

## СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КСАНТИНІЛ-7-АЛКАНОВИХ ТА 8-ТІОАЛКАНОВИХ КИСЛОТ

© Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, Ю. В. Монайкіна

Запорізький державний медичний університет

**Резюме:** синтезовано нові ксантиніл-7-алканові та ксантиніл-8-тіоалканові кислоти. Структури доведено фізико-хімічними методами, проведено вивчення констант іонізації, загальної та ефективної ліпофільності.

**Ключові слова:** синтез, ксантиніл-7-алканові, 8-тіоалканові кислоти, рKa, ПМР-спектроскопія, ліпофільність.

**Вступ.** Відомо, що показник кислотності рKa (або негативний логарифм константи іонізації) є однією із важливих характеристик органічної сполуки, що відображає її кислотно-основні властивості. Крім того, відомості про значення рKa є необхідними для розуміння на молекулярному рівні таких явищ, як біологічна активність та транспорт речовин [1]. Тому достовірність визначення рKa як для вже відомих, так і для вперше синтезованих молекул, є важливим та актуальним завданням.

На сьогодні існують розрахункові методи визначення рKa (QSPR-моделі), основною перевагою яких є можливість визначення цього показника навіть при відсутності досліджуваного зразка, тобто для гіпотетичних сполук. Проте для обмеженої кількості вперше синтезованих сполук не завжди вдається встановити лінійну залежність між розрахунковими значеннями та експериментально визначеними величинами. Тому для підвищення достовірності прогнозів QSPR-розрахунків майбутніх віртуальних комбінаторних бібліотек необхідна корекція за допомогою експериментально визначених величин.

Раніше повідомлялось, що ксантинілалканові кислоти є перспективним класом для створення на їх основі нових високоефективних та малотоксичних лікарських речовин шляхом подальшої модифікації молекули введенням фармакофорних угруповань [2].

Метою даної роботи є розробка нових препаративних та доступних методів синтезу ксантиніл-7-алканових та ксантиніл-8-тіоалканових кислот, вивчення їх спектральних характеристик та ліпофільних властивостей за допомогою *in silico*-розрахунку та експериментального визначення констант іонізації.

**Методи дослідження.** Температуру плавлення визначали відкритим способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконано на приладі

Elementar Vario L cube. ІЧ-спектри знято на приладі Bruker-ALPHA, ПМР-спектри – на приладі Bruker SF-400 (розчинник ДМСО-*d*6 або ДМСО-*d*6 + CDCl<sub>3</sub>, внутрішній стандарт – ТМС). Константи іонізації кислот визначали методом потенціометричного титрування на рН-мілівольтметрі Cyberscan 510 (рН-електрод). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим ( $\pm 0,3$ ).

**Синтез 8-алкіл(циклоалкіл, гетерил)аміно-1-*R*-ксантиніл-7-ацетатних кислот (4а–г)**

До 0,01 моль метилового, ізопропілового або амілового естеру (1а-в) [3] додають 0,04 моль відповідного аміну, 15 мл води та 20 мл діоксану. Кип'ятять одну (4а), дві (4б) або п'ять (4в, г) год. При синтезі сполук 4а, б реакційну суміш охолоджують, а потім розбавляють водою, фільтрують, фільтрат підкислюють НСІ. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають водою. Очищують переосадженням з NH<sub>4</sub>ОН (4а) чи з КОН (4б). При одержанні сполук 4в, 4г реакційну суміш фільтрують в гарячому вигляді, розбавляють фільтрат водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою. Перекристалізують з водного пропанолу-2. Аналітичні дані сполук наведено в таблиці 1.

**Синтез 8-бензиламіно-теофілініл-7-ацетатної кислоти (4д)**

4,32 г (0,01 моль) N-бензил-2-(8-бензиламіно-теофілініл-7)ацетаміду (2а) розчиняють у 30 мл НСІ та кип'ятять протягом 45 хв. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою, осад відфільтровують, промивають холодною водою. Очищують переосадженням з NaHCO<sub>3</sub>. Аналітичні дані сполуки 4д наведено в таблиці 1.

**Синтез 8-бензиламіно-теофілініл-7-ацетатної кислоти (4е)**

До 0,01 моль N-бензил-2-(8-бензиламіно-теофілініл-7)ацетаміду (2а) у водному етанолі (2:1) додають 0,03 моль КОН. Кип'ятять 1 годину. Охолоджують, розбавляють водою, фільтрують та

підкислюють фільтрат до pH = 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують (метод А).

До 0,024 моль метил-8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетату (**3а**) у водному етанолі (2:1) додають 20 мл діоксану та 0,03 моль КОН. Кип'ячать 8 год. Охолоджують, розбавляють водою, фільтрують та підкислюють фільтрат до pH = 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують (метод Б). Аналітичні дані сполуки **4е** наведено в таблиці 1.

**Синтез 8-бромоксантиніл-7-алканових кислот (6а-в)**

Розчиняють 2,57 г (0,01 моль) 8-бромотеофіліну (**5а**) у водному розчині NaOH (**6а**) або у NaHCO<sub>3</sub> (**6б, в**), додають 0,012 моль відповідної галогеноалканової кислоти у 50 мл етанолу (**6а**) або ДМФА (**6б, в**). Кип'ячать протягом 1,5 (**6б**), 2 (**6в**) або 4 (**6а**) год, охолоджують та фільтрують. Фільтрат підкислюють HCl, упарюють до 30 мл, осад відфільтровують та перекристалізують із води. Аналітичні дані сполук наведено в таблиці 1.

**Синтез 8-гідразинотеофілініл-7-пропіонової кислоти (7а)**

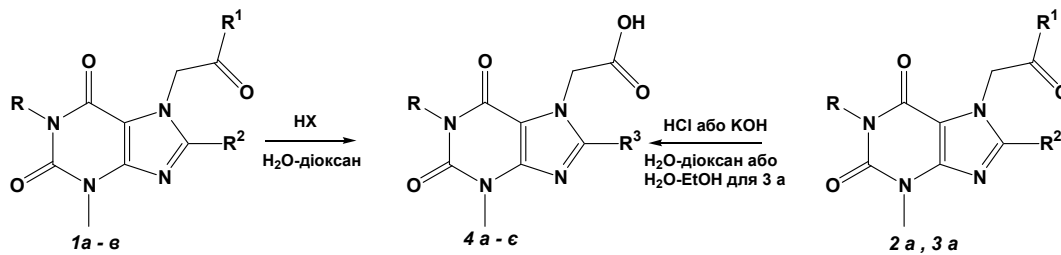
Суміш 3,5 г (0,011 моль) 8-бромотеофілініл-7-пропіонової кислоти (**6а**) та 4,0 мл гідразиногідрату у 20 мл води кип'ячать 3 год. Відфільтровують та підкислюють до нейтрального середовища. За 72 год випадає осад, який відфільтровують та промивають холодною водою. Перекристалізують із води. Аналітичні дані сполуки наведено в таблиці 1.

**Синтез ксантиніл-8-S-ацетатних кислот (8а-д)**

Суміш 0,01 моль 8-тіоксантину (**5б, в**) та 0,022 моль NaOH розчиняють в 60 мл 50 % пропанолу-2, додають відповідну галогеноалканову кислоту, кип'ячать протягом 20 (**8а**), 35 (**8б**), 60 (**8в-д**) хв, фільтрують та підкислюють фільтрат HCl до pH = 2. Осад відфільтровують, промивають холодною водою. Перекристалізують із води (**8а, б**) або переосаджують із NaHCO<sub>3</sub> на холоді (**8в-д**). Аналітичні дані сполук наведено в таблиці 1.

**Результати й обговорення.** Синтез 8-R-аміноксантиніл-7-алканових кислот (**4а-е**) здійснено двома шляхами: амонізом відповідних функціональних похідних ксантиніл-7-ацетатних кислот в середовищі водного діоксану або гідролізом 8-R-аміноксантиніл-7-ацетатів (схема 1).



Схема 1





R = H (**1б, 4б**); CH<sub>3</sub> (**1а, 1в, 2а, 3а, 4а, 4в, 4г, 4е**);

R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub> (**1а, 3а**); OC<sub>3</sub>H<sub>7-i</sub> (**1е**); OC<sub>5</sub>H<sub>11-n</sub> (**1б**); NH-benzyl (**2а**);

R<sup>2</sup> = Br (**1а-е**); NH-benzyl (**2а, 3а**);

R<sup>3</sup> =  (**4а**); NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**4в**); NH-C<sub>4</sub>H<sub>9-i</sub> (**4б**);  (**4г**); NH-benzyl (**4д, 4е**);

X = NH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>9-i</sub>, , 

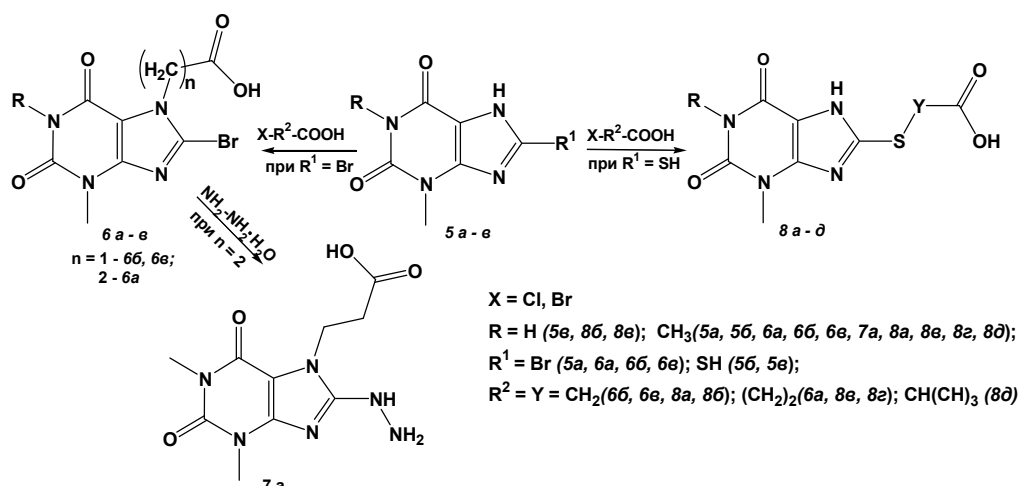
Ксантиніл-7-алканові кислоти **6а-в** одержані безпосередньою взаємодією відомого бромоксантину **5а** із галогеноалкановими кислотами. При цьому показана можливість отримання 8-гідразинопохідних (**7а**). Ксантиніл-8-тіоалканові кислоти **8а-д** синтезовані алкілуванням відповідних 8-меркаптоксантинів (**5б-в**) (схема 2).

Всі синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, не розчинні у воді, нижчих спиртах, ацетоні, розчинні в ДМФА, ДМСО.

Для доведення будови синтезованих речовин використані методи ІЧ- та ПМР-спектроскопії (табл. 1).

Наступним етапом дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук стало вивчення констант іонізації, оскільки встановлення значень рKa дозволяє легко розраховувати значення pH, при якому вони будуть знаходитись в молекулярному або іонному стані при фізіологічних значеннях pH. Встановлення експериментальних значень рKa дозволяє оцінювати ефективну ліпофільність сполуки, що здатна до дисоціації (logD), тобто від цього показника може залежати як безпосередньо біологічна активність сполуки, так і її біодоступність [4].

Схема 2



Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики ксантиніл-7-алканових кислот (4а-є, 6а-в, 7а) та ксантиніл-8-тіоалканових кислот (8а-д)

Шифр	T <sub>пл.</sub> , °C	Вихід, %	ІЧ-спектр, ν, см <sup>-1</sup>	ПМР-спектр, δ, м.ч.
4а	286-8	71,6	3560 (OH), 3330 (NH), 1720, 1690, 1681 (CO), 1650 (C=N), 1617 (C=N)	12,11 (шс, 1H) OH; 7,79 (д, 1H, J=6,0 Гц) C <sup>8</sup> NH; 4,38 (с, 2H) N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> ; 3,48 (м, 1H) C <sup>1</sup> H c-гексил; 3,37 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,15 (с, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub> ; 1,72-1,04 (м, 10H) CH <sub>2</sub> c-гексил
4б	222 з розкл.	44,4	3600 (OH), 3350 (NH), 1731, 1682 (CO), 1645 (C=N), 1618 (C=C)	12,85 (шс, 1H) OH; 10,51 (с, 1H) N <sup>1</sup> H; 7,0 (т, 1H) C <sup>8</sup> NH; 4,77 (с, 2H) N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> ; 3,37 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,13 (т, 2H) N-CH <sub>2</sub> CH; 1,91-1,88 (м, 1H) CH; 0,86-0,84 (д, 6H) CCH <sub>3</sub>
4в	257-8	24,8	3380 (OH), 3270 (NH), 1720, 1692, 1680 (CO), 1652 (C=N), 1621 (C=C)	8,00 (т, 1H) NH, 4,66 (с, 2H) N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> ; 3,37 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,15 (с, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub> ; 2,95 (м, 2H) CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; 1,16 (т, 3H) CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4г	177-8	15,6	3380 (OH), 2970 (NH), 1740, 1693, 1680 (C=O), 1657 (C=N), 1600 (C=C)	5,08 (с, 2H) N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> ; 3,51 (т, 4H) CH <sub>2</sub> -α; 3,37 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,17 (с, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub> ; 1,23 (м, 4H) CH <sub>2</sub> -β
4д	213-4	61,2	3270 (OH), 2910 (CH <sub>аром</sub> ), 1760, 1740, 1680 (C=O), 1660 (C=N), 1619 (C=C)	13,03 (шс, 1H) OH; 7,67 (с, 1H) C <sup>8</sup> NH; 7,38-7,14 (м, 5H) CH <sub>аром</sub> ; 4,81 (с, 2H) N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> ; 4,55 (д, 2H, J=3,9 Гц) NHCH <sub>2</sub> ; 3,37 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,15 (с, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub>
4є	214-6	80,0 (А) 36,4 (Б)	3320 (OH), 2933 (CH <sub>аром</sub> ), 1775, 1750, 1680 (C=O), 1641 (C=N), 1619 (C=C)	13,49 (шс, 1H) OH; 7,77 (т, 1H) NH; 7,35-7,28 (м, 5H) CH <sub>аром</sub> ; 4,85 (с, 2H) CH <sub>2</sub> CO; 4,5(д, 2H, J=4,0 Гц) NHCH <sub>2</sub> ; 3,34 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,16 (с, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub>
6а	185-6	63,6	3580 (OH), 1720, 1700, 1680 (CO), 1650 (C=N), 1620 (C=C)	12,58 (шс, 1H) OH; 4,44 (т, 2H) COCH <sub>2</sub> ; 3,35 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,24 (с, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub> ; 2,80 (т, 2H) N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub>
6б	>320*	60	3480 (OH), 3140 (NH), 1740, 1700, 1680 (C=O), 1667 (C=N), 1640 (C=C)	12,2 (шс, 1H) OH; 11,07 (с, 1H) N <sup>1</sup> H; 4,38 (с, 2H) NCH <sub>2</sub> ; 3,37 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub>
6в	273-5	4,7	3620 (OH), 1730, 1700, 1680 (OH), 1650 (C=N), 1620 (C=C)	12,17 (шс, 1H) OH; 4,47 (с, 2H) CH <sub>2</sub> CO; 3,38 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,22 (с, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub>
7а	280-1	19,3	3320 (OH), 3220 (NH), 1710, 1695, 1680 (C=O), 1632 (C=N), 1620 (C=C)	5,12 (т, 2H) CH <sub>2</sub> CO; 4,34 (т, 2H) N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> ; 3,37 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,24 (с, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub> ; 7,97-7,72 (м, 3H) NHNH <sub>2</sub>
8а	262-4	66,6	3350 (OH), 3270 (NH), 2650 (SC), 1710, 1694, 1642 (C=O), 1620 (C=N), 1580 (C=C)	13,0 (шс, 1H) OH; 4,02 (с, 2H) S-CH <sub>2</sub> ; 3,37 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub>

Шифр	T <sub>пл.</sub> , °C	Вихід,%	ІЧ-спектр, ν, см-1	ПМР-спектр, δ, м.ч.
8б	288-90	54,6	3600 (ОН), 3160, 3040 (NH), 2505 (SC), 1740, 1708, 1690 (CO), 1668 (C=N), 1642 (C=C)	13,05 (шс, 1H) OH; 11,04 (с, 1H) N <sup>1</sup> H; 4,04 (с, 1H) SCH <sub>2</sub> ; 3,38 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub>
8в	269 з розкл.	81,4	3450 (ОН), 3120, 3100 (NH), 2550 (SC), 1710, 1694, 1673 (C=O), 1660 (C=N), 1622 (C=C)	12,86 (шс, 1H) OH; 11,03 (с, 1H) N <sup>1</sup> H; 3,48-3,20 (м, 5H) COCH <sub>2</sub> +N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 2,59 (т, 2H) S-CH <sub>2</sub>
8г	237-9	66,8	3500 (ОН), 3120 (NH), 2580 (SC), 1720, 1690, 1675 (C=O), 1650 (C=N), 1624 (C=C)	13,35 (шс, 1H) OH; 12,88 (шс., 1H) NH; 3,55-3,28 (м, 5H) COCH <sub>2</sub> +N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,17 (шс, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub> ; 2,67 (т, 2H) S-CH <sub>2</sub>
8д	226 з розкл.	42,2	3137 (NH), 3480 (ОН), 1720, 1708, 1680 (C=O), 1641 (C=N), 1620 (C=C)	13,52 (шс., 1H) OH; 12,87 (шс., 1H) N <sup>7</sup> H; 4,32 (кв, 1H) S-CH; 3,38 (с, 3H) N <sup>3</sup> CH <sub>3</sub> ; 3,17 (с, 3H) N <sup>1</sup> CH <sub>3</sub> ; 1,52 (с, 3H) CCH <sub>3</sub>

**Примітка.** \* – за даними [10] T<sub>пл.</sub> >300 °C.

Для *in silico*-розрахунків використано програми Pallas 3.7.1.2. Demo. QSPR-дескриптори наведено в таблиці 2.

З метою експериментального визначення констант іонізації досліджуваних сполук проводили потенціометричне титрування їх 0,005 М

**Таблиця 2.** Дескриптори, розраховані за програмою Pallas 3.7.1.2. Demo та визначені експериментально

Сполука	pKa*	pKa	logP*	log D*	log D <sub>pH=7,4</sub>	log D <sub>pH=1,5</sub>
4а	4,33±0,23	6,52	0,12±0,37	-0,25	-0,81	0,12
4б	4,31±0,23	5,17	-0,08±0,36	-0,88	-2,31	-0,08
4в	4,31±0,23	12,57	-0,54±0,36	-1,71	-0,54	-0,54
4г	3,73±0,23	12,64	-0,16±0,42	-2,51	-0,16	-0,16
4д	4,30±0,23	4,52	0,22±0,45	-0,30	-2,66	0,22
4є	4,30±0,23	4,96	0,22±0,45	-0,30	-2,22	0,22
6а	4,36±0,28	5,34	0,11±0,32	-2,51	-1,95	0,11
6б	3,88±0,23	4,36	-0,33±0,25	-3,96	-3,37	-0,33
6в	3,88±0,23	4,32	-0,10±0,27	-3,15	-3,18	-0,10
7а	4,26±0,28	9,46	-1,02±0,42	-3,20	-1,02	-1,02
8а	2,84±0,32	4,27	-0,28±0,30	-5,12	-3,41	-0,28
8б	2,82±0,32	4,28	-0,57±0,28	-4,92	-3,69	-0,57
8в	3,95	5,66	-0,22±0,33	-3,48	-1,97	-0,22
8г	3,93	5,61	-0,01±0,35	-3,02	-1,81	-0,01
8д	2,83	4,30	0,31±0,30	-3,44	-2,79	0,31

**Примітка.** \* – розраховано за програмою Pallas 3.7.1.2. Demo.

розчинів (10,00 мл), використовуючи як титрант 0,1 М NaOH при t = 25 °C [5]. Як розчинник застосовували суміш ДМФА та води у різних співвідношеннях (10-90 %). рН досліджуваних розчинів визначали через кожні 0,05 мл титранту. На основі отриманих даних будували інтегральні та диференціальні криві титрування і аналізували їх щодо наявності та величини стрибка титрування (табл. 2). У результаті було

встановлено, що оптимальною для титрування кожної з досліджуваних кислот є суміш ДМФА-вода у співвідношенні 3:7. Криві титрування в даній системі розчинників для сполуки **4д** наведено на рисунку 1.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що відмінність розрахункових та експериментально визначених значень рКа для сполук **4в**, **4г** та **7а** можна пояснити тим, що сольволиз у зміша-

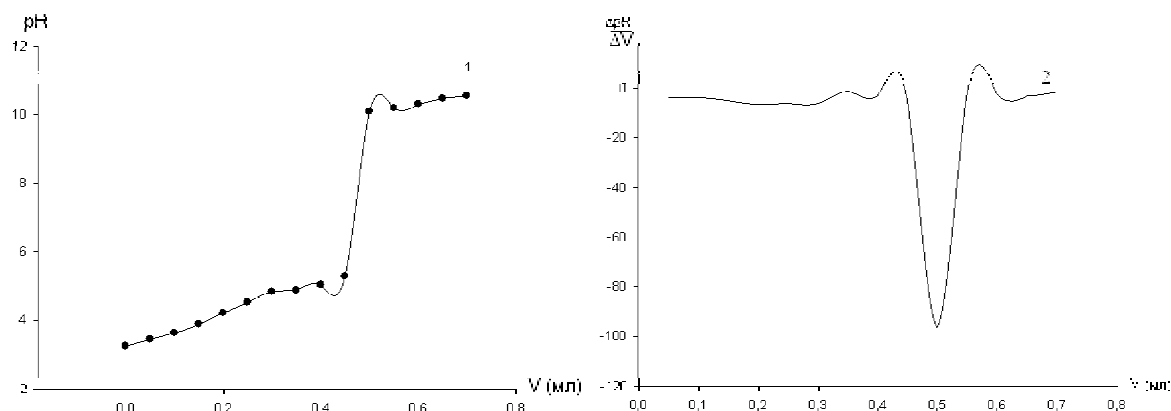


Рис. 1. Інтегральна (1) та диференціальна (2) криві титрування 8-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти (4д)

ному розчиннику (в нашому випадку ДМФА-вода) може супроводжуватись утворенням навколо недисоційованої форми сполуки сольватної оболонки розчинника, який має відмінну від води діелектричну проникність, що впливає на процес іонізації [6].

У вивченні закономірностей зв'язку «структура-активність» важливу роль відіграє знання загальної ліпофільності ( $\log P$ ) та ефективної ліпофільності ( $\log D$ ) [7,8], яка є функцією, залежної від константи іонізації сполуки. За даними авторів [9], встановлено високу прогнозируючу здатність комп'ютерних програм для розрахунку значень  $\log P$ , тому нами не проводилось експериментальне визначення цього показника. Дані математичного прогнозування показників кислотності ( $pK_a$ ) у різних QSPR програмах мають значні відмінності, що потребує експериментального визначення цього показника.

Використовуючи експериментальні значення

$pK_a$ , розраховано показники ефективної ліпофільності  $\log D$  за формулою:

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{pH-pK_a}) \quad [4].$$

Наведені у таблиці 2 дані експериментального розрахунку  $\log D$  свідчать про те, що синтезовані сполуки виявляють досить низьку ліпофільність при  $pH=7,4$ , однак при  $pH=1,5$  (фізіологічне значення кислотності шлунка) ліпофільність зростає, що вказує на можливість всмоктування досліджуваних речовин у шлунку.

**Висновки.** 1. Розроблено препаративні методики синтезу ксантиніл-7-алканових та ксантиніл-8-тіоалканових кислот та проведено вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин за допомогою ІЧ- та ПМР-спектроскопії. 2. Визначено константи іонізації отриманих кислот за допомогою *in silico*-розрахунку та експериментально. Визначено загальну ( $\log P$ ) та ефективну ( $\log D$ ) ліпофільності.

## Література

1. Determination of  $pK_a$  values of 2-amino-2-oxazolines by capillary electrophoresis / M. Matoga, E. Laborde-Kummer, M. H. Langlois [et al.] // J. Chromatogr. – 2003. – V. 984. – P. 253-260.
2. Синтез, реакції та фізико-хімічні властивості похідних 8-тіоксантиніл-7-ацетатних кислот / Д. М. Юрченко, К. В. Александрова, М. І. Романенко [та ін.] // Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 3. – С. 104-108.
3. Александрова К. В. Синтез та фізико-хімічні властивості естерів ксантиніл-7-оцтової кислоти / К. В. Александрова, Д. М. Юрченко, М. І. Романенко // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 7-10.
4. Орлов В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Лепинсон, В. В. Иванов. – Харьков: Фолио, 2005. – 461 с.
5. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент. – М.: Химия, 1964. – 180 с.
6. Райхардт К. Растворители и эффективность среды

в органической химии / К. Райхардт; [пер. с англ. В. С. Петросян]. – М.: Мир, 1991. – 763 с.

7. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Christopher A. Lipinski, Franko Lombardo, Beryl W. Dominy [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1997. – № 23. – P. 3-25.
8. Синтез и поиск количественных соотношений «структура-свойство» в ряду 8-алкилзамещенных 7-R-3-метил-1H-пури-2,6(3H,7H)-диона / Д. А. Васильев, А. О. Прийменко, М. С. Казунин [и др.] // Акт. пит. фарм. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 2. – С. 55-58.
9. Використання розрахункових методів для прогнозування ліпофільності 3,7-дитіа-5-азатетрацикло [9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадецен-4(8)-онів-6 / В. В. Огурцов, І. І. Олійник, Д. В. Атаманюк [та ін.] // Фарм. журн. – 2007. – № 4. – С. 57-63.

10. Синтез и биологические свойства производных (3-метил-8-бромксантинил-7) уксусной кислоты / Н. И. Романенко, И. В. Федулова, Б. А. Прийменко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1986. – № 11. – С. 1319-1321.

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КСАНТИНИЛ-7-АЛКАНОВЫХ И 8-ТИОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ

Д. Н. Юрченко, Е. В. Александрова, Ю. В. Монайкина

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Резюме:** синтезированы новые ксантинил-7-алкановые и ксантинил-8-тиоалкановые кислоты. Структура доказана физико-химическими методами, проведено изучение констант ионизации, общей и эффективной липофильности.

**Ключевые слова:** синтез, ксантинил-7-алкановые, 8-тиоалкановые кислоты, рКа, ПМР-спектроскопия, липофильность.

## SYNTHESIS AND STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF XANTHINYL-7-ALKANOIC AND 8-THIOALKANOIC ACIDS

D. M. Yurchenko, K. V. Aleksandrova, Yu. V. Monaykina

*Zaporizhian State Medical University*

**Summary:** new xanthinyl-7-alkanoic and xanthinyl-8-thioalkanoic acids were synthesized. Structures of obtained compounds were proved by physico-chemical methods. It was investigated ionization constants, common and effective lipophilicity.

**Key words:** synthesis, xanthinyl-7-alkanoic acid, 8-thioalkanoic acid, pKa, NMR-spectroscopy, lipophilicity.