



А. С. Гоцуля, О. О. Міколасюк, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СОЛЕЙ 2-(5-((ТЕОФІЛІН-7'-ІЛ)МЕТИЛ)-4-ФЕНІЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)-АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: теофілін, 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості.

Досліджено реакції отримання солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти. Вивчено фізико-хімічні властивості отриманих сполук.

Синтез и исследование физико-химических свойств солей

2-(5-((теофиллин-7'-ил)метил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)-ацетатной кислоты

А. С. Гоцуля, А. А. Миколашук, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Исследованы реакции получения солей 2-(5-((теофиллин-7'-ил)метил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатной кислоты. Изучены физико-химические свойства полученных соединений.

Ключевые слова: теофиллин, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №1 (82). – С. 91–94

Synthesis and study of the physico-chemical properties of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)-acetic acid salts

A. S. Gotsulya, O. O. Mikolasyuk, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Reactions of synthesis of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acid salts were investigated. Physicochemical properties of compounds were studied.

Key words: theophylline, 1,2,4-triazole, physicochemical properties.

Zaporozhye medical journal 2014; №1 (82): 91–94

Востанні десятиліття зберігається значний інтерес до пошуку біологічно активних сполук у ряду похідних азолів. Це пов'язано, передусім, з успішним застосуванням лікарських засобів, структура яких містить цю гетероциклічну систему. Аналіз фармакологічних властивостей відомих груп нітрогенвісних гетероциклічних сполук дає можливість стверджувати: триазольний замісник є важливим фармакофорним фрагментом, що відповідає за наявність різнобічної фізіологічної активності. Крім того, наявність цієї структури в молекулі не має негативного впливу на токсичність. Серед гетероциклів такого типу чималу увагу привертає синтез і дослідження біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу.

Важливе значення має дослідження впливу на активність синтезованих сполук суміщення в межах однієї молекули гетероциклічних фрагментів різної природи. Зважаючи на це, безумовно цінність має вивчення впливу різних синтонів у структурі 1,2,4-тріазолу на різні види біологічної активності продуктів реакції для отримання нових малотоксичних і високоефективних сполук.

МЕТА РОБОТИ

Синтез і дослідження властивостей солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом дослідження як вихідну речовину для отримання нового ряду сполук використали теофілін. Важливо відзначити, що за різноманіттям і силою фармакологічних

ефектів, які виявляє ця структура, вона посідає гідне місце серед гетероциклічних сполук. Із теофіліну через ряд послідовних стадій отримано 7-((3-тіо-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)теофілін [6,7].

Дослідження фізико-хімічних властивостей сполук виконали за методами, що наведені у Державній фармакопії України. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Будова речовин підтверджена за допомогою елементного аналізу на приладі Elementar Vario L cube (CHNS), ІЧ-спектри (4000–400 см⁻¹) зняті на модулі ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ¹H ЯМР спектри сполук записані за допомогою спектрометра «Mercury 400» (розчинник – ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

n-Пропіловий естер теофілін-7-ацетатної кислоти [6,7] (рис. 1). До 0,055 моль натрій гідрогенкарбонату у 150 мл ДМФА додають 0,05 моль теофіліну та нагрівають помішуючи 5–10 хв. До реакційної суміші додають 0,055 моль пропілового естеру кислоти монохлорацетатної та кип'ятять при постійному перемішуванні 5–6 годин. Після охолодження до реакційної суміші при помішуванні додають такий самий об'єм води. Осад розчиняється, потім знову випадає. Осад естеру відфільтровують, промивають водою, невеликою кількістю метанолу, сушать. Біла кристалічна речовина, нерозчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках (спиртах, діоксані, ДМФА, ДМСО). Для аналізу – очищений із пропан-1-олу. Вихід – 82%. T_{пл.} = 71–74°C.

Гідрозид теофілін-7-ацетатної кислоти [6, 7] (рис. 1). До нагрітого розчину 0,03 моль пропілового естеру теофілін-7-ацетатної кислоти у 200 мл етанолу додають 0,3 моль гідразин гідрату. Реакційну суміш залишають при кімнатній температурі на 12 годин. Осад гідрозиду відфільтровують, промивають водою, ацетоном і сушать. Біла, аморфна речовина, нерозчинна у воді, ацетоні, важкорозчинна у спиртах, діоксані, розчинна у ДМФА, ДМСО. Кристалізована із суміші ДМФА-вода (1:1). Вихід – 79%. $T_{пл} = 210\text{--}211^\circ\text{C}$.

2-(2-(теофілін-7'-іл)ацетил)-N-фенілгідразинкарботіоамід (рис. 1). 0,05 моль гідрозиду теофілін-7-ацетатної кислоти, 150 мл діоксану та 60 мл води нагрівають до розчинення вихідної речовини. До отриманого розчину додають еквівалентну кількість фенілізотіоціанату, кип'яють 1 годину, охолоджують, додають 100 мл води, осад відфільтровують, промивають водою, пропан-2-олом і кристалізують із ДМФА. Вихід – 71%. $T_{пл} = 263\text{--}265^\circ\text{C}$.

7-((3-тіо-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)теофілін (рис. 1). Суміш 0,01 моль 2-(2-(теофілін-7-іл)ацетил)-N-фенілгідразинкарботіоаміду, 0,011 моль натрій гідроксиду та 50 мл води нагрівають до кипіння 2 години, охолоджують та додають до фільтрату 2 мл концентрованої кислоти хлоридної. Отриманий осад відфільтровують, промивають водою. Перекристалізовано з ДМФА. Вихід – 84%. $T_{пл} = 253\text{--}256^\circ\text{C}$.

2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (рис. 1). У круглодонній термостійкій колбі нагрівають 0,01 моль 7-((3-тіо-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)теофіліну, 0,02 моль NaOH та 0,01 моль кислоти монохлорацетатної. Нагрівають до кипіння протягом 1 год. Охолоджують. Нейтралізують кислотою ацетатною. Перекристалізовано із пропан-1-олу. Вихід – 71%. $T_{пл} = 194\text{--}196^\circ\text{C}$.

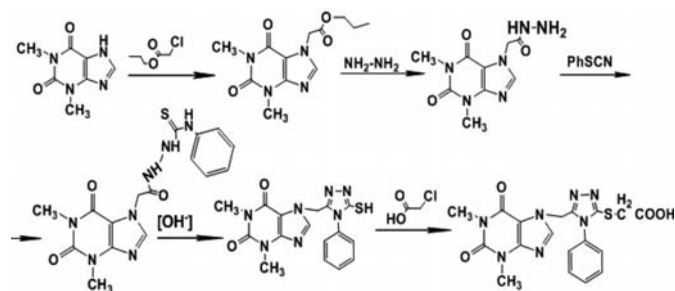


Рис. 1. Синтез 2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти.

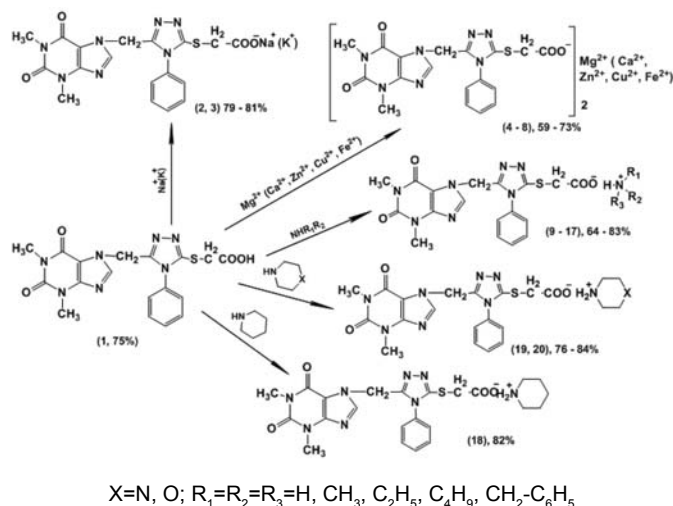
ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3102 ($\nu_{\text{Ar-H}}$), 2988 (ν_{OH}), 2879 (ν_{CH_2} , аліфатична), 1741 (ν_{COOH}), 1653 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1608 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1553 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1500 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1475 (δ_{CH_2}), 905 ($\delta_{\text{Ar-H}}$), 812 ($\delta_{\text{Ar-H}}$), 759 ($\delta_{\text{Ar-H}}$), 746 ($\nu_{\text{C-S}}$), 698 ($\delta_{\text{Ar-H}}$), 679 ($\delta_{\text{Ar-H}}$).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,12 - 3,42 (3H, с, CH_3), 3,90 (2H, с, CH_2), 5,75 (2H, с, CH_2), 6,83 - 7,70 (5H, м, C_6H_5), 8,32 (1H, с, CH), 12,0 (1H, уш. с, COOH).

Соли 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти з органічними основа-

ми (рис. 2). Суміш 0,01 моль вихідної карбонової кислоти, 10–15 мл води та 0,011 моль відповідної органічної основи (метиламін, етиламін, етаноламін, діетиламін, діетаноламін, діетилетаноламін, трибутиламін, бензиламін, морфолін, піперидин, піперазин) нагрівають 1 год на водяній бані, розчинник упарюють. Залишок взмучують ацетоном або пропан-1-олом. Отримують білі кристалічні речовини, що розчинні у воді, малорозчинні у діетиловому етері та хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовано з етанолу.

Натрієва, калієва соли 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (рис. 2) Суміш 0,01 моль вихідної карбонової кислоти та 0,01 моль натрій або калій гідроксиду у 30 мл води нагрівають на водяній бані протягом 10–15 хв й упарюють до $\frac{1}{2}$ первинного об'єму, осаджують додаванням ацетону. Отримують білі кристалічні речовини, важкорозчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовано з етанолу.



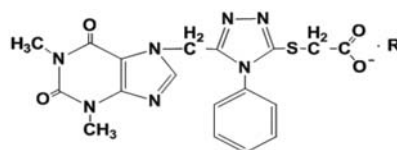
X=N, O; $R_1=R_2=R_3=H, CH_3, C_2H_5, C_4H_9, CH_2-C_6H_5$

Рис. 2. Синтез солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти.

Магнієва, кальцієва, залізна (II), мідна (II) та цинкова соли 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (рис. 2). Суміш 0,02 моль вихідної карбонової кислоти, 25 мл води та відповідно 0,01 моль магній оксиду, кальцій карбонату, ферум (II) хлориду, купрум (II) сульфату або цинк сульфату нагрівають до розчинення осаду, фільтрують, фільтрат випарюють. Отримують білі, світло-сині, коричневі кристали, з чіткими температурами плавлення, малорозчинні у воді, важкорозчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовано з води.

Амонієва сіль 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (рис. 2). Розчин 0,01 моль вихідної карбонової кислоти, у 30 мл 25% розчину амоніаку випарюють. Отримують білу кристалічну речовину, легкокорозчинну у воді, важкорозчинну в етанолі. Для аналізу сполука перекристалізована з суміші діоксан : вода (3:1).

Фізико-хімічні властивості синтезованих речовин



№ з/п	R	T _{пл.}	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %				Розраховано, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
1	H	227–230	75	C ₁₈ H ₁₇ N ₇ O ₄ S	50,43	4,02	23,00	7,48	50,58	4,01	22,94	7,50
2	Na ⁺	> 260	79	C ₁₈ H ₁₆ N ₇ NaO ₄ S	48,32	3,49	21,87	7,07	48,10	3,59	21,82	7,13
3	K ⁺	> 260	81	C ₁₈ H ₁₆ N ₇ KO ₄ S	46,58	3,45	21,12	6,88	46,44	3,46	21,06	6,89
4	Mg ²⁺	151–153	66	C ₃₆ H ₃₂ MgN ₁₄ O ₈ S ₂	49,14	3,69	22,43	7,30	49,29	3,68	22,36	7,31
5	Ca ²⁺	146–148	73	C ₃₆ H ₃₂ CaN ₁₄ O ₈ S ₂	48,49	3,62	22,00	7,17	48,42	3,61	21,96	7,18
6	Zn ²⁺	245–248	72	C ₃₆ H ₃₂ ZnN ₁₄ O ₈ S ₂	47,15	3,50	21,39	6,97	47,09	3,51	21,36	6,98
7	Cu ²⁺	251–254	68	C ₃₆ H ₃₂ CuN ₁₄ O ₈ S ₂	46,96	3,53	21,46	6,98	47,18	3,52	21,40	7,00
8	Fe ²⁺	120–122	59	C ₃₆ H ₃₂ FeN ₁₄ O ₈ S ₂	47,67	3,54	21,62	7,05	47,58	3,55	21,58	7,06
9	NH ₄ ⁺	195–198	78	C ₁₈ H ₂₀ N ₈ O ₄ S	48,78	4,53	25,28	7,20	48,64	4,54	25,21	7,21
10	H ₃ N ⁺ CH ₃	208–210	81	C ₁₉ H ₂₂ N ₈ O ₄ S	47,89	4,85	24,37	6,97	49,77	4,84	24,44	6,99
11	H ₃ N ⁺ C ₂ H ₅	164–166	79	C ₂₀ H ₂₄ N ₈ O ₄ S	50,20	4,96	24,14	6,90	50,31	4,98	24,07	6,89
12	H ₃ N ⁺ C ₂ H ₄ OH	159–161	67	C ₂₀ H ₂₄ N ₈ O ₅ S	49,12	4,99	22,91	6,57	49,17	4,95	22,94	6,56
13	H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂	190–193	64	C ₂₂ H ₂₈ N ₈ O ₄ S	52,64	5,65	22,45	6,40	52,79	5,64	22,39	6,41
14	H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₄ OH) ₂	205–207	66	C ₂₂ H ₂₈ N ₈ O ₅ S	49,68	5,29	21,08	6,01	49,61	5,30	21,04	6,02
15	HN ⁺ (C ₂ H ₅) ₂ C ₂ H ₄ OH	210–211	83	C ₂₄ H ₃₂ N ₈ O ₅ S	52,82	5,93	20,59	5,88	52,93	5,92	20,57	5,89
16	HN ⁺ (C ₄ H ₉) ₃	221–222	74	C ₂₆ H ₃₆ N ₈ O ₄ S	56,17	6,51	20,16	5,75	56,10	6,52	20,13	5,76
17	бензиламоній	103–105	71	C ₂₅ H ₂₆ N ₈ O ₄ S	56,15	4,89	20,99	6,01	56,17	4,90	20,96	6,00
18	піперидиній	184–186	82	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₄ S	53,98	5,50	21,89	6,25	53,89	5,51	21,86	6,26
19	морфоліній	176–179	84	C ₂₂ H ₂₆ N ₈ O ₅ S	51,47	5,08	21,82	6,22	51,35	5,09	21,78	6,23
20	піперазиній	195–198	76	C ₂₂ H ₂₇ N ₉ O ₄ S	51,51	5,20	24,58	6,23	51,45	5,30	24,55	6,24

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі роботи визначили оптимальні умови отримання 7-((3-тіо-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)теофіліну [7,8]. Синтез виконали через ряд послідовних стадій: отримання складного ефіру, його гідразінолізу, взаємодії з фенілізотіоціанатом і внутрішньомолекулярної циклізації у лужному середовищі. Взаємодією отриманого тіолу з кислотою монохлорацетатною у водному розчині подвійної кількості лугу з наступною нейтралізацією кислотою хлоридною отримана відповідна карбонова кислота.

У ¹H ЯМР спектрах цієї кислоти спостерігали ряд сигналів. У сильній частині магнітного поля наявні протони СН₂-груп, що резонують як синглети при 3,90 м.ч. та 5,75 м.ч. Сигнали протонів СН₃-груп також виявляються інтенсивними синглетами в області 3,12–3,42 м.ч. Протон СН-фрагмента характеризується сигналом при 8,32 м.ч. Сигнали протонів С₆H₅-радикала в ¹H ЯМР спектрах утворюють мультиплет в області 6,83–7,70 м.ч. Уширений протонний сигнал СООН групи фіксується при 12,0 м.ч.

ІЧ-спектри отриманої кислоти характеризуються деформаційними та валентними коливаннями основних фрагментів синтезованих сполук: плоских деформаційних коливань С-Н в області 1240–1015 см⁻¹ (смуги слабкої інтенсивності 1197 см⁻¹, 1180 см⁻¹, 1031 см⁻¹, 1035 см⁻¹), позаплоскісних деформаційних коливань С-Н в області 982–647 см⁻¹ (смуги сильної інтенсивності 770–730 см⁻¹,

710–690 см⁻¹), валентних коливань С=N у циклі 1608–1500 см⁻¹. Наявні також смуги валентних коливань СООН-групи – 1741 см⁻¹ та інтенсивні смуги поглинання в області 1700 і 1653 см⁻¹, що зумовлені валентними коливаннями С=О-груп. У спектрі наявна смуга в області 3060 см⁻¹ та відсутня смуга в області 3550 см⁻¹ (ν_{ОН}), що вказує на можливість існування кислоти в асоційованому стані.

Реакцією нейтралізації отримали солі з органічними та неорганічними основами у водному середовищі.

Утворення солей підтверджено сигналами відповідних протонів амінів. Наприклад, у спектрі діетиламонієвої солі спостерігається триплет і кватрет із центрами при 1,35 та 2,95 м.ч. і синглет при 7,10 м.ч., у спектрі діетилмоноетаноламонієвої солі – кватрети при 3,18 м.ч. і триплети при 1,46 м.ч. і синглет при 7,05 м.ч., а також сигнал ОН-групи у вигляді триплету при 3,45 м.ч. ¹H ЯМР спектр бензиламонієвої солі характеризується синглетом NCH₂-групи при 3,82 м.ч. та мультиплетом С₆H₅-групи при 7,15–7,72 м.ч. Морфолінієва сіль характеризується сукупністю сигналів протонів морфоліну у вигляді двох мультиплетів при 3,25 м.ч. і 3,89 м.ч. та синглету при 8,95 м.ч. Піперазиній катіон описують за наявністю синглетів протонів при 2,80 м.ч. та 3,40 м.ч. Піперидинієва сіль характеризується сигналами протонів цієї органічної основи у вигляді мультиплету при 1,51 м.ч. та при 2,60 м.ч. і синглету при 7,03 м.ч.



В ІЧ-спектрах солей 2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти спостерігають три смуги валентних коливань в області 1740–1660 см⁻¹. Для солей органічних основ спостерігають широкі смуги поглинання первинних і вторинних амінів в області 3050–2900 см⁻¹ або 2710–2250 см⁻¹ і деформаційні коливання в області 1610–1565 см⁻¹.

ВИСНОВКИ

Встановлено оптимальні умови отримання солей 2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти з неорганічними й органічними основами. Доведено, що найбільші виходи продуктів реакції спостерігали при використанні як розчинника води з наступною її заміною на пропан-1-ол або ацетон. Досліджено загальні фізико-хімічні властивості отриманих сполук.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pat. 2010/0168122 A1US, Int.Cl. C07D 473/04, A61K 31/522. Xanthine derivatives as selective HM74A agonists / R.J.D. Hatley, A.M. Mason, I.L. Pinto. – Заявл. 08.08.2006; опубл. 01.07.2010.
2. Pat. 7560450 B2 US, Int.Cl. C07D 473/06, A61K 31/522. Xanthine derivatives, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions / M. Eckhardt, F. Himmelsbach, E. Langkopf, R. Maier. – Заявл. 18.11.2003; опубл. 14.07.2009.
3. Pat. US 2012/0065236 A1, Int. Cl. A61K 31/426, A61P 19/06, A61P 11/00. Methods for concomitant of theophylline and febuxostat / L. Gunawardhana, M. Tsai, H. Naik. – Заявл. 08.09.2011; опубл. 15.05.2012.
4. Raafat M. Shaker. The chemistry of mercapto- and thionsubstituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis / Raafat M. Shaker // ARKIVOC. – 2006. – Vol. IX. – P. 59–112.
5. The synthesis and the biological evaluation of new thiazolidine-4-one derivatives containing a xanthine moiety / F.G. Lupascu, O.M. Dragostin, L. Foia, D. Lupascu [et al.] // Molecules. – 2013. – № 18. – P. 9684–9703.
6. Левіч С.В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантину / С.В. Левіч, О.С. Шкода, К.В. Александрова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 54–58.
7. Пат. 61715, МПК (2011.01), C07D 473/00. Амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатної кислоти, який виявляє діуретичну, протизапальну та анагетичну дію / Д.М. Юрченко, К.В. Александрова, М.І. Романенко, Б.А. Самура, А.В. Таран. – Заявл. 17.01.2011; опубл. 25.07.2011.
8. Синтез, реакції та фізико-хімічні властивості похідних 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот / Д.М. Юрченко, К.В. Александрова, М.І. Романенко, О.Б. Макоїд // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV. – № 3. – С. 104–108.
9. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти / К.В. Александрова, Д.М. Юрченко, М.І. Романенко, О.О. Мартинюк // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII. – № 1. – С. 7–10.
10. Синтез, физико-химические свойства 3-(3-метилксантинил-8)-пропановой кислоты и некоторых ее производных / М.С. Казунин, А.О. Прийменко, Д.А. Васильев, Б.А. Прийменко // Запорож. мед. журн. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 103–107.

Відомості про авторів:

Гоцуля А.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: andrey_goculya@mail.ru.

Міколасюк О.О., студент V курсу фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет.

Панасенко О.І., д. мед. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 23.12.2013 г.