання: 13.03.2020 // Прийнято до друку: 16.03.2020

were white crystalline compounds with high melting points in virtue of their existence in the form of associates due to hydrogen bonds. The structure of the synthesized compounds was unambiguously proved by the method of NMR-spectroscopy.

Conclusions. Simply implemented methods for the synthesis of 8-amino-7-m-bromobenzyl-3-methylxanthines were developed. NMR-spectroscopic study of the obtained compounds, which clearly confirms their structure, was conducted. The prospective of the synthesized compounds for subsequent modification of their structure was demonstrated.

Key words: xanthine, organic synthesis, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 202–205

Синтез и физико-химические свойства 8-аминопроизводных 7-м-бромобензил-3-метилксантина

Н. И. Романенко, Д. Г. Иванченко, Е. В. Александрова, О. Б. Макоед

Современный этап научно-технического прогресса фармацевтической науки связан с развитием целенаправленного синтеза биологически активных соединений и созданием на их основе новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств, которые могли бы конкурировать с дорогими импортными препаратами. Широкий спектр биологической активности природных ксантинов стимулировал поиск биологически активных соединений среди их синтетических аналогов, что привело к созданию ряда лекарственных средств (аминофиллин, дипрофиллин, пентоксифиллин, компламин и др.), которые успешно применяют. Известно, что производные 1- и 7-бензилксантинов проявляют разностороннее фармакологическое действие. Следует отметить, что 8-бромоксантины, содержащие бензильные заместители в положениях 1 или 7, – удобные синтоны для дальнейшей структурной модификации ксантиновой молекулы.

Цель работы – изучение условий реакции 8-бромо-7-м-бромобензил-3-метилксантина с первичными и вторичными алифатическими аминами и исследование их физико-химических свойств.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом с использованием прибора ПТП (М). Элементный анализ выполнили на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры сняты на спектрометре Bruker SF-400 (рабочая частота – 400 МГц, растворитель – ДМСО, внутренний стандарт – ТМС).

Результаты. Реакцию 7-м-бромобензил-8-бром-3-метилксантина с аминами проводили в стальном автоклаве в среде метанола при 170 °С. Необходимо отметить, что, несмотря на избыток первичного или вторичного амина, замещается только атом Брома в положении 8 молекулы ксантина с образованием соответствующих 8-амино-7-м-бромобензил-3-метилксантинов. Полученные 8-аминоксантины – белые кристаллические соединения с высокими температурами плавления, что обусловлено их существованием в виде ассоциатов за счет водородных связей. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии.

Выводы. Разработаны простые в исполнении методики синтеза 8-аминопроизводных 7-м-бромобензил-3-метилксантина. Проведено ПМР-спектроскопическое изучение полученных соединений, которое однозначно подтверждает их строение. Показана перспектива синтезированных соединений для дальнейшей модификации их структуры.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 202–205

Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний з розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їхній основі нових високоєфективних і малотоксичних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортованими препаратами. Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення низки лікарських засобів (амінофілін, дипрофілін, пентоксифілін, компламін тощо), які успішно застосовують донині [1]. Відомо, що похідні 1- та 7-бензилксантинів виявляють антиоксидантну, діуретичну, протимікробну дію [2–6] та регулюють рівень інсуліну шляхом активації Kir6.2/SUR1 каналів [7]. Слід зазначити, що 8-бромоксантини, які містять бензильні замісники в положеннях 1 або 7, є зручними синтонами для наступної структурної модифікації ксантинової молекули.

Мета роботи

Вивчення умов реакції 8-бромо-7-м-бромобензил-3-метилксантину з первинними і вторинними алифатичними

амінами, дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М).

Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Результати елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведені в *таблицях 1, 2*.

Синтез 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину (2–10). Суміш 3,0 г (0,0072 моль) 7-м-бромобензил-8-бромо-3-метилксантину (1) [8], 0,03–0,04 моль відповідного аміну, 50 мл метанолу нагрівають у сталевому автоклаві 5 год при 170 °С, охолоджують, розводять водою.

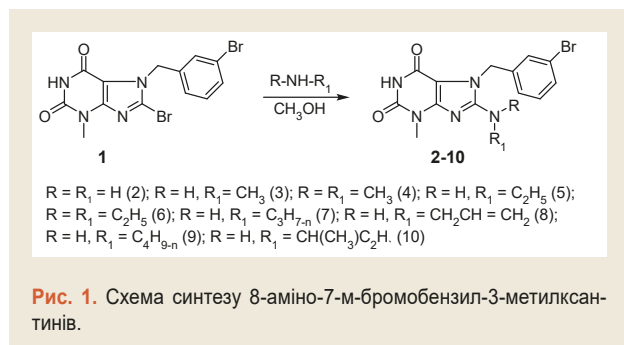
Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану.

Результати

Оскільки нижчі первинні та вторинні аміни є досить леткими сполуками з невисокою температурою кипіння (<80 °C), реакцію 7-м-бромобензил-8-бromo-3-метилксантину (1) з амінами проводили в сталевому автоклаві в середовищі метанолу при 170 °C протягом 5 год (рис. 1). Треба наголосити: незважаючи на надлишок первинного чи вторинного аміну, заміщується тільки атом Бром у положенні 8 молекули ксантину з утворенням відповід-

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–13)

Сполука	T _{плавн} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	290–291	C ₁₃ H ₁₂ BrN ₅ O ₂	51,1
3	293–294	C ₁₄ H ₁₄ BrN ₅ O ₂	43,3
4	245–246	C ₁₅ H ₁₆ BrN ₅ O ₂	81,5
5	285–286	C ₁₅ H ₁₆ BrN ₅ O ₂	77,8
6	195–196	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₂	75,9
7	270–271	C ₁₆ H ₁₈ BrN ₅ O ₂	85,7
8	280–281	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₅ O ₂	28,6
9	237–238	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₂	82,8
10	224–225	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₂	58,6



них 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантинів (2–10). Отримані 8-аміноксантини 2–10 – білі кристалічні сполуки з високими температурами плавлення (табл. 1), що зумовлено їхнім існуванням як асоціатів унаслідок наявності водневих зв'язків. Спектри ПМР синтезованих сполук (табл. 2) однозначно доводять їхню будову.

Обговорення

За даними, що наведені в таблиці 2, у спектрі ПМР 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантину (2) чітко зареєстрували синглет протона в положенні 1 молекули ксантину при 10,54 м.ч. та двопротонний синглет аміногрупи в положенні 8 при 6,96 м.ч. Двопротонний синглет при 5,21 м.ч. зумовлений резонансом протонів метиленової групи в положенні 7, а інтенсивний синглет при 3,28 м.ч. (3H) характеризує наявність метильної групи в положенні 3 молекули ксантину. Ароматичні протони м-заміщеного бензольного ядра зареєстровані у спектрі як синглет при 7,58 м.ч. (1H), 5,21 м.ч. (д, 1H) та мультиплет при 7,25 м.ч. (2H). У спектрах інших 8-аміноксантинів 3–10 чітко зафіксували всі протони у відповідному полі, відповідної форми та інтенсивності.

Треба зазначити, що наявність N¹H-групи в молекулах 8-аміноксантинів 2–10 дає можливість значної структурної модифікації шляхом вивчення реакцій електрофільного та нуклеофільного заміщення, а отже може значно розширити їхні фармакологічні властивості.

Висновки

1. Розробили прості у виконанні методики синтезу 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину.
2. Здійснили ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих сполук, що однозначно підтверджує їхню будову.
3. Показана перспектива синтезованих речовин для модифікації їхньої структури надалі.

Таблиця 2. Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах бензиліденгідрозидів 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоцтової кислоти (2–13)

Сполука	δ-шкала, м.ч.					
	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	C ⁸ NH	N ⁷ CH ₂ (с, 2H)	N ³ CH ₃ (с, 3H)	Інші сигнали
2	10,54	7,52 (с, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,25 (м, 2H)	6,96 (с, 2H)	5,21	3,28	–
3	10,60	7,49 (с, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,24 (м, 2H)	7,08 (кв, 1H)	5,20	3,32	2,82 (д, 3H)
4	10,76	7,37 (м, 2H); 7,24 (т, 1H); 7,12 (д, 1H)	–	5,37	3,37	2,90 (с, 6H)
5	10,51	7,50 (с, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,22 (м, 2H)	7,07 (т, 1H)	5,22	3,32	3,37 (м, 2H); 1,18 (т, 3H)
6	10,80	7,37 (м, 2H); 7,21 (т, 1H); 7,12 (д, 1H)	–	5,30	3,37	3,21 (кв, 4H); 1,04 (т, 6H)
7	10,50	7,50 (с, 1H); 7,37 (т, 1H); 7,21 (м, 2H)	7,03 (т, 1H)	5,24	3,32 (с, 5H) +NCH ₂	1,57 (м, 2H); 0,87 (т, 3H)
8	10,60	7,50 (с, 1H); 7,37 (с, 1H); 7,25 (м, 2H)	7,28 (т, 1H)	5,27	3,30	5,90 (м, 1H); 5,14-5,05 (м, 2H); 3,98 (т, 2H)
9	10,56	7,50 (с, 1H); 7,37 (д, 1H); 7,22 (м, 2H)	7,08 (т, 1H)	5,23	3,31 (с, 5H) +NCH ₂	1,51 (м, 2H); 1,30 (м, 2H); 0,91 (т, 3H)
10	10,53	7,50 (с, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,22 (м, 2H)	6,75 (д, 1H)	5,27 (кв, 2H)	3,30	3,84 (м, 1H); 1,53 (м, 2H); 1,17 (д, 3H); 0,84 (т, 3H)

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Романенко М. І., д-р фарм. наук, професор каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Іванченко Д. Г., д-р фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Макоїд О. Б., канд. біол. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Romanenko M. I., Dr.Hab., Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Ivanchenko D. H., Dr.Hab., Associate Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Aleksandrova K. V., Dr.Hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Makoid O. B., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Романенко Н. И., д-р фарм. наук, профессор каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Иванченко Д. Г., д-р фарм. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Макоид О. Б., канд. биол. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Mashkovskij M. D. Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. Москва : ООО «Издательство Новая волна», 2012. 1216 с.
- [2] Іванченко Д. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. IV. 8-R-тіопохідні 1-п-метилбензил-теоброміну. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 4-8. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52389>
- [3] Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-R-тіопохідних 1-бензилтеоброміну / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Б. А. Самура, В. І. Корнієнко. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 69-77.
- [4] Іванченко Д. Г. Пошук сполук з антиоксидантною дією серед 1,8-дизаміщених теоброміну. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 22-25.
- [5] Експериментальне дослідження діуретичних властивостей нових 7-N-метилбензил-8-заміщених теофіліну / О. П. Матвійчук, О. М. Гладченко, А. В. Матвійчук, Д. Г. Іванченко. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 1. С. 64-69. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6654>

- [6] Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 7-бензил-3-метил-8-тіоксантину / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, О. М. Камишний та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3. С. 272-277. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113253>
- [7] Structure-Activity Relationships, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Kir6.2/SUR1-Specific Channel Opener VU0071063 / S. V. Kharade, J. V. Sanchez-Andres, M. G. Fulton et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019. Vol. 370, Iss. 3. P. 350-359. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.257204>
- [8] Pakhomova O. O., Sharapova T. A. The study of reactions of 7-substituted 8-hydrazino-3-methylxanthine with β -dicarbonyl compounds / N. I. Romanenko, M. V. Nazarenko, D. G. Ivanchenko et al. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 2. С. 4-8. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45125>

References

- [1] Mashkovskij, M. D. (2016). *Lekarstvennye sredstva [Medical supplies]* (16th ed.). Moscow, OOO "Izdatel'stvo Novaya volna".
- [2] Ivanchenko, D. G. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti 1,8-dyzamishchenykh teobrominu. IV. 8-R-Tiopokhidni 1-p-metylbenzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. IV. 8-R-thioderivatives of 1-p-methylbenzyltheobromine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 4-8. [in Ukrainian]. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52389>
- [3] Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., Samura, B. A., & Kornienko, V. I. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti 8-R-tiopokhidnykh 1-benzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-R-thioderivatives of 1-benzyltheobromine]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (5), 69-77. [in Ukrainian].
- [4] Ivanchenko, D. G. (2015). Poshuk spolkuz z antyoksydantnoiu diieiu sered 1,8-dyzamishchenykh teobrominu [The search for the compounds with an antioxidant action of 1,8-disubstituted theobromine]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, (5), 22-25. [in Ukrainian].
- [5] Matviychuk O. P., Hladchenko O. M., Matviychuk A. V., & Ivanchenko D. H. (2016). Eksperymentalne doslidzhennia diuretychnykh vlastyvyostei novykh 7-N-metylbenzyl-8-zamishchenykh teofilinu [Experimental research of diuretic properties of new 7-methyl-N-benzyl-8-substituted theophylline]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (1), 64-69. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6654>
- [6] Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Kamyshnyi, O. M., Polishchuk, N. M., & Aleksandrova, K. V. (2017). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 7-benzyl-3-metyl-8-tioksantynu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 7-benzyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(3), 272-277. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113253>
- [7] Kharade, S. V., Sanchez-Andres, J. V., Fulton, M. G., Shelton, E. J., Blobaum A. L., Engers, D. W., Hofmann, Ch. S., ... Denton, J. S. (2019). Structure-Activity Relationships, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Kir6.2/SUR1-Specific Channel Opener VU0071063. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 370(3), 350-359. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.257204>
- [8] Romanenko, N. I., Nazarenko, M. V., Ivanchenko, D. G., Pakhomova, O. O., & Sharapova, T. A. (2015). The study of reactions of 7-substituted 8-hydrazino-3-methylxanthine with β -dicarbonyl compounds. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 4-8. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45125>