



К. В. Александрова, О. С. Шкода, С. В. Левіч, М. В. Дячков, Д. М. Юрченко

Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)- ксантину та його S-заміщених похідних

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

ксантини, органічний синтез,
ІЧ-спектроскопія,
ЯМР-спектроскопія.

Нині дослідження, що присвячені створенню нових біологічно активних речовин, здійснюються серед різноманітних класів органічних сполук, а ключовим вважають комбінування в одній молекулі декількох активних гетероциклічних фрагментів. З цією метою нами розроблена препаративна методика синтезу 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіо-метил)-ксантину та його S-заміщених похідних. На прикладі пропілового естеру [5-(3-бензилксантиніл-8-метилтіометил)-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-іл]тіоацетатної кислоти показали можливість подальшої функціоналізації тріазолілметилтіометилксантинів. Будова та індивідуальність усіх сполук, що одержали, беззаперечно доведена даними елементного аналізу, ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та тонкошаровою хроматографією.

Синтез и физико-химические свойства 3-бензил-8-(5-меркапто-4-фенил-[1,2,4]-триазол-3-илметилтиометил)-ксантина и его S-замещённых производных

Е. В. Александрова, А. С. Шкода, С. В. Левич, М. В. Дячков, Д. Н. Юрченко

В настоящее время исследования, посвященные созданию новых биологически активных веществ, проводятся среди разнообразных классов органических соединений. Ключевым считается комбинирование в одной молекуле нескольких активных гетероциклических фрагментов. С этой целью нами разработана препаративная методика синтеза 3-бензил-8-(5-меркапто-4-фенил-[1,2,4]-триазол-3-илметилтиометил)-ксантина и его S-замещённых производных. На примере пропилового эфира [5-(3-бензилксантинил-8-метилтиометил)-4-фенил-[1,2,4]триазол-3-ил]тиоуксусной кислоты была показана возможность дальнейшей функционализации триазолілметилтиометилксантинов. Структура и индивидуальность всех полученных соединений были доказаны данными элементного анализа, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и тонкослойной хроматографией.

Ключевые слова: ксантины, органический синтез, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 49–54

Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-(5-mercapto-4-phenyl-[1,2,4]-triazole-3-ylmethylthiomethyl)xanthine and its S-substituted derivatives

K. V. Aleksandrova, A. S. Shkoda, S. V. Levich, M. V. Dyachkov, D. M. Yurchenko

Aim. Currently, researches, devoted to obtain new active compounds, are carried out among various classes of organic compounds, and combination of several active heterocyclic fragments in one molecule is considered the key way in such researches.

Methods and results. For this purpose, we have developed a preparative method of synthesis of 3-benzyl-8-(5-mercapto-4-phenyl-[1,2,4]-triazole-3-ylmethylthiomethyl)xanthine and its S-substituted derivatives. On example of propyl ester of [5-(3-benzylxanthinyl-8-methylthiomethyl)-4-phenyl-[1,2,4]triazole-3-yl]thioacetic acid the possibility of further functionalization of triazolylmethylthiomethylxanthines has been shown.

Conclusion. The structures and identity of all synthesized compounds have been proved by elemental analysis, IR-, ¹H NMR-spectroscopy, mass-spectrometry and by thin layer chromatography.

Key words: Xanthines, Organic Synthesis, Infrared-Spectroscopy, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 2 (18): 49–54

Сьогодні дослідження зі створення нових малотоксичних біологічно активних речовин здійснюються серед різноманітних класів органічних сполук як природного, так і синтетичного генезу, а ключовим вважають комбінування в одній молекулі декількох активних фрагментів [1]. Позитивний ефект при цьому досягається шляхом незалежного впливу різних функціональних груп на біологічні мішені [2].

У цьому аспекті особливу увагу науковців привертають похідні пурину та ксантину, котрі відіграють важливу роль у життєдіяльності рослинних і тваринних організ-

мів, мають широкий спектр фармакологічної дії [3–5] та велику варіативністю хімічної модифікації, зокрема й можливість комбінування ксантинового та інших гетероциклів в одній молекулі. Усе це може значно вплинути на характер біологічної активності сполуки.

Так, у роботах [6,7] були отримані похідні ксантину, що містять у своїй структурі фрагменти таких гетероциклічних систем, як піразол та оксазол. Надалі був проведений фармакологічний скринінг одержаних речовин, який показав перспективність цього напряму фармацевтичних досліджень.

Водночас сполуки, які містили б у своєму складі ксантиновий та 1,2,4-тріазольні цикли, практично не вивчені, незважаючи на різнобічну біологічну дію як похідних 3-меркапто-[1,2,4]-тріазолів [7-10], так і 3,7,8-тризаміщених ксантинів [3-5].

Мета роботи

Розробка синтетичних підходів до одержання неопісаних в літературі S-заміщених 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)-ксантинів і вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на приладі Bruker Alpha (фірма «Bruker», ФРН) в області 4000–400 см⁻¹ із використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ¹H ЯМР-спектри записували на приладі Varian Mercury VX-200 (фірма «Varian», США) розчинник – (ДМСО-*d*₆), внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри записували на GS/MS спектрометрі Varian 1200L (70 eV), використовуючи систему прямого введення зразка, а також на спектрометрі Finnigan MAT 8200 із використанням методу FAB (Fast Atoms Bombardment). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube. Хроматографічні дослідження – на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ («Собрполимер», РФ). Система для хроматографування: «пропан-2-ол:вода» у співвідношенні 10:1 та проявляли в УФ-світлі при довжині хвилі 200–300 нм.

N-Фенілгідразинокарботіоамід 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (2). Суміш 3,60 г (0,01 моль) гідрозиду 1 та 100 мл суміші діоксан-вода (2:1) нагрівають до утворення істинного розчину. До розчину додають 3 мл фенілізотіоціанату та кип'ячать протягом 15 хв. Після охолодження утворюється білий осад, який відфільтровують, промивають водою, сушать при 80–85°C та перекристалізують із водного діоксану. Вихід: 87,2%. Т.пл. 185–6°C. R_f=0,88. C₂₂H₂₁N₇O₃S₂. Знайдено, %: С, 53,02; Н, 4,57; N, 19,48; S, 12,64. Розраховано, %: С, 53,32; Н, 4,27; N, 19,78; S, 12,94.

ІЧ-спектр (ν, см⁻¹): 3260, 3140 (NH); 3022 (CH_{аром}); 1690, 1679 (C=O); 1620 (C=N); 1548 (C=C); 745 (C-S).

¹H ЯМР-спектр (δ-шкала, м.ч.): 13,48 (с, 1H) – N⁷H; 11,14 (с, 1H) – N¹H; 10,12 (с, 1H) – NH; 9,79 (с, 1H) – NH; 9,65 (с, 1H) – NH; 7,62-7,02 (м, 10H) – CH_{аром}; 5,06 (с, 2H) – N³-CH₂; 3,89 (с, 2H) – S-CH₂; 3,52 (с, 2H) – C⁸-CH₂.

Мас-спектр (m/z, %): [M]⁺ 268 (6,5); 209 (2,8); 167 (3,2); 150 (3,1); 136 (12,2); 135 (99,9); 108 (3,5); 93 (21,8); 91 (4,4); 77 (41,8); 51 (20,7).

3-Бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)-ксантин (3). 2,48 г (0,005 моль) N-фенілгідразинокарботіоаміду 2 розчиняють у 25 мл 0,25 М NaOH та кип'ячать протягом 1 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують і нейтралізують сульфатною кислотою до рН=4. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 80°C та перекристалізують із водного діоксану. Ви-

хід: 93,7%. Т.пл. 224–5°C. R_f=0,87. C₂₂H₂₉N₇O₂S₂. Знайдено, %: С, 55,73; Н, 4,31; N, 20,83; S, 13,73. Розраховано, %: С, 53,43; Н, 4,01; N, 20,53; S, 13,43.

ІЧ-спектр (ν, см⁻¹): 3290, 3130 (NH); 2987 (CH_{аром}); 1690, 1680 (C=O); 1630 (C=N); 1550 (C=C); 744 (C-S).

¹H ЯМР-спектр (δ-шкала, м.ч.): 13,82 (с, 1H) – SH; 13,36 (с, 1H) – N⁷H; 11,12 (с, 1H) – N¹H; 7,72–7,08 (м, 10H) – CH_{аром}; 5,00 (с, 2H) – N³-CH₂; 3,72 (с, 2H) – S-CH₂; 3,59 (с, 2H) – C⁸-CH₂.

Мас-спектр (m/z, %): [M]⁺ 488 (2,0); 315 (4,9); 288 (6,3); 286 (1,8); 256 (27,1); 225 (10,2); 224 (15,4); 223 (99,9); 222 (25,3); 197 (2,1); 191 (35,8); 190 (33,3); 176 (1,7); 134 (1,4); 131 (10,5); 110 (15,0); 91 (73,9).

S-заміщені похідні 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)-ксантину (4–6). До нагрітої суміші 4,77 г (0,01 моль) сполуки 3 з 50 мл 0,25 М водного розчину NaOH додають суміш 0,011 ммоль алкілюючого реагенту в 50 мл пропан-2-олу спирту та кип'ячать протягом 30 хв. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, фільтрат охолоджують і виливають у воду. Осад, що утворився, фільтрують, промивають водою, сушать при 80°C і перекристалізують із водного пропан-2-олу.

3-Бензил-8-(5-бензилтіо-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)-ксантин (4). Вихід: 34,6%. Т.пл. 175–6°C. R_f=0,96. C₂₉H₂₅N₇O₂S₂. Знайдено, %: С, 61,06; Н, 4,14; N, 17,57; S, 11,60. Розраховано, %: С, 61,36; Н, 4,44; N, 17,27; S, 11,30.

ІЧ-спектр (ν, см⁻¹): 3320, 3130 (NH); 3020 (CH_{аром}); 1710, 1682 (C=O); 1640 (C=N); 1570 (C=C); 744 (C-S).

¹H ЯМР-спектр (δ-шкала, м.ч.): 13,44 (с, 1H) – N⁷H; 11,01 (с, 1H) – N¹H; 7,49–7,08 (м, 15H) – CH_{аром}; 4,99 (с, 2H) – N³-CH₂; 4,23 (с, 2H) – C⁵-S-CH₂; 3,89 (с, 2H) – S-CH₂; 3,72 (с, 2H) – C⁸-CH₂.

3-Бензил-8-[5-(2-оксо-2-фенілетил)тіо-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил]-ксантин (5). Вихід: 37,8%. Т.пл. 170–1°C. R_f = 0,88. C₃₀H₂₅N₇O₃S₂. Знайдено, %: С, 60,19; Н, 4,53; N, 16,76; S, 10,47. Розраховано, %: С, 60,49; Н, 4,23; N, 16,46; S, 10,77.

ІЧ-спектр (ν, см⁻¹): 3270, 3150 (NH); 2987 (CH_{аром}); 1690, 1680 (C=O); 1640 (C=N); 1596 (C=C); 749 (C-S).

¹H ЯМР-спектр (δ-шкала, м.ч.): 13,32 (с, 1H) – N⁷H; 10,18 (с, 1H) – N¹H; 8,02–7,89 (д, 2H) – CH_{аром}; 7,72–7,12 (м, 13H) – CH_{аром}; 4,98 (с, 2H) – N³-CH₂; 4,79 (с, 2H) – C⁵-S-CH₂; 3,74 (с, 2H) – S-CH₂; 3,52 (с, 2H) – C⁸-CH₂.

3-Бензил-8-[5-(2-оксо-(4-метоксифеніл)етил)тіо-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил]-ксантин (6). Вихід: 40,7%. Т.пл. 162–3°C. R_f=0,94. C₃₁H₂₇N₇O₄S₂. Знайдено, %: С, 59,80; Н, 4,65; N, 15,37; S, 10,55. Розраховано, %: С, 59,50; Н, 4,35; N, 15,67; S, 10,25.

ІЧ-спектр (ν, см⁻¹): 3300, 3120 (NH); 3020 (CH_{аром}); 1700, 1692 (C=O); 1650 (C=N); 1550 (C=C); 730 (C-S).

¹H ЯМР-спектр (δ-шкала, м.ч.): 13,45 (с, 1H) – N⁷H; 10,89 (с, 1H) – N¹H; 8,19–7,94 (д, 2H) – CH_{аром}; 7,71–7,25 (м, 12H) – CH_{аром}; 5,01 (с, 2H) – N³-CH₂; 4,86 (с, 2H) – C⁵-S-CH₂; 3,96 (с, 3H) – OCH₃; 3,81 (с, 2H) – S-CH₂; 3,53 (с, 2H) – C⁸-CH₂.

n-Пропіловий естер 5-[(3-бензилксантин-8-іл)метилтіометил]-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілтіоацетатної кислоти (**7**). Вихід: 66,9%. Т.пл. 190–1°C. $R_f=0,90$. $C_{27}H_{27}N_7O_4S_2$. Знайдено, %: С, 55,84; Н, 5,01; N, 16,67; S, 11,40. Розраховано, %: С, 56,14; Н, 4,71; N, 16,97; S, 11,10.

ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3280, 3160 (NH); 2969 ($CH_{аром}$); 1747, 1710 (C=O); 1679 (C=N); 1597 (C=C); 1028 (C-O-C); 734 (C-S).

1H ЯМР-спектр (δ -шкала, м.ч.): 13,41 (с, 1H) – N⁷H; 11,09 (с, 1H) – N¹H; 7,54–7,08 (м, 10H) – $CH_{аром}$; 4,98 (с, 2H) – N³-CH₂; 3,99 (т, 2H) – O-CH₂; 3,92 (с, 2H) – C⁵-S-CH₂; 3,81 (с, 2H) – S-CH₂; 3,54 (с, 2H) – C⁸-CH₂; 1,51 (м, 2H) – O-C-CH₂; 0,85 (т, 3H) – CH₃.

5-[(3-бензилксантин-8-іл)метилтіометил]-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілтіоацетатна кислота (**8**). До 5,77 г (0,01 моль) естеру **7** додають 0,011 моль натрій гідроксиду в 10 мл води та кип'ячать протягом 2 годин. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують і нейтралізують сульфатною кислотою до pH=4. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 80°C, переосаджують із водного розчину натрій гідрокарбонату. Вихід: 87,1%. Т.пл. 157–8°C. $R_f=0,94$. $C_{24}H_{21}N_7O_4S_2$. Знайдено, %: С, 54,12; Н, 4,25; N, 18,01; S, 11,67. Розраховано, %: С, 53,82; Н, 3,95; N, 18,31; S, 11,97.

ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3610 (OH); 3290, 3150 (NH); 3040 ($CH_{аром}$); 1720, 1690 (C=O); 1668 (C=N); 1560 (C=C); 724 (C-S).

1H ЯМР-спектр (δ -шкала, м.ч.): 13,32 (с, 1H) – N⁷H; 12,49 (с, 1H) – OH; 11,14 (с, 1H) – N¹H; 7,52–7,12 (м, 10H) – $CH_{аром}$; 5,02 (с, 2H) – N³-CH₂; 3,98 (с, 2H) – C⁵-S-CH₂; 3,79 (с, 2H) – S-CH₂; 3,68 (с, 2H) – C⁸-CH₂.

Водорозчинні солі 5-[(3-бензилксантин-8-іл)метилтіометил]-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілтіоацетатної кислоти (**9–11**). 5,35 г (0,01 моль) кислоти **8** розчиняють при нагріванні в 50 мл 0,2 М водному розчині NaOH (сполука **9**), KOH (сполука **10**) або NH₄OH (сполука **11**). Фільтрують істинний розчин, що утворився, в гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, приливають ацетон. При цьому випадає осад відповідної солі, його відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером і сушать при 80–85°C.

Натрій 5-[(3-бензилксантин-8-іл)метилтіометил]-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілтіоацетат (**9**). Вихід: 82,7%. Т.пл. > 300°C. $C_{24}H_{20}N_7O_4S_2Na$. Знайдено, %: С, 51,40; Н, 3,32; N, 17,88; S, 11,80. Розраховано, %: С, 51,70; Н, 3,62; N, 17,58; S, 11,50.

Калій 5-[(3-бензилксантин-8-іл)метилтіометил]-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілтіоацетат (**10**). Вихід: 79,3%. Т.пл. >300°C. $C_{24}H_{20}N_7O_4S_2K$. Знайдено, %: С, 50,55; Н, 3,21; N, 17,39; S, 11,48. Розраховано, %: С, 50,25; Н, 3,51; N, 17,09; S, 11,18.

Амоній 5-[(3-бензилксантин-8-іл)метилтіометил]-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілтіоацетат (**11**). Вихід: 77,8%. Т.пл. =206–8°C. $C_{24}H_{24}N_8O_4S_2$. Знайдено, %: С, 51,86; Н, 4,68; N, 20,58; S, 11,90. Розраховано, %: С, 52,16; Н, 4,38; N, 20,28; S, 11,60.

Результати та їх обговорення

Для синтезу неописаних у літературі 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)-ксантинів як вихідну сполуку використали гідразид 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (**1**) [11], нетривалим кип'ятінням якого з фенілізотіоціанатом у водному розчині діоксану синтезований N-фенілгідразинокарботіоамід **2** (схема 1).

Схема 1

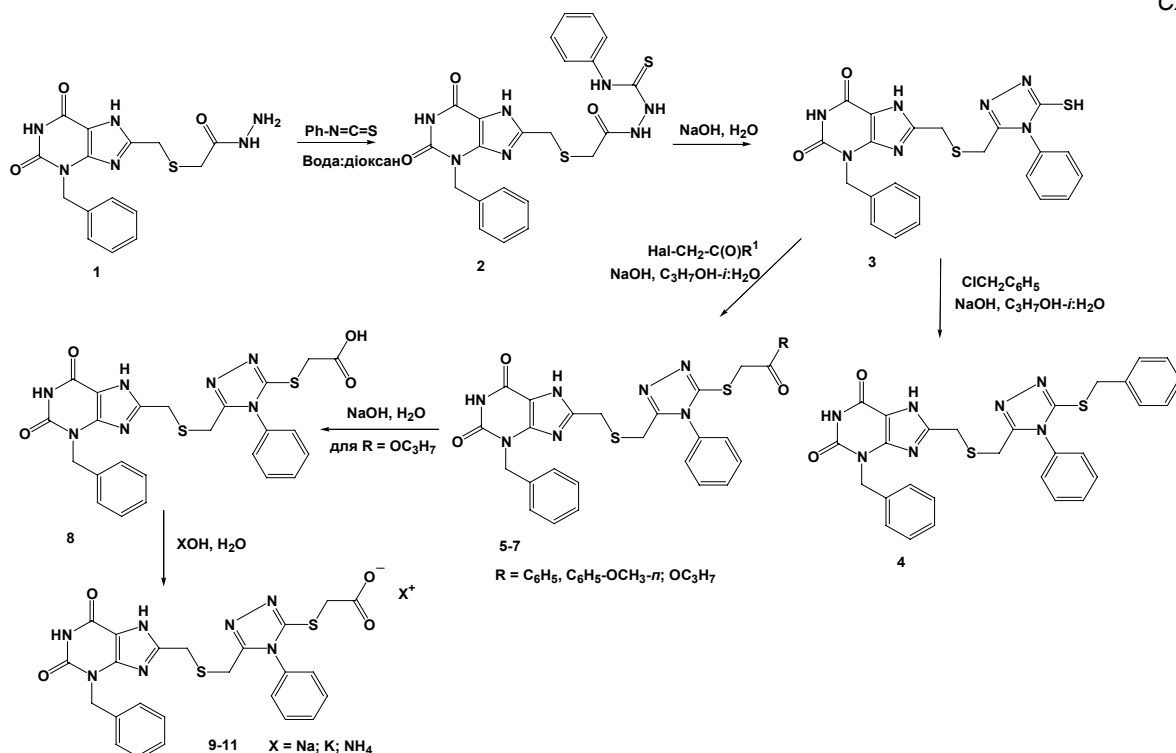
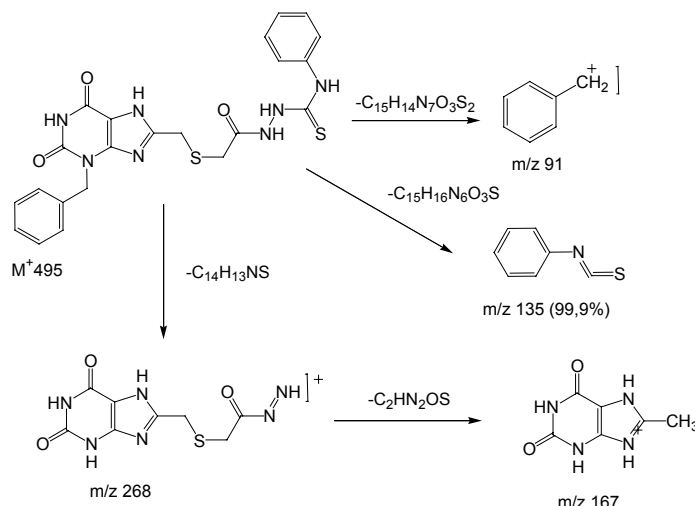


Схема 2



У 1H ЯМР-спектрі N-фенілгідразінокарботіоаміду 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (**2**) зафіксовано п'ять однопротонних синглетів NH-груп імідазольного (13,48 м.ч), урацильного (11,14 м.ч.) і гідразінокарботіоамідного (10,12 м.ч., 9,79 м.ч. та 9,65 м.ч.) фрагментів. Наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетним сигналом в області 7,62–7,02 м.ч. інтенсивністю 10 протонних одиниць. Синглети метиленових груп урацильного та метилтіоацетатного залишків резонують у відповідному полі.

У мас-спектрі N-фенілгідразінокарботіоаміду 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (**2**) не реєструється пік M^+ з m/z 495, що відповідав би розрахованій молекулярній масі. Проте фіксується група іонів із m/z 268 [$M - C_{14}H_{13}NS$] $^+$, m/z 135 [$M - C_{15}H_{16}N_6O_3S$] $^+$ та m/z 91 [$M - C_{15}H_{14}N_7O_3S_2$] $^+$. Це свідчить про нестійкість молекули N-фенілгідразінокарботіоаміду, що під дією електронного удару одразу розщеплюється (схема 2).

Деградація M^+ починається з відщеплення бензильного замісника в положенні 3 (іон з m/z 91) з одночасною елімінацією фенілізотіоціанату (іон з m/z 135), інтенсив-

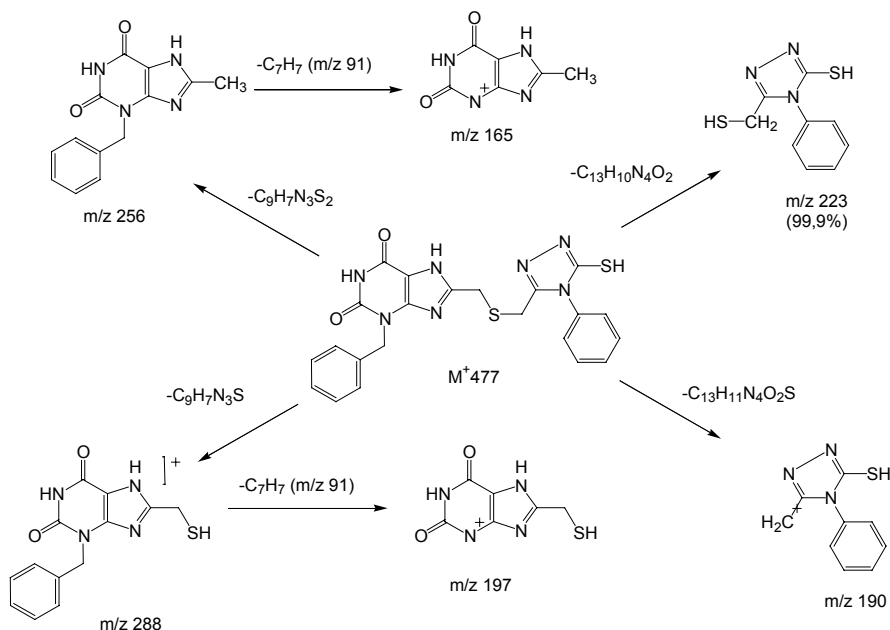
ність якого максимальна у спектрі й становить 99,9%. Наступна фрагментація іона з m/z 268, що утворився, пов'язана з відщепленням тіоацетогідрозидного залишку (іон із m/z 167 [$M - C_{16}H_{14}N_3OS_2$] $^+$, який має структуру 8-метилксантину). Вищевикладене повністю підтверджує будову сполуки **2**.

Синтез неописаного в літературі 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)-ксантину **3** ми виконали лужною циклізацією карботіоаміду **2** (схема 1).

У 1H ЯМР-спектрі сполуки **3** відсутні сигнали NH-протонів гідразінокарботіоамідної групи, натомість фіксується синглет у слабкому полі SH-групи при 13,82 м.ч. Також у наявності синглети NH-груп положення 1 та 7, метиленових груп положення 3 та 8 у відповідному полі відповідної інтенсивності. Ароматичні протони резонують у вигляді мультиплету в межах 7,72–7,08 м.ч. інтенсивністю 10 протонних одиниць.

У мас-спектрі 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіо-метил)-ксантину (**3**, схема 3) не фіксується пік M^+ із m/z 477, що відповідав би бруттоформулі $C_{22}H_{19}N_7O_2S_2$.

Схема 3



Це пояснюється тим, що молекула тріазолілметилтіометилксантину **3** є нестійкою і під дією іонізованого пучка електронів одразу розщеплюється. Максимальним у спектрі є пік іона з m/z 223 $[M - C_{13}H_{10}N_4O_2]^+$, інтенсивність якого становить 99,9%. Це є свідченням, що деградація M^+ починається з відщеплення меркаптометилтріазольного фрагмента та утворення 3-бензил-8-метилксантину (іон із m/z 256 $[M - C_9H_7N_3S_2]^+$).

Фрагментація M^+ перебігає також за іншим напрямом: унаслідок відщеплення метилтріазольного залишку (іон із m/z 190 $[M - C_{13}H_{11}N_4O_2S]^+$) утворюється 3-бензил-8-меркаптометилксантин (іон із m/z 288 $[M - C_9H_7N_3S]^+$). Надалі розщеплення іонів із m/z 288 $[M - C_9H_7N_3S]^+$ та з m/z 256 $[M - C_9H_7N_3S_2]^+$ пов'язане з елімінацією бензильного замісника в положенні 3 та утворенням відповідно 8-меркаптометилксантину (іон із m/z 197 $[M - C_{16}H_{14}N_3S]^+$) або 8-метилксантину (іон із m/z 165 $[M - C_{16}H_{14}N_3S_2]^+$).

Меркаптогрупа тріазольного кільця 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)ксантину надає можливість введення різноманітних замісників, зокрема відомих фармакофорів. З цією метою короткочасним нагріванням тріазолу **3** у водно-спиртовому розчині лугу з алкілгалогенідами були одержані відповідні S-заміщені **4–7**.

У 1H ЯМР-спектрах отриманих похідних 3-бензил-

8-(5-R-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)ксантину **4–7** відсутні сигнали протона SH-групи та наявні інтенсивні синглети в межах 4,86–3,92 м.ч. зумовлені резонансним поглинанням протонів метиленових груп, що пов'язані з атомом Сульфуру, а це однозначно свідчить про факт алкілування тріазольного фрагмента.

Надалі нами здійснена хімічна модифікація естеру **7** за карбоксильною групою, що призвела до утворення 5-[(3-бензилксантин-8-іл)метилтіометил]-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілтіоацетатної кислоти **8** та водорозчинних 5-[(3-бензилксантин-8-іл)метилтіометил]-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілтіоацетатів (схема 1). Будова сполук **8–11** доведена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Висновки

1. Розроблені препаративні методи синтезу 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)ксантину та його S-заміщених похідних.

2. На прикладі пропілового естеру [5-(3-бензилксантиніл-8-метилтіометил)-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-іл]тіоацетатної кислоти (**7**) показана можливість подальшої функціоналізації тріазолілметилтіометилксантинів.

3. Будова та індивідуальність усіх сполук, що одержані, беззаперечно доведена даними елементного аналізу, ^{13}C - 1H ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та тонкошаровою хроматографією.

Список літератури

- Bremner J.B. Dual action-based approaches to antibacterial agents / J.B. Bremner, J.I. Ambrus, S. Samosorn // *Current Medical Chemistry*. – 2007. – Vol. 14. – Issue 13. – P. 1459–1477.
- Design, synthesis and biological evaluation of oxazolidinone-quinolone hybrids / C. Hubschwerlen, J.-L. Specklin, C. Sigwalt et al. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2003. – Vol. 11. – Issue 10. – P. 2313–2319.
- Novel 1,3-disubstituted 8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)xanthines: high affinity and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists / R.V. Kalla, E. Elzein, T. Perry et al. // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 3682–3692.
- A Xanthine-Based Epithelium-Dependent Airway Relaxant KMUP-3 (7-[2-[4-(4-Nitrobenzene)piperazinyl]ethyl]-1,3-dimethylxanthine) Increases Respiratory Performance and Protects against Tumor Necrosis Factor- α -Induced Tracheal Contraction, Involving Nitric Oxide Release and Expression of cGMP and Protein Kinase G / R.-Y. Lin, B.-N. Wu, Y.-C. Lo et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 316. – P. 709–717.
- Efficient synthesis of 1,3,7-substituted xanthines by a safety-catch protection strategy / M.B. Allwood, B. Cannan, D.M. van Aalten, I.M. Eggleston // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 12294–12302.
- $[^3H]$ -MRE 2029-F20, a selective antagonist radioligand for the human A_{2B} adenosine receptors / P.G. Baraldi, M.A. Tabrizi, D. Preti et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2004. – Vol. 14. – P. 3607–3610.
- Pharmacological characterization of novel adenosine ligands in recombinant and native human A_{2B} receptors / K. Varani, S. Gessi, S. Merighi et al. // *Biochemical Pharmacology* – 2005. – Vol. 70. – P. 1601–1612.
- Каплаушенко А.Г. Синтез, будова і протимікробна активність 4-R-5-R1-3-гетерилтіо-1,2,4-тріазолів / А.Г. Каплаушенко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // *Фармацевтичний журнал*. – 2007. – №3. – С. 88–91.
- Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles / K. Shalini, N. Kumar, S. Drabu et al. // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2011. – №7. – P. 668–677.
- Synthesis and antimicrobial activities of some new triazolothiadiazoles bearing 4-methylthiobenzyl moiety / D.J. Prasada, M. Ashokb, P. Karegoudarc et al. // *European J. of Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – Issue. 2. – P. 551–557.
- Синтез і фізико-хімічні властивості гідразидів та іліденгідразидів 3-арил-(аралкіл)ксантиніл-8)метилтіоацетатних кислот / М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова, С.В. Левіч // *Запорозький медичинський журнал*. – 2012. – №3(72). – С. 53–57.

References

- Bremner J. B., Ambrus J. I., & Samosorn S. (2007) Dual action-based approaches to antibacterial agents. *Cur. Med. Chem.*, 2007, 14, 1459–1477. doi: 10.2174/092986707780831168.
- Hubschwerlen, C., Specklin, J.-L., Sigwalt, C., Sigwalt, C., Schroeder, S., & Locher, H. H. (2003) Design, synthesis and biological evaluation of oxazolidinone-quinolone hybrids. *Bioorg. Med. Chem.*, 11(10), 2313–2319. doi: 10.1016/S0968-0896(03)00083-X.
- Kalla, R. V., Elzein, E., Perry, T., Li, X., Palle, V., Varkhedkar, V., et al. (2006) Novel 1,3-disubstituted 8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)xanthines: high affinity and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 49, 3682–3692.
- Lin, R.-Y., Wu, B.-N., Lo, Y.-C., An, L.-M., Dai, Z.-K., Lin, Y.-T., et al. (2006) A Xanthine-Based Epithelium-Dependent Airway Relaxant KMUP-3 (7-[2-[4-(4-Nitrobenzene)piperazinyl]ethyl]-1,3-dimethylxanthine) Increases Respiratory Performance and Protects against Tumor Necrosis

- Factor- α -Induced Tracheal Contraction, Involving Nitric Oxide Release and Expression of cGMP and Protein Kinase G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 316, 709–717. doi:10.1124/jpet.105.092171.
5. Allwood, M. B., Cannan, B., van Aalten, D. M. F., & Eggleston, I. M. (2007) Efficient synthesis of 1,3,7-substituted xanthenes by a safety-catch protection strategy. *Tetrahedron*, 63, 12294–12302. doi:10.1016/j.tet.2007.09.067.
 6. Baraldi, P. G., Tabrizi, M. A., Preti, D., Bovero, A., Fruttarolo, F., Romagnoli, R., et al. (2004) [3 H]-MRE 2029-F20, a selective antagonist radioligand for the human A_{2B} adenosine receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 3607–3610. doi:10.1016/j.bmcl.2004.03.084.
 7. Varani, K., Gessi, S., Merighi, S., Vincenzi, F., Cattabriga, E., Benini, A., et al. (2005) Pharmacological characterization of novel adenosine ligands in recombinant and native human A_{2B} receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 70, 1601–1612. doi:10.1016/j.bcp.2005.08.018.
 8. Каплаушенко, А. Г., Панасенко, О. І., & Кныш, Е. Г. (2007) Синтез, будова і протимікробна активність 4-R-5-R1-3-heteryltio-1,2,4-tryazoliv [Synthesis, structure and antibacterial activity of 4-R-5-R¹-3-heterylthio-1,2,4-triazols]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 88–91. [in Ukrainian].
 9. Shalini K., Kumar, N., Drabu, S. & Sharma, P. K. (2011) Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *Beilstein J. Org. Chem.*, 7, 668–677. doi: 10.3762/bjoc.7.79.
 10. Prasada, D. J., Ashokb, M., Karegoudarc, P., Poojarya, B., Hollad, B. S., & Kumarie N. S. (2009) Synthesis and antimicrobial activities of some new triazolothiadiazoles bearing 4-methylthiobenzyl moiety. *European J. of Med. Chem.*, 2(44), 551–557. doi:10.1016/j.ejmech.2008.03.025.
 11. Diachkov, M. V., Shkoda, O. S., Aleksandrova, K. V., & Levich, S. V. (2012) Syntez i fizyko-khimichni vlastyivosti hidrazydiv ta ilidenhidrazydiv 3-aryl(aralkil)ksantynil-8) metyltioatsetatnykh kyslot [Synthesis and physicochemical properties of hydrazides and ylidenhydrazides of 3-aryl(aralkyl)-xanthinyl-8)methylthioacetic acids]. *Zaporozhskij medicinskij zhurna*, 3(72), 53–57. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Александрова К. В., д. хім. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, E-mail: aleksandrovaev55@gmail.com.

Шкода О. С., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Левіч С. В., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Дячков М. В., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Юрченко Д. М., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Александрова Е. В., д. хим. н., профессор, зав. каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: aleksandrovaev55@gmail.com.

Шкода А. С., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Левич С. В., к. фарм. н., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Дячков М. В., к. фарм. н., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Юрченко Д. М., к. фарм. н., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Aleksandrova K. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: aleksandrovaev55@gmail.com.

Shkoda A. S., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Levich S. V., Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Dyachkov M. V., Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Yurchenko D. M., Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 21.11.2014 р.