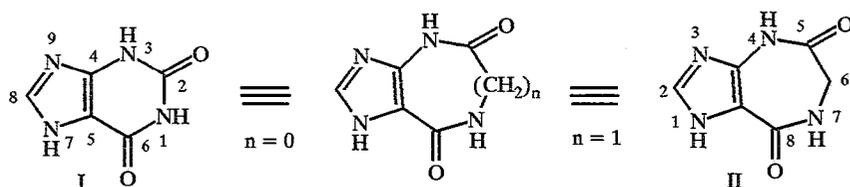


Э. И. Иванов

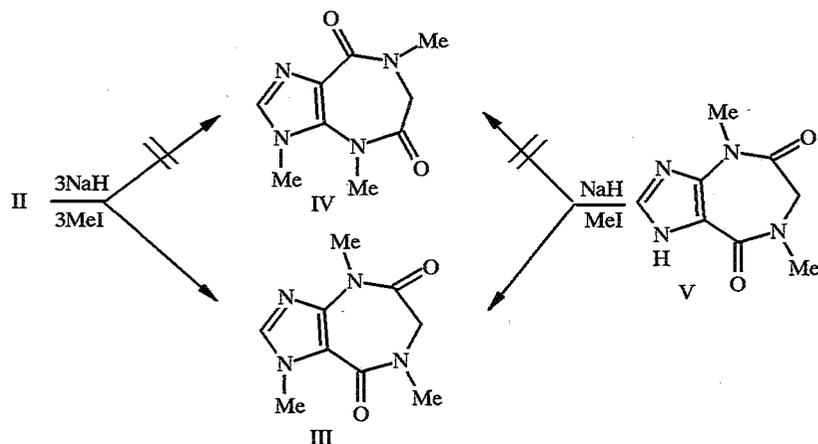
МЕТИЛИРОВАНИЕ ЦИКЛОГОМОЛОГА КСАНТИНА

Алкилирование циклогомолога ксантина в системе иодистый метил—гидрид натрия в зависимости от соотношения реагент—алкилирующая система приводит к различным продуктам: при соотношении реагентов 1 : 3 образуется гомолог кофеина, а при соотношении 1 : 2 — гомолог теобромина. В отличие от ксантина метилирование его циклогомолога проходит первоначально по имидазольному кольцу и осуществляется в последовательности N(1), N(4), N(7).

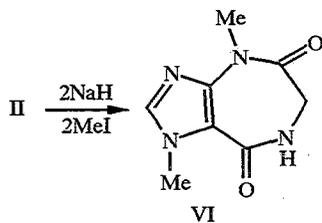
Ксантин I в щелочной среде алкилируется в очередности N(3), N(7), N(1) [1]. Нами изучена последовательность метилирования атомов азота в циклогомологе ксантина II.



Реакция осуществлялась в системе гидрид натрия—диметилформамид под действием иодистого метила. При последовательном действии на соединение II трех молей гидрида натрия и иодистого метила теоретически возможно образование двух изомерных продуктов III и IV, однако на практике оказалось, что единственным продуктом реакции является гомолог кофеина III, полученный ранее [2]. Тот факт, что при этом не обнаружено и следов изогиомолога IV, объясняется меньшей энергетической выгодностью изомера IV, связанной с дополнительным напряжением диазепинового кольца за счет взаимного отталкивания групп CH_3 у атомов N(1) и N(8) в молекуле соединения IV [3]. Именно этим обстоятельством, видимо, обусловлено то, что в результате монOMETИЛИРОВАНИЯ ЦИКЛОГОМОЛОГА ТЕОФИЛЛИНА V [4] в аналогичных условиях получен продукт III.

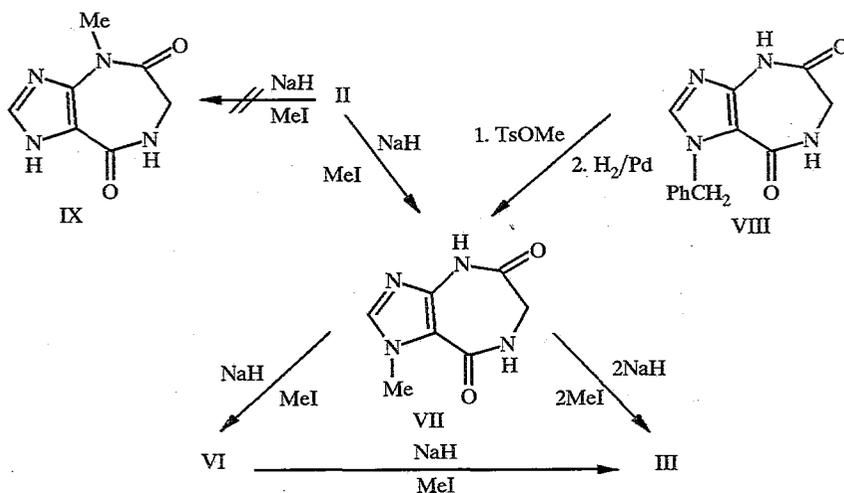


При действии на соединение II двух эквивалентов NaH и CH₃I с хорошим выходом получен гомолог теобромину VI, описанный ранее [4]. По данным ТСХ, реакционная смесь в этом случае кроме основного продукта VI содержит следовые количества исходного соединения II и триметилпроизводного III.



Уместно заметить, что в присутствии оснований ксантин метилируется двумя эквивалентами CH₃I до теобромину, а его избытком — до кофеина [5].

Продукт монометилирования VII получен из диазепина II при использовании в реакции одного эквивалента основания и метилирующего агента. При этом в реакционной смеси не обнаружен продукт типа IX. Строение соединения VII подтверждено встречным синтезом из производного VIII по известной методике [6].



В результате монометилирования диазепина VII получен гомолог теобромину VI. Использование в этой реакции двух эквивалентов гидрида натрия и иодистого метила приводит к триметилпроизводному III.

Таким образом, порядок метилирования атомов азота иодистым метилом в присутствии основания в циклогомологе II отличается от такового для самого ксантина. Метилирование соединения II, в отличие от ксантина, начинается с имидазольного ядра и проходит в последовательности N₍₁₎, N₍₄₎, N₍₇₎.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и оценку индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах ацетон—бензол, 2 : 1; ацетон—гексан, 2 : 1, хлороформ—этанол, 5 : 1. Спектры ПМР снимали на спектрометре Bruker AM-250 в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на приборе Varian MAT-112. Результаты элементного анализа на С, N, H соответствуют расчетным.

1,4,7-Триметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5,8-дион (III). Смесь 1 г (6 ммоль) гомолога ксантина II и 0,48 г (18 ммоль) гидрида натрия с добавкой 10% парафина в 100 мл безводного ДМФА перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения водорода. Затем при постоянном перемешивании добавляют по каплям 1,2 мл (19,2 ммоль) иодистого метила, нагревают до кипения и кипятят при перемешивании 30 мин. После охлаждения реакционной смеси растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде и экстрагируют хлороформом. После упаривания хлороформа сухой остаток перекристаллизовывают из толуола. $T_{пл}$ 157...158 °С. По данным [2], $T_{пл}$ 157...159 °С. M^+ 208. Выход 0,94 г (75%). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 7,36 (1H, с, 2-N), 3,92 (2H, с, 6-N), 3,85 (3H, с, 1-CH₃), 3,38 (3H, с, 4-CH₃), 3,12 м. д. (3H, с, 7-CH₃). Найдено, %: C 51,80; H 5,94; N 26,80. $C_9H_{12}N_4O_2$. Вычислено, %: C 51,90; H 5,80; N 26,93.

Соединение III на основе производных V—VII синтезируют в аналогичных условиях.

1,4-Диметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5,8-дион (VI). Получают из соединения II или VII по аналогичной методике. $T_{пл}$ 218...220 °С. M^+ 194. По данным [4], температура плавления 218...220 °С. Выход 69%. Найдено, %: C 49,25; H 5,52; N 28,73. $C_8H_{10}N_4O_2$. Вычислено, %: C 49,58; H 5,15; N 28,87.

1-Метил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5,8-дион (VII). Синтезируют из соединения II по аналогичной методике. $T_{пл}$ 340 °С. M^+ 180. Спектр ПМР (ДМСО-*D*₆): 10,76 (1H, уш. с, 4-NH), 8,02 (1H, т, $J=5,3$, 7-NH), 7,77 (1H, с, 2-N), 3,92 (3H, с, 1-CH₃), 3,68 м. д. (2H, $J=5,3$, 6-N). Масс-спектры и спектры ПМР образцов соединения VII, полученного нами метилированием циклогомолога ксантина и синтезированного по методике [6], полностью идентичны. Найдено, %: C 46,53; H 4,38; N 31,00. $C_7H_8N_4O_2$. Вычислено, %: C 46,67; H 4,44; N 31,11.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общая органическая химия / Под ред. Д. Баргона и У. Оллиса. — М.: Химия, 1985. — Т. 8. — С. 626.
2. Иванов Э. И., Богатский А. В., Захаров К. С. // ДАН. — 1980. — Т. 255. — С. 591.
3. Иванов Э. И., Шапиро Ю. Е., Калянов Г. Д., Горбатько В. Я., Ярощенко И. М., Пыхтеева Е. Г. // ХГС. — 1992. — № 3. — С. 385.
4. Иванов Э. И., Ярощенко И. М., Калянов Г. Д. // ХГС. — 1989. — № 12. — С. 1699.
5. Bredereck H., Schuh H.-G., Martini A. // Chem. Ber. — 1950. — Bd 83. — S. 201.
6. Калянов Г. Д., Иванов Э. И., Гришук Л. В. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1203.

Физико-химический институт
им. А. В. Богатского НАН Украины,
Одесса 270080
e-mail: physchem@paco.net

Поступило в редакцию 20.10.97