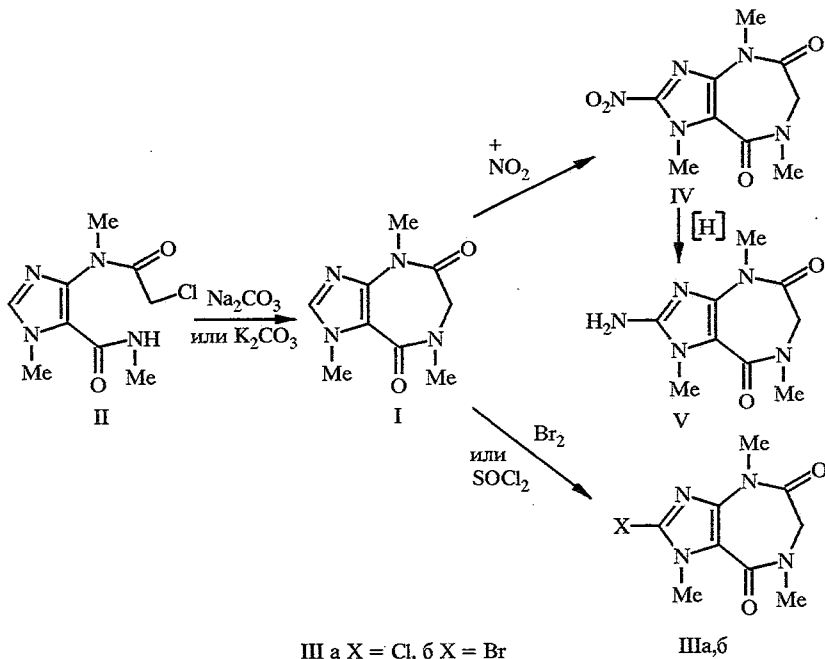


Э. И. Иванов

**НОВЫЙ СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ  
1,4,7-ТРИМЕТИЛ-4,5,7,8-ТЕТРАГИДРО-6Н-ИМИДАЗО[4,5-*e*][1,4]-  
ДИАЗЕПИН-5,8-ДИОНА — ЦИКЛИЧЕСКОГО ГОМОЛОГА  
КОФЕИНА**

Предложен удобный способ синтеза циклогомолога кофеина. Впервые получены его 2-нитро- и 2-аминопроизводные. Показано, что на качественном уровне 2-бром- и 2-хлорзамещенные циклогомологи реагируют с нуклеофилами в одинаковых условиях, но в отличие от 8-галогенкофеинов не реагируют с роданидом и цианидом калия, а в то время как 8-бромкофеин способен давать при нагревании с порошком меди в этиленгликоле только продукт восстановления, «нормальный продукт» реакции Ульмана.

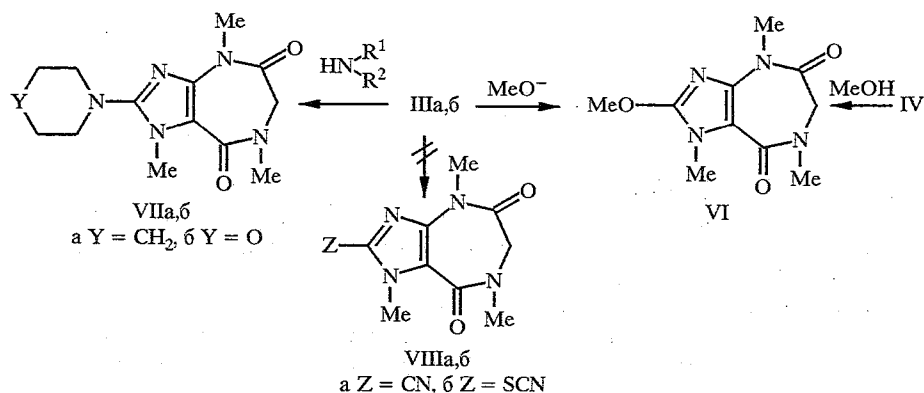
Интерес, проявляемый к имидазо[4,5-*e*][1,4]дiazепинам, во многом обусловлен их структурной аналогией с 1,4-бензодиазепинами с одной стороны и пуринами — с другой. Дополнительным доводом в пользу развития работ по изучению соединений этого класса стало открытие в их ряду противоопухолевого антибиотика азепиномицина [1—3]. Впервые синтез циклогомолога кофеина осуществлен посредством реакции циклизации хлорацетиламинопроизводного II под действием гидрида натрия в бензоле или метилата натрия в метаноле [4, 5].



Мы показали, что использование в этой реакции в качестве конденсирующих агентов карбонатов натрия или калия в воде упрощает условия как ее проведения, так и выделения целевого продукта I непосредственно из реакционной среды без дополнительной очистки, увеличивая его выходы до 97%.

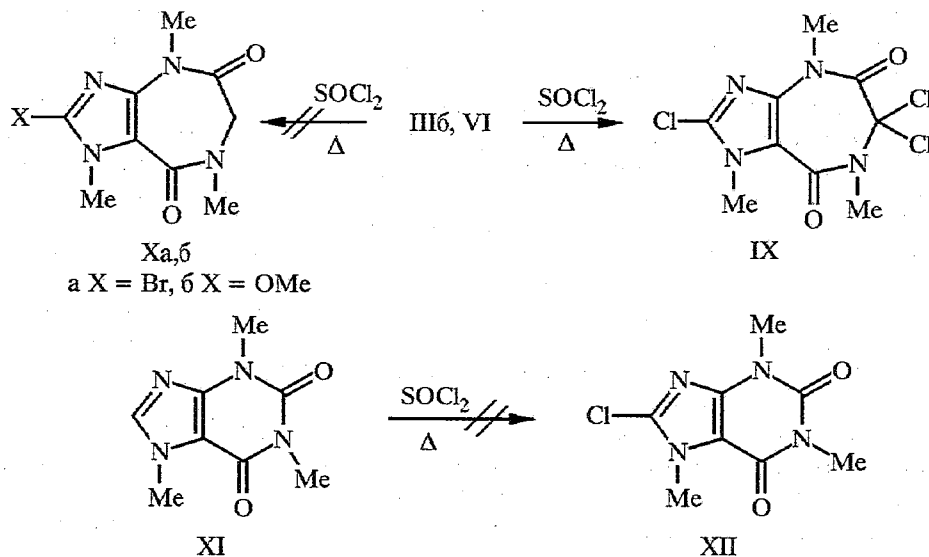
Впервые осуществлено нитрование циклогомолога I дымящей азотной кислотой в уксусном ангидриде. Полученное при этом нитросоединение IV гладко восстанавливается  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  в водном этаноле. Ранее сообщалось о синтезе 2-галогенпроизводных IIIa,b [4—6] и получении продуктов нуклеофильного замещения на основе 2-бромциклогомолога IIIб [4]. Учитывая, что химические свойства 2-хлорпроизводного IIIa ранее не изучались, было решено сравнить на качественном уровне поведение в условиях реакции нуклеофильного замещения 2-хлор- и 2-бромзамещенных продуктов IIIa и IIIб соответственно и сопоставить затем их свойства с таковыми для 8-галогенкофеинов. Установлено, что атомы брома и хлора в соединениях IIIa и IIIб замещаются на метоксигруппы и остатки аминов в одинаковых условиях и практически с одинаковыми выходами.

Вместе с тем, в отличие от 8-галогенкофеинов [7], их циклоаналоги IIIa и IIIб не реагируют с цианидом и роданидом калия в ДМФА, что обусловлено, видимо, большим электроакцепторным воздействием пиримидинового ядра на имидазольное и, как следствие, его активацией к нуклеофильной атаке в случае кофеина по сравнению с аналогичным влиянием 1,4-дiazеинового фрагмента в его циклогомологе.



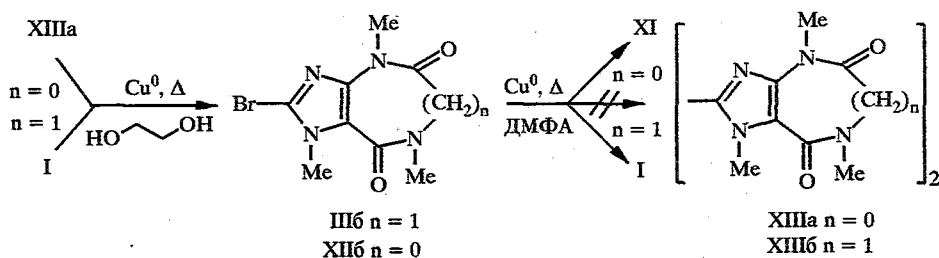
Нитросоединение IV при нагревании в безводном метаноле, насыщенном HCl, легко переходит в 2-метоксипроизводное VI [6].

Ранее описан синтез 2,6,6-трихлорпроизводного IX на основе гомолога кофеина I [6]. Попытка использовать эту реакцию для хлорирования IIIб и VI успеха не имела: вместо ожидаемых продуктов Xa,b из реакционной среды был выделен лишь 2,6,6-трихлорзамещенный циклогомолог IX. Полученный



результат позволяет утверждать, что в кипящем  $\text{SOCl}_2$  наряду с хлорированием положения 6 исходных соединений IIIб и VI проходит замещение атома брома и (или) метоксигруппы на хлор.

Интересно отметить, что кофеин XI не хлорируется кипящим  $\text{SOCl}_2$ . При нагревании 8-бромзамещенного кофеина XIIб или его циклогомолога IIIб в ДМФА в присутствии порошка меди не зафиксировано образование «нормальных» продуктов реакции Ульмана XIIIа,б, но с высоким выходом выделены кофеин XI или его циклогомолог I соответственно.



При замене ДМФА в этой реакции на этиленгликоль, в случае бромкофеина XIIб, получено с выходом 72% биспроизводное XIIIа, а реакция с участием его гомолога завершается восстановлением исходного вещества IIIб в соединение I.

Таким образом, показано, что введение метиленовой группы в пиридиновое ядро кофеина XI и переход к его циклогомологу I сопровождается существенным изменением химических свойств в ряду кофеин — его высший гомолог.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Bruker AM-250 в  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  или  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ; внутренний стандарт ТМС, масс-спектры — на приборе МАТ-112 в режиме ввода с энергией ионизирующего излучения 70 эВ при температурах на 40...50 °С выше температуры плавления образца. Контроль за ходом реакции и оценку индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон—гексан, 2 : 1, и ацетон—бензол, 2 : 1.

1,4,7-Триметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5,8-дион (I). А. В химическом стакане при перемешивании растворяют 2,4 г (22 ммоль) карбоната натрия в 60 мл воды. Раствор нагревают при постоянном перемешивании до 60 °С и, не прекращая перемешивания, в один прием добавляют 4,8 г (20 ммоль) тонкоизмельченного соединения II. Температуру реакционной смеси (60 °С) поддерживают 30 мин при перемешивании раствора. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют хлороформом (6 × 35 мл). Хлороформный экстракт упаривают на ротаторном испарителе. Получают хроматографически чистый целевой продукт.  $T_{\text{пл}}$  157...158 °С;  $M^+$  208. Спектр ПМР: 7,67 (1Н, с, 2-Н), 3,98 (2Н, с,  $\text{CH}_2$ ), 3,90 (3Н, с, 1- $\text{CH}_3$ ), 3,39 (3Н, с, 4- $\text{CH}_3$ ), 3,14 м. д. (3Н, с, 7- $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С 51,8; Н 5,9; N 26,8.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 51,9; Н 5,8; N 26,9. Выход 4,1 г (97%).

Б. К раствору 1,44 г (5 ммоль) соединения IIIб в 2,35 мл ДМФА добавляют 1,45 г порошка меди. Смесь кипятят 2 ч, затем фильтруют, промывают на фильтре ДМФА (2 × 5 мл), объединенный фильтрат упаривают досуха в вакууме. Остаток промывают водой, высушивают и получают соединение I.  $T_{\text{пл}}$  157...158 °С.  $M^+$  208. Выход 0,77 г (75%).

Смешанные пробы образцов соединения I, полученных способами А и Б и способами А и [4] соответственно, не дают депрессии температуры плавления.

1,3,7-Триметилксантин (кофеин) (XI) получают аналогично (способ Б).  $T_{пл}$  235...237 °С. Выход 72%. Смешанная проба образцов соединения XI и заведомого кофеина не дает депрессии температуры плавления.

2-Хлор-, 2-бром- и 2,6,6-трихлор-1,4,7-триметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-е]-[1,4]дiazепин-5,8-дионы IIIа, IIIб и IX соответственно получены по методикам [7].

2-Нитро-1,4,7-триметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-е]-[1,4]дiazепин-5,8-дион (IV). Добавляют при охлаждении и перемешивании по каплям 5 мл концентрированной азотной кислоты ( $d = 1,5 \text{ г/см}^3$ ) к 30 мл уксусного ангидрида с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 15 °С. Полученный раствор ацетилнитрата быстро приливают к охлажденному до 15 °С раствору 5,2 г (25 ммоль) I в 75 мл ледяной уксусной кислоты и оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливают в 500 мл воды и после разложения уксусного ангидрида экстрагируют хлороформом (7 × 50 мл) и очищают колоночной хроматографией на силикагеле. Элюент хлороформ.  $T_{пл}$  163...165 °С;  $M^+$  253. Спектр ПМР: 4,03 (2Н, с, CH<sub>2</sub>), 4,14 (3Н, с, 1-CH<sub>3</sub>), 3,41 (3Н, с, 4-CH<sub>3</sub>), 3,18 м. д. (3Н, с, 7-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 42,5; Н 4,5; N 23,6. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 42,7; Н 4,3; N 23,7. Выход 1,58 г (25%).

2-Амино-1,4,7-триметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-е]-[1,4]дiazепин-5,8-дион (V). Раствор 0,5 г (0,2 ммоль) соединения IV в 60 мл этанола медленно добавляют при постоянном перемешивании к раствору 1,8 г (1 ммоль) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> в 10 мл воды. Спустя 40 мин реакционную массу экстрагируют эфиром (6 × 20 мл), эфирные вытяжки сушат и обрабатывают углем. После отгонки эфира получают амин V.  $T_{пл}$  181...182 °С;  $M^+$  223. Спектр ПМР: 4,34 (2Н, с, NH<sub>2</sub>), 3,96 (2Н, с, CH<sub>2</sub>), 3,60 (3Н, с, 1-CH<sub>3</sub>), 3,31 (3Н, с, 4-CH<sub>3</sub>), 3,08 м. д. (3Н, с, 7-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 48,2; Н 5,6; N 31,6. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 48,4; Н 5,8; N 31,4. Выход 0,32 г (71%).

2-(Пиридил-1)- и 2-(морфолил-4)-1,4,7-триметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-е]-[1,4]дiazепин-5,8-дион VIIа и VIIб соответственно получены из соединения IIIа по методике [4].

2-Метокси-1,4,7-триметил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-е]-[1,4]дiazепин-5,8-дион (VI). Раствор 1,12 г (5 ммоль) нитропроизводного IV в 100 мл безводного метанола, насыщенного сухим HCl, кипятят с обратным холодильником 30 мин. Растворитель упаривают в вакууме, остаток нейтрализуют разбавленным аммиаком и высушивают.  $T_{пл}$  224...226 °С;  $M^+$  238. Спектр ПМР: 3,58 (3Н, с, OCH<sub>3</sub>), 3,94 (2Н, с, CH<sub>2</sub>), 4,05 (3Н, с, 1-CH<sub>3</sub>), 3,34 (3Н, с, 4-CH<sub>3</sub>), 3,09 м. д. (3Н, с, 7-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 50,5; Н 5,9; N 24,1. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 50,4; Н 5,9; N 23,9. Выход 0,95 г (80%).

8,8'-Бис-1,3,7-триметилксантин (XIIIа). Смешивают в круглодонной колбе 1,43 г (5 ммоль) соединения XIIIб, 1,5 г медного порошка и 50 мл этиленгликоля. Смесь кипятят с обратным холодильником 15 ч, отфильтровывают от меди и выливают в раствор 2 г сульфида натрия в 200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и кипятят с 30 мл ацетона. Водную фазу экстрагируют хлороформом (5 × 35 мл). Хлороформный раствор промывают водой и объединяют с ацетоновым раствором. Объединенный экстракт высушивают над безводным сульфатом натрия, обрабатывают углем и упаривают в вакууме. Получают соединение XIIIа.  $T_{пл}$  222...224 °С (CH<sub>3</sub>OH);  $M^+$  386. Спектр ПМР в (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO: 4,25 (6Н, с, CH<sub>3</sub>), 3,54 (6Н, с, CH<sub>3</sub>), 3,31 м. д. (6Н, с, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 49,8; Н 5,1; N 29,7. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 50,0; Н 4,9; N 29,9. Выход 0,69 г (72%).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Isshiki K., Takahashi Y., Iinuma H., Naganawa H., Umezawa J., Takeuchi T., Umezawa H., Nishimura S., Okada N., Tatsuta K.* // *J. Antibiot.* — 1987. — Vol. 40. — P. 1461.
2. *Fujii T., Saito T., Fujisawa T.* // *Heterocycles.* — 1988. — Vol. 27. — P. 1163.
3. *Bridson P. K.* // *Heterocycles.* — 1994. — Vol. 38. — P. 1007.
4. *Иванов Э. И., Богатский А. В., Захаров К. С.* // *ДАН.* — 1980. — Т. 255. — С. 591.
5. *Богатский А. В., Иванов Э. И.* // *Укр. хим. журн.* — 1980. — № 10. — С. 1074.
6. *Иванов Э. И., Калаянов Г. Д., Яроценко И. М.* // *ХГС.* — 1992. — № 7. — С. 955.
7. *Гетероциклические соединения* / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: Мир, 1969. — Т. 8. — С. 955.