

УДК 615.22:547.785.5

ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ В ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ 7,8-ДИФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНОВ ДО ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО(1,2-F)ТЕОФИЛЛИНОВ

Повстяной М.В.¹, Федоренко А.М.², Повстяной В.М.¹, Лебедева И.А.¹

¹*Херсонский национальный технический университет, Херсон, Украина*

²*Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина*

E-mail: povst@inbox.ru

Показана принципиальная возможность моновариантной гетероциклизации 7-кетоарил-8-бромтеофиллинов под действием аминокислот до производных имидазо(1,2-f)теофиллина, содержащих аминокислотный заместитель в имидазольном фрагменте молекулы.

Ключевые слова: синтез, гетероциклизация 7,8-дизамещенных теофиллина, аминокислоты и их алкилэферы, гидразины и гидразоны.

ВВЕДЕНИЕ

Представители пуриносодержащих гетероциклических систем, являясь потенциальными носителями различных видов биологической активности, широко используются в поиске новых медицинских препаратов. Анализ литературных данных гетероциклических структур, содержащих имидазольный или пуриновый цикл, позволяет сделать вывод о том, что степень физиологической активности и её направленность, в значительной мере определяются как природой аннелированного гетероцикла, так и характером заместителей в их молекуле [1].

Настоящая работа является продолжением исследования гетероциклизирующей способности 7,8-дифункциональнозамещенных теофиллина под действием различных типов нуклеофилов [2–4]. Целью работы является установление направления реакции взаимодействия 7-β-кетоарил-8-бромтеофиллинов с аминокислотами или их соответствующими алкилэферами и получение на их основе новых соединений, содержащих в своей структуре природный пуриновый алкалоид. Ранее было установлено, что производные N-замещенных имидазо(1,2-f)теофиллинов проявляют высокую биологическую активность [1]. С целью расширения круга исследуемых объектов, на примере трициклической имидазо(1,2-f)пуриновой системы, мы разработали способ введения в структуру данного трицикла алкилэфирные аминокислотные группировки, которые представляют интерес с фармакологической точки зрения и тем самым открывают новые перспективы на расширение спектра их биологической активности.

Для проведения биологического скрининга требуется большой ряд родственных соединений с разнообразными по природе и количеству заместителей в базовой

структуре. Это в свою очередь обуславливает необходимость разработок упрощенных способов их синтеза. Наиболее перспективными в этом плане становятся одностадийные регионаправленные методы синтеза аннелированных азоло(азино)пуриновых систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спектры ПМР сняты на спектрометре “Bruker” WH-90 в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре “Finnigan HSQ-30”, при непосредственном вводе образца в источник ионов с энергией ионизации 70эВ.

7-β-Кетоарил-8-бромтеофиллины (2а–g) получали по методам [1].

Общая методика получения замещенных имидазо[1,2-f]теофиллинов (4а–f; 5а,b; 6а–е; 7а–с; 8а–е; 9а–е; 10а,b.).

А. Смесь 0,01 моль 7-β-Кетоарил-8-бромтеофиллины (2а–g) и 0,012 моль соответствующей аминокислоты в 50 мл. низших спиртов (метанол, этанол, пропанол-2 или бутанол-1) нагревали в автоклаве 8–10 часов при температуре 180–190°C в случае для 2(а–с) и α-, β-аминокислот (аминоуксусная, 3-аминопропановая); при 160–170°C для 2(а,b,f) и γ-,ε- аминокислот (4-аминобутановая, 6-аминогексановая); при 150–160°C для 2(а, b, c, f, g) и ароматических и жирноароматических аминокислот (4-аминобензойная; 4-метиленаминобензойная; 4-аминофенилуксусная). После охлаждения осадок образцов 4(а–f); 5(а, b); 6(а–е); 7(а–с); 8(а–е); 9(а–е) отфильтровывали, промывали водой и небольшим количеством ацетона и сушили (характеристики веществ приведены в табл. 1).

Б. Раствор 0,01 моль исходного кетотеофиллина 2(а, с, f) и 1,65 г (0,01 моль) этилового эфира 4-аминобензойной кислоты в 50 мл этанола нагревали 6–8 часов в автоклаве при 160°C, обрабатывали как описано в методике А. Выход образцов 8(b,d,e) составил 70–75% и с одинаковыми константами соответствующих образцов, полученных по методу А.

Гидразиды кислот замещенных имидазо[1,2-f]теофиллинов (11а,b).

К раствору 0,005 моля эфира трицикла (6d,7а) в 30мл этанола прибавляли 0,01 моля гидразингидрата, перемешивали 0,5ч при 20–25°C, затем кипятили 1,5–2 часа. Реакционную смесь охлаждали до 3–5°C, выпавший осадок гидразида (11а,b) отфильтровывали, промывали водой и сушили (характеристики веществ приведены в табл. 1).

Гидразон (12а) получен при нагревании гидразида (11а) с бензальдегидом в среде ледяной уксусной кислоты.

1-Карбоксиметил-2-фенилимидазо[1,2-f]теофиллин (13а) получен кислотным гидролизом сложного эфира (4а) в водно-спиртовой среде.

1-Метил-2-фенилимидазо[1,2-f] теофиллин (14а).

А. Получали декарбокислированием кислоты (13а) путем нагревания её выше температуры плавления. Выход (14а) составил 40% , т. пл. 232–234°C (из этанола).

Б. Смесь из 1,9 г (0,005 моль) 7-фенацил-8-бромтеофиллина (2а) и 10 мл 25% водного раствора метиламина в 10 мл этанола нагревали в автоклаве 8 часов при температуре 170–180°C. После охлаждения осадок (14а) отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из спирта (т. пл. 235–236°C). Выход

ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ В ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ...

(14a) составил 77%. При смешивании образцы, полученные по методу А и Б, не давали депрессии температур плавления.

Таблица 1

Структурные и брутто формулы, температуры плавления, проценты выхода и содержания азота впервые синтезированных соединений

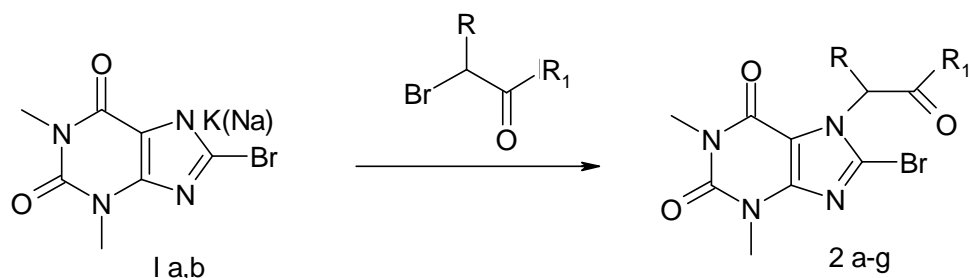
№	Z	R	R1	Alk	Т. пл., °С	Выход, %	Найдено N, %	Брутто формула	Вычислен о N, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4- a	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	CH ₃	250- 252	63	19.15	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₄	19.07
-b	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	180- 182	67	18.25	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄	18.37
-c	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₄ CH ₃ -n	CH ₃	247- 248	65	18.20	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄	18.32
-d	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₄ CH ₃ -n	C ₂ H ₅	165- 166	62	17.69	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₄	17.72
-e	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ - n	CH ₃	193- 194	58	17.60	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₅	17.63
-f	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ - n	C ₂ H ₅	184- 185	64	17.25	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₅	17.03
5- a	- (CH ₂) ₂ -	H	C ₆ H ₅	CH ₃	153- 154	65	18.39	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄	18.37
-b	- (CH ₂) ₂ -	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	118- 120	69	17.78	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₄	17.72
6- a	- (CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅	CH ₃	150- 152	71	17.83	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₄	17.72
-b	- (CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	116- 117	68	17.10	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₄	17.11
-c	- (CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	105- 106	58	16.49	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₄	16.55
-d	- (CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₄ CH ₃ -n	CH ₃	147- 148	72	17.23	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₄	17.11
-e	- (CH ₂) ₃ -	CH ₃	C ₆ H ₄ CH ₃ -n	CH ₃	114- 115	67	16.63	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₄	16.55
7- a	- (CH ₂) ₅ -	H	C ₆ H ₅	CH ₃	122- 124	59	16.72	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₄	16.55
-b	- (CH ₂) ₅ -	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	90-92	52	16.31	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₄	16.01
-c	- (CH ₂) ₅ -	H	C ₆ H ₄ CH ₃ -n	CH ₃	105- 106	55	15.95	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₄	16.01
8- a	-Ph-	H	C ₆ H ₅	CH ₃	240- 241	73	16.53	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₄	16.47
-b	-Ph-	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	255- 256	69	16.31	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₄	16.20

Продолжение таблицы 1

№	Z	R	R ₁	Alk	Т. пл., °С	Выход, %	Найдено N, %	Брутто формула	Вычислено N, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
-c	-Ph-	H	C ₆ H ₅	C ₄ H _{9-n}	193-195	56	15.03	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₄	14.86
-d	-Ph-	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	250-252	70	15.27	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₄	15.32
-e	-Ph-	CH ₃	C ₆ H ₄ CH _{3-n}	C ₂ H ₅	230-232	73	14.95	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₄	14.86
9-a	-Ph-CH ₂ -	H	C ₆ H ₄ OCH _{3-n}	CH ₃	245-247	74	14.93	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₅	14.80
-b	-Ph-CH ₂ -	H	C ₆ H ₄ OCH _{3-n}	C ₂ H ₅	210-212	69	14.47	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₅	14.37
-c	-Ph-CH ₂ -	H	C ₆ H ₄ F-n	CH ₃	145-147	65	16.31	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ F	16.18
-d	-Ph-CH ₂ -	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	260-262	69	15.01	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₄	14.86
-e	-Ph-CH ₂ -	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	237-239	63	14.54	C ₂₇ H ₂₂ N ₅ O ₄	14.43
10-a	-CH ₂ -Ph-	H	C ₆ H ₄ CH _{3-n}	CH ₃	247-248	77	15.27	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₄	15.32
-b	-CH ₂ -Ph-	H	C ₆ H ₄ CH _{3-n}	C ₂ H ₅	217-218	72	14.93	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₄	14.86
11-a	-(CH ₂) ₅ -	H	C ₆ H ₅	NHNH ₂	145-147	81	22.53	C ₂₁ H ₂₅ N ₇ O ₃	22.43
-b	-(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₄ CH _{3-n}	NHNH ₂	138-139	83	24.05	C ₂₀ H ₂₃ N ₇ O ₃	23.96
12-a	-(CH ₂) ₅ -	H	C ₆ H ₅	HNN≡Ph	230-232	79	20.37	C ₂₈ H ₂₉ N ₇ O ₃	20.18
13-a	-CH ₃	H	C ₆ H ₅	H	253-257	65	20.03	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₄	19.83
14-a	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	-	235-236	43	22.13	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂	21.94

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Авторами впервые изучено взаимодействие 7-β-кетоарил-8-бромтеофиллинов с различным типом аминокислот или их соответствующими алкилэфирами. В качестве исходного продукта применялась калиевая или натриевая соль 8-бромтеофиллина 1(a, b), которая легко алкилируется различными α-бромкетонами с образованием перспективных и реакционноспособных билдинг-блоков (2a–g) (схема 1), открывающих широкие возможности для получения ряда конденсированных гетероциклических систем со структурным фрагментом природного пуринового алкалоида теофиллина.



2 a: R=H, R₁=C₆H₅; b: R=CH₃, R₁=C₆H₅; c: R=C₂H₅, R₁=C₆H₅; d: R=H, R₁=C₆H₄CH₃-n;
 e: R=CH₃, R₁=C₆H₄CH₃-n; f: R=H, R₁=C₆H₄OCH₃-n; g: R=H, R₁=C₆H₄F-n.

Схема 1

Вследствие наличия в исходных (2a–g) нескольких реакционных центров, оказалось возможным проведение реакций не только характерных для этих группировок, но и осуществление процессов приводящих к внутримолекулярной гетероциклизации путем аннелирования к теофиллиновому остову новых гетероциклов с образованием конденсированных имидазо(1,3-тиазоло-; 1,3-оксазоло-; 1,2,4-триазино-)-[1,2-f]теофиллинов [1, 4–6]. Возможности структурной модификации имидазотеофиллинов, путем широкого варьирования заместителей в их молекуле, существенно расширены за счет привлечения неиспользуемых ранее в этой области исследования различных типов аминокислот или их соответствующих алкилэфиров.

Реакцию гетерилкетонатов (2a–g) с аминокислотами проводили в среде низших органических спиртов (метанол, этанол, пропанол-2) в запаянной ампуле (или автоклаве) и определенным температурным режимом. Температура проведения процесса зависит от природы исходной аминокислоты. Было установлено, что для α- и β-аминокислот жирного ряда (аминоуксусная, 3-аминопропионовая) оптимальный температурный режим составляет 180–190°C, для γ- и ε-аминокислот (4-аминобутановая, 6-аминогексановая) – 160–170°C и для представителей аминокислот ароматического и жирноароматического ряда (4-аминобензойная, 4-метиленаминобензойная и 4-аминофенилуксусная) – 150–160°C. В этом случае, в результате последовательно протекающих реакций нуклеофильного замещения атома брома и процессом внутримолекулярного отщепления молекулы воды, приводит к формированию имидазольного кольца и синтезу неописанных в литературе новых производных трициклической гетеросистемы, содержащей структурный фрагмент природного пуринового алкалоида и аннелированный имидазольный цикл с сложноэфирным аминокислотным заместителем (4a–f; 5a,b; 6a–e; 7a–c; 8a–e; 9a–e; 10a,b; схема 2).

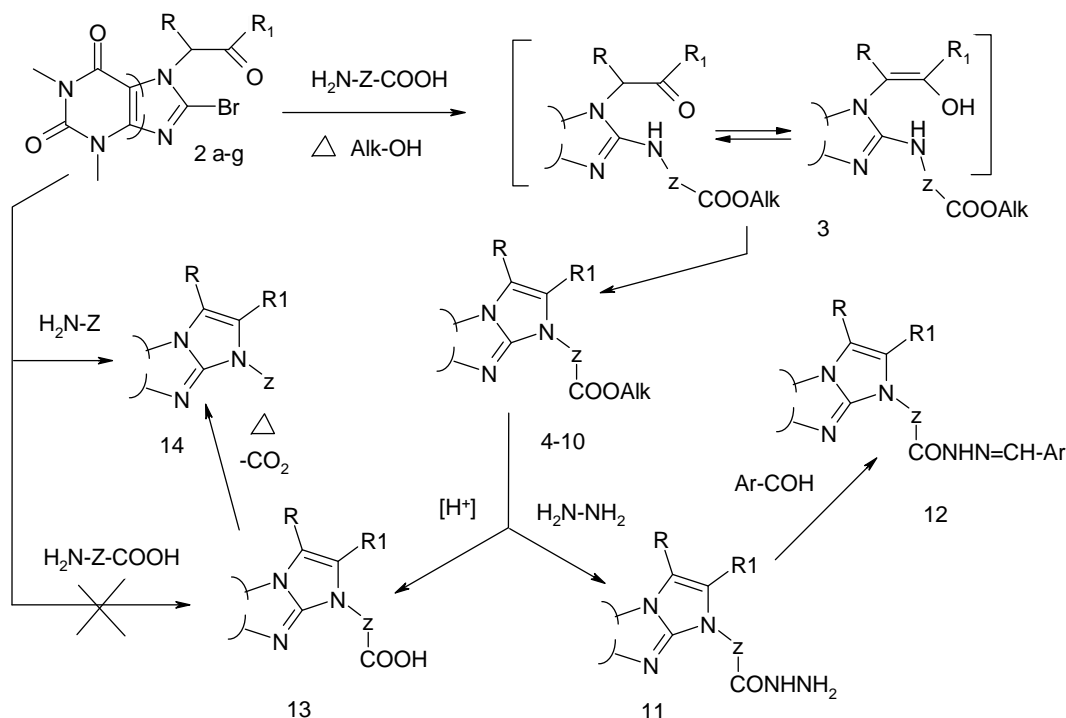


Схема 2

Необходимо отметить что, несмотря на применение в качестве исходных нуклеофильных компонентов соответствующих аминокислот, в конечных продуктах реакций, практически в каждом случае, выделены сложные эфиры соответствующих аминокислот. Структура алкилэфирной группы зависит от природы спирта, используемого в процессе в качестве реакционной среды. Применение в исследуемой конденсации в качестве исходного нуклеофильного компонента сложных эфиров аминокислот приводит к синтезу идентичных конечных веществ, что и в случае использования соответствующей аминокислоты. Такой результат позволяет сделать вывод о том, что в стадии нуклеофильного замещения атома брома в исходных гетерилкетонах (2a–g) принимает участие предварительно этерифицированная аминокислота. Этот вывод подтверждается тем фактом, что провести процесс циклизации теofilлинкетонa (2a–g) под действием аминокислот в условиях, исключающих предварительную стадию этерификации исходной аминокислоты, нам не удалось.

При исследовании оптимальных температурных параметров проведения процесса гетероциклизации было установлено, что при определенных температурах в технической смеси конечных продуктов присутствуют другие вещества, в частности, производные трициклической системы с карбоксильной группой (13a) или с радикалом, образовавшимся после декарбоксилирования исходной аминокислоты (14a). В результате проведенных исследований были выявлены

оптимальные температурные режимы реакции циклизации гетерилкетонатов (2a–g) под действием аминокислот в спиртовых средах, при которых выход целевых продуктов составил 65–85%.

Структура целевых теofilлинсодержащих трициклов подтверждена данными ПМР- и масс-спектрологии, встречным синтезом, а также путем функционализации их в другие продукты. Спектры Н ЯМР соединений (4a–f; 5a,b; 6a–e; 7a–c; 8a–e; 9a–e; 10a–b) характеризуются следующими сигналами : двумя N-CH₃ (3.1–3.6 м.д.) теofilлинового фрагмента, протоном группы -CH= (7.1–7.65 м.д.) имидазольного цикла, ароматическими протонами фенильного ядра (7.0–7.6 м.д.); алифатическими протонами аминокислотного радикала (1.65–2.90 м.д.), группой –OCH₃ в области (3.35–3.85 м.д.), протонами -CH₂ радикала (1.05–1.20 м.д.), протонами –CH группы (4.05–4.3 м.д.). Наличие кислоты в неочищенных конечных продуктах подтверждается присутствием сигнала кислотной –OH группы (11.80–12.75 м.д.).

В масс-спектрах полученных замещенных трициклов фиксируется пик молекулярного иона (M⁺) с массовым числом, соответствующим молекулярным массам соединений. Брутто-состав M⁺ подтвержден съемкой спектров МСВР. Все рассматриваемые соединения имеют селективный спектр (S=4,6) и высокие W_m, что характерно для конденсированных ароматических соединений [7].

Целевые эфирсодержащие имидазолтеofilлины (6a; 7c) легко образуют соответствующие гетерилгидразиды (11a,b). Из последних, при кипячении их с эквимольным количеством арилальдегида в среде ледяной уксусной кислоты, синтезируются гидразоны (12a). При кислотном гидролизе гетерилэфиров образуют соответствующие кислоты (13a), которые при нагревании выше точки их плавления подвергаются декарбоксилированию с образованием продуктов (14a).

ВЫВОДЫ

1. В результате изучения химических свойств 7,8-дифункциональнозамещенных теofilлина предложен простой метод синтеза трициклической системы на остоле пуринового алкалоида.
2. Показаны широкие возможности варьирования природой заместителей в базовой структуре молекулы, что необходимо для фармакологического скринингового поиска биологически активных веществ.

Список литературы

1. Исследования в ряду имидазола LIII. Синтез и фармакологическое действие производных (1,2-*f*)ксантина / П.М. Кочергин, В.И. Линенко, А.А. Ткаченко, Б.А. [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 1971. – № 2. – С. 22–26.
2. Синтез 1,2,3,4-тетрагидро-3-оксо-1,2,4-триазиноимидазольных систем / М.В. Повстаной, П.М. Кочергин, Е.В. Логачев, Э.Я. Якубовский, А.В. Акимов // ХГС. – 1976. – № 6. – С. 1424–1425.
3. Ochiai E. Synthese von Thiazolo-purin-derivater / E. Ochiai // Ber. – 1936. – Vol. 69. – P. 1650–1655.
4. Юрченко М.И. Исследования в ряду имидазола LXXVII. Действие α-галогенальдегидов и их ацеталей на 8-тиопроизводные пурина и терфиллина / М.И. Юрченко, Б.В. Курмаз, П.М. Кочергин // ХГС. – 1972. – № 7. – С. 996–998.
5. Синтез и свойства оксазоло(3,2-*f*)ксантина / С.Н. Гармаш, Б.А. Прийменко, Н.А. Клюев [и др.] // ХГС. – 1988. – № 4. – С. 534–537.

6. Повстяной М.В. Одностадийний синтез 1,4-дигідропохідних ас.-триазино(3,4-*f*)ксантину / М.В. Повстяной, А.В. Акимов, П.М. Кочергин // Укр. хім. журнал. – 1974. – Том 11, Вип. 2. – С. 215–216.
7. Полякова А.А. Масс-спектрометрия в органической химии. / А.А. Полякова, Р.А. Хмельницкий – Л.: Химия, 1992. – 368 с.

Повстяной М.В. Застосування амінокислот в гетероциклізації 7,8-діфункціонально заміщених теофілінів до похідних імідазо(1,2-*f*)теофілінів / М.В. Повстяной, О.М. Федоренко, В.М. Повстяной, І.О. Лебедева // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2012. – Т. 25 (64), № 4. – С. 271-278.

Показана принципіальна можливість моноваріантної гетероциклізації 7-кетоаріл-8-бромтеофілінів під дією амінокислот до похідних імідазо(1,2-*f*)теофіліна, утримуючих амінокислотний замітник у імідазольному фрагменті молекули.

Ключові слова: синтез, гетероциклізація 7,8- дизаміщених теофіліну, амінокислоти та їх алкілестери, гідразиди та гідрозони.

Povstyanoy M. The use of amino acids in the heterocyclization of 7,8-difunctional substituted theophylline to imidazo (1,2-*f*) theophylline / M. Povstyanoy, A. Fedorenko, V. Povstyanoy, I. Lebedeva // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No. 4. – P. 271-278.

The principal possibility of univariant heterocyclization ketoaryl 7-8-bromotheophylline under the influence of amino acids to the imidazo (1,2-*f*) theophylline-containing amino substituent in the imidazole moiety.

Keywords: synthesis, heterocyclization, amino acids, theophylline, alkyl esters, hydrazones derived.

Поступила в редакцію 28.11.2012 г.