



Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова, А. С. Коржова

Синтез і фізико-хімічні властивості похідних 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну

Запорізький державний медичний університет

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

Проблема пошуку біологічно активних сполук серед похідних ксантину є актуальною та перспективною. З метою розширення хімічної бібліотеки похідних ксантину синтезували ряд неописаних раніше у фаховій літературі 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теобромінів – потенційних біологічно активних речовин. Виявили, що взаємодія 8-бромо-1-(4-фторобензил)теоброміну з гідразин гідратом призводить до утворення 8-гідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну, нагріванням якого з альдегідами та кетонами отримали відповідні 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теоброміни. Спектральні характеристики сполук свідчать про відповідність ІЧ- і ПМР-спектрів запропонованій будові 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теобромінів.

Синтез и физико-химические свойства производных 8-бензилиденгидразино-1-(4-фторбензил)теобромина

Д. Г. Иванченко, Н. И. Романенко, Е. В. Александрова, А. С. Коржова

Проблема поиска биологически активных соединений среди производных ксантина актуальна и перспективна. С целью расширения химической библиотеки производных ксантина синтезировали ряд неописанных ранее в специализированной литературе 8-бензилиденгидразино-1-(4-фторбензил)теоброминов – потенциальных биологически активных соединений. Установлено, что взаимодействие 8-бром-1-(4-фторбензил)теобромина с гидразин гидратом приводит к образованию 8-гидразино-1-(4-фторбензил)теобромина, нагреванием которого с альдегидами и кетонами получены соответствующие 8-бензилиденгидразино-1-(4-фторбензил)теоброминны. Спектральные характеристики соединений свидетельствуют о соответствии ИК- и ПМР-спектров предложенной структуре 8-бензилиденгидразино-1-(4-фторбензил)теоброминнов.

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

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 32–35

Synthesis and physical-chemical properties of 8-benzylidenhydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromine derivatives

D. G. Ivanchenko, M. I. Romanenko, E. V. Alexandrova, A. S. Korjova

Aim. The problem of searching biologically active compounds among xanthine derivatives is a crucial one and is an issue for long-term investigation. Aiming to enlarge the chemical library of the xanthine derivatives, a range of undescribed earlier 8-benzylidenhydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromines, which are potential bioactive substances has been synthesized.

Methods and results. It has been established that interaction of 8-bromo-1-(4-fluorobenzyl)theobromine with hydrazine hydrate leads to the formation of 8-hydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromine. Respective 8-benzylidenhydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromines have been obtained by heating 8-hydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromine with aldehydes and ketones.

Conclusion. Examined spectral characteristics of synthesized compounds attest to the conformity of IR- and NMR-spectra to the suggested structure of 8-benzylidenhydrazino-1-(4-fluorobenzyl) theobromines.

Key words: Xanthine, Theobromine, Chemical Synthesis, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 32–35

Продовжуючи власні дослідження з пошуку біоактивних сполук у ряді 1,8-дизаміщених теоброміну [1–4] і враховуючи дані інших дослідників [5–8] щодо фармакологічної дії N-заміщених похідних ксантину, розробили простий у виконанні метод синтезу 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теобромінів – потенційних антиоксидантів, антигіпоксантів, діуретиків, аналгетиків і протимікробних засобів.

Мета роботи

Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей, що неописані у фаховій літературі, 1,8-дизаміщених теоброміну – потенційних біологічно активних сполук.

Матеріали і методи дослідження

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

виконали на приладі ElementarVario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС), ІЧ-спектри – на приладі фірми BrukerAlpha в області 4000–400 cm^{-1} із використанням приставки ATR (пряме введення речовини). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані сполук наведені в таблиці 1, 2.

Синтез 8-бромо-1-(4-фторобензил)теоброміну (2). Суміш 36,3 г (0,14 моль) 8-бромотеоброміну (1), 19,4 мл (0,16 моль) п-фторобензилхлориду, 22,1 г (0,16 моль) K_2CO_3 та 300 мл диметилформаміду (ДМФА) кип'ятять 4 години, охолоджують, розводять водою до 1 л, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, 50% ізопропіловим спиртом, сушать. Для аналізу перекристалізують із водного діоксану.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики сполук (2–13)

Сполука	T _{плавн} , °C	Емпірична формула	Вихід, %	Сполука	T _{плавн} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	188-189	C ₁₃ H ₁₀ BrFN ₄ O ₂	80,0	8	242-243	C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O ₃	90,9
3	203-204	C ₁₃ H ₁₃ FN ₆ O ₂	84,9	9	220-221	C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ O ₄	77,5
4	234-235	C ₂₁ H ₁₈ FN ₇ O ₄	85,1	10	239-240	C ₂₂ H ₂₀ BrFN ₆ O ₄	83,8
5	231-232	C ₂₁ H ₁₈ FN ₇ O ₄	85,1	11	204-205	C ₂₃ H ₂₀ BrFN ₆ O ₂	84,3
6	264-265	C ₂₁ H ₁₈ FN ₇ O ₄	85,1	12	292-293	C ₂₂ H ₁₈ FN ₇ O ₃	93,5
7	228-229	C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O ₃	60,6	13	301-302	C ₂₂ H ₁₇ BrFN ₇ O ₃	91,5

Таблиця 2

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-аміно-1-л-хлоробензилтеобромінів

Сполука	δ-шкала, м.ч.					
	CH _{аром}	NH (с, 1H)	N=CH (с, 1H)	N ₁ CH ₃ (с, 2H)	NCH ₃ (с, 3H)	Інші сигнали
2	7,34 (т, 2H); 7,09 (т, 2H)	–	–	4,98	3,83; 3,33	
3	7,33 (т, 2H); 7,08 (т, 2H)	8,18	–	4,94	3,52; 3,32	4,33 (с, 2H) – NH ₂
4	8,03 (т, 2H); 7,74 (т, 1H); 7,58 (т, 1H); 7,34 (т, 2H); 7,09 (т, 2H)	11,80	8,53	4,98	3,89; 3,37	
5	8,40 (с, 1H); 8,09 (м, 2H); 7,67 (т, 1H); 7,35 (т, 2H); 7,08 (т, 2H)	11,68	8,18	4,98	3,89; 3,37	
6	8,20 (д, 2H); 7,83 (д, 2H); 7,34 (т, 2H); 7,09 (т, 2H)	11,87	8,15	4,97	3,90; 3,37	
7	7,36 (т, 2H); 7,09 (м, 5H); 6,77 (д, 1H)	11,40	7,98	4,99	3,90; 3,38	9,58 (с, 1H) – OH
8	7,48 (д, 2H); 7,33 (т, 2H); 7,08 (т, 2H); 6,79 (д, 2H)	11,22	7,97	4,97	3,90; 3,33	9,79 (с, 1H) – OH
9	7,34 (т, 2H); 7,20 (с, 1H); 7,08 (м, 3H); 6,79 (д, 1H)	11,27	7,96	4,98	3,90; 3,35	9,40 (с, 1H) – OH; 3,79 (с, 3H) – OCH ₃
10	7,34 (м, 3H); 7,22 (с, 1H); 7,10 (т, 2H)	11,39	7,95	4,97	3,89; 3,35	9,87 (с, 1H) – OH; 3,86 (с, 3H) – OCH ₃
11	7,80 (д, 2H); 7,38 (м, 5H); 7,11 (т, 2H)	11,85	7,94	4,98	3,98; 3,34	7,54 (с, 1H) – CH=C(Br)
12	7,56 (д, 1H); 7,33 (м, 3H); 7,10 (м, 3H); 6,93 (д, 1H)	11,30	–	4,98	3,90; 3,40	13,17 (с, 1H) – NH
13	7,66 (м, 1H); 7,34 (м, 3H); 7,10 (м, 2H); 6,95 (д, 1H)	11,42	–	5,0	3,92; 3,41	13,13 (с, 1H) – NH

Синтез 8-гідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну (3). Розчин 3,66 г (0,01 моль) бромотеоброміну (2), 6 мл (0,1 моль) гідразин гідрату в суміші 30 мл води та 50 мл діоксану кип'ятять 3 години і в гарячому стані фільтрують. Фільтрат охолоджують, додають 100 мл води, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і кристалізують із водного діоксану.

Синтез 8-(2-нітробензиліден)гідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну (4). Розчин 1,0 г (3,14 ммоль) гідразин-теоброміну (3), 0,48 г (3,17 ммоль) о-нітробензальдегіду в суміші 10 мл води, 20 мл діоксану та 5 крапель HCl_{конц.} кип'ятять 10 хвилин, охолоджують, додають 20 мл води, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану.

Аналогічно отримують сполуки 5, 8, 9.

Синтез 8-(4-нітробензиліден)гідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну (6). До гарячого розчину 1,0 г (3,14 ммоль) гідразинтеоброміну (3) в суміші 10 мл води та 20 мл діоксану додають 5 крапель HCl_{конц.}, а потім – 0,48 г (3,17 ммоль) п-нітробензальдегіду. Через 1 хвилину від початку кип'ятіння випадає об'ємний осад. Кип'ятіння продовжують ще 5 хвилин, суміш охолоджують, осад,

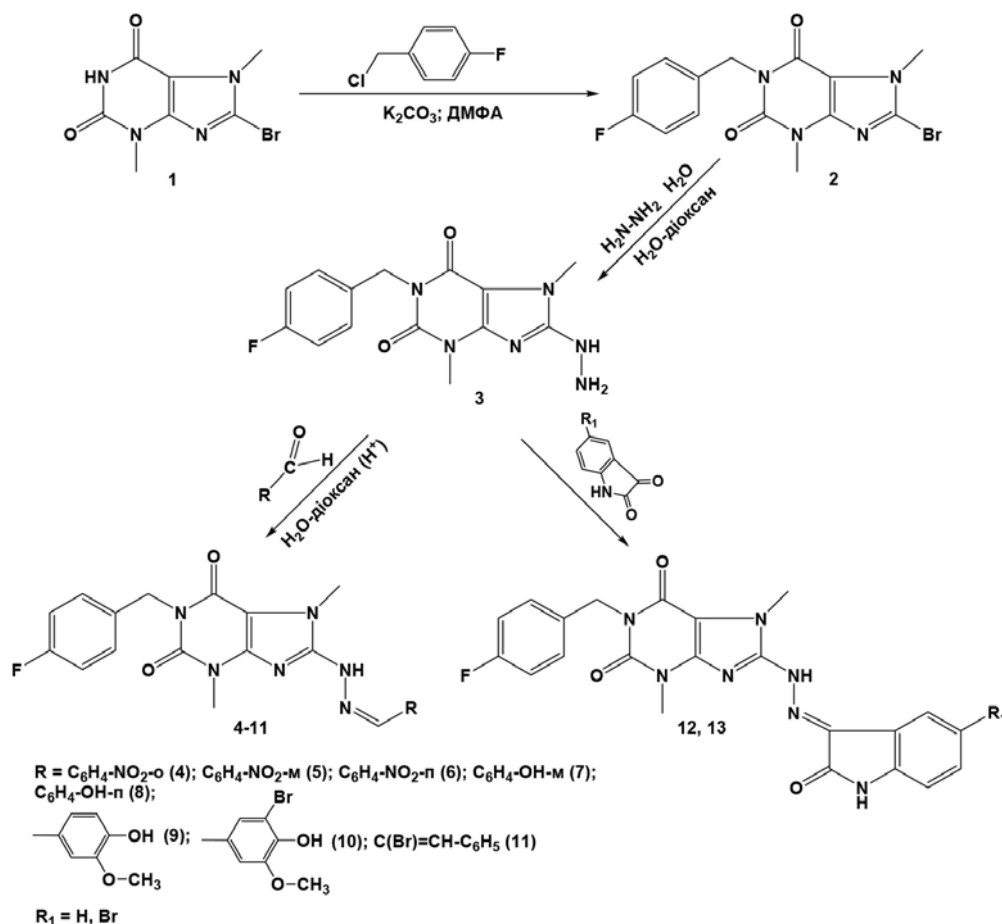
що утворився, відфільтровують, промивають водою, 50% ізопропіловим спиртом і кристалізують із водного ДМФА.

Аналогічно одержують гідразони 7, 10–13.

Результати та їх обговорення

Як вихідну сполуку обрали 8-бромотеобромін (1), який отримали за відомою методикою [9] окислювального бромовання теоброміну. Кип'ятінням бромотеоброміну (1) із п-фторобензилхлоридом у ДМФА за наявності еквімолярної кількості поташу з високим входом синтезували 8-бромо-1-(4-фторобензил)теобромін (2) (схема 1).

Для доведення будови сполук записали й інтерпретували їхні спектри ПМР (табл. 2). У спектрі бромоксантину (2) наявність п-фторобензильного угруповання в положенні 1 однозначно доводять два триплети ароматичних протонів при 7,34 м.ч. та 7,09 м.ч. інтенсивністю у дві протонні одиниці кожний. Протони метиленової групи, що зв'язані з атомом нітрогену в положенні 1, зафіксували у вигляді інтенсивного синглету при 4,98 м.ч. (2H). Протони N-метильних груп у положеннях 3 та 7 теобромінового фрагмента зареєстрували у вигляді інтенсивних синглетів при 3,33 м.ч. (3H) і 3,83



м.ч. (3H) відповідно. Синглети протонів метиленової та метильних груп, що зв'язані з атомами нітрогену всіх інших синтезованих сполук (табл. 2), фіксуються майже при однаковому напруженні магнітного поля. ІЧ-спектр вихідного бромоксантину (2) показує відсутність смуги поглинання при 3145 см⁻¹ (ν_{NH}), що характерна для 8-бромотеоброміну (1). В ІЧ-спектрах сполук (2–13) спостерігали широкі смуги поглинання при 2980–3040 см⁻¹, котрі зумовлені валентними коливаннями ароматичних СН-зв'язків. У спектрі ПМР гіdraзиноксантину (3) сигнали протонів гіdraзинового залишку зареєстрували у вигляді синглетів при 8,18 м.ч. (1H, NH) і 4,33 м.ч. (2H, NH₂), що не викликає сумніву в його будові. У спектрах ПМР гіdraзонів 4–13 (табл. 2) відсутні сигнали протонів NH₂-групи залишку гіdraзину, а сигнали протонів NH-групи в положенні 8 різко зміщуються у слабке поле, їх зафіксували у вигляді синглетів в інтервалі 11,87–11,22 м.ч. (1H). Цей факт пояснюється переходом сусіднього атома нітрогену в sp²-гібридний стан, що призводить до підвищення його електронегативності. Метиліденові

протони гіdraзонів 4–12 зареєстрували у доволі вузькому діапазоні при 8,18–7,94 м.ч. у вигляді синглетів. Синглет, зумовлений резонансним поглинанням метиліденового протону 2-нітробензиліденопохідного (4), зафіксували у найслабшому полі при 8,53 м.ч. Це можна пояснити утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку з атомом оксигену нітрогрупи.

Усі інші сигнали протонів замісників у положенні 8, їхнє розташування, форма та інтенсивність відповідають будові.

Слід відзначити, що синтезовані 8-бензиліденгіdraзинотеоброміни є перспективними синтонами для подальшої модифікації ксантинової молекули шляхом їхнього відновлення та гетероциклізації шляхом гіdraзинового фрагмента молекули.

Висновки

Розробили доступні лабораторні методи синтезу похідних 8-бензиліденгіdraзино-1-(4-фторобензил)теоброміну – перспективних біологічно активних сполук.

Будова сполук доведена даними елементного аналізу, ІЧ- і ПМР-спектроскопії.

Список літератури

1. Синтез і фізико-хімічні властивості 8-аміно-3-метил-7-β-феноксіетил-ксантинів / М.І. Романенко, О.О. Мартинюк, Д.Г. Іванченко, Б.О. Приймєнко // Запорозький медичний журнал. – 2010. – Т. 12. – №6. – С. 74–77.
2. Синтез та ПМР-спектроскопічне дослідження іліденгідразидів теоброміну-8-іл-тіоалканових кислот / М.І. Рома-

ненко, Д.Г. Іванченко, О.Б. Рябітський, О.О. Мартинюк // Вісник фармації. – 2011. – №3. – С. 33–39.

3. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. І. 1-бензил-8-амінотеоброміни / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, К.В. Александрова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №1(8). – С. 36–39.

- Синтез та фізико-хімічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну – потенційних біоактивних сполук / Д.Г. Іванченко, М.В. Назаренко, М.І. Романенко, О.О. Пахомова // Український хімічний журнал. – 2013. – Т.79. – №6. – С. 115–121.
- Кіреєв І.В. Дослідження антипсихотичної та психостимулювальної активності 7,8-дизаміщених-3-метилксантину / І.В. Кіреєв, Б.А. Самура // Фармацевтичний часопис. – 2009. – №2. – С. 81–85.
- Синтез, фізико-хімічні властивості, біологічні властивості і мас-спектрометричне вивчення деяких производних тiazоло[3,2-f]-ксантину / А.О. Приймєнко, К.І. Кандыбей, Б.А. Приймєнко, А.В. Просьяник // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Т.23. – №2. – С. 34–41.
- Опыт создания новых лекарственных средств с использованием традиционных технологий / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – №9. – С. 3–7.
- Design and synthesis of some theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities / A.M. Hayallah, W.A. Elgaher, O.I. Salem, A.A.M. AbdelAlim. // Arch. Pharm. Res. – 2011. – Vol.34. – №1. – P. 3–21.
- Eckstein M. Uberdil oxidative Bromierung von Methylxanthinen / M. Eckstein, M. Gorgzyca, A. Zejc // Asta pharm. Jugoslav. – 1972. – Vol. 22. – №4. – P. 133–136.
- Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., & Aleksandrova, K. V. (2012) Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh ksantynu. I. 1-benzyl-8-aminoteobrominy [Synthesis, physical-chemical and biological properties of xanthine derivatives. I. 1-Benzyl-8-aminotheobromines]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 36–39. [in Ukrainian].
- Ivanchenko, D. G., Nazarenko, M. V., Romanenko, M. I., & Pakhomova, O. O. (2013) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvyosti 1,8-dyzamishchenykh teobrominu – potentsiinykh bioaktyvnykh spolk [Synthesis and physical-chemical properties of 1,8-disubstituted theobromine – the potential of bioactive compounds]. *Ukrainskyi khimichnyi zhurnal*, 79(6), 115–121. [in Ukrainian].
- Kireiev, I. V., & Samura, B. A. (2009) Doslidzhennia antypsykhotychnoi ta psykhostymuliuvanoi aktyvnosti 7,8-dyzamishchenykh-3-metylksantynu [Research of antipsychotic and psychostimulating action 7,8-disubstituted 3-methylxanthine]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2, 81–85. [in Ukrainian].
- Prijmenko, A. O., Kandybej, K. I., Prijmenko, B. A., & Prosyaniuk, A. V. (2010) Syntez, fizyko-khimicheskie, biologicheskie svojstva i mass-spektrometricheskoe izuchenie nekotorykh proizvodnykh tiazolo[3,2-f]-ksantina [Synthesis, physical-chemical, biological properties and mass-spectrometric study of some derivatives of thiazolo[3,2-f]xanthine]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 23(2), 34–41. [in Ukrainian].
- Glushkov, R. G., & Yuzhakov, S. D. (2011) Opyt stozdaniya novykh lekarstvennykh sredstv s ispol'zovaniem traditsionnykh tehnologij [Experience in creating new drugs using traditional technologies]. *Himiko-farmatsevticheskij zhurnal*, 9, 3–7. [in Russian].
- Hayallah, A. M., Elgaher, W. A., Salem, O. I., & AbdelAlim, A. A. M. (2011) Design and synthesis of some theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities. *Arch. Pharm. Res.*, 34(1), 3–21. doi: 10.1007/s12272-011-0101-8.
- Eckstein, M., Gorgzyca, M., & Zejc, A. (1972) About oxidative bromination of methylxanthines. *Asta pharm. Jugoslav.*, 22(4), 133–136.

References

Відомості про авторів:

Іванченко Д.Г., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.
Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Коржова А.С., к. фарм. н., доцент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 14.05.2014 р.