

Е. Э. Клен (д.фарм.н., проф.), В. А. Небогатова (асп.), Ф. А. Халиуллин (д.фарм.н., проф., зав. каф.)

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ АЛКИЛИРОВАНИЯ 8-БРОМ-3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИНА ЭФИРАМИ α -ГАЛОГЕНУКСУСНЫХ КИСЛОТ

Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: klen_elena@yahoo.com; ferkat@mail.ru, neb-veronika@inbox.ru

E. E. Klen, V. A. Nebogatova, F. A. Khaliullin

THE STUDY OF THE ALKYLATION REACTIONS OF 8-BROMO-3-METHYL-7-(THIETANYL-3)XANTHINE WITH α -HALOGENOACETIC ESTERS

Bashkir State Medical University

3, Lenina Str., 450000, Ufa, Russia, e-mail: klen_elena@yahoo.com; ferkat@mail.ru, neb-veronika@inbox.ru

С целью синтеза этилового эфира 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты, удобного синтона для получения новых рядов перспективных биологически активных веществ, изучены реакции 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина с этиловыми эфирами галогенуксусных кислот и найдены оптимальные условия алкилирования. Структура синтезированного соединения подтверждена данными ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии. Максимальный выход этилового эфира 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты достигается при использовании двукратного мольного избытка этилового эфира монохлоруксусной кислоты и проведении реакции в ДМФА в присутствии водного раствора карбоната калия.

Ключевые слова: ксантины; ксантинилуксусные кислоты; тиетан; этиловый эфир хлоруксусной кислоты.

Производные ксантина, являющиеся одним из важнейших классов гетероциклических соединений, обладают разнообразным фармакологическим действием. Так, метилксантины ингибируют фосфодиэстеразу 1 , являются антагонистами аденозиновых рецепторов $^2, 3$. Терапевтическое применение ксантинов включает их использование в качестве диуретиков и стимуляторов сердца, при лечении бронхиальной астмы и сосудистых заболеваний, вазодилататоров и стимуляторов ЦНС 4 (рис.1). Тиетансодержащие ксантины проявляют также антиагрегантное 5 и антидепрессивное действие 6 (рис.1).

В данной работе исследована реакция 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина (**1**) с

Дата поступления 24.08.18

With the aim of synthesis of ethyl 2-[8-bromo-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-1]acetate as a convenient synthon for the preparation of the new series of the potential biologically active substances the reactions of 8-bromo-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthine with ethyl halogenacetate were investigated and optimal conditions for alkylation were found. The structure of the synthesized compound was confirmed by IR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. The maximum yield of 2-[8-bromo-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-1]acetic acid ethyl ester is achieved using a two-fold molar excess of monochloroacetic acid ethyl ester and carrying out the reaction in DMF in the presence of an aqueous solution of potassium carbonate.

Key words: ethyl chloroacetate; thietane; xanthine; xanthinylacetic acids.

этиловыми эфирами галогенуксусных кислот **2a, б** с целью разработки препаративного метода синтеза этилового эфира 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**3**), являющегося удобным синтоном для химических модификаций, и получения новых биологически активных производных,

Сведения об алкилировании 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина (**3**) галогенуксусными кислотами и их производными в литературе отсутствуют, однако хорошо изучены его реакции с алкилгалогенидами, протекающие в среде ДМФА в присутствии водного раствора КОН при температуре 20–45 °С 7 . Для синтеза эфиров 2-[3-метил-7-R-ксантинил-1]уксусных кислот обычно используются реакции с хлорили бромуксусными эфирами в среде ацетона

или ДМФА в присутствии карбоната калия ^{8,9}. Алкилирование ксантинов по положению 7 эфирами монохлоруксусной кислоты обычно проводят при кипячении в ДМФА в присутствии гидрокарбоната натрия или карбоната калия ^{10,11}. Поэтому влияние условий взаимодействия ксантина **1** с этиловыми эфирами хлор- и иодуксусных кислот **2a, б** на выход и чистоту целевого продукта **3** проводили в сре-

де ДМФА в присутствии различных оснований, при различных соотношениях реагентов и температурных режимах (схема 1). Результаты опытов представлены в табл. 1.

При проведении реакции тиетанилксантина **1** с 1,2-кратным мольным избытком этилового эфира монохлоруксусной кислоты **2a** в условиях, аналогичных описанным в работе ⁷ в среде ДМФА и водного раствора гидроксида

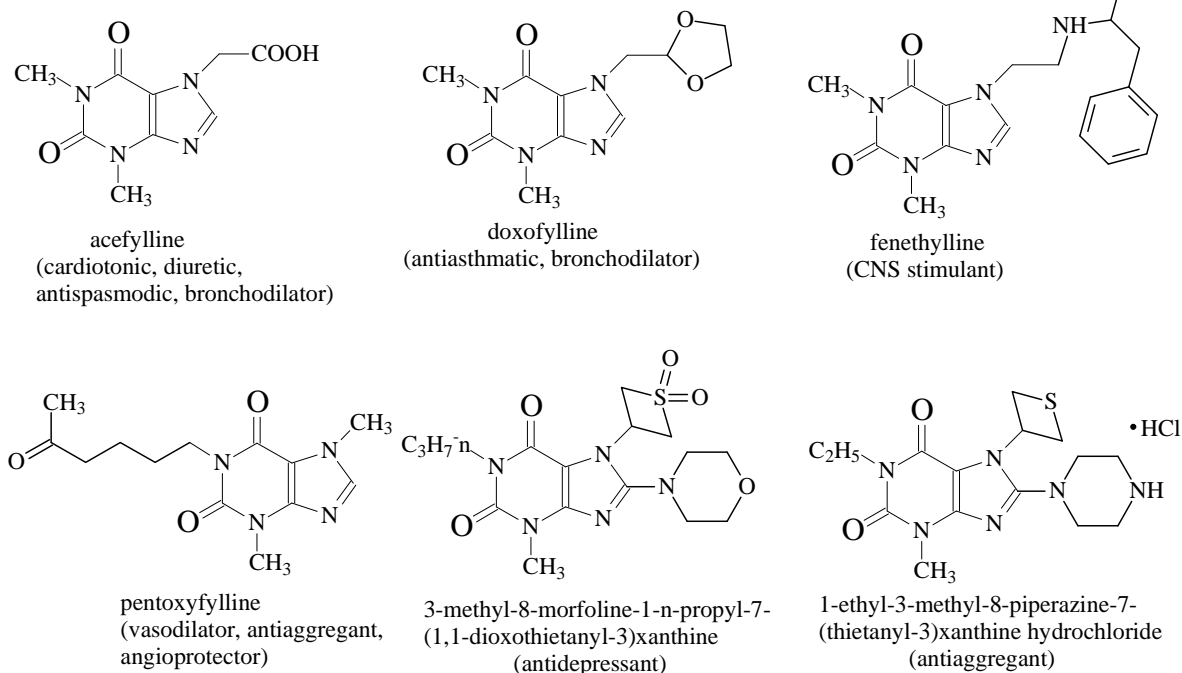


Рис. 1. Структуры некоторых N-алкилксантинов и их фармакологическая активность.

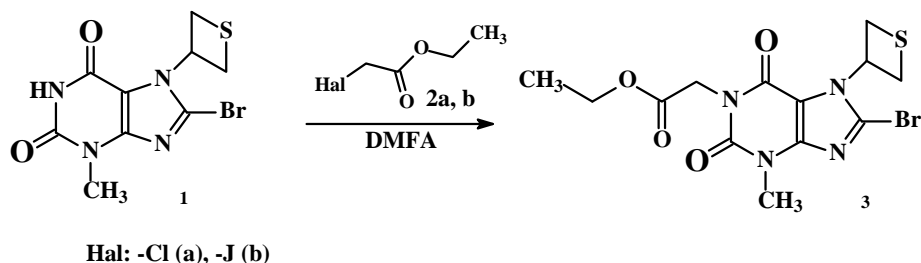


Схема 1. Синтез этилового эфира 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**3**).

Таблица 1

Влияние растворителей, температуры, мольного соотношения реагентов и времени проведения реакции на выход соединения **3**

№	Реагент (2a,б) R-Hlg	Растворитель	Основание	Мольное соотношение реагентов 1:2 :основание	Температура, °С	Время, ч	Выход, %
1	Cl	ДМФА, вода	КОН	1:1,2:1,2	30	12	74
2	Cl	ДМФА, вода	КОН	1:1,2:1,2	60	6	50
3	Cl	ДМФА, вода	КОН	1: 1,5:1,5	70	6	45
4	Cl	ДМФА, вода	K ₂ CO ₃	1:2:1,2	50	5	79
5	Cl	ДМФА	NaHCO ₃	1:1,1:1,1	кипения	2	71
6	Cl	ДМФА	K ₂ CO ₃	1:1,2:1	кипения	2	69
7	I	ДМФА, вода	КОН	1:1,2:1,2	30	4	73
8	I	ДМФА, вода	K ₂ CO ₃	1:2:1,2	50	2	64

калия при 30 °С (эксперимент №1) для завершения реакции, по данным ТСХ, потребовалось 12 ч. Выход эфира **3** составил 74%, чистота, согласно данным ВЭЖХ, – 90%. Увеличение температуры до 60 °С (эксперимент №2) привело к сокращению времени реакции до 6 ч, однако выход продукта уменьшился до 50%. Дальнейшее увеличение температуры и мольного избытка реагентов **2** и КОН до 1.5 привело к уменьшению выхода до 45% (эксперимент №3). По-видимому, при увеличении температуры реакции и количества гидроксида калия протекает гидролиз по сложноэфирной группе как реагента **2a**, так и целевого продукта **3**. Поэтому в последующих опытах в качестве основания использовали карбонат калия и увеличивали до двукратного только мольный избыток алкилирующего агента (эксперимент №4). В результате время реакции уменьшилось до 5 ч, а выход увеличился до 79%.

Проведение реакции при кипячении реагентов **1** и **2a** в ДМФА в присутствии гидрокарбоната натрия в течение 2 ч (эксперимент №5) также не привело к увеличению выхода эфира **3**. При замене основания на карбонат калия (эксперимент №6) выход увеличился до 69%. Необходимо отметить, что реакционная масса в процессе кипения окрашивалась, а образующиеся продукты требовали дополнительной очистки.

В качестве алкилирующего реагента нами также был использован более реакционноспособный, но менее устойчивый этиловый эфир иодуксусной кислоты **2b**. Алкилирование проводили в условиях, аналогичных экспериментам №1 и №4, где наблюдались наибольшие выходы соединения **3**. Установлено, что в присутствии водного раствора гидроксида калия при 30 °С (эксперимент №7) реакция протекала за 4 ч с выходом 73%. При замене гидроксида калия на карбонат калия и увеличении температуры до 50 °С (эксперимент №8) выход эфира **3** составил 64%.

Синтезированный этиловый эфир **3** – белый кристаллический порошок, растворимый в хлороформе, ДМФА и низших спиртах при нагревании. Состав и строение соединения **3** подтверждены данными ТСХ, ВЭЖХ, ИК и ЯМР-спектроскопии.

В ИК-спектре эфира **3** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний связей трех С=О групп при 1668.3, 1708.8 и 1745.1 см⁻¹.

Наличие этоксикарбонилметильного фрагмента в эфире **3** подтверждается появлением в ЯМР ¹H спектре характерных сигна-

лов: триплета при 1.28 м.д., квартета при 4.21 м.д. и синглета при 4.80 м.д. Спектр ЯМР ¹³C кроме сигналов тиетанового и ксантинового циклов содержит сигналы атомов углерода при 29.96, 42.46, 61.75 и 167.98 м.д.

Таким образом, максимальные выходы этилового эфира 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (**3**) достигаются в случае использования двукратного мольного избытка этилового эфира монохлоруксусной кислоты **2a** и проведении реакции в ДМФА в присутствии водного раствора карбоната калия.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений сняты на спектрометре «Инфралюм-ФТ-02» в дисках с КВг. Температура плавления измерена на приборе SMP30. Спектры ЯМР ¹³C и ЯМР ¹H сняты на приборе «Bruker AM-300» с рабочей частотой 300.13 МГц для ¹H и 75.47 МГц для ¹³C. В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы растворителя. Индивидуальность полученных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Sorbfil» в системах *a* (хлороформ-этанол, объемное соотношение 9:1), *b* (хлороформ-ацетон, объемное соотношение 9:1), пятна проявляли УФ облучением (254 нм) и в камере с парами иода. Чистота продукта анализировалась методом ВЭЖХ на хроматографе LC-20 «Prominence» фирмы Shimadzu. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и воды очищенной (8:2). УФ-детектирование проводили при аналитической длине волны 280 нм.

Исходное соединение – 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин (**1**) получено по методике ¹².

Этиловый эфир 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (3**).**

№1. К раствору 0.20 г (0.0036 моль) КОН в 1.2 мл воды добавили 0.95 г (0.003 моль) соединения **1**, перемешивали в течение 10 мин, после чего добавили 24 мл ДМФА. Температуру повысили до 30 °С, через 30 мин добавили 0.44 г (0.0036 моль) эфира **2a** и перемешивали при 30 °С 12 ч. Реакционную смесь вылили в 24 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, промыли 1%ным раствором КОН, затем водой, сушили, кристаллизовали из этанола. Выход 0.89 г (74%).

№2. Получали аналогично при 60 °С в течение 6 ч.

№3. К раствору 0.08 г (0.0015 моль) КОН в 1 мл воды добавляли 0.32 г (0.001

моль) соединения **1** в 9 мл ДМФА и повысили температуру до 70 °С. Затем добавили 0.18 г (0.0015 моль) эфира **2a**, перемешивали при 70 °С 6 ч. Реакционную смесь вылили в 13 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, промыли 1%-ным раствором КОН, затем водой, сушили. Выход 0.18 г (45%).

№4. К раствору 10.1 г (0.032 моль) соединения **1** в 250 мл ДМФА добавляли раствор 5.3 г (0.038 моль) K_2CO_3 в 7.5 мл воды и 7.84 г (0.064 моль) эфира **2a** и перемешивали при 50 °С 5 ч. Реакционную смесь вылили в 250 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, промыли 1%-ным раствором КОН, затем водой, сушили. Выход 10.19 г (79%).

№5. К 3.17 г (0.01 моль) соединения **1** в 23 мл ДМФА добавили 0.92 г (0.011 моль) $NaHCO_3$ и кипятили 8 мин. Затем к слегка остывшему раствору добавили 1.35 г (0.011 моль) эфира **2a** и кипятили 2 ч. Реакционную смесь вылили в 23 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, промыли 1%-ным раствором калия гидроксида, затем водой, сушили. Выход 2.87 г (71%).

№6. К 9.51 г (0.03 моль) соединения **1** в 54 мл ДМФА добавили 4.14 г (0.03 моль) K_2CO_3 и кипятили 10 мин. Затем к слегка остывшему раствору добавили 4.41 г (0.036 моль) эфира **2a** и кипятили 2 ч. Реакционную смесь вылили в 23 мл 1%-ного раствора КОН, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, сушили. Осадок растворили в 108.5 мл хлороформа, отфильтровали. К прозрачному фильтрату добавили раствор 1.51 г (0.027

моль) КОН в 55 мл воды. Хлороформный слой отделили и отогнали растворитель. Выход 6.72 г (69%).

№7. К раствору **1g** (0.018 моль) калия гидроксида в 6 мл воды добавили 4.76 г (0.015 моль) соединения **1**, 120 мл ДМФА, нагрели до 30 °С и добавили 3.85 г (0.018 моль) эфира **2b**, перемешивали при 30 °С 4 ч. Реакционную смесь вылили в 120 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, промыли 1%-ным раствором КОН, затем водой, сушили. Выход 4.40 г (73%).

№8. К 17.28 г (0.045 моль) соединения **1** в 428 мл ДМФА добавили раствор 8.95 г (0.0648 моль) K_2CO_3 в 13 мл воды и 23.33 г (0.109 моль) эфира **2b**, перемешивали при температуре 50 °С 2 ч. Реакционную смесь вылили в 428 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, промыли 1% раствором КОН, затем водой, сушили. Выход 13.93 г (64%).

$T_{пл.}$ 193.4-195.0 °С, $R_f=0.85^a$. $R_f=0.46^b$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1213.7, 1374.0; 1603.9 (C—C, C = C, N=C), 1668.3, 1708.8, 1745.1 (C = O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300.13 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.28 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 3.24-3.35 м (2H, $S(CH_2)_2$); 3.54 с (3H, N- CH_3); 4.21 кв (2H, CH_2CH_2 , J 7.1 Гц); 4.31-4.41 м (2H, $S(CH_2)_2$); 4.80 с (2H, $CH_2C=O$); 5.90-6.03 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 75.47 МГц), δ , м.д.: 14.06 (N- CH_3), 29.96 (CCH_3), 34.75 ($S(CH_2)_2$), 42.46 (N- CH_2), 53.00 (N-CH), 61.75 (OCH_2), 108.99 (C_5), 127.27 (C_8), 149.54 (C_2), 150.57 (C_4), 153.36 (C_6), 167.98 (CH_2CO).

Литература

1. Gresele P., Momi S., Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2011.— V.72, №4.— Pp.634-646.
2. Thomas R., Lee J., Chevalier V., Sadler S., Selesniemi K., Hatfield S., Sitkovsky M., Ondrechen N. J., Jones G. B. Design and evaluation of xanthine based adenosine receptor antagonists: Potential hypoxia targeted immunotherapies // *Bioorg. Med. Chem.*— 2013.— №21.— Pp.7453-7464.
3. La Beaume P., Dong M., Sitkovsky M., Jones E. V., Thomas R., Sadler S., Kallmerten A. E., Jones G. B. An efficient route to xanthinebased A2A adenosine receptor antagonists and functional derivatives // *Org. Biomol. Chem.*— 2010.— №8.— Pp.4155-4157.
4. Wilson C. O., Gisvold O., Block J. H. In *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 11th ed.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.— P.1022.
5. Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Спасов А.А., Науменко Л.В., Сысоева В.А. Синтез и

References

1. Gresele P., Momi S., Falcinelli E. [Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors]. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2011, vol.72, no.4, pp.634-646.
2. Thomas R., Lee J., Chevalier V., Sadler S., Selesniemi K., Hatfield S., Sitkovsky M., Ondrechen N. J., Jones G. B. [Design and evaluation of xanthine based adenosine receptor antagonists: Potential hypoxia targeted immunotherapies]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, no.21, pp.7453-7464.
3. La Beaume P., Dong M., Sitkovsky M., Jones E. V., Thomas R., Sadler S., Kallmerten A. E., Jones G. B. [An efficient route to xanthinebased A2A adenosine receptor antagonists and functional derivatives]. *Org. Biomol. Chem.*, 2010, no.8, pp.4155-4157.
4. Wilson C. O., Gisvold O., Block J. H. [In *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*].— Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.1022.
5. Shabalina Yu. V., Khaliullin F. A., Spasov A., Naumenko L. V., Sysoeva V. [Synthesis and

- антиагрегантная активность 8-аминозамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов // Химико-фармацевтический журнал.— 2009.— Т.43, №12.— С.7-9.
6. Халиуллин Ф.А., Шабалина Ю.В., Давлятова Г.Г., Валеева Л.А. Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона // Химико-фармацевтический журнал.— 2017.— Т.51, №12.— С.3-6.
 7. Халиуллин Ф.А., Шабалина Ю.В., Шарафутдинов Р.М. Тиетанильная защита в синтезе 1-алкил-8-бром-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов // ЖОрХ.— 2010.— Т.46, №5.— С.698-701.
 8. Zmudzki P., Satala G., Chlon-Rzepa G., Bojarski A.J., Zajdel P., Popik P. N-(4-Arylpiperazinoalkyl)acetamide derivatives of 1,3- and 3,7-dimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-diones and their 5-HT₆, 5-HT₇, and D₂ receptors affinity // Heterocycl. Commun.— 2015.— Т.1, №21.— Pp.13-18.
 9. He L., Pei H., Ma L., Pu Y., Chen J., Liu Z., Ran Y., Lei L., Fu S., Tang M., Peng A., Long C., Chen L. Synthesis and lipid-lowering evaluation of 3-methyl-1H-purine-2,6-dione derivatives as potent and orally available anti-obesity agents // Eur. J. Med Chem.— 2014.— №87.— Pp.595-610.
 10. Levich S.V., Shkoda O.S., Aleksandrova K.V. Synthesis and physical-chemical properties of S-substituted derivatives 3-benzyl-8-methyl-7-[(phenyl-5-thio-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl]xanthine // Actual questions of pharmaceutical and medical science and practice.— 2013.— №1.— С.54-58.
 11. Romanenko N.I., Fedulova I.V., Priimenko B.A., Chervinskii A.Y., Klyuev N.A., Kirichenko V.V. Synthesis and biological properties of derivatives of (3-methyl-8-bromxanthinyl-7) acetic acid // Pharm. Chem. J.— 1987.— Т.20, №11.— P.769.
 12. Халиуллин Ф.А., Катаев В.А., Ю.В. Строкин. Алкилирование производных ксантина и бензимидазола эпитиохлоргидрином // Химия гетероциклических соединений.— 1991.— №4.— С.516-518.
 6. Khaliullin F. A., Shabalina Yu. V., Davljatova G.G., Valeeva L.A. [Synthesis and antidepressant properties of 3-methyl-7-(1,1-dioxothietan-3-yl)-8-cyclohexylamino-1-ethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione]. *Pharm. Chem. J.*, 2009, vol.43, no.12, pp.649-651.
 7. Khaliullin F.A., Shabalina Yu.V., Sharafutdinov R.M. [Thietanyl protection in the synthesis of 1-alkyl-8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones] *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol.46, no.5, pp.689-692.
 8. Zmudzki P., Satala G., Chlon-Rzepa G., Bojarski A.J., Zajdel P., Popik P. [N-(4-Arylpiperazinoalkyl)acetamide derivatives of 1,3- and 3,7-dimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-diones and their 5-HT₆, 5-HT₇, and D₂ receptors affinity]. *Heterocycl. Commun.*, 2015, vol.1, no.21, pp.13-18.
 9. He L., Pei H., Ma L., Pu Y., Chen J., Liu Z., Ran Y., Lei L., Fu S., Tang M., Peng A., Long C., Chen L. [Synthesis and lipid-lowering evaluation of 3-methyl-1H-purine-2,6-dione derivatives as potent and orally available anti-obesity agents]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, no.87, pp.595-610.
 10. Levich S.V., Shkoda O.S., Aleksandrova K.V. [Synthesis and physical-chemical properties of S-substituted derivatives 3-benzyl-8-methyl-7-[(phenyl-5-thio-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl]xanthine]. *Actual questions of pharmaceutical and medical science and practice*, 2013, no.1, pp.54-58.
 11. Romanenko N.I., Fedulova I.V., Priimenko B.A., Chervinskii A.Y., Klyuev N.A., Kirichenko V.V. [Synthesis and biological properties of derivatives of (3-methyl-8-bromxanthinyl-7) acetic acid]. *Pharm. Chem. J.*, 1987, vol.20, no.11, p.769.
 12. Khaliullin F. A., Kataev V.A., Strokin Ju.V. [Alkylation of xanthine and benzimidazole derivatives with epithiochlorohydrin]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1991, no.4, pp.410-412.