



УДК 547.857.4

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF SOME XANTHINE DERIVATIVES

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА

Ivanova R.Yu. / Иванова Р.Ю.

c.ch.s., as.prof./к.х.н., доц.

Kalayanov G.D./Калаянов Г.Д.

d.ch.s., prof./д.х.н., проф.

Ivanov E.I. / Иванов Э.И.

d.ch.s., prof./д.х.н., проф.

Odessa National Maritime University, Odessa, Mechnikova 34, 65029

Одесский национальный морской университет, Одесса, ул. Мечникова 34, 65029

A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of National Academy of Sciences of Ukraine,

Odessa, Lustdorfskaya doroga 86, 65080

Физико-химический институт им. А.В. Богатского Национальной академии наук Украины,

Одесса, Люстдорфская дорога, 86, 65080

Аннотация. Одной из важнейших задач современной органической химии является поиск и разработка новых методов синтеза органических соединений.

В работе была изучена возможность нового подхода к синтезу циклогомолов кофеина, теофиллина и теобромина. Были разработаны новые методы синтеза, изучены свойства и доказана структура синтезированных соединений. Было показано, что схема «ксантин → его циклогомолог» может быть реализована превращением исходных ксантинов в соответствующие 4-аминоимидазол-5-карбоксамиды с последующим превращением их в имидазо-[4,5-е][1,4]-дiazепины. Была отмечена перспективность изучения биологической активности синтезированных соединений с целью дальнейшего применения их в медицинской практике.

Ключевые слова: ксантины, циклогомологи ксантинов, 1,4-дiazепины.

Разработка методов синтеза новых веществ является одной из важнейших задач современной органической химии.

Успешное внедрение в медицинскую практику многочисленных препаратов группы 1,4-бенздиазепина [5] вызвало большой интерес к новым производным этого класса, включая структуры, содержащие в качестве фрагментов ядра различных гетероциклов [1-4].

Идея синтеза циклогомолога кофеина на основе природного кофеина была осуществлена в 1980 году [6, 7]. Позднее японские [8] и американские [9, 10] химики использовали для синтеза производных имидазо [4,5-е][1,4]-дiazепина другие природные пурины.

Важным фактором, стимулировавшим эти исследования, явилось открытие природного противоопухолевого антибиотика азепиномицина [6-16], [11-13].

Однако, следует отметить, что в указанных работах химические превращения циклогомологов ксантина изучены мало.

Для получения циклогомолов кофеина, теофиллина и теобромина 1 использовалась способность 1,3,7-триалкилзамещенных ксантинов подвергаться щелочному гидролизу. В результате которого были получены производные кофеидина типа 3, 8 и 11.

Поскольку щелочному гидролизу легко подвергается лишь триалкилзамещенные ксантины, теобромин 6 и теофиллин 9 предварительно

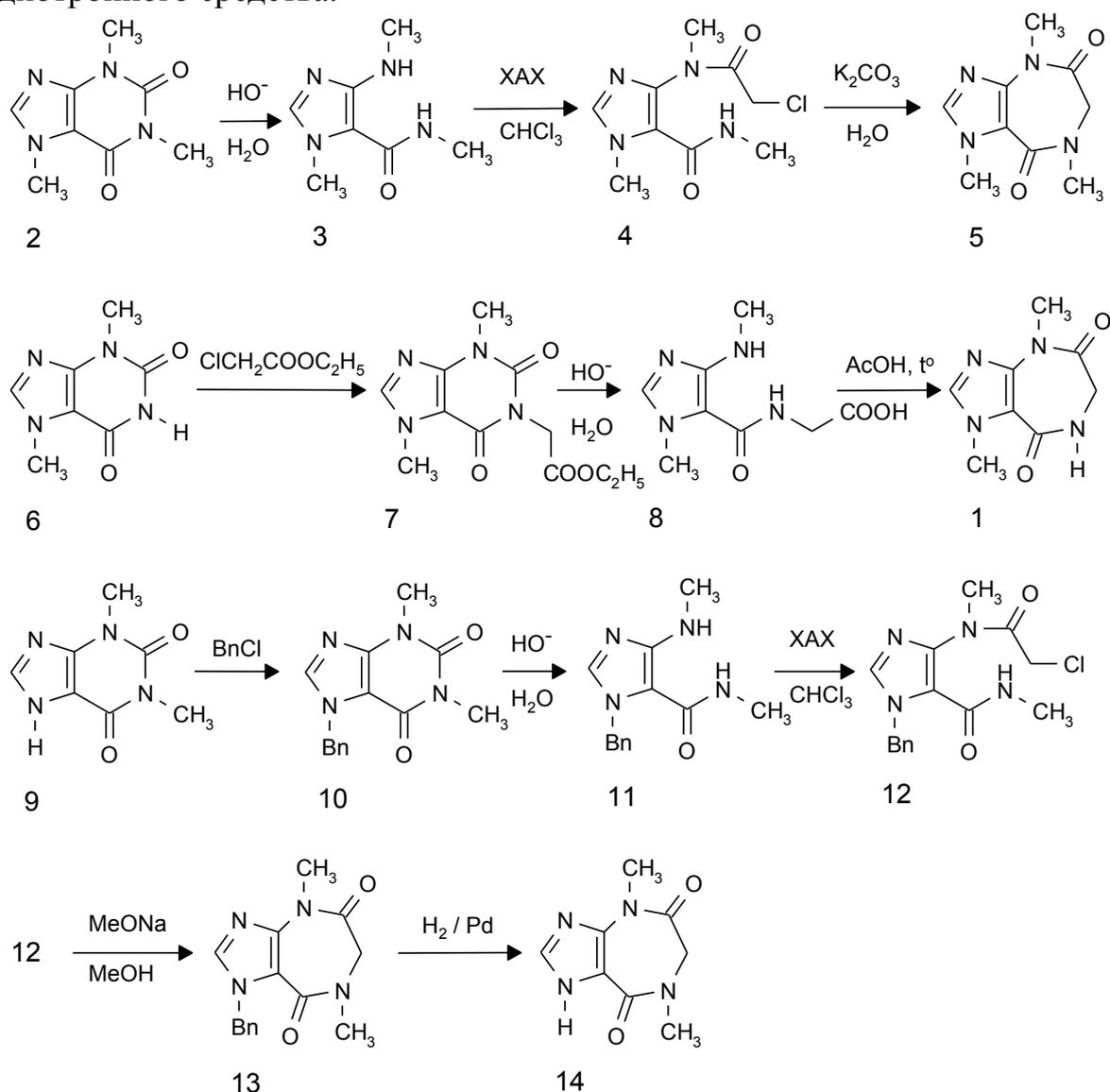


переводились алкилированием в присутствии оснований в соединения **7** и **10**.

Продукт гидролиза ксантина **7**, соединение **8**, при кипячении в метанольном растворе соляной кислоты или ледяной уксусной кислоте превращался в циклогомолог теобромину **1** [17, 18].

Ацелированием кофеидинов **3** и **11** хлорацетилхлоридом в хлористом метиле или хлороформе при комнатной температуре были получены хлорацетиламины **4** и **12**. Дальнейшая циклизация последних проводилась под действием гидрида натрия в диметил формамиде или формиатом натрия в метаноле. В результате этих превращений были получены циклогомолог кофеина **5** или 1-бром замещенный диазепин **13**. Дебензилированием последнего над палладиевой чернью синтезирован циклогомолог теофиллина **14**. **Схема 1**.

Была проведена оценка гипотензивного действия 1-Бензил-4,7-диметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо [4,5-е][1,4]-дiazепин-5,8-диона. Было показано, что соединение **13** обладает выраженным гипотензивным действием и проявляет положительный инотропный эффект при малой токсичности и может найти в перспективе применение в медицинской практике в качестве гипотензивного и кардиотропного средства.





Экспериментальная часть

1,4-Диметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо [4,5-е] [1,4]-дiazепин-5,8-дион (1). 2,1 г (10 ммоль) соединения 8 суспендируют в 50 мл абсолютного метанола и смесь насыщают сухим хлороводородом. При насыщении реакционная смесь разогревается, исходное вещество переходит в раствор. После насыщения реакционную смесь кипятят 3 часа с обратным холодильником, защищенном хлоркальциевой трубкой. Растворитель отгоняют на роторном испарителе. Остаток растворяют при нагревании в минимальном объеме воды и нейтрализуют карбонатом натрия до pH=7. Горячий раствор оставляют на 3 часа для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат в сушильном шкафу при 150⁰С. Выход 1,6 г (84%). Т. пл. 218-220⁰С.

1-Метил-4-(N-метилхлорацетиламино)-5-метиламинокарбонилимидазол (4). К раствору 8,8 г (5 ммоль) основания кофеидина 3 [7] в 120 мл безводного ХЛФ добавляют 5 г мелко растертого поташа, а затем в перемешиваемую смесь вливают по каплям 5,65 г (5 ммоль) хлорацетилхлорида. Перемешивание продолжают в течении часа после того, как был добавлен весь хлорангидрид. Смесь фильтруют, осадок на фильтре промывают ХЛФ, фильтрат упаривают досуха в вакууме. После перекристаллизации из толуола получено 10,7 г соединения 4. Выход 87%. Т. пл. 173-175⁰С. М⁺ 244-246.

1,4,7-Триметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-е][1,4]-diazепин-5,8-дион (5). В химическом стакане при перемешивании растворяют 1,2 г (0,011 моль) соды или поташа в 30 мл воды. Раствор нагревают до 60⁰С и, не прекращая перемешивания, в один прием присыпают 2,4 г (0,01 моль) тонко измельченного хлорацетилкофеидина 4. Перемешивание при 60⁰С продолжают 30 мин. После охлаждения реакционную смесь экстрагируют ХЛФ. Хлороформный экстракт упаривают при пониженном давлении. Получают хроматографически чистый целевой продукт. Выход 96-98%. Т. пл. 156-158⁰С.

Этил(теобромин-1-ил)ацетат (7). В двухлитровой колбе, снабженной мешалкой и холодильником с хлоркальцевой трубкой, суспендируют 5,9 г (0,22 моль) гидроксида натрия с 10% добавкой парафина. Пускают в ход мешалку и порциями добавляют 36 г (0,2 моль) теобромина 6. После прекращения выделения водорода приливают 23,4 мл (0,22 моль) эфира хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят 4 часа. Отфильтровывают хлористый натрий и фильтрат упаривают досуха на роторном испарителе. К остатку приливают 0,5 л ХЛФ, перемешивают 10 минут и нерастворившуюся часть отфильтровывают. Фильтрат промывают водой, сушат сульфатом натрия и отгоняют насухо на роторном испарителе. Выход 40 г (75%). Аналитический образец получают перекристаллизацией из воды. Т. пл. 164-165⁰С. Спектр ПМР, δ, м.д., (CDCl₃): 7.54 (1H, с, 8-H), 4.90 (2H, с, N-CH₂), 4.37 (2H,к, O-CH₂ J =7.25 Гц), 3.98 (3H,с, N₇-CH₃), 3.59 (3H, с, N₃-CH₃), 1.30 (3H, т, CH₂CH₃, J=7.25 Гц). М⁺266.

N-(4-метиламиноимидазол-5-карбонил)глицин (8). В 150 мл воды растворяют 21,6 г (0,54 моль) гидроксида натрия. К полученному раствору при перемешивании добавляют 40 г (0,15 моль) соединения 7, которое приблизительно через 30 минут растворяется. Реакционную смесь оставляют



при комнатной температуре на 72 часа. Затем смесь охлаждают при перемешивании порциями приливают 56,6 мл азотной кислоты (плотность 1.35 г/см³), при этом выделяется углекислый газ и выпадает осадок. Смесь оставляют на 3 часа в холодильнике для кристаллизации. Осадок отфильтровывают и промывают небольшим объемом холодной воды. Сушат на воздухе. Выход нитрата 10,5 г (33%). Т. пл. 184-186⁰С с разложением. В 20 мл воды растворяют 0,8 г (0,02 моль) гидроксида натрия. К его охлажденному раствору при перемешивании добавляют 10,3 г (0,02 моль) полученного нитрата. Смесь оставляют на ночь в холодильнике для кристаллизации. Осадок отфильтровывают и промывают небольшим объемом холодной воды. Высушивают в сушильном шкафу при температуре 120⁰С. Выход 3,5 г (82,5%). Т. пл. 203-205⁰С. Спектр ПМР, δ , м.д., (ДМСО-d₆): 7.87 (1H, с, 2-H), 6.32 (1H, т, NH-CH₂, J=5.4 Гц), 3.85 (3H, с, N-CH₃), 3.67 (2H, д, CH₂-NH, J=54 Гц), 3.07 (3H, с, CH₃-NH).

7-Бензилтеофиллин (10). 18 г (0,1 моль) теофиллина прибавляют к горячему раствору 5,6 г (0,1 моль) гидроксида калия в 50 мл воды. Раствор охлаждают и при перемешивании добавляют 1 л ацетона. Вывший белый осадок калиевой соли отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном и сушат при 120⁰С. Затем к суспензии 21,8 г (0,1 моль) калиевой соли теофиллина в 100 мл сухого ДМФА прибавляют 13 мл (0,11 моль) бензилхлорида. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 часа. Затем охлаждают и выливают в 200 мл воды. Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и высушивают. Выход 21,7 г (78%). Т. пл. 156-157⁰С. М⁺284.

1-Бензил-4-(N-метилхлорацетиламино)-5-метиламинокарбонилимидазол (12). 27,8 г (0,1 моль) соединения **10** суспендируют в 200 мл этанола, добавляют раствор 11,2 г (0,2 моль) гидроксида калия в 30 мл воды, смесь кипятят один час. После отгонки растворителя на роторном испарителе остаток растворяют в 200 мл воды и подкисляют серной кислотой до pH=2, а затем экстрагируют ХЛФ. Водный слой отделяют и обрабатывают 30% раствором соды до pH=8. Экстракт сушат над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтруют, прибавляют 18,9 г (0,11 моль) поташа и при перемешивании и охлаждении ледяной водой прикапывают раствор 8,75 мл (0,11 моль) ХАХ в 50 мл ХЛФ. Смесь перемешивают еще 3 часа, затем осадок отфильтровывают и промывают на фильтре ХЛФ. Растворитель упаривают при пониженном давлении досуха. Т. пл. 134⁰С. ПМР-спектр, δ , м.д. (CDCl₃): 8.3 (1H, с, 2-CH), 7.98 (1H, д, NH), 7.36 (5H, м, Ph), 5.53 (2H, с, CH₂Ph), 4.26 (2H, с, CH₂Cl), 3.15 (3H, с, CH₃), 2.77 (3H, д, CH₃).

1-Бензил-4,7-диметил-4,5,7,8-тетрагидро-6H-имидазо [4,5-e][1,4-дiazепин-5,8-дион (13). 5,88 г (0,105 моль) гидроксида калия растворяют в 100 мл метанола, добавляют 32,05 г (0,1 моль) соединения **12** и перемешивают 2 часа, охлаждая ледяной водой. Растворитель отгоняют на роторном испарителе. К остатку приливают 400 мл ХЛФ, хлороформный слой промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя в вакууме остаток кристаллизуют из малого объема бензола. Выход 24 г (74%). Т. пл. 108-110⁰С.



4,7-Диметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо [4,5-е][1,4]-дiazепин-5,8-дион (14). 28,4 г (0,1 моль) соединения **13** растворяют в 1 л метанола, прибавляют 0,5 г свежеприготовленной палладиевой черни и гидрируют при комнатной температуре и атмосферном давлении, контролируя ход реакции тонкослойной хроматографией. После окончания реакции реакционную смесь нагревают до кипения, катализатор отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме. Выход количественный Т. пл. 260⁰С.

Заключение и выводы

В результате данной работы были разработаны новые методы синтеза некоторых производных циклогомолов кофеина, теofilлина и теобромина. На их основе были получены новые производные гипоксантина, ксантина, имидазо[5,4-е]- и имидазо[4,5-е]-дiazепинов. Показана перспективность дальнейшего изучения биологической активности синтезированных соединений с целью дальнейшего применения их в медицинской практике.

Список сокращений:

ДМФА - диметилформаид

ХАХ - хлорацетилхлорид

ХЛФ – хлороформ

Литература:

1. Schulze E. 1,4- und 1,5-Benzodiazepine mit kondensierten Heterocyclen // Deutsche Apotheker Zeitung.-1975.- В. 115 - № 34. - S. 1253-1262.
2. Nawoiski A. Benzodiazepiny skondensowane z pierscieniami heterocyclikicznymi // Wiad. Chm. - 1977. - t. 34. - № 12. - s. 753-768.
3. Annelated 1,5- benzodiazepines. Part 1. Three , four and five hembered Ringes / A. Chimirci, R. Gitto, S. Grasso et al // Heterocycles. - 1993. - V. 36. - № 3. - P. 601-637.
4. Recent Advances in the Synthesis of annelated 1,4- benzodiazepines / M.Chulam, R.Podala, A. Khalil et al // Heterocycles. - 1986. - V. 24. - № 12. -P. 3489-3530.
5. Богатский А.В., Андронати С.А. / Современное состояние химии 1,4-дiazепинов // Успехи химии. - 1970. - Т. 39. - С. 2217-2255.
6. Богатский А.В., Иванов Э.И., Синтез 1,4,7- триметил-4,5,7,8-тетрагидроимидазо[4,5-е][1,4]-дiazепин-5,8(6Н)-диона - циклического гомолога кофеина // Украинский химический журнал. - 1980. - Т. 46. - № 10. - С. 1074-1075.
7. Иванов Э.И., Богатский А.В., Захаров К.С., Синтез и свойства производных 1,4,7- триметил-4,5,7,8-тетрагидроимидазо[4,5-е][1,4]-дiazепин-5,8(6Н)-диона // Доклады АН СССР. - 1980. - Т. 255. - № 3. - С. 591-593.
8. Synthesis of imidazo[4,5-е][1,4]diazepine and imidazo[4,5-е][1,4]oxazepine Derivatives using Caffeidine, a Hydrolysis Product of Coffeine / T. Ohsaki, T. Kuviki et al // Chem. and Pharm. Bull. - 1986. - V. 34. - №9p — P. 3573-3587.
9. Bridson P.K., Weirich T.P. Cyclic Homologs of Xanthines. Imidazo[4,5-е][1,4]diazepine-5,8-diones // J. Heterocyclic. Chem. - 1988. - V. 25. - P. 1179-1182.



10. Daly J.W., Hide I., Bridson P.K. Imidazodiazepines. A new class of adenosine receptor antagonists // *J. Med. Chem.* - 1990. - V. 33. - № 10. - P. 2818-2821.
11. Tozo Fujii, Tohru Saito, Tetsunori Fujisama. Alternative Synthesis of azepinomycin // *Heterocycles.* - 1988. - V. 27. - № 5. - 1163-1166.
12. Synthesis of azepinomycin and its β -D-ribofuranoside / K. Isshiki, Y. Takahashi et al // *J. Antibiot.* - 1987. - V. - 40. - № 10. - P. 1461-1463.
13. Bridson P.K. Synthesis of Deoxyazepinomycin // *Heterocycles.* - 1994. - V. 38. - № 5. - 1007-1014.
14. Hosmane R.S., Bhan A., Karpel R.L. The Synthesis and Biological Investigations of Novel Ring-Espanded Nucleosides and Homopolymers Containing the 5:7 Fused Heterocyclic Ring System Imidazo[4,5-c][1,4]diazepine // *J. Org. Chem.* - 1990.-.V. 55. - P. 5882-5890.
15. Hosmane R.S., Bhan A. The Synthesis of Ring-Espanded of Xanthine Containing Imidazo[4,5-e][1,4]diazepine Ring System // *J. Heterocyclic. Chem.* - 1990. - V. 27. - P. 2189-2196.
16. Hosmane R.S., Bhan A. Reactions of Ring-Espanded of Xanthines // *J. Heterocyclic. Chem.* - 1993. - V. 30. - P. 1453-1462.
17. Синтез гомологов теofilлина и теобромина /Э.И. Иванов, И.М. Ярошенко, Г.Д. Калянов // *Химия гетероциклических соединений.* -1989. - № 12. - С. 1699.
18. Синтез гомологов природных алколоидов теofilлина и теобромина Э.И. Иванов, И.М. Ярошенко, Г.Д. Калянов // *Украинский химический журнал.* - 1990. - Т. 56. - № 12. - С. 1316-1318.

References:

1. Schulze E. 1,4- und 1,5-Benzodiazepine mit kondensierten Heterocyclen // *Deutsche Apotheker Zeitung.*-1975.- B. 115 - № 34. - S. 1253-1262.
2. Nawoiski A. Benzodiazepiny skondensowane z pirscieniami heterocyclicznymi // *Wiad. Chm.* - 1977. - t. 34. - № 12. - s. 753-768.
3. Annelated 1,5- benzodiazepines. Part 1. Three , four and fife hembered Ringes / A. Chimirci, R. Gitto, S. Grasso et al // *Heterocycles.* - 1993. - V. 36. - № 3. -P. 601-637.
4. Recent Advances in the Synthesis of annelated 1,4- benzodiazepines / M.Chulam, R.Podala, A. Khalil et al // *Heterocycles.* - 1986. - V. 24. - № 12. -P. 3489-3530.
5. Bogatsky A.V., Andronati S.A. Current status of chemistry of 1,4-diazepine // *Chemistry progress.*- 1970.- V. 39. - P. 2217-2255.
6. Bogatsky A.V., Ivanov E.I. Synthesis of 1,4,7-trimethyl-4,5,7,8-tetrahydro-(6H)-imidazo[4,5-e][1,4]-diazepine-5,8- dion - cyclic homolog of coffeine // *Ukrainian journal of Chemistry* — 1980. - V. 46 - № 10. - P. 1074-1075.
7. Ivanov E.I., Bogatsky A.V., Zakharov K.S. Synthesis and Properties of derivatives of 1,4,7-trimethyl-4,5,7,8-tetrahydro-(6H)-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8- dion // *Reports of Academy of Sciences of the USSR.* -1980. - V. 255. № 3. - P. 591-593.
8. Synthesis of imidazo[4,5-e][1,4]diazepine and imidazo[4,5-e][1,4]oxazepine Derivatives using Caffeidine, a Hydrolysis Product of Coffeine / T. Ohsaki, T. Kuviki et al // *Chem. and Pharm. Bull.* - 1986. - V. 34. - №9p — P. 3573-3587.
9. Bridson P.K., Weirich T.P. Cyclic Homologs of Xanthines. Imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-diones // *J. Heterocyclic. Chem.* - 1988. - V. 25. - P. 1179-1182.
10. Daly J.W., Hide I., Bridson P.K. Imidazodiazepines. A new class of adenosine receptor



antagonists // J. Med. Chem. - 1990. - V. 33. - № 10. - P. 2818-2821.

11. Tozo Fujii, Tohru Saito, Tetsunori Fujisama. Alternative Synthesis of azepinomycin // Heterocycles. - 1988. - V. 27. - № 5. - 1163-1166.

12. Synthesis of azepinomycin and its β -D-ribofuranoside / K. Isshiki, Y. Takahashi et al // J. Antibiot. - 1987. - V. - 40. - № 10. - P. 1461-1463.

13. Bridson P.K. Synthesis of Deoxyazepinomycin // Heterocycles. - 1994. - V. 38. - № 5. - 1007-1014.

14. Hosmane R.S., Bhan A., Karpel R.L. The Synthesis and Biological Investigations of Novel Ring-Expanded Nucleosides and Homopolymers Containing the 5:7 Fused Heterocyclic Ring System Imidazo[4,5-c][1,4]diazepine // J. Org. Chem. - 1990.-.V. 55. - P. 5882-5890.

15. Hosmane R.S., Bhan A. The Synthesis of Ring-Expanded of Xanthine Containing Imidazo[4,5-e][1,4]diazepine Ring System // J. Heterocyclic. Chem. - 1990. - V. 27. - P. 2189-2196.

16. Hosmane R.S., Bhan A. Reactions of Ring-Expanded of Xanthines // J. Heterocyclic. Chem. - 1993. - V. 30. - P. 1453-1462.

17. Synthesis of Homologs of theophylline and theobromine / E.I. Ivanov., I.M. Yaroschenko, G.D. Kalayanov // Chemistry of heterocyclic compounds. - 1989. - №12. - P. 1699.

18. Synthesis of Homologs of natural alkaloids of theophylline and theobromine / E.I. Ivanov., I.M. Yaroschenko, G.D. Kalayanov // Ukrainian journal of Chemistry — 1990. - V. 56 - № 12. - P. 1316-1318.

Abstract. Research and development of new methods of synthesis of organic compounds is one of the most important tasks of modern organic chemistry.

The possibility of a new approach to the synthesis of cyclohomologs of caffeine, theophylline and theobromine was studied. New methods of synthesis were developed, properties were studied, and the structure of synthesized compounds was proved. It was shown that the "xanthine \rightarrow cyclohomolog" scheme can be implemented by converting the initial xanthines to the corresponding 4-aminoimidazole-5-carboxylates, followed by their transformation to imidazo [4,5-e] [1,4] -diazepines. The prospects for study of biological activity of the synthesized compounds aiming to use them in future in medical practice were shown.

Key words: xanthines, cyclohomologues of xanthines, 1,4-diazepines