

ИССЛЕДОВАНИЕ N-АЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕОФИЛЛИНА МЕТОДОМ ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

К.Ю. Ошеко, Д.Г. Ким, А.Ф. Алзамили, Т.Д. Еременко

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

В настоящей работе методом масс-спектрометрии на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 UltraShimadzu проведен анализ спектров и изучено поведение при электронной ионизации 7-аллил-, 7-пропаргил-, 7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-, 7-металлил-, 7-(2-бромэтил)-, 7-(2-гидроксиэтил)-, 7-[2-(2-хлорэтокс)этил]-, 7-[2-(2-гидроксиэтокс)этил]-, 7-(2,3-дибромпропил)-теофиллинов и 7,7'-этан-1,2-диилбис(теофиллина), выявлены закономерности фрагментации молекул. 7-(2,3-Дибромпропил)теофиллин получен присоединением брома по двойной связи 7-аллилтеофиллина в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 24 часов. 7-[2-(2-Хлорэтокс)этил]- и 7-[2-(2-гидроксиэтокс)этил]теофиллины синтезированы взаимодействием теофиллина с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром, а 7-металлилтеофиллин – алкилированием теофиллина хлористым металлом при нагревании в ДМФА в присутствии безводного карбоната калия с обратным холодильником в течение 6–8 часов. Структура 7-металлилтеофиллина подтверждена методом протонного магнитного резонанса. В масс-спектрах изученных соединений присутствуют пики, характерные для фрагментации теофиллина. Практически во всех масс-спектрах анализируемых производных теофиллина имеются пики с m/z 180, принадлежащие катион-радикалу теофиллина, что свидетельствует о разрыве связи N–CH₂. В случае 7-пропаргил- и 7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)теофиллинов этот пик отсутствует, в случае 7-аллил- и 7-металлилтеофиллинов обладают низкой интенсивностью, что обусловлено более высокой устойчивостью N-алкильной связи. В условиях хроматографирования в хроматомасс-спектрометре 7-металлил- и 7-пропаргилтеофиллины подвергаются термической перегруппировке. В масс-спектрах галогенсодержащих соединений проявляется характерное распределение изотопных пиков молекулярного иона: дублет с соотношением интенсивностей приблизительно 1:1 для соединений с одним атомом брома, триплет пиков в случае наличия двух атомов брома, а также дублет в соотношении 3:1 для хлорсодержащих производных. Во всех масс-спектрах галогенсодержащих соединений эти мультиплеты, как правило, обладают низкой интенсивностью. В случае 7-(2-бромэтил)- и 7-(2,3-дибромпропил)-теофиллинов максимальной интенсивностью обладает пик, обусловленный отрывом бром-радикала. Характерной особенностью всех изученных масс-спектров является элиминирование молекул метилизоцианата, монооксида углерода и цианистого водорода.

Ключевые слова: теофиллин, масс-спектрометрия, фрагментация, 7-(2,3-дибромпропил)-теофиллин, 7-[2-(2-хлорэтокс)этил]теофиллин, 7-[2-(2-гидроксиэтокс)этил]теофиллин, 7-металлилтеофиллин.

Введение

Биологическая активность производных ксантина изучается достаточно широко [1–6]. В частности была обнаружена антимикробная и противовоспалительная активность производных ксантинов [6].

Теофиллин – алкалоид, который содержится в листьях чайного куста, препараты его на основе оказывают на организм диуретическое действие, расслабляют гладкую мускулатуру, оказывают стимулирующее действие на центральную нервную систему [7]. Алкилированием теофиллина получены различные N⁷-замещенные производные, в том числе 7-аллил- (**2a**) [8–12], 7-пропаргил- (**2c**) [10, 13–17], 7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)- (**2d**) [18], 7-(2-бромэтил)- (**2e**) [19–21], 7-(2-гидроксиэтил)теофиллина (**2f**) [22] и 7,7'-этан-1,2-диилбис(теофиллина) (**3**) [23],

но в литературе отсутствуют данные об их исследовании методом масс-спектрометрии и не рассматривается их фрагментация.

Обсуждение результатов

Нами впервые изучено поведение при электронной ионизации (ЭИ) полученных соединений **2a**, **2d**, **2c**, **2e**, **2f**, **3**, 7-металлил- (**2b**), 7-[2-(2-хлорэтокс)этил]- (**2g**), 7-[2-(2-гидроксиэтокс)этил]- (**2h**) и 7-(2,3-дибромпропил)-теофиллина (**4**) (схемы 1–3).

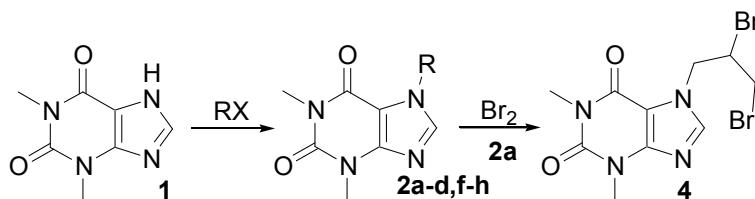


Схема 1. Синтез производных теофиллина
2a R = CH₂CH=CH₂, 2b R = CH₂C(CH₃)=CH₂, 2c R = CH₂C≡CH,
2d R = CH₂COC₆H₄-Br-4, 2f R = CH₂CH₂OH; 2g CH₂CH₂OCH₂CH₂Cl; 2h CH₂CH₂OCH₂CH₂OH
2a,c-e X = Br, 2b,f,g,h X = Cl

Соединения **2b**, **2g**, **2h** и **4** были синтезированы впервые (схема 1). Дибромаллилтеофиллин **4** получен взаимодействием аллилтеофиллина **2a** с бромом. Металлилтеофиллин **2b** синтезирован алкилированием теофиллина металлилхлоридом при нагревании в ДМФА в присутствии безводного карбоната калия.

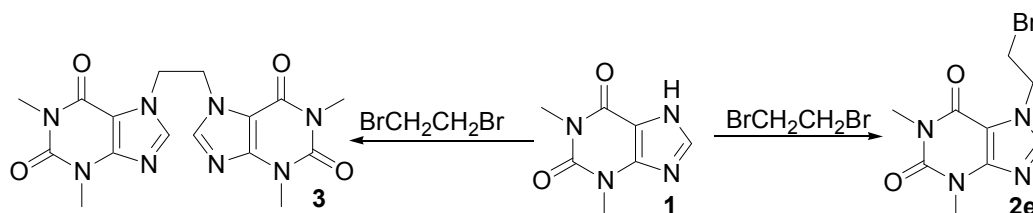


Схема 2. Взаимодействие теофиллина с 1,2-дибромэтаном

Производные **2g** и **2h** получены при взаимодействии теофиллина с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром в ДМФА. Очевидно, что эфир **2h** является продуктом гидролиза соединения **2g** (схема 3).

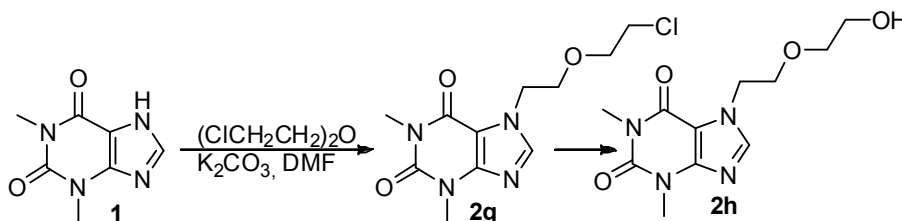


Схема 3. Взаимодействие теофиллина с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром

В масс-спектрах всех изученных соединений присутствуют пики, характерные для фрагментации теофиллина, которая была опубликована ранее в литературе [24]. Интенсивность пиков молекулярного иона [M]⁺ соединений **2a-h**, **3**, **4** варьируется от 15 % до 100 % (табл. 1). В соединениях **2a-c** пик молекулярного иона является максимальным.

Во всех масс-спектрах анализируемых соединений, кроме производных **2c** и **2d**, присутствует пик с m/z 180 (теофиллин), что свидетельствует об отщеплении алкильной группы в результате разрыва связей N–CH₂.

Таблица 1

Результаты масс-спектрометрического исследования соединений 2a-г, 3, 4

Соединение	Масс-спектр													
	<i>m/z</i>	<i>I</i> , %	<i>m/z</i>	<i>I</i> , %	<i>m/z</i>	<i>I</i> , %	<i>m/z</i>	<i>I</i> , %	<i>m/z</i>	<i>I</i> , %				
2a C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂	220	[M]	203	[M-OH] ⁺	193	[M-C ₂ H ₂ -H] ⁺	180	[M-C ₃ H ₄] ⁺⁺	162	[C ₈ H ₈ N ₃ O] ⁺	152	[C ₆ H ₈ N ₄ O] ⁺⁺	134	[C ₇ H ₈ N ₃] ⁺
	100		10		17		6		9		8		19	
	122	[C ₃ H ₄ N ₃ O] ⁺	108	[C ₅ H ₆ N ₃] ⁺	94	[C ₄ H ₄ N ₃] ⁺	81	[C ₃ H ₇ N] ⁺⁺	67	[C ₃ H ₃ N ₂] ⁺	53	[C ₂ HN ₂] ⁺	41	[C ₂ H ₃ N] ⁺⁺
	8		15		23		8		36		7		25	
	235	[M+1] ⁺	234	[M]	219	[M-CH ₃] ⁺	217	[M-OH] ⁺	206	[M-CO] ⁺⁺	193	[M-C ₃ H ₅] ⁺	180	[M-C ₄ H ₆] ⁺⁺
2b C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₂	15	(13)	100	(100)	8	(8)	25	(23)	13	(14)	24	(24)	5	(4)
	176	[C ₉ H ₁₀ N ₃ O] ⁺	162	[C ₇ H ₇ N ₄ O] ⁺	148	[C ₈ H ₁₀ N ₃] ⁺	134	[C ₇ H ₈ N ₃] ⁺	122	[C ₅ H ₄ N ₂ O] ⁺	121	[C ₇ H ₉ N ₂] ⁺	107	[C ₅ H ₅ N ₃] ⁺⁺
	7	(7)	10	(8)	16	(15)	10	(9)	20	(15)	10	(10)	8	(10)
	94	[C ₆ H ₈ N] ⁺	81	[C ₃ H ₃ N ₂] ⁺	67	[C ₅ H ₇] ⁺	55	[C ₂ H ₃ N ₂] ⁺	53	[C ₂ HN ₂] ⁺	42	[C ₂ H ₄ N] ⁺	39	[C ₃ H ₃] ⁻
	32	(12)	33	(44)	35	(20)	85	(53)	33	(43)	25	(33)	39	(38)
2c C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂	218	[M]	191	[M-HCN] ⁺⁺	163	[C ₈ H ₆ N ₃ O] ⁺⁺	134	[C ₇ H ₆ N ₂ O] ⁺⁺	133	[C ₇ H ₇ N ₃] ⁺⁺	122	[C ₅ H ₄ N ₃ O] ⁺	106	[C ₆ H ₆ N ₂] ⁺⁺
	95	(100)	15	(7)	15	(13)	48	(47)	10	(9)	5	(5)	37	(37)
	94	[C ₄ H ₄ N ₃] ⁺	79	[C ₅ H ₅ N] ⁺⁺	67	[C ₃ H ₃ N ₂] ⁺⁺	64	[C ₄ H ₂ N] ⁺	53	[C ₂ HN ₂] ⁺	41	[C ₂ H ₃ N] ⁺⁺	39	[C ₃ H ₃] ⁺
	51	(19)	12	(12)	100	(75)	18	(19)	20	(16)	14	(9)	85	(62)
	376	[M]	193	[C ₈ H ₉ N ₄ O ₂] ⁺	183	[C ₇ H ₄ OBr] ⁺	155	[C ₆ H ₄ Br] ⁺	109	[C ₅ H ₇ N ₃] ⁺	104	[C ₇ H ₃ O] ⁺	81	[C ₃ HN ₂ O] ⁺
2d C ₁₅ H ₁₃ N ₄ O ₃ Br	15		9		100		20		8		8		13	
	76	[C ₄ H ₄] ⁺⁺	68	[C ₃ H ₄ N ₂] ⁺⁺	53	[C ₂ HN ₂] ⁺	-		-		-		-	
	13		6		6		-		-		-		-	
	288	[M]	207	[M-Br] ⁺	180	[C ₇ H ₈ N ₄ O ₂] ⁺⁺	152	[C ₆ H ₈ N ₄ O] ⁺⁺	123	[C ₅ H ₅ N ₃ O] ⁺⁺	109	[C ₂ H ₄ Br] ⁺	95	[C ₄ H ₅ N ₃] ⁺⁺
	46		100		58		12		30		21		90	
2e C ₉ H ₁₁ N ₄ O ₂ Br	81	Br ⁺	67	[C ₃ H ₃ N ₂] ⁺	53	[C ₂ HN ₂] ⁺	42	[C ₂ H ₄ N] ⁺	-		-		-	
	10		44		12		16		-		-		-	

Окончание табл. 1

Соединение	Масс-спектр									
	m/z	224	206	193	180	151	136	123		
2f C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₃	I, %	45	8	22	100	7	6	22		
	m/z	109	95	81	67	53	45	42		
	I, %	32	60	23	22	10	9	13		
	m/z	288	286	251	223	207	193	180		
2g C ₁₁ H ₁₅ ClN ₄ O ₃	I, %	3	10	6	12	33	10	100		
	m/z	166	151	123	109	95	81	67		
	I, %	10	5	25	15	37	11	13		
	m/z	54	45	42	—	—	—	—		
2h C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₄	I, %	17	20	19	—	—	—	—		
	m/z	268	250	223	207	193	180	166		
	I, %	11	6	7	10	14	100	7		
	m/z	151	123	109	95	81	67	45		
3 C ₁₆ H ₁₆ N ₈ O ₄	I, %	5	21	11	36	10	12	50		
	m/z	386	206	180	122	109	95	81		
	I, %	26	100	24	22	7	16	12		
	m/z	67	54	42	—	—	—	—		
4 C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂ Br ₂	I, %	13	7	8	—	—	—	—		
	m/z	378	299	220	193	180	162	152		
	I, %	20	100	29	21	13	19	13		
	m/z	134	119	108	94	81	67	53		
I, %	19	21	10	31	16	48	11			

* В скобках приведены интенсивности пиков масс-спектров продуктов термической перегруппировки.

Органическая химия

Максимальной интенсивностью пик с m/z 180 обладает в случае соединений **2f**, **2h** и **2g**. При фрагментации гидроксиалкилтеофиллина **2f**, это, по-видимому, обусловлено характерным для первичных спиртов легким элиминированием воды и ацетилена (схема 4). В случае производных **2h** и **2g** образование пика с m/z 180 объясняется элиминированием молекул $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, соответственно.

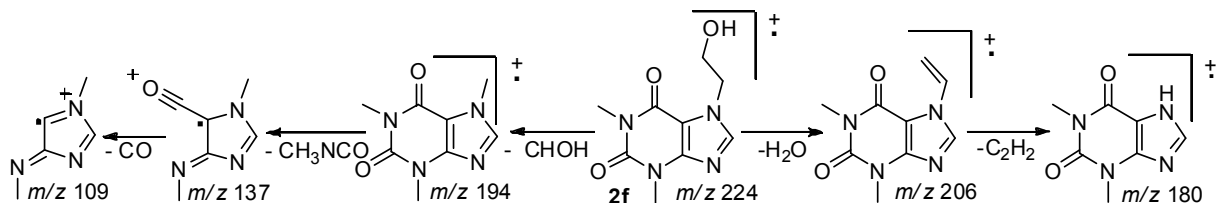


Схема 4. Фрагментация 7-(2-гидроксиэтил)теофиллина (**2f**)

Наименьшей интенсивностью пик с m/z 180 обладает при фрагментации аллилтеофиллина **2a**, что, вероятно, является признаком более высокой устойчивости связи $\text{N}-\text{CH}_2$. Об этом также свидетельствует наличие пиков с m/z 162 и 134, обусловленных элиминированием метилизоцианата и монооксида углерода (схема 5).

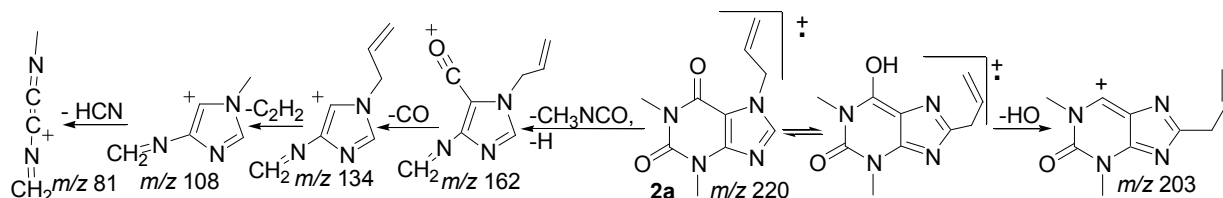


Схема 5. Фрагментация 7-аллилтеофиллина (**2a**)

Подобная фрагментация наблюдается в случае дибромаллилтеофиллина **4** (схема 6). Молекулярный ион проявляется в виде характерного для соединений с двумя атомами брома триплетного пика. Фрагментация идет по двум путям, в первом случае происходит отщепление молекулы брома с образованием исходного аллилтеофиллина, который в дальнейшем фрагментируется так же, как и соединение **2a**.

Максимальной интенсивностью обладает пик с m/z 299, принадлежащий второму пути фрагментации и свидетельствующий о легком отрыве радикала Br . Маленькой интенсивностью (4 %) обладает пик с m/z 242, обусловленный дальнейшей фрагментацией образовавшегося катиона.

В случае соединения **4**, как и во всех дальнейших случаях галогенсодержащих соединений, расчет ведется по изотопу с меньшей молекулярной массой.

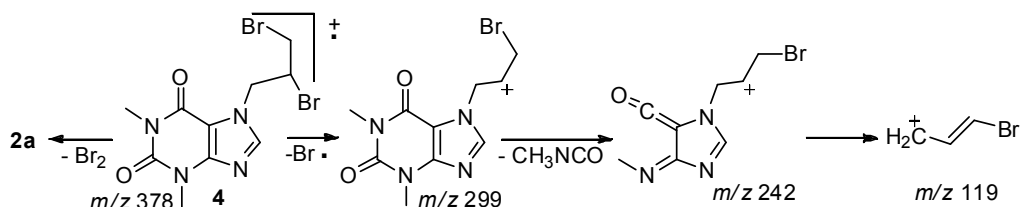


Схема 6. Фрагментация 7-(2,3-дибромпропил)-теофиллина (**4**)

На хроматограмме продукта взаимодействия теофиллина с пропаргилбромидом было обнаружено два вещества с m/z 218, хотя на спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов только одного соединения. Таким образом, в условиях съемки масс-спектра (250 °С) происходит пропаргил-алленовая изомеризация соединения **2c**. Ранее аналогичная термическая перегруппировка была обнаружена для 2-пропаргилсульфанил-6-трифторметил-2-тиоурацила [25].

В масс-спектре пропаргилтеофиллина **2c** отсутствует пик с m/z 180, что, как и в случае аллила **2a**, обусловлено высокой устойчивостью связи N-CH₂. В масс-спектрах присутствуют пики с m/z 191 и 163, обусловленные отрывом HCN и CO. Одним из интенсивных является пик с m/z 134, обусловленный отрывом метилизоцианата и CO. Пик с m/z 39 свидетельствует об образовании пропаргил-катиона (схема 7).

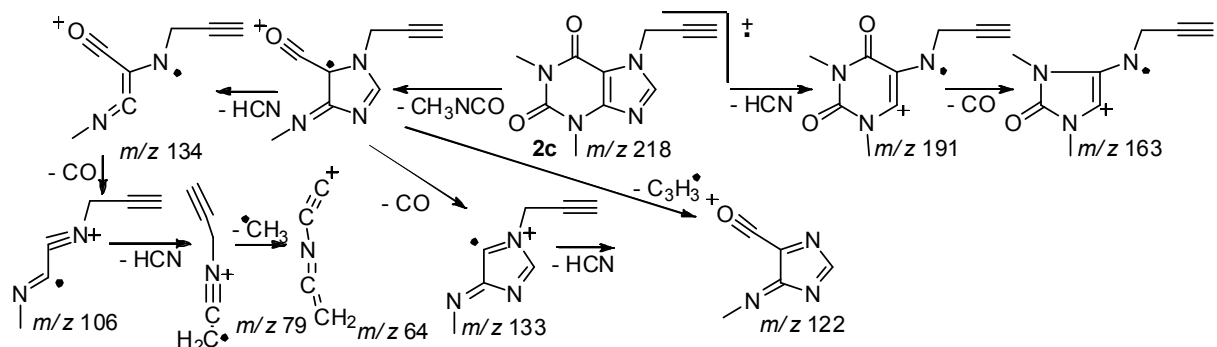


Схема 7. Фрагментация 7-пропаргилтеофиллина (**2c**)

Аналогично на хроматограмме продукта взаимодействия теофиллина с металлхлоридом было обнаружено два вещества с m/z 234, хотя на спектре ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов только одного соединения. На наш взгляд, это обусловлено изомеризацией соединения **2b** в условиях съемки масс-спектра (250 °C).

Маленький пик (8 %) с m/z 219 является доказательством отрыва метил-радикала, а интенсивный пик (85–54 %) с m/z 55 – образования металлхлорид-катиона. Как и в случае аллилтеофиллина **2a**, в масс-спектре присутствует пик с m/z 193, обусловленный разрывом C-C связи в *N*-алкильном фрагменте. Наличие пика с m/z 162 свидетельствует о перегруппировке металлхлоридного заместителя с атома азота на атом кислорода карбонильной группы. Катион-радикал с m/z 107 образуется в результате элиминирования молекул HCN и CO от катион-радикала с m/z 162, а пик с m/z 81 – в результате дальнейшего раскрытия цикла и отрыва молекулы ацетилена (схема 8).

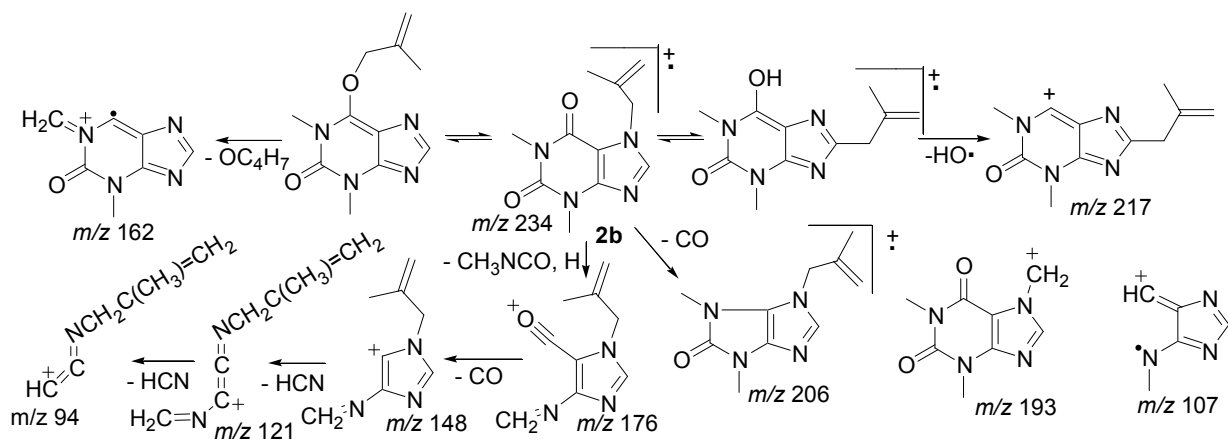


Схема 8. Фрагментация 7-металлилтеофиллина (**2b**)

Для бромалкилтеофиллина **2e** наблюдается характерное для монобромсодержащих соединений распределение изотопных пиков молекулярного иона – дублет с соотношением интенсивностей приблизительно 1:1. Максимальным является пик, соответствующий катиону, образуемому при отрыве радикала Br[•] (схема 9).

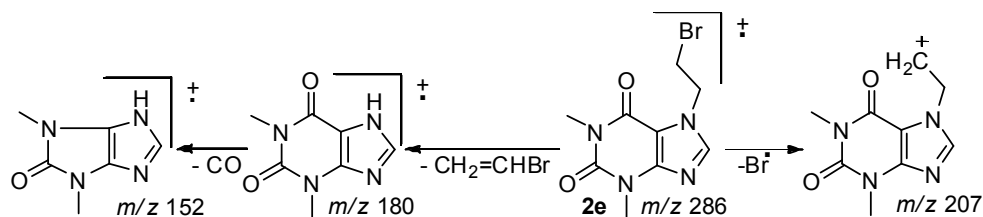


Схема 9. Фрагментация 7-(2-бромэтил)теофиллина (2e)

Фрагментация бистеофиллина **3** схожа с фрагментацией теофиллина, имеется пик с m/z 206, обусловленный образованием катион-радикала N-винилтеофиллина (схема 10).

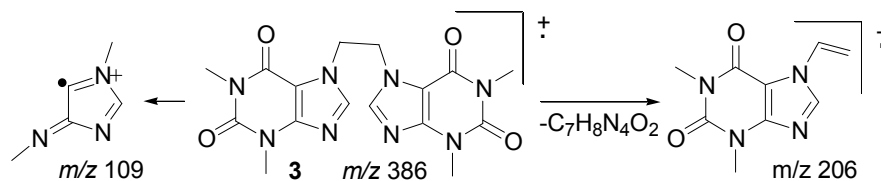


Схема 10. Фрагментация 7,7'-этан-1,2-диилбис(теофиллина) (3)

В случае бромфенацилтеофиллина **2d** максимальной интенсивностью в масс-спектре обладает пик с m/z 183, который, как и пик молекулярного иона, имеет изотопный пик $M+2$, что свидетельствует о наличии атома Br в осколочном фрагменте. На наш взгляд, происходит разрыв связи $\text{CH}_2\text{-CO}$ с образованием ацильного катиона, который в дальнейшем разрушается по двум путям: с отрывом молекул HBr или монооксида углерода (пики с m/z 104 и 155, соответственно) (схема 11).

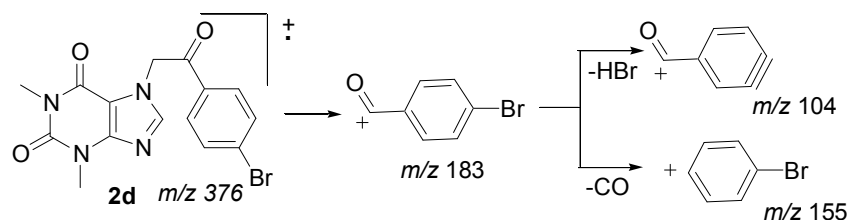


Схема 11. Фрагментация 7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)теофиллина (2d)

В масс-спектре эфира **2g** наблюдается характерное для молекул с одним атомом хлора распределение изотопных пиков молекулярного иона в соотношении 3:1, присутствует пик с m/z 251, обусловленный отрывом хлороводорода. Дальнейшее элиминирование CO приводит к образованию пика с m/z 223, который фрагментируется с отрывом метилизоцианата, CO и образованием катион-радикала с m/z 166, что свидетельствует об устойчивости 2-(винилокси)этильного фрагмента. Об этом также свидетельствует образование катиона с m/z 193 (схема 12).

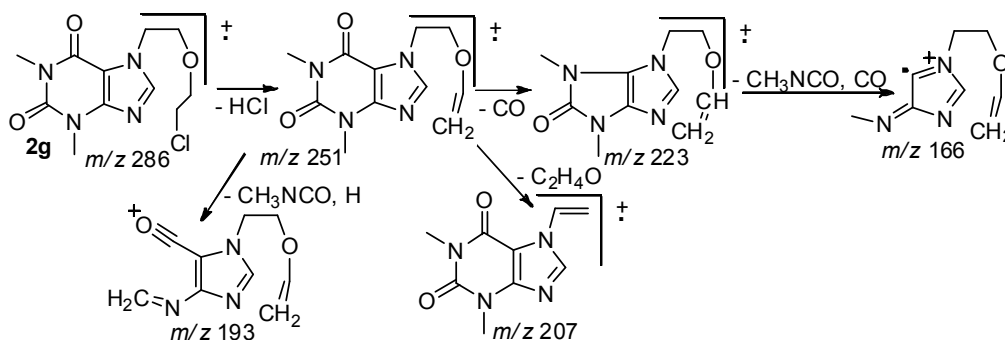


Схема 12. Фрагментация 7-[2-(2-хлорэтокс)этил]теофиллина (2g)

Фрагментация эфира **2h** происходит аналогично фрагментации эфира **2g**, в спектре присутствует пик с m/z 251, свидетельствующий об элиминировании воды от молекулярного иона. Присутствуют пики с m/z 223 и 207, обусловленные отрывом винильного и *O*-винильного радикалов, соответственно (схема 13).

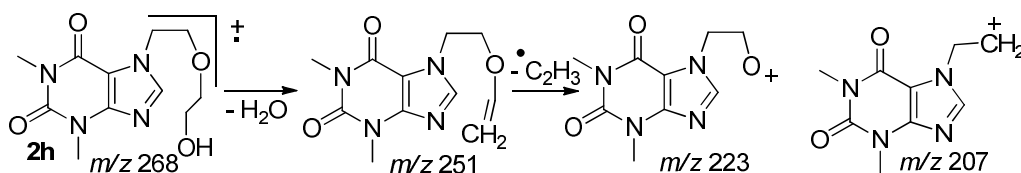


Схема 13. Фрагментация 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]теофиллина (**2h**)

Экспериментальная часть

Масс-спектры электронного удара сняты на газовом хромото-масс-спектрометре GCMS-QP2010 UltraShimadzu (ЭУ, 70 эВ).

Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в DMSO-d_6 получены на спектрометре Bruker (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

7-Аллилтеофиллин (2a). Получен по методу [15].

7-Металлилтеофиллин (2b). В 10 мл ДМФА растворить 0,36 г (0,002 моль) теофиллина и 0,41 г (0,003 моль) безводного карбоната калия при нагревании. Затем добавить 0,20 мл (0,002 моль) аллибромида и нагревать в течение 6 ч на водяной бане с обратным холодильником, охладить раствор, отфильтровать и испарить растворитель. Выход: 70 %. $T_{\text{пл}} = 72\text{--}74$ °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , м.д., $J/\text{Гц}$): 1,69 (3H, с, CH_3), 3,21 (3H, с, CH_3), 3,43 (3H, с, CH_3), 4,54 (1H, с, =CHN), 4,87 (1H, с, =CHN), 4,84 (2H, с NCH_2), 8,08 (1H, с, H-8).

7-Пропаргилтеофиллин (2c). Получен по методу [13].

7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)теофиллин (2d). В 10 мл ДМФА растворить 0,36 г (0,002 моль) теофиллина и 0,41 г (0,003 моль) безводного карбоната калия при нагревании. Затем добавить 0,55 г (0,002 моль) *n*-Br-фенацилбромида и кипятить в течение 6 ч с обратным холодильником, охладить раствор, отфильтровать и испарить растворитель. Выход: 35 %. $T_{\text{пл}} = 200\text{--}202$ °С (лит 201–203 °С)

7-(2-Бромэтил)теофиллин (2e). Получен по методу [19].

7-(2-Гидроксиэтил)-теофиллин (2f). Получен по методу [22].

Взаимодействие теофиллина с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром. В 10 мл ДМФА растворить 0,36 г (0,002 моль) теофиллина и 0,41 г (0,003 моль) безводного карбоната калия при нагревании. Затем добавить 0,23 мл (0,002 моль) 2,2'-дихлордиэтилового эфира и нагревать в течение 8 ч на водяной бане с обратным холодильником, охладить раствор, отфильтровать и испарить растворитель. Остаток обработать ацетонитрилом и отфильтровать. После испарения ацетонитрила остается смесь 7-[2-(2-хлорэтокси)этил]теофиллина (**2g**) и 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]теофиллин (**2h**). Общий выход: 67 %.

7,7'-Этан-1,2-диилбис(теофиллин) (3). Получен по методу [23].

7-(2,3-Дибромпропил)-теофиллин (4). В 5 мл ледяной уксусной кислоты растворить 0,22 г (0,001 моль) 7-аллилтеофиллина. В 1 мл ледяной уксусной кислоты растворить 0,10 мл брома (0,002 моль). Влить раствор брома по каплям в раствор теофиллина и оставить на сутки. После испарения уксусной кислоты растворить остаток в ацетоне и отфильтровать, после испарения ацетона остается оранжевое масло. Выход: 62 %.

Выводы

Изучено поведение при электронной ионизации 7-аллил-, 7-пропаргил-, 7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-, 7-металлил-, 7-(2-бромэтил)-, 7-(2-гидроксиэтил)-, 7-[2-(2-хлорэтокси)этил]-, 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-, 7-(2,3-дибромпропил)-теофиллинов и 7,7'-этан-1,2-диилбис(теофиллина). Алкилированием теофиллина впервые синтезированы 7-[2-(2-Хлорэтокси)этил]-, 7-металлил- и 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]теофиллины. При взаимодействии 7-аллилтеофиллина с бромом получен 7-(2,3-дибромпропил)-теофиллин. В масс-спектрах всех

изученных соединений присутствуют пики, характерные для фрагментации теофиллина. Характерной особенностью масс-спектров изученных N-производных теофиллина является элиминирование молекул метилизоцианата, монооксида углерода и цианистого водорода.

Статья выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013 г., соглашение № 02.А03.21.0011) и в рамках государственного задания (номер 4.9665.2017/8.9).

Литература

1. Synthesis and physicochemical and biological properties of 8-amino-substituted 7-(2-aryl-2-oxoethyl)xanthines / N.I. Romanenko, M.V. Nazarenko, V.I. Kornienko, B.A. Samura // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2014. – V. 48, № 8. – P. 509–512.
2. Synthesis and biological activity of 8-benzylidenehydrazino-3-methyl-7-b-methoxyethylxanthines / N.I. Romanenko, O.A. Pakhomova, D.G. Ivanchenko et al. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2014. – V. 48, № 7. – P. 444–447.
3. The synthesis and the biological evaluation of new thiazolidin-4-one derivatives containing a xanthine moiety / F.G. Lupascu, O.M. Dragostin, L. Foia et al. // *Molecules*. – 2013. – V. 8, № 18. – P. 9684–9703.
4. Synthesis and biological activities of novel methyl xanthine derivatives / Ch. Youwei, W. Baolei, G. Yanjun et al. // *Chemical Research in Chinese Universities*. – 2014. – V. 30, № 1. – P. 98–102.
5. Torres, A.C. Design of a new hypoxanthine biosensor: xanthine oxidase modified carbon film and multi-walled carbon nanotube/carbon film electrodes / A.C. Torres, M.E. Ghica, Ch.M.A. Brett // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2013. – V. 405, № 11. – P. 3813–3822.
6. Synthesis and antiaggregant activity of 8-substituted 1-alkyl-3-methyl-7-(1-oxothietan-3-yl)xanthines / Yu.V. Shabalina, F.A. Khaliullin, A.A. Spasov et al. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2013. – V. 47, № 3. – P. 151–153.
7. www.slovar.cc/med/sprav-lek/2519465.html
8. Tanabe, T. The N-alkylation of xanthine derivatives with trialkyl phosphates / T. Tanabe, K. Yamauchi, M. Kinoshita // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1976. – V. 49, № 11. – P. 3224–3226.
9. Solid liquid phase transfer catalysis: alkylation of theophylline / G. Bram, Y. Bensaid, C. Combet-Farnoux et al. // *Pharmazie*. – 1986. – V. 41, № 6. – P. 431–432.
10. Daly, J.W. Analogs of caffeine and theophylline: effect of structural alterations on affinity at adenosine receptors / J.W. Daly, W.L. Padgett, M.T. Shamim // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1986. – V. 29, № 7. – P. 1305–1308.
11. Caffeine-Based Gold(I) N-Heterocyclic carbenes as possible anticancer agents: synthesis and biological properties / B. Bertrand, L. Stefan, M. Pirrotta et al. // *Inorganic Chemistry*. – 2014. – V. 53, № 4. – P. 2296–2303.
12. Lysakowska, M. Design, synthesis, antiviral, and cytostatic evaluation of novel isoxazolidine analogs of homonucleotides / M. Lysakowska, J. Balzarini, D.G. Piotrowska // *Archiv der Pharmazie*. – 2014. – V. 347, № 5. – P. 341–353.
13. Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives / R.R. Ruddaraju, A.Ch. Murugulla, R. Kotla et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – V. 123. – P. 379–396.
14. ‘Click Synthesis’ of 1H-1,2,3-triazolyl-based oxiconazole (=1Z)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone O-[(2,4-Dichlorophenyl)methyl]oxime) analogs / S. Rad, M. Navid, A. Zeinab et al. // *Helvetica Chimica Acta*. – 2011. – V. 94, № 12. – P. 2194–2206.
15. Click reaction based synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of new 1,2,3-triazoles / M.R. Sayed Aly, S. Hosam Ali, M. Mosselhi, A. Mosselhi // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – V. 25, № 14. – P. 2824–2830.
16. 1,4-Dihydroxyanthraquinone-copper(II) nanoparticles immobilized on silica gel: a highly efficient, copper scavenger and recyclable heterogeneous nanocatalyst for a click approach to the three-

component synthesis of 1,2,3-triazole derivatives in water / S. Hashem, K. Abbas, D. Mohammad Mahdi, Kh. Reza // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2012. – V. 9, № 2. – P. 231–250.

17. Copper/graphene/clay nanohybrid: a highly efficient heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of novel 1,2,3-triazolyl carboacyclic nucleosides via 'click' Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition / N.S.R. Mohammad, B. Somayeh, J. Hoseini et al. // Helvetica Chimica Acta. – 2015. – V. 98, № 9. – P. 1210–1224.

18. Reactions of xanthinium N(7)-ylides with olefinic dipolarophiles / M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu et al. // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry. – 1987. – P. 1211–1220.

19. New antihistamines: substituted piperazine and piperidine derivatives as novel H₁-antagonists / M. Abou-Gharbia, J.A. Moyer, S.T. Nielsen et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 1995. – V. 38, № 20. – P. 4026–4032.

20. Ing-Jun Ch., Cho-Jan L. Theophylline-based soluble guanylyl cyclase activators KMUP-1 analogues enhanced cyclic GMP and K⁺ channel activities on rabbit corpus cavernosum smooth muscle and intercavernous pressure activities. Patent US, no. 209243; 2005.

21. Penny, J. Synthesis and characterization of novel 1,2,3- triazole-linked theophylline and coumarin S-triazines / J. Penny, T. Mohit, R.S. Diwan // Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry. – 2014. – V. 53, № 3. – P. 311–318.

22. Bayer, F. Verfahren zur darstellung oxalkylsubstituierter derivate von xanthinbasen. Patent DE, no. 193799, 1906.

23. Itahara, T. Preparation and NMR study of 7,7'-(α,ω -alkanediyl)bis[theophylline], 1,1'-(α,ω -alkanediyl)bis[theobromine], and 1,1'-(α,ω -alkanediyl)bis[3-methyluracil] / T. Itahara, K. Imamura // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1994. – V. 67, № 1. – P. 203–209.

24. Chou, Ch.-H. Isolation and identification by mass spectrometry of phytotoxines in coffea Arabica / Ch.-H. Chou, G.R. Waller // Bot. Bull. Academia Sinica. – 1980. – № 21. – P. 25–34.

25. Фролова, Т.В. Синтез тиазолопиримидиновых и пиримидотиазиновых систем гетероциклизацией S- и N-производных 2-тиоурацилов: дис. ... канд. хим. наук / Т.В. Фролова. – Челябинск, 2016. – 150 с.

Ошеко Ксения Юрьевна – аспирант кафедры прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: osheko_kseniya@mail.ru

Ким Дмитрий Гымнанович – доктор химических наук, профессор, кафедра прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: kim_dg48@mail.ru

Алзамилли Аммар Фадил Абдулхуссейн – магистрант кафедры прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: ammaalzamilli@gmail.com

Еременко Татьяна Дмитриевна – магистрант кафедры прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: eryomenko95@gmail.com

Поступила в редакцию 28 марта 2018 г.

STUDY OF N-ALKYL DERIVATIVES OF THEOPHYLLINE BY GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY

K.Yu. Oshenko, *osheko_kseniya@mail.ru*

D.G. Kim, *kim_dg48@mail.ru*

A.F. Alzamili, *ammaalzamili@gmail.com*

T.D. Eryomenko, *eryomenko95@gmail.com*

South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

In the study fragmentation under electron ionization of 7-allyl-, 7-propargyl-, 7-(2-(4-bromophenyl)-2-hydroxy-oxoethyl)-, 7-methallyl-, 7-(2-bromoethyl)-, 7-(2-hydroxyethyl)-, 7-[2-(2-chloroethoxy)ethyl]-, 7-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-, 7-(2,3-dibromopropyl)-theophylline and 7,7'-ethane-1,2-diylbis(theophylline) was investigated by gas chromatography-mass spectrometry analysis, the main mass fragmentation ways were revealed. 7-(2,3-Dibromopropyl)theophylline was prepared by the addition of bromine to the double bond of 7-allyl-theophylline in acetic acid at room temperature for 24 hours. 7-[2-(2-Chloroethoxy)ethyl]- and 7-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl] theophyllines were obtained by the interaction of theophylline with 2,2'-dichlorodiethyl ether in DMF in the presence of anhydrous potassium carbonate under reflux for 8 h. 7-Methallyltheophylline was synthesized by the interaction of theophylline with a methallylchloride in DMF in the presence of anhydrous potassium carbonate under reflux for 6 h. The structure of 7-methallyltheophylline was confirmed by ^1H NMR spectroscopy. The mass spectra of all studied compounds contain peaks characteristic for the fragmentation of theophylline. In almost all mass-spectra there are peaks of theophylline cation radical with m/z 180. This indicates a disruption of the N-CH₂ bond. In the cases of 7-propargyl- and 7-(2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl)theophyllines this peak is absent. In the cases of 7-allyl- and 7-methallyltheophyllines peaks with m/z 180 have low intensity, because of higher stability of the N-alkyl bond. 7-Methallyl- and 7-propargyl-theophyllines are thermally rearranged under chromatographic conditions in a spectrometer. There is characteristic distribution of isotope peaks of the molecular ion in the mass spectra of halogen-containing compounds: a doublet with an intensity ratio of approximately 1:1 for compounds with one bromine atom, a triplet of peaks in the case of two bromine atoms, and a doublet with an intensity ratio 3:1 for chlorine-containing derivatives. These multiplets usually have low intensity. The peak of the bromo radical detachment in the case of 7-(2-bromoethyl)- and 7-(2,3-dibromopropyl)-theophyllines has maximum intensity. The elimination of methyl isocyanate, carbon monoxide and hydrogen cyanide molecules is a characteristic feature of all studied mass spectra.

Keywords: theophylline, mass spectrometry, fragmentation, 7-(2,3-dibromopropyl)theophylline, 7-[2-(2-chloroethoxy)ethyl]theophylline, 7-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]theophylline, 7-methallyltheophylline.

References

1. Romanenko N.I., Nazarenko M.V., Kornienko V.I., Samura B.A. Synthesis and Physicochemical and Biological Properties of 8-Amino-substituted 7-(2-aryl-2-oxoethyl)xanthines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2014, vol. 48, no. 8, pp. 509–512. DOI: 10.1007/s11094-014-1142-3.
2. Romanenko N.I., Pakhomova O.A., Ivanchenko D.G., Kamyshnyi A.M., Polishchuk N.N. [Synthesis and Biological Activity of 8-Benzylidenehydrazino-3-methyl-7-b-methoxyethylxanthines]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2014, vol. 48, no. 7, pp. 444–447. DOI: 10.1007/s11094-014-1128-1.
3. Lupascu F.G., Dragostin O.M., Foia L., Lupascu D., Profire L. The Synthesis and the Biological Evaluation of New Thiazolidin-4-one Derivatives Containing a Xanthine Moiety. *Molecules*, 2013, vol. 18, no. 18, pp. 9684–9703. DOI: 10.3390/molecules18089684.
4. Youwei Ch., Baolei W., Yanjun G., Yunyun Zh., Li P., Lixia X., Shujing Y., Zhengming L. Synthesis and Biological Activities of Novel Methyl Xanthine Derivatives. *Chemical Research in Chinese Universities*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 98–102. DOI: 10.1007/s40242-014-3173-4.

5. Torres A.C., Ghica M.E., Brett Ch.M.A. Design of a New Hypoxanthine Biosensor: Xanthine Oxidase Modified Carbon Film and Multi-Walled Carbon Nanotube/Carbon Film Electrodes. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2013, vol. 405, no. 11, pp. 3813–3822. DOI: 10.1007/s00216-012-6631-1.
6. Shabalina Yu.V., Khaliullin F.A., Spasov A.A., Naumenko L.V., Kuznetsova V.A. Synthesis and Antiaggregant Activity of 8-Substituted 1-Alkyl-3-methyl-7-(1-oxothietan-3-yl)xanthines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2013, vol. 47, no. 3, pp. 151–153. DOI: 10.1007/s11094-013-0915-4.
7. www.slovar.cc/med/sprav-lek/2519465.html
8. Tanabe T., Yamauchi K., Kinoshita M. The N-Alkylation of Xanthine Derivatives with Trialkyl Phosphates. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1976, vol. 49, no. 11, pp. 3224–3226. DOI: 10.1246/bcsj.49.3224.
9. Bram G., Bensaid Y., Combet-Farnoux C., Galons H., Mioque M. Solid Liquid Phase Transfer Catalysis: Alkylation of Theophylline. *Pharmazie*, 1986, vol. 41, no. 6, pp. 431–432.
10. Daly J.W., Padgett W.L., Shamim M.T. Analogs of Caffeine and Theophylline: Effect of Structural Alterations on Affinity at Adenosine Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1986, vol. 29, no. 7, pp. 1305–1308.
11. Bertrand B., Stefan L., Pirrotta M., Monchaud D., Bodio E., Richard Ph., Le Gendre P., Warmerdam E., De Jager M.H., Groothuis G.M., Picquet M., Casini A. Caffeine-Based Gold(I) N-Heterocyclic Carbenes as Possible Anticancer Agents: Synthesis and Biological Properties. *Inorganic Chemistry*, 2014, vol. 53, no. 4, pp. 2296–2303. DOI: 10.1021/ic403011h.
12. Lysakowska M., Balzarini J., Design, Piotrowska D.G. Synthesis, Antiviral, and Cytostatic Evaluation of Novel Isoxazolidine Analogs of Homonucleotides. *Archiv der Pharmazie*, 2014, vol. 347, no. 5, pp. 341–353. DOI: 10.1002/ardp.201300382.
13. Ruddaraju R.R., Murugulla A.Ch., Kotla R., Tirumalasetty Ch.B., Wudayagiri R., Donthabakthuni Sh., Maraju R., Baburao K., Parasa L.S. Design, Synthesis, Anticancer, Antimicrobial Activities and Molecular Docking Studies of Theophylline Containing Acetylenes and Theophylline Containing 1,2,3-Triazoles with Variant Nucleoside Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 123, pp. 379–396. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.024.
14. Rad S., Navid M., Zeinab A., Somayeh B., Gholam Hossein H., Ali Kh.-N. ‘Click Synthesis’ of 1H-1,2,3-Triazolyl-Based Oxiconazole (=1Z)-1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone O-[(2,4-Dichlorophenyl)methyl]oxime) Analogs. *Helvetica Chimica Acta*, 2011, vol. 94, no. 12, pp. 2194–2206. DOI: 10.1002/hlca.201100189.
15. Sayed Aly M.R., Hosam Ali S., Mosselhi M., Mosselhi A. Click Reaction Based Synthesis, Antimicrobial, and Cytotoxic Activities of New 1,2,3-Triazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2015, vol. 25, no. 14, pp. 2824–2830. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.04.096.
16. Hashem S., Abbas K., Mohammad Mahdi D., Reza Kh. 1,4-Dihydroxyanthraquinone-copper(II) Nanoparticles Immobilized on Silica Gel: a Highly Efficient, Copper Scavenger and Recyclable Heterogeneous Nanocatalyst for a Click Approach to the Three-component Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives in Water. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2012, vol. 9, no. 2, pp. 231–250. DOI: 10.1007/s13738-011-0046-3.
17. Mohammad N.S.R., Somayeh B., Hoseini J., Hasan N., Maryam S.Z. Copper/Graphene/Clay Nanohybrid: A Highly Efficient Heterogeneous Nanocatalyst for the Synthesis of Novel 1,2,3-Triazolyl Carboacyclic Nucleosides via ‘Click’ Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Helvetica Chimica Acta*, 2015, vol. 98, no. 9, pp. 1210–1224. DOI: 10.1002/hlca.201500149.
18. Hori M., Shimizu H., Kataoka T., Imai E., Matsumoto Yu., Kawachi M., Kuratani K., Ogura H., Takayanagi H. Reactions of Xanthinium N(7)-Ylides with Olefinic Dipolarophiles. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, 1987, pp. 1211–1220.
19. Abou-Gharbia M., Moyer J.A., Nielsen S.T., Webb M., Patel U. New Antihistamines: Substituted Piperazine and Piperidine Derivatives as Novel H1-Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, vol. 38, no. 20, pp. 4026–4032. DOI: 10.1021/jm00020a018.
20. Ing-Jun Ch., Cho-Jan L. Theophylline-based Soluble Guanylyl Cyclase Activators KMUP-1 Analogues Enhanced Cyclic GMP and K⁺ Channel Activities on Rabbit Corpus Cavernosum Smooth Muscle and Intercavernous Pressure Activities. Patent US, no. 209243; 2005.

21. Penny J., Mohit T., Diwan R.S. Synthesis and Characterization of Novel 1,2,3- Triazole-linked Theophylline and Coumarin S-triazines. *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 53, no. 5, pp. 311–318.

22. Bayer F. Verfahren zur Darstellung Oxalkylsubstituierter Derivate von Xanthinbasen. Patent DE, no. 193799, 1906.

23. Itahara T., Imamura K. Preparation and NMR Study of 7,7'-(α,ω -Alkanediyl)bis[theophylline], 1,1'-(α,ω -Alkanediyl)bis[theobromine], and 1,1'-(α,ω -Alkanediyl)bis[3-methyluracil]. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1994, vol. 67, no. 1, pp. 203–209. DOI: 10.1246/bcsj.67.203.

24. Chou Ch.-H., Waller G.R. Isolation and Identification by Mass Spectrometry of Phytotoxins in *Coffea Arabica*. *Bot. Bull. Academia Sinica*, 1980, vol. 21, pp. 25–34.

25. Frolova T.V. *Sintez tiazolopirimidinovykh i pirimidotiazinovykh sistem geterotsiklizatsiey S- i N-proizvodnykh 2-tiouratsilov. Dis. kand. khim. nauk* [Synthesis of thiazolopyrimidinium and pyrimidothiazinium systems by heterocyclization reaction of 2-thiouracils S- and N-derivatives]. Chelyabinsk, 2016, 150 p.

Received 28 March 2018

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Исследование N-алкильных производных теofilлина методом хроматомасс-спектрометрии / К.Ю. Ошеко, Д.Г. Ким, А.Ф. Алзамилы, Т.Д. Еременко // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 12–24. DOI: 10.14529/chem180402

FOR CITATION

Osheko K.Yu., Kim D.G., Alzamili A.F., Eryomenko T.D. Study of N-Alkyl Derivatives of Theophylline by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2018, vol. 10, no. 4, pp. 12–24. (in Russ.). DOI: 10.14529/chem180402
