

УДК 547.83

Т. А. Юрова¹, А. А. Крыско², В. М. Повстяной¹¹Херсонский национальный технический университет, Бериславское шоссе 23, Херсон, 73000; e-mail: vpovst@gmail.com²Физико-химический институт имени О.В. Богатского НАН Украины, Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080; e-mail: peptides@physchem.od.ua

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФУНКЦИАЛИЗИРОВАННЫХ КСАНТИНО-ПИРИМИДИНОВ С БЕНЗИЛ(β-ОКСИЭТИЛ)ГИДРАЗИНАМИ

Синтезированы новые реакционноспособные ксантинопиримидины, содержащие атом брома и сложноэфирную группу в различных фрагментах молекулы. Изучена реакционная способность этих двух групп по отношению к замещенным гидразинам.

Ключевые слова: дигидропиримидины, ксантины, реакционноспособные ксантинопиримидины, гидразинолиз.

Производные ксантина и пиримидина широко распространены в природе и играют незаменимую роль в жизни живых организмов [1-3]. Они также являются ценными билдинг-блоками для синтетического дизайна новых биологически активных соединений [4, 5].

Сочетание биоактивных гетероциклических фрагментов в одной молекуле с возможностью ее дальнейшей функционализации представляет значительный практический интерес из-за новизны подхода и фармакологического потенциала новых бисгетеросистем.

Ранее нами проводилась работа по получению интермедиатов, фрагментально состоящих из функционализированных производных дигидропиримидина (ДГПМ), связанных метиленовым мостиком с галогензамещенными производными теофиллина [6] и имидазола [7] и отмечена их способность вступать в реакции с N-нуклеофилами с образованием различных продуктов взаимодействия, как открытого (А, схема 1), так и циклического типов (В).

В продолжение работ, направленных на создание региоселективных методов направленного синтеза новых конденсированных азаетеросистем [6, 7], мы остановились на 3-метил-8-бромксантине как на одном из исходных для получения новых бициклических синтонов на основе ДГПМ.

Целью данной работы является синтез реакционноспособных ксантинопиримидинов, содержащих атом брома при С8 ксантинового и карбэтокси группу при С5 пиримидинового фрагментов молекулы, а также исследование возможности их функционализации относительно такой группы N-нуклеофилов, как замещенные гидразина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реактивы приобретались в коммерческих источниках. Растворители квалификации "ч" использовали без дополнительной очистки. Температуру плавления измеряли в приборе ПТП, скорость нагрева: 4 °С в минуту. ТСХ выполняли на

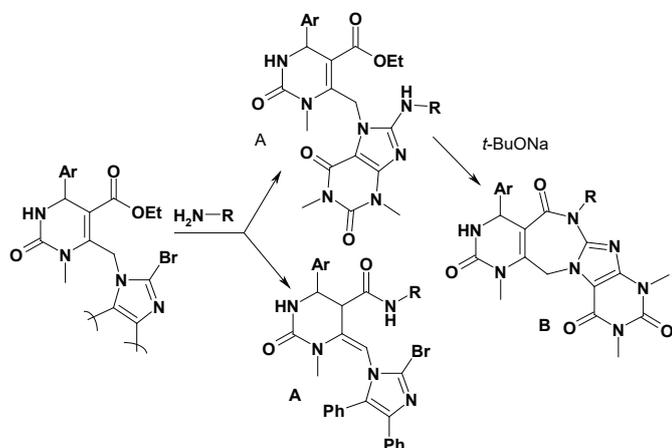


Схема 1. Взаимодействие теофиллино(имидазо)пиримидинов с первичными аминами

Scheme 1. Reaction of theophylline(imidazole)pyrimidines with primary amines

пластинках Silufol UV 254. Спектры ¹H и ¹³C NMR записаны на приборе Bruker Avance DRX (500 MHz) в растворе DMSO-d₆ (99.9 %), внутренний стандарт TMS, при температуре 25 °С. Масс-спектры электронного удара соединений записаны на масс-спектрометре MX-1321 (ионизирующее напряжение 70 еВ, температура камеры ионизации 200 °С). Спектры FАВ зарегистрированы на приборе VG 7070 (Великобритания), в качестве матрицы использовали *n*-нитробензиловый спирт, ионизацию осуществляли пучком атомов Хе с энергией 8 кВ.

7-Калий-8-бром-3-метилксантин получали из 3-метилксантина по ранее описанному методу [8].

Этил 6-бромметил-1-метил-4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилаты получали по методу [9]. На первой стадии проводили конденсацию Биджинелли, на второй стадии осуществляли бромирование метильной группы в шестом положении дигидропиримидинового цикла.

Общий метод синтеза этил 6-[(8-бром-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил]-1-метил-4-фенил(*n*-метоксифенил, *n*-бромфенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов (IIIa-c).

Смесь 1 ммоль калиевой соли 8-бром-3-метилксантина и 1,1 ммоль 6-бромметил-1-метил-4-фенил(*n*-метоксифенил, *n*-бромфенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата кипятят в 20 мл диметилформаида с обратным холодильником 60-90 минут. После охлаждения реакционную смесь выливают в 100 мл воды. Выпавший осадок фильтруют, промывают метанолом, кристаллизуют из смеси этанол-диметилформамид-вода 1:1:2.

Этил 6-[(8-бром-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)-метил]-1-метил-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (IIIa): осадок белого цвета, т.пл. 270-272 °С. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 4.11 (dq, *J*=13.7, 6.8, 3.8 Hz, 2 H),

5.30 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 5.82 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 6.40 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 7.25-7.30 (m, 3 H), 7.32-7.37 (m, 2 H), 8.10 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 11.37 (s, 1 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.95, 28.53, 30.49, 43.29, 52.60, 60.51, 109.14, 126.12, 127.60, 127.69, 128.61, 142.65, 144.41, 149.18, 150.44, 153.58, 154.22, 164.91. MS (FAB) m/z 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил 6-[(8-бром-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)-метилден]-1-метил-4-*n*-метоксифенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**IIIb**): осадок белого цвета, т.пл. 277 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.10 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H), 5.22 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 5.81 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 8.03 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 11.36 (s, 1 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.47, 29.03, 30.97, 43.77, 52.53, 55.54, 60.98, 109.66, 109.92, 114.41, 127.89, 135.22, 144.63, 149.67, 150.95, 154.08, 154.77, 159.18, 165.46. MS (FAB) m/z 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил 6-[(8-бром-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)-метилден]-1-метил-4-*n*-бромфенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**IIIc**): осадок белого цвета, т.пл. 284-286 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 4.05-4.15 (m, 2 H), 5.27 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 5.83 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 6.39 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 8.14 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 11.36 (s, 1 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.94, 28.53, 30.51, 43.32, 52.08, 60.55, 108.33, 109.15, 120.74, 127.74, 128.53, 131.48, 141.98, 144.99, 149.18, 150.44, 153.37, 154.20, 164.73. MS (FAB) m/z 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общий метод синтеза этил 6-[(8-гидразинозамещенных-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)-метилден]-1-метил-4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов (**IVa-e**).

К 2 ммоль исходного ксантинопиримидина **IIIa-c** добавляли трехкратный избыток соответствующего замещенного гидразина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в 10 мл бутилового спирта на протяжении 5 часов. Через 24 часа после завершения реакции, осадок который образовался, фильтровали и промывали на фильтре метанолом.

Этил 6-[(8- $[\beta$ -оксиэтилгидраино]-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)-метилден]-1-метил-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**IVa**): кристаллический осадок белого цвета с желтоватым оттенком, кристаллизовали из смеси этанол-вода 5:1, т.пл. 210-212 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.74 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 3.11 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.52-3.57 (m, 1 H), 3.61-3.67 (m, 2 H), 3.68-3.77 (m, 3 H), 4.11 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 4.36 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 4.82 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 5.10 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.27-7.34 (m, 5 H), 10.80 (s, 1 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.85, 29.05, 29.30, 48.50, 48.71, 51.91, 53.66, 57.90, 60.60, 67.12, 102.55, 127.10, 128.17, 128.57, 139.00, 150.74, 151.27, 153.71, 155.69, 167.79. MS (FAB) m/z 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил 6-[(8- $[\beta$ -бензилгидраино]-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)-метилден]-1-метил-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**IVb**): осадок белого цвета, кристаллизовали из смеси этанол-

ди0.76 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.76 (s, 3 H) 2.98 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.62-3.78 (m, 2 H) 4.15 (d, $J=13.1$ Hz, 1 H) 4.43 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H) 4.53 (d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 4.84 (d, $J=4.5$ Hz, 1 H) 5.03 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 6.22 (s, 1 H) 7.07 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H) 7.26-7.33 (m, 4 H) 7.37 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.44 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 10.88 (s, 1 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.87, 29.13, 29.29, 48.48, 48.76, 51.80, 55.68, 60.65, 67.32, 102.82, 127.00, 128.09, 128.16, 128.54, 128.99, 129.06, 137.53, 138.78, 150.66, 151.19, 151.30, 153.84, 155.64, 167.69. MS (FAB) m/z 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил 6-({8-[β -оксиэтилгидразино]-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил}метилен)-1-метил-4-(*n*-метокси)фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**IVc**): кристаллический осадок белого цвета с желтоватым оттенком, кристаллизовали из смеси этанол-вода 5:1, т.пл. 215-220 °С. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.8 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.7 (s, 3 H) 3.5 (m, 1 H) 3.7 (m, 8 H) 4.2 (dd, $J=98.9, 13.3$ Hz, 2 H) 4.8 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H) 5.0 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 6.1 (s, 1 H) 6.9 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.2 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 10.8 (s, 1 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.93, 29.06, 29.31, 48.52, 48.89, 51.38, 53.67, 55.61, 57.91, 60.65, 67.09, 102.57, 114.00, 128.29, 130.79, 150.76, 151.30, 153.74, 155.72, 159.35, 167.94. MS (FAB) m/z 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил 6-({8-[бензилгидразино]-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил}метилен)-1-метил-4-(*n*-метокси)фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**IVd**): осадок белого цвета, кристаллизовали из смеси этанол-диметилформамид-вода 2:1:1, т.пл. 295-300 °С. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.90 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.64-3.78 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.11 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 4.40 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 4.50 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 5.00 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.34 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H), 10.85 (s, 1 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.85, 29.05, 29.30, 48.50, 48.71, 51.91, 53.66, 57.90, 60.60, 67.12, 102.55, 127.10, 128.17, 128.57, 139.00, 150.74, 151.27, 153.71, 155.69, 167.79. MS (FAB) m/z 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил 6-({8-[бензилгидразино]-3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил}метилен)-1-метил-4-(*n*-бром)фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**IVe**): осадок белого цвета, кристаллизовали из смеси диметилформамид-вода 2:1, т.пл. 282-284 °С. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.7 (s, 3 H) 2.9 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 3.3 (s, 3 H) 3.7 (m, 2 H) 4.3 (dd, $J=113.4, 13.3$ Hz, 2 H) 4.5 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 4.8 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 5.0 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 6.2 (s, 1 H) 7.0 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H) 7.4 (m, 8 H) 10.8 (s, 1 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.86, 29.13, 29.29, 48.46, 48.52, 51.31, 55.62, 60.63, 67.33, 102.82, 121.18, 128.12, 128.97, 129.08, 129.28, 131.42, 137.53, 138.29, 150.65, 151.21, 151.30, 153.85, 155.54, 167.57. MS (FAB) m/z 638 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кипячение исходных бромзамещенных ДГПМ (**I**, схема 2) и калиевой соли 8-бром-3-метилксантина (**II**) в среде диметилформамида приводит к образованию реакционноспособных ксантинопиримидинов (**III**).

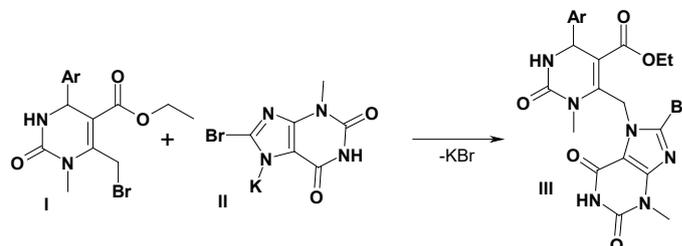
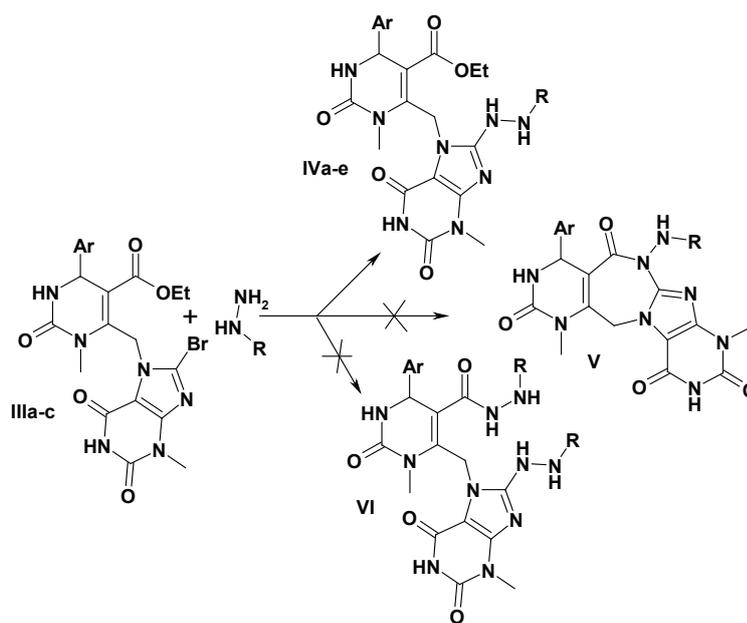


Схема 2. Синтез ксантинопиримидинов

Scheme 2. Synthesis of xanthinepyrimidines

Ввиду наличия двух реакционных центров – сложноэфирной группировки в дигидропиримидиновом и атома брома в ксантиновом фрагментах молекулы, последние способны вступать в реакции с N-нуклеофилами с образованием различных продуктов.

Нами изучено взаимодействие впервые полученных ксантинопиримидинов (**IIIa-c**, схема 3) с замещенными гидразина, на примере бензилгидразина и β-оксиэтилгидразина.



IIIa: Ar = Ph; **IIIb:** Ar = 4-CH₃O-C₆H₄; **IIIc:** Ar = 4-Br-C₆H₄;
IVa: Ar = Ph, R = CH₂CH₂OH; **IVb:** Ar = Ph, R = CH₂-C₆H₅;
IVc: Ar = 4-CH₃O-C₆H₄, R = CH₂CH₂OH;
IVd: Ar = 4-CH₃O-C₆H₄, R = CH₂-C₆H₅;
IVe: Ar = 4-Br-C₆H₄, R = CH₂-C₆H₅

Схема 3. Взаимодействие ксантинопиримидинов с замещенными гидразина

Scheme 3. Reaction xanthinepyrimidines with substituted hydrazines

Так, после проведения реакции в среде различных растворителей (метилловый, бутиловый спирты, диметилформамид), избытке бензил(β-оксиэтил)гидразина, а также автоклавировании исходных в среде низших спиртов на протяжении до 24 часов при температуре от 120 °С до 220 °С, из всех возможных продуктов реакции, нами, с выходами до 80 %, были выделены только продукты замещения атома брома в ксантиновом фрагменте молекулы на остаток гидразина (**IVa-e**). Во всех остальных случаях выделялись или их смеси, в различных соотношениях с исходными ксантинопиримидинами, или низкоплавкие продукты – результаты деструкции и осмоления исходных веществ в жестких условиях проведения процесса.

Следует отметить, что многочисленные попытки осуществить последующую стадию внутримолекулярной гетероциклизации продуктов **IV** с образованием полиазагетеросистемы (**V**, схема 4), содержащей 1,3-дiazепиновый цикл, связывающий пиримидиновый и ксантиновый фрагменты молекулы не привели к положительным результатам. Образование соединений (**V**) не происходит как при кипячении исходных в уксусной кислоте или использовании амида натрия или *трет*-бутилата натрия, так и в жестких условиях проведения процесса (длительном кипячении в диметилформамиде, автоклавировании при температуре до 220 °С). Единственные продукты реакции, отличные от исходных (**IV**), по данным ВЭЖХ/МС, ¹H и ¹³C NMR спектроскопии идентифицированы нами как смесь амида **VII** и кислоты **VIII**. Данная смесь продуктов **VII** и **VIII** образуются в результате трансформации сложноэфирной группы пиримидинового фрагмента молекулы в условиях проведения реакции при использовании амида натрия и в чистом виде нами не выделялись.

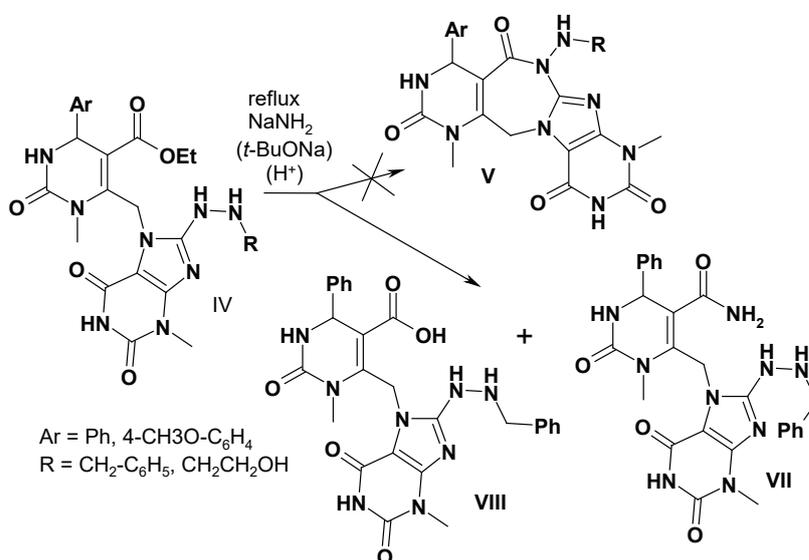


Схема 4. Реакции сложноэфирной группировки гидразиномещенных ксантинопиримидинов

Scheme 4. Reactions of the ester group and hydrazine substituted xanthinopyrimidines

ВЫВОДЫ

Синтезированы реакционноспособные ксантинопириимидины как бициклические синтоны для получения новых, биологически активных соединений. Изучена их реакционная способность по отношению к замещенным гидразина. Получены продукты замещения атома брома ксантинового фрагмента молекулы на остаток гидразина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kato M., Mc Allister Ch.J., Hokabe Sh., Shimizu N., Lyubchenko Yu. Structural heterogeneity of pyrimidine/purine-biased DNA sequence analyzed by atomic force microscopy // *Eur. J. Biochem.* – 2002. – Vol. 269. – P. 3632-3636. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.03063.x>
2. Ijzerman A.P., Von Frijtag J.K., Kunzel D., Vittori S., Cristalli G. Purine-Substituted Adenosine Derivatives with Small N⁶-Substituents as Adenosine Receptor Agonists // *Nucleosides Nucleotides.* – 1994. – Vol. 10. – P. 2267-2281. <https://doi.org/10.1080/15257779408013220>
3. Li M., Sato Y., Nishizawa S., Seino T., Nakamura K., Teramae N. 2-Aminopurine-Modified Abasic-Site-Containing Duplex DNA for Highly Selective Detection of Theophylline // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131. – P. 2448-2449. <https://doi.org/10.1021/ja8095625>
4. Aron Z.D., Overman L.E. The tethered Biginelli condensation in natural product synthesis // *Chem. Commun.* – 2004. – Vol. 3. – P. 253-265. <https://doi.org/10.1039/B309910E>
5. Franklin A.S., Ly S.K., Mackin G.H., Overman L.E., Shaka A. Application of the Tethered Biginelli Reaction for Enantioselective Synthesis of Batzelladine Alkaloids. Absolute Configuration of the Tricyclic Guanidine Portion of Batzelladine B // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – P. 1512-1519. <https://doi.org/10.1021/jo981971o>
6. Lebedyeva I.O., Povstyanoy V.M., Ryabitskii A.B., Panasyuk O., Ivahnenko E., Lozova V.P., Markevich I., Allakhverdova S., Povstyanoy M.V. Theophyllinylpyrimidine Scaffolds Undergo Intramolecular Cyclization Reactions to Form 1,3-Diazepines and Imidazopyrimines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – P. 4594-4606. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300360>
7. Lyubashov P.P., Povstyanoy V.M., Krysko A.A., Plotkin A., Lovett I., Povstyanoy M.V., Lebedyeva I.O. Functionalized Diphenyl-Imidazo-Pyrimidines // *J. Heterocyclic Chem.* – 2018. – Vol. 55, N 1. – P. 276 – 281. <https://doi.org/10.1002/jhet.3044>
8. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование // *Укр. хим. журн.* – 1985. – Т. 51, N 6. – P. 660-663.
9. Chiba T., Sato H., Kato T. Synthesis of furo[3,4-d]pyrimidine derivatives using ethyl 4-bromoacetoacetate // *Heterocycles.* – 1984. – Vol. 22, N 3. – P. 493-496. <https://doi.org/10.3987/R-1984-03-0493>

Стаття надійшла до редакції 17.09.2019

Т. А. Юрова¹, А. А. Крыско², В. М. Повстяной¹

¹Херсонський національний технічний університет, Бериславське шосе 23, Херсон, 73000; e-mail: vprovst@gmail.com

²Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080; e-mail: reptides@physchem.od.ua

ВЗАЄМОДІЯ ФУНКЦІАЛІЗОВАНИХ КСАНТИНОПІРИМІДИНІВ ІЗ БЕНЗІЛ(β-ОКСІЕТИЛ) ГІДРАЗІНАМИ

Похідні ксантину і піримідину володіють різними видами біологічної активності та широко представлені на фармацевтичному ринку у вигляді лікарських засобів. Вони також є цінними білдінг-блоками для синтетичного дизайну нових біологічно активних сполук.

Раніше нами синтезовані інтермедіати, які фрагментально складаються з функціоналізованих похідних дигідропіримідину, пов'язаних метиленовим містком із галогензаміщеними похідними теофіліну та імідазолу. Відзначено їх здатність вступати в реакції з N-нуклеофілами, що призводять до утворення як різних продуктів заміщення однієї із функціональних груп, так і до внутрішньомолекулярної гетероциклізації з утворенням нової полізагетеросистеми.

В даній роботі ми зупинилися на 3-метил-8-бромксантині як на одному з вихідних для отримання нових біциклічних синтонів на основі дигідропіримідинів. Так, шляхом кип'ятіння в середовищі диметилформаміду вихідних бромметилпохідних дигідропіримідинів із калієвою сіллю 8-бром-3-метилксантину, з виходами до 80%, отримані нові інтермедіати – реакційно здатні ксантинопіримідини, що містять бром при C8 ксантинового і карбоксильну групу при C5 піримідинового фрагментів молекули. Досліджена їх функціоналізація, щодо такої групи N-нуклеофілів, як заміщені гідразину. Не дивлячись на спектр теоретично можливих продуктів зазначеної взаємодії, проведення реакції в середовищі різних розчинників (метиловий, бутиловий спирти, диметилформамід), надлишку рідкого реагенту, а також автоклавування вихідних в середовищі нижчих спиртів на протязі до 24 годин при температурі від 120°C до 220°C, призводить тільки до заміщення атома бром у ксантиновому фрагменті молекули на залишок гідразину.

Слід зазначити, що здійснити наступну стадію внутрішньомолекулярної гетероциклізації з утворенням полізагетеросистеми, що містить 1,3-діазепіновий цикл, який зв'язує піримідиновий і ксантиновий фрагменти молекули, нам не вдалося.

Ключові слова: дигідропіримідини, ксантини, реакційноздатні ксантинопіримідини, гідразиноліз.

T. A. Yuyrova¹, A. A. Krysko², V. M. Povstyanoy¹

¹Kherson National Technical University, Berislavs'ke Highway 24, Kherson 73008, Ukraine; e-mail: vpovst@gmail.com

²A.V. Bogatsky Physico-chemical Institute of National Academy of Science of Ukraine, 86 Lustdorfskaya doroga, 65080, Odessa; e-mail: peptides@physchem.od.ua

REACTION OF FUNCTIONALIZED XANTHINEPYRIMIDINES WITH BENZYL(β -OXYETHYL) HYDRAZINES

Xanthine and pyrimidine derivatives that show various types of biological activity, present valuable building blocks for design of novel biologically active compounds. These compounds are also important building blocks for designing novel bioactive compounds. We have previously synthesized intermediates, which contained fragments of functionalized derivatives of dihydropyrimidine. These compounds were connected with halogensubstituted derivatives of theophylline and imidazole via a methylene bridge. The ability of these compounds to participate in reactions with N-nucleophiles, which leads to the formation of various products with one substituted functional groups, along with intramolecular heterocyclization with the formation of polyazaheterosystems.

In this work, novel dihydropyrimidine-based bicyclic synthons have been studied. The initial bromomethylsubstituted pyrimidines were reacted with the potassium salt of 8-bromo-3-methylxanthine in DMF. This reaction led to the formation of new intermediates – reactive xanthinopyrimidines and allowed their functionalization in regards to substituted N-hydrazines as N-nucleophiles. Reaction product yields for xanthinopyrimidine intermediates reached up to 80%. These compounds contain bromine at C8 of xanthine and carbethoxy group at C5 of pyrimidine fragment.

In spite of a wide spectrum for theoretically possible products for the above-described reaction, the reaction was straightforward and led to the substitution of the bromine atom in

the xanthine for hydrazide residue. These reactions were studied using different solvents such as methanol, butanol, dimethylformamide and excess of the liquid reagent. Triethylamine was used as catalysts and running reaction in lower alcohols using autoclave for 24 hours at temperatures between 120 – 220°C, which leads to substitution of bromine in xanthine moiety for hydrazine.

It should be noted, that we were unable to achieve intramolecular cyclization with the formation of the 7-membered cycle, largely due to the sterical hindrance of the second nitrogen atom of hydrazine.

Keywords: dihydropyrimidine, xanthine, reactive xanthinopyrimidines, hydrazinolysis.

REFERENCES

1. Kato M., Mc Allister Ch.J., Hokabe Sh., Shimizu N., Lyubchenko Yu. *Structural heterogeneity of pyrimidine/purine-biased DNA sequence analyzed by atomic force microscopy*. Eur. J. Biochem, 2002, vol. 269, pp. 3632-3636. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.03063.x>
2. Ijzerman A.P., Von Frijtag J.K., Kunzel D., Vittori S., Cristalli G. *Purine-Substituted Adenosine Derivatives with Small N⁶-Substituents as Adenosine Receptor Agonists*. Nucleosides Nucleotides, 1994, vol.10, pp. 2267-2281. <https://doi.org/10.1080/15257779408013220>
3. Li M., Sato Y., Nishizawa S., Seino T., Nakamura K., Teramae N. *2-Aminopurine-Modified Abasic-Site-Containing Duplex DNA for Highly Selective Detection of Theophylline*. J. Am. Chem. Soc, 2009, vol. 131, pp. 2448-2449. <https://doi.org/10.1021/ja8095625>
4. Aron Z. D., Overman L. E. *The tethered Biginelli condensation in natural product synthesis*. Chem. Commun, 2004, vol. 3, pp. 253-265. <https://doi.org/10.1039/B309910E>
5. Franklin A.S., Ly S.K., Mackin G.H., Overman L.E., Shaka A. *Application of the Tethered Biginelli Reaction for Enantioselective Synthesis of Batzelladine Alkaloids. Absolute Configuration of the Tricyclic Guanidine Portion of Batzelladine B*. J. Org. Chem, 1999, vol. 64, pp. 1512-1519. <https://doi.org/10.1021/jo981971o>
6. Lebedyeva I.O., Povstyanoy V.M., Ryabitskii A.B., Panasyuk O., Ivahnenko E., Lozova V.P., Markevich I., Allakhverdova S., Povstyanoy M.V. *Theophyllinylpyrimidine Scaffolds Undergo Intramolecular Cyclization Reactions to Form 1,3-Diazepines and Imidazopyrimines*. Eur. J. Org. Chem., 2013, pp. 4594-4606. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300360>
7. Lyubashov P.P., Povstyanoy V.M., Krysko A.A., Plotkin A., Lovett I., Povstyanoy M.V., Lebedyeva I.O. *Functionalized Diphenyl-Imidazo-Pyrimidines*. J. Heterocyclic Chem., 2018, vol. 55, no 1, pp. 276-281. <https://doi.org/10.1002/jhet.3044>
8. Priymenko B.A., Romanenko N.I., Garmash S.N. *Synthesis of 3-methyl-8-bromoxanthine and its alkylation*. Ukr. Chem. J., 1985, vol. 51, no 6, pp. 660-663. (in Russian)
9. Chiba T, Sato H., Kato T. *Synthesis of furo[3,4-d]pyrimidine derivatives using ethyl 4-bromoacetoacetate*. Heterocycles., 1984, vol. 22, no 3, pp. 493- 496. <https://doi.org/10.3987/R-1984-03-0493>