

УДК: 547-304.3'857.4:547.484.3

Н.И.Романенко, Д.Г.Иванченко, О.А.Пахомова, Т.А.Шарапова, А.С.Коржова

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ 7-ЗАМЕЩЕННЫХ 8-ГИДРАЗИНОТЕОФИЛЛИНА С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ

Разработан метод синтеза 7-замещенных 8-(3,4-диметил-6-оксопирано[2,3-с]пиразол-1-ил)теофиллина. Строение синтезированных соединений доказано данными ИК-, ПМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Предложен вероятный механизм образования производных пирано[2,3-с]пиразола.

Известно, что различные замещенные ксантина, содержащие в положении 8 гетероциклические заместители, оказывают широкий спектр биологического действия [1—4]. Один из наиболее распространенных методов введения гетарильных заместителей в молекулу практически любого гетероцикла основан на реакциях гетарилгидразинов с β -дикарбонильными соединениями [5].

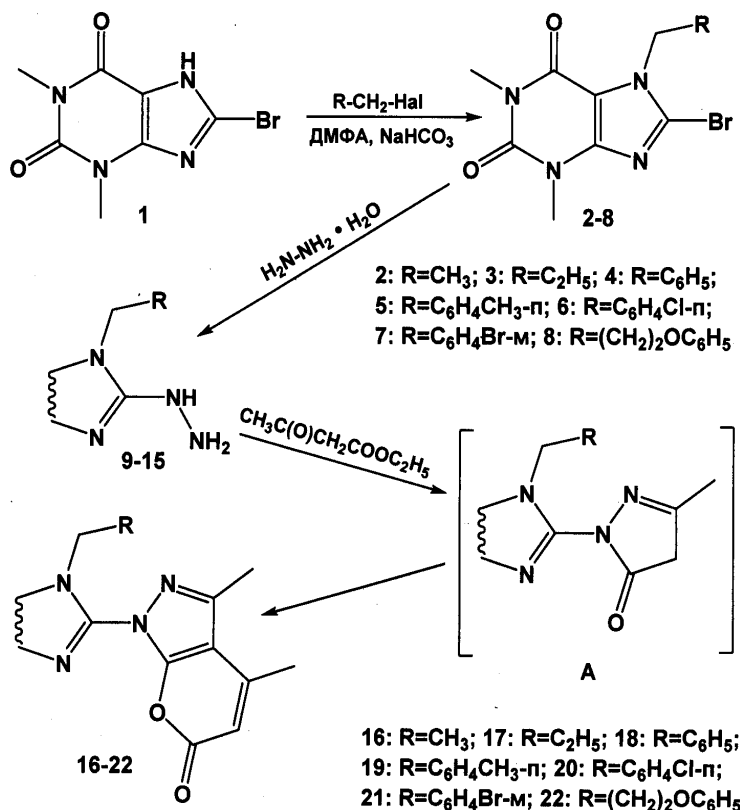
В продолжение исследований химических и биологических свойств N-замещенных производных ксантина [6—8] в данной работе нами поставлена цель — изучить реакцию 8-гидразинотеофиллинов с ацетоуксусным эфиром. Предполагалось, что введение остатка пиразолона-5 в положение 8 молекулы теофиллина позволит получить новые потенциальные ненаркотические анальгетики и противовоспалительные средства ксантинового ряда.

Кратковременным кипячением 8-бромотеофиллина [9] с алкил-, бензилгалогенидами в диметилформамиде в присутствии эквимолярного количества NaHCO_3 синтезированы соответствующие 7-замещенные 8-бромотеофиллина (2—8), взаимодействием которых с избытком гидразингидрата в среде водного диоксана получены 7-замещенные 8-гидразинотеофиллина (9—15) (схема).

Строение синтезированных гидразинов 9—15 однозначно доказывают данные ПМР-спектроскопии (табл. 1). В отличие от бромотеофиллинов 2—8, в спектрах гидразинов регистрируются два уширенных синглета в области 8.40—8.19 (1H)

и 4.40—4.11 м.д. (2H), обусловленные резонансным поглощением NH- и NH_2 -групп гидразинового фрагмента. Сигналы протонов N-метильных групп урациловой части молекулы и заместителей в положении 7 имидазольного цикла остаются практически без изменений, а их форма, местоположение и интенсивность полностью соответствуют структуре.

Ацетоуксусный эфир является классическим синтоном для получения различных производ-



© Н.И.Романенко, Д.Г.Иванченко, О.А.Пахомова, Т.А.Шарапова, А.С.Коржова, 2014

Т а б л и ц а 1
¹H ЯМР-спектры синтезированных соединений

Соединение	δ-шкала, м.д.							
	CH _{аром}	C ⁸ NH (с, 1H)	C ⁵ H _{пирр} (с, 1H)	N ⁷ CH ₂ (2H)	NH ₂ (уш. с, 2H)	NCH ₃ (с, 3H)	CCH ₃ (3H)	Прочие
3	—	—	—	4.03 (т)	—	3.39; 3.18	0.84 (т)	1.62 (кв, 2H) – CH ₂
4	7.25 (м, 5H)	—	—	5.25 (с)	—	3.40; 3.24	—	—
5	7.28 (кв, 4H)	—	—	5.32 (с)	—	3.40; 3.22	2.24 (с)	—
6	7.44 (д, 2H); 7.30 (д, 2H);	—	—	5.54 (с)	—	3.43; 3.25	—	—
7	7.52 (д, 2H); 7.33 (т, 1H); 7.21 (д, 1H)	—	—	5.53 (с)	—	3.43	—	—
10	—	8.19	—	4.0 (т)	4.38	3.39; 3.19	0.83 (т)	1.65 (м, 2H) – CH ₂
11	7.24 (м, 5H)	8.33	—	5.29 (с)	4.39	3.37; 3.15	—	—
12	7.11 (кв, 4H)	8.33	—	5.26 (с)	4.40	3.38; 3.18	2.24 (с)	—
13	7.28 (кв, 4H)	8.26	—	5.30 (с)	4.11	3.42; 3.23	—	—
14	7.47 (м, 2H); 7.34–7.18 (м, 2H)	8.40	—	5.31 (с)	4.48	3.39; 3.18	—	—
15	7.24 (т, 2H); 6.85–6.25 (м, 3H)	8.17	—	4.18 (т)	4.35	3.36; 3.10	—	3.95 (т, 2H) – OCH ₂ ; 2.08 (м, 2H) – CCH ₂
16	—	—	6.04	4.53 (кв)	—	3.42; 3.24	2.47–2.50 (с, с); 1.37 (т)	—
17	—	—	6.04	4.24 (т)	—	3.43; 3.25	2.47–2.50 (с, с); 0.76 (т)	1.54 (м, 2H) – CH ₂
18	7.38 (м, 3H); 7.00 (м, 2H)	—	5.93	5.20 (с)	—	3.43; 3.24	2.48; 2.45	—
19	6.97 (кв, 4H)	—	5.93	5.54 (с)	—	3.42; 3.24	2.48 (с); 2.45 (с); 2.18 (с)	—
20	7.28 (д, 2H); 7.07 (д, 2H)	—	5.94	5.57 (с)	—	3.43; 3.24	2.48 (с); 2.46 (с)	—
21	7.37 (д, 1H); 7.19 (м, 2H); 6.85 (д, 1H)	—	5.92	5.70 (с)	—	3.43; 3.22	2.38 (с); 2.36 (с)	—
22	7.13 (т, 1H); 6.78 (т, 1H); 6.56 (д, 2H)	—	5.74	4.58 (т)	—	3.40; 3.21	2.40 (с); 2.29 (с)	3.69 (т, 2H) – OCH ₂ ; 2.16 (м, 2H) – CCH ₂

ных пиразолона-5. Поэтому мы изучили реакцию гидразинотеофиллинов 9–15 с избытком ацетоуксусного эфира в ледяной уксусной кислоте с целью синтеза еще не описанных 8-(пиразолил-1)теофиллинов структуры А. Установлено, что кипячение указанных синтонов неожиданно приводит к получению ранее не известных 7-замещенных 8-(3,4диметил-6-оксопирано[2,3-с]пиразол-1-ил)-теофиллина (16–22) (схема).

По нашему мнению, реакция протекает через стадию образования производных пиразолона-5 (А). Далее под действием избытка ацетоук-

сусного эфира осуществляется ацилирование енольной формы пиразолона-5 с образованием 3-оксобутаноильных производных. В дальнейшем происходит внутримолекулярное электрофильное замещение с участием енольной формы ацильных производных по положению 4 π-избыточного пиразольного ядра. Реакция сопровождается дегидратацией и замыканием пиранового цикла. Однако для выяснения ее механизма и стереохимических особенностей необходимы дополнительные исследования.

Строение полученных производных пира-

нопиразола 16–22 убедительно подтверждают данные ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК-спектрах пиранопиразолов 16–22 в отличие от спектров 8-бромо- и 8-гидразинотеофиллинов фиксируется полоса валентных колебаний карбонильной группы пиранового ядра в интервале 1771–1749 см⁻¹. Амидные карбонилы урациловой части молекулы поглощают в интервале 1700–1655 см⁻¹.

В ПМР-спектрах пиранопиразолов 16–22 (табл. 1) наблюдаются синглеты интенсивностью в одну протонную единицу в диапазоне 6.04–5.74 м.д., обусловленные резонансом протона в положении 5 пиранового ядра. Протоны метильных групп в положениях 3 и 4 пиранопиразолов регистрируются в виде интенсивных синглетов в интервале 2.5–2.35 м.д. Сигналы протонов заместителей в положениях 1, 3, 7 ксантиновой части молекулы полностью соответствуют предложенным структурам.

В масс-спектрах пиранопиразолов 19 и 22 фиксируются пики молекулярных ионов, соответствующих рассчитанным молекулярным массам.

Сказанное выше однозначно подтверждает строение производных пирано[2,3-с]пиразола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ. Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом на приборе ПТП (М). Элементный анализ выполняли на приборе Elementar Vario L cube. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker SF-200 (рабочая частота 200 МГц, растворитель ДМСО, внутренний стандарт — ТМС). Масс-спектры записывали на приборе Varian 1200L, ионизация — электронный удар (70 эВ) при прямом введении образца. ИК-спектры регистрировали на приборе фирмы Bruker Alpha в области 4000–400 см⁻¹ с использованием приставки ATR (прямое введение вещества). Данные элементного анализа всех соединений отвечали вычисленным. Физико-химические свойства синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2.

Синтез 8-бромотеофиллина (1) описан в работе [9], 8-бромо(2)-, 8-гидразино(9)-7-этилтеофиллина — в работе [10].

8-бромо-7-н-пропилтеофиллин (3). Смесь 52.0 г (0.2 моль) 8-бромотеофиллина (1), 16.8 г (0.02 моль) NaHCO₃, 23 мл (0.25 моль) 1-бромпропана в 250 мл ДМФА кипятили 1 ч и в горячем виде фильтровали, фильтрат охлаждали, разбавляли

Т а б л и ц а 2

Физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	$T_{пл}$, °С	Эмпирическая формула	Выход, %
3	137–138	C ₁₀ H ₁₃ N ₄ O ₂ Br	98.0
4	165–167	C ₁₄ H ₁₃ N ₄ O ₂ Br	96.5
5	182–183	C ₁₅ H ₁₅ N ₄ O ₂ Br	97.8
6	194–195	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ BrCl	90.9
7	161	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ Br ₂	72.9
10	217–218	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ O ₂	72.0
11	197–198	C ₁₄ H ₁₆ N ₆ O ₂	93.3
12	238–240	C ₁₅ H ₁₈ N ₆ O ₂	95.5
13	243–245	C ₁₄ H ₁₅ N ₆ O ₂ Cl	95.2
14	194–195	C ₁₄ H ₁₅ N ₆ O ₂ Br	92.0
15	167–168	C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₃	89.5
16	251–252	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₄	24.3
17	242–243	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₄	23.7
18	218–219	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₄	46.5
19	200–201	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₄	34.1
20	247–248	C ₂₂ H ₁₉ N ₆ O ₄ Cl	43.4
21	207–208	C ₂₂ H ₁₉ N ₆ O ₄ Br	47.3
22	184–186	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₅	40.6

водой, осадок отфильтровывали, промывали водой и кристаллизовали из водного диоксана.

Аналогично получали 7-бензил-8-теофиллины (4–7). Синтез 8-бромо-7-(3-феноксипропил-1)-теофиллина (8) приведен в работе [11].

8-гидразино-7-этилтеофиллин (9). Раствор 5.74 г (0.02 моль) 8-бромо-7-этилтеофиллина (2), 5.0 мл (0.1 моль) гидразингидрата в смеси 20 мл воды и 20 мл диоксана кипятили 2 ч (через 30 мин с начала кипения выпадал осадок продукта), охлаждали, прибавляли 30 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой и кристаллизовали из водного диоксана.

Подобным образом получали гидразинотеофиллины (9–15).

7-этил-8-(3,4-диметил-6-оксопирано[2,3-с]пиразолил-1)-теофиллин (16). Раствор 2.58 г (0.01 моль) гидразинотеофиллина (9), 5 мл (0.04 моль) ацетоуксусного эфира в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 6 ч, охлаждали до +5 °С, через 24 ч осадок отфильтровывали, промывали

50 %-м пропанолом-2, затем водой и кристаллизовали из водного пропанола-2.

Так же синтезировали *пиранопиразол 17* (вода—пропанол-2), *18–22* (вода—диоксан).

Масс-спектр *7-n*-метилбензил-8-(3,4-диметил-6-оксопирано[2,3-*c*]пиразолил-1-)теофиллина (19) (*m/z*, %): 447 ($M^+ + 1$, 11.2); 446 (M^+ , 43.1); 342 (9.2); 106 (14.1); 105 (99.9); 104 (5.9); 103 (8.1); 79 (7.0); 77 (9.8); 67 (6.1); 52 (6.9).

Масс-спектр *7*-(3-феноксипропил)-8-(3,4-диметил-6-оксопирано[2,3-*c*]пиразолил-1-)теофиллина (22) (*m/z*, %): 477 ($M^+ + 1$, 10.8); 476 (M^+ , 48.1); 450 (8.5); 384 (10.7); 383 (19.0); 342 (6.5); 220 (18.7); 219 (99.9); 218 (5.2); 177 (6.5); 150 (8.6); 122 (8.6); 121 (5.8); 109 (15.8); 108 (8.9); 107 (27.4); 95 (6.5); 94 (16.2); 93 (8.8); 92 (6.7); 82 (11.4); 81 (6.1); 80 (8.3); 79 (11.0); 78 (7.0); 77 (32.3); 68 (8.3); 67 (18.5); 66 (5.9); 65 (8.3); 60 (9.5); 53 (6.5); 52 (11.3); 51 (5.2).

ВЫВОДЫ. Найдена новая реакция бициклизации гидразинотеофиллинов под действием ацетоуксусного эфира, в результате чего разработан простой метод синтеза *7*-замещенных 8-(3,4-диметил-6-оксопирано[2,3-*c*]пиразол-1-ил)теофиллина — перспективных биологически активных веществ. Строение синтезированных соединений доказано данными ИК-, ПМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

РЕЗЮМЕ. Розроблено метод синтезу *7*-заміщених 8-(3,4-диметил-6-оксопірано[2,3-*c*]піразол-1-іл)теофіліну. Будову синтезованих сполук доведено даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії. Запропо-

новано ймовірний механізм утворення похідних пірано[2,3-*c*]піразолу.

SUMMARY. There was developed a method of 7-substituted 8-(3,4-dimethyl-6-oxopyrano[2,3-*c*]pyrazol-1-yl)theophylline. The structure of the synthesized compounds has been proved by the data of IR-, NMR-spectroscopy and mass-spectrometry. A probable mechanism for the formation of derivatives of pyrano[2,3-*c*]pyrazole.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cygankil W.A., Gorczyca M., Zejc A., Zimon R.* // Acta pol. pharm. -1977. -**34**, № 6. -P. 607—612.
2. *Czarnecki R., Librowski T., Pawlowski M.* // Pol. J. Pharmacol. -2001. -**53**, № 2. -P. 131—136.
3. *Pat. 2004018468 A2 WO, C 07 D 473/04, A 61 K 31/522, A 61 P 3/10.* -Publ. 04.03.2004.
4. *Pat. 2008/0058354 A1 USA, C 07 D 473/02, A 61 K 31/522, A 61 P 11/00.* -Publ. 06.03.2008.
5. *Kumar D., Singh Sh.P.* // Heterocycles. -2004. -**63**, № 1. -P. 145—173.
6. *Романенко М.І., Мартинюк О.О., Іванченко Д.Г., Прийменко Б.О.* // Запорж. мед. журн. -2010. -**12**, № 6. -С. 74—77.
7. *Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Самура Б.А. та ін.* // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. -Запоріжжя. -2012. -№ 2 (8). -С. 44—47.
8. *Іванченко Д.Г., Назаренко М.В., Романенко М.І., Пахомова О.О.* // Укр. хим. журн. -2013. -**79**, № 6. -С. 115—121.
9. *Eckstein M., Gorczyca M., Zlyc A.* // Acta Pharm. Jugoslav. -1972. -**22**, № 4. -P. 133—136.
10. *Gorczyca M.* // Sci. Pharm. -1965. -**33**, № 1. -P. 177—179.
11. *Eckstein M.* // Dissertationes pharmaceuticae. -1962. -**XIV**, № 4. -P. 401—409.

Запорожский государственный медицинский университет

Поступила 25.07.2014