

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ 7-ЗАМЕЩЕННЫХ 8-ХЛОРТЕОФИЛЛИНОВ

© 2019 г. К. Ю. Петрова^{а, *}, Д. Г. Ким^а, В. В. Шарутин^а, О. С. Ельцов^б,
Т. С. Штукина^б, А. А. Анучин^с

^а Южно-Уральский государственный университет (НИУ), пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия

*e-mail: osheko_kseniya@mail.ru

^б Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

^с Экспертно-криминалистический центр Главного управления Министерства внутренних дел России
по Челябинской области, Челябинск, Россия

Поступило в Редакцию 25 апреля 2019 г.

После доработки 25 апреля 2019 г.

Принято к печати 16 мая 2019 г.

Алкилирование 8-хлортеофиллина алкенил(пропаргил)галогенидами протекает с образованием 7-алкенил(пропаргил)-8-хлортеофиллинов. В случае 1,3-дихлорпропан-2-ола реакция приводит к образованию оксазо[2,3-*f*]пуриновой системы. Взаимодействие 7-алкенил-8-хлортеофиллинов с бромом протекает с образованием дибромалкил-8-хлортеофиллинов. При взаимодействии 7-металлил-8-хлортеофиллина с *m*-хлорнадбензойной кислотой образуется соответствующий оксиран.

Ключевые слова: 7-дибромалкил-8-хлортеофиллин, 7-хлорметил-1,3-диметил-6,7-дигидрооксазо-
ло[2,3-*f*]пурин-2,4-дион, реакция Прилежаева

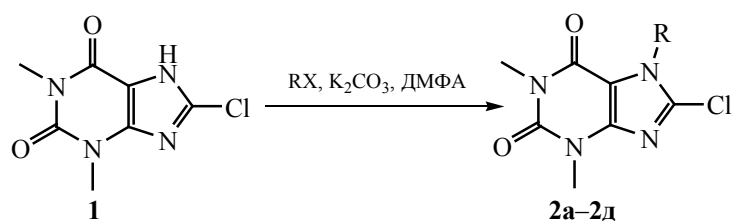
DOI: 10.1134/S0044460X19110064

Известно, что производные теофиллина проявляют антибактериальную, противоаллергическую и анти-ВИЧ-1 активность, а также могут быть использованы для лечения заболеваний респираторной системы [1–4]. Ранее алкилированием 8-хлортеофиллина **1** были получены различные N7-замещенные производные, в том числе 7-аллил- (**2а**) [5–6] и 7-пренил-8-хлортеофиллин (**2б**) [7], но в литературе отсутствуют данные об исследовании их реакций с электрофильными реагентами.

Нами соединения **2а**, **б** и впервые 7-металлил-8-хлортеофиллин **2в**, 7-(бут-3-енил)-8-хлортеофиллин **2г** и 7-пропаргил-8-хлортеофиллин **2д** получены алкилированием 8-хлортеофиллина **1** в ДМФА в присутствии K₂CO₃ при нагревании (схема 1). Строение полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

В кристаллах соединения **2в** существуют межмолекулярные короткие контакты между кислоро-

Схема 1.



R = CH₂CH=CH₂ (**а**), CH₂CH=C(CH₃)₂ (**б**), CH₂C(CH₃)=CH₂ (**в**),
CH₂CH₂CH=CH₂ (**г**), CH₂C≡CH (**д**).

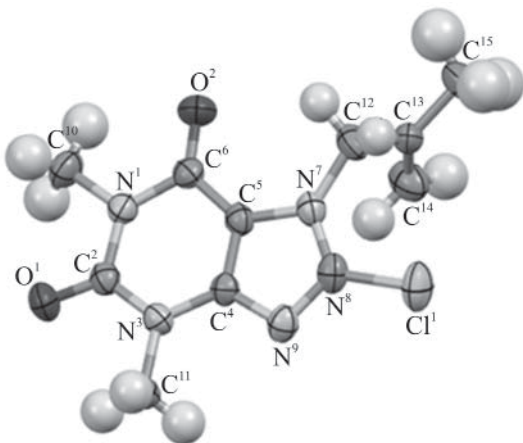


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2в** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью (CCDC 1884115).

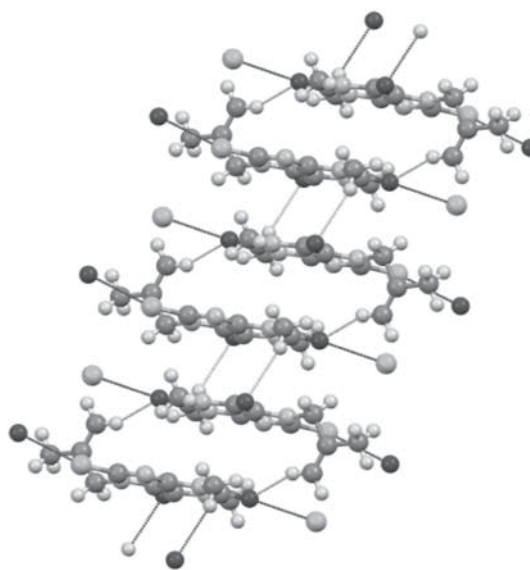


Рис. 2. Упаковка молекул в кристаллах соединения **2в**.

дом C^2O и хлором (3.13 Å), сильные водородные связи между кето-группой C^2O и концевыми протонами CH_2 металлильного фрагмента (2.41 Å), а также водородные связи средней силы между кето-группой C^6O и протонами метильной группы при атоме углерода C^3 (2.70 Å), что приводит к объединению молекул в наклонные стопки (рис. 2).

В масс-спектрах соединений **2а–д** присутствуют пики молекулярных ионов с характерной для молекул, имеющих в своей структуре атом хлора, мультиплетностью. Пик молекулярного иона обладает максимальной интенсивностью в случаях аллилтеофиллина **2а** и пропаргилтеофиллина **2д**. Максимальной интенсивностью в случае металлильтеофиллина **2в** обладает пик с m/z 233, соответствующий отрыву хлор-радикала, а в случае теофиллинов **2б, г** максимальной интенсивностью обладает пик с m/z 214, принадлежащий катион-радикалу 8-хлортеофиллина.

Установлено, что алкилирование теофиллина **1** 1,3-дихлорпропан-2-олом не останавливается на стадии образования N-замещенного теофиллина **А**, а происходит дальнейшее внутримолекулярное замещение с образованием 7-хлорметил-1,3-диметил-6,7-дигидрооксазоло[2,3-*f*]пурин-2,4-диона **3** (схема 2), который ранее был получен в работе [8] при взаимодействии 8-хлортеофиллина с 2-(хлорметил)оксираном. Данные ЯМР 1H соединения **3** совпадают с литературными. В масс-спектре оксазолопурина **3** присутствует пик молекулярного иона, максимальной интенсивностью обладает пик с m/z 235, свидетельствующий об отрыве хлор-радикала.

На примере 7-металлилтеофиллина **2в** нами была изучена возможность вступления алкенильного фрагмента в реакцию Прилежаева. При взаимодействии соединения **2в** с *м*-хлорнадбензойной

Схема 2.

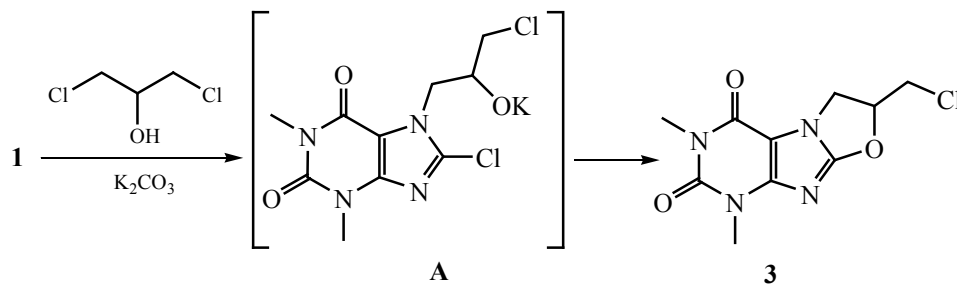
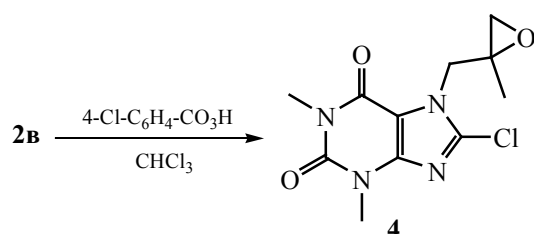


Схема 3.



кислотой было обнаружено образование оксирана **4** (схема 3).

Теоретически, при взаимодействии алкенилтеофиллинов **2a**, **б**, **г** с бромом возможно протекание бромциклизации [9], но в нашем случае данная реакция, как и с 7-аллилтеофиллином [10], приводит к образованию дибромалкилтеофиллинов **5a–в** (схема 4). Строение соединения **5a** подтверждено методом PCA (рис. 3).

Реакция пренилтеофиллина **2б** с бромом не останавливается на образовании соединения **5б**, который был обнаружен в следовых количествах в реакционной среде методом масс-спектрометрии, а происходит дальнейшее элиминирование HBr с получением 7-(2-бром-3-метилбут-2-енил)-8-хлортеофиллина **6** (схема 4). В спектре ЯМР ^1H соединения **6** сигнал NCH_2 при двойной связи находится в более слабом поле по сравнению с дибромалкилтеофиллинами **5**, что обусловлено влиянием соседней двойной связи и атома брома.

Взаимодействие 7-алкенил-8-хлортеофиллинов с иодом было исследовано на примере метиллтеофиллина **2в** в хлороформе. Методом ЯМР ^1H установлено, что в этих условиях ни иодциклизация, ни присоединение иода не происходят.

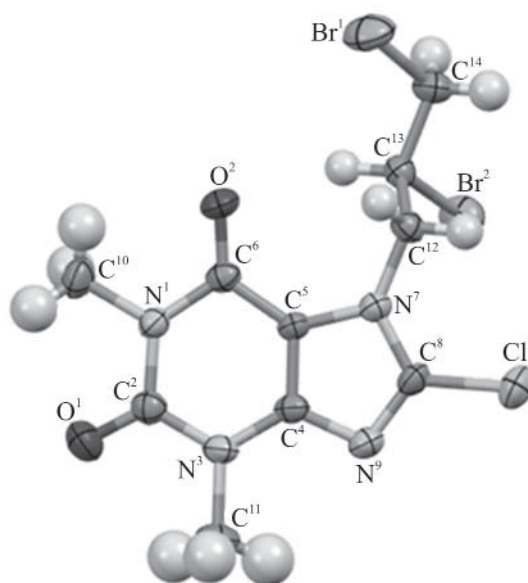
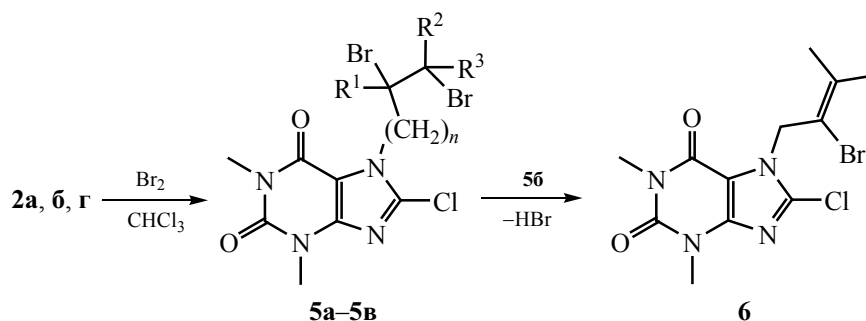


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **5a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью (CCDC 1884123).

Нами были проведены компьютерные расчеты вероятности проявления биологической активности и токсичности некоторых из полученных соединений. Соединения **2a–д** и **3**, по данным прогноза PASS [11], GUSAR [12], могут обладать различными видами фармакологической активности и обладают низкой токсичностью. В частности, в соответствии с прогнозом, соединения **2a–г** с высокой степенью вероятности являются ингибиторами фосфодиэстеразы циклического аденозинмонофосфата, а оксазолопурин **3** обладает антипсихотическим действием.

Таким образом, алкилирование 8-хлортеофиллина алкенил(пропаргил)галогенидами протекает с образованием 7-алкенил(пропаргил)-8-хлортео-

Схема 4.



$n = 1$, $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ (**а**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ (**б**); $n = 2$, $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ (**в**).

филлинов. Реакция с 1,3-дихлорпропан-2-олом не останавливается на стадии алкилирования, происходит дальнейшая внутримолекулярная циклизация с образованием 7-(хлорметил-1,3-диметил-6,7-дигидрооксазоло[2,3-*f*]пурин-2,4-диона. Взаимодействие 7-алкенил-8-хлортеофиллинов с бромом протекает с образованием дибромалкил-8-хлортеофиллинов. Реакция 7-металлил-8-хлортеофиллина с *m*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию эпоксидного кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) записаны на приборе Bruker DRX-400, внутренний стандарт – TMS. ИК спектры сняты на Фурье спектрометре BrukerTensor 27. Масс-спектр соединения **2д** снят на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 Ultra Shimadzu (ЭУ, 70 эВ). Масс-спектры соединений **2а–г**, **3**, **4** и **6** сняты на газовом хромато-масс-спектрометре Agilent 6890 N (ЭУ, 70 эВ). Рентгеноструктурный анализ (РСА) проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST Bruker (MoK_α -излучение, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus [13]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [14]. Структуры соединений определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединений **2в**, **5а** депонирован в Кембриджском банке структурных данных.

Синтез соединений 2а–д, 3 (общая методика). К раствору 215 мг (1 ммоль) 8-хлортеофиллина в 10 мл ДМФА добавляли 138 мг (1 ммоль) безводного K_2CO_3 и нагревали полученную смесь на водяной бане в течение 30 мин. После охлаждения добавляли раствор алкенил(пропаргил)галогенида в 5 мл ДМФА. Полученную смесь нагревали на водяной бане в течение 5 ч. Полученный осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Продукт экстрагировали хлороформом, растворитель удаляли.

7-Аллил-8-хлортеофиллин (2а). Выход 215 мг (84%), желтые кристаллы, т. пл. 109–110°C. ИК

спектр, ν , см^{-1} : 3086 ($=\text{CH}_2$), 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 1661 ($\text{C}=\text{O}$), 1380 ($=\text{CH}$), 1041 ($\text{C}-\text{Cl}$), 924 ($=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.40 с (3H, N^1CH_3), 3.56 с (3H, N^3CH_3), 4.97 д (2H, NCH_2 , $^3J = 5.1 \text{ Гц}$), 5.20 д (1H, $=\text{CHH}$, $^3J_{\text{транс}} = 16.7 \text{ Гц}$), 5.29 д (1H, $=\text{CHH}$, $^3J_{\text{цис}} = 10.1 \text{ Гц}$), 5.95 м (1H, $=\text{CH}$, $^3J = 5.1, 10.1, 16.7 \text{ Гц}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 (100.0) $[M]^+$, 237 (17.4) $[M - \text{OH}]^+$, 227 (11.6), 219 (76.8) $[M - \text{Cl}]^+$, 214 (10.1) $[M - \text{C}_3\text{H}_4]^+$, 196 (5.8), 168 (9.9), 162 (17.4), 156 (7.2), 152 (34.8), 136 (11.0), 134 (5.8), 128 (20.3), 108 (5.6), 67 (18.9).

7-Пренил-8-хлортеофиллин (2б). Выход 250 мг (89%), коричневые кристаллы, т. пл. 77–78°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.74 с (3H, CH_3), 1.85 с (3H, CH_3), 3.40 с (3H, N^1CH_3), 3.54 с (3H, N^3CH_3), 4.96 д (2H, NCH_2 , $^3J = 7.1 \text{ Гц}$), 5.30 т (1H, $=\text{CH}$, $^3J = 7.1 \text{ Гц}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 18.25 (CH_3), 25.65 (CH_3), 28.02 (N^1CH_3), 29.85 (N^3CH_3), 44.37 (NCH_2), 107.65 (C^5), 117.63 ($=\text{CH}$), 138.09 [$=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 138.33 (C^8), 147.19 (C^4), 151.31 (C^2), 154.31 (C^6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 (7.4) $[M]^+$, 214 (100.0) $[M - \text{C}_5\text{H}_8]^+$, 157 (7.0), 129 (13.0), 69 (19.1) $[\text{C}_5\text{H}_9]^+$, 53 (7.4), 41 (17.3).

7-Металлил-8-хлортеофиллин (2в). Выход 150 мг (56%), белые кристаллы, т. пл. 92–93°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3103 ($=\text{CH}_2$), 1708 ($\text{C}=\text{O}$), 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1043 ($\text{C}-\text{Cl}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.73 с (3H, CH_3), 3.21 с (3H, N^1CH_3), 3.40 с (3H, N^3CH_3), 4.45 с (1H, $=\text{CHH}$), 4.85 с (2H, NCH_2), 4.90 с (1H, $=\text{CHH}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (82.7) $[M]^+$, 251 (24.7) $[M - \text{OH}]^+$, 233 (100.0) $[M - \text{Cl}]^+$, 227 (8.0) $[M - \text{C}_3\text{H}_5]^+$, 214 (5.5) $[M - \text{C}_4\text{H}_6]^+$, 196 (5.5) $[M - \text{C}_4\text{H}_8\text{O}]^+$, 176 (12.3), 152 (18.5), 148 (7.4), 128 (12.4), 81 (8.0), 67 (14.8), 55 (21.0) $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$. Найдено, %: С 49.16; Н 4.87; N 20.86. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 49.17; Н 4.88; N 20.85. M 268.70.

7-(Бут-3-енил)-8-хлортеофиллин (2г). Выход 200 мг (75%), белые кристаллы, т. пл. 69–70°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3082 ($=\text{CH}_2$), 1709 ($\text{C}=\text{O}$), 1667 ($\text{C}=\text{O}$), 1375 ($=\text{CH}$), 1041 ($\text{C}-\text{Cl}$), 924 ($=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.60 м (2H, CH_2 , $^3J = 7.0 \text{ Гц}$), 3.41 с (3H, N^1CH_3), 3.56 с (3H, N^3CH_3), 4.41 т (2H, NCH_2 , $^3J = 7.0 \text{ Гц}$), 5.05–5.09 м (2H, $=\text{CH}_2$), 5.80 м (1H, $=\text{CH}$, $^3J = 7.0 \text{ Гц}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.04 (CH_2), 29.83 (N^1CH_3), 34.42 (N^3CH_3), 45.62 (NCH_2), 107.70 (C^5), 118.75

(=CH₂), 132.88 (=CH), 138.49 (C⁸), 147.23 (C⁴), 151.30 (C²), 154.26 (C⁶). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (18.8) [M]⁺, 233 (6.9) [M – Cl]⁺, 227 (10.0) [M – C₃H₅]⁺, 214 (100.0) [M – C₄H₆]⁺, 170 (7.5), 152 (10.0), 129 (19.1), 109 (7.9), 81 (12.5), 67 (11.3), 55 (9.4) [C₄H₇]⁺. Найдено, %: C 49.15; H 4.89; N 20.87. C₁₁H₁₃ClN₄O₂. Вычислено, %: C 49.17; H 4.88; N 20.85. *M* 268.70.

7-Пропаргил-8-хлортеофиллин (2д). Выход 188 мг (74%), белые кристаллы, т. пл. 159–160°C. ИК спектр, ν , см^{–1}: 3250 (≡CH), 2129 (C≡C), 1705 (C=O), 1666 (C=O), 1352 (≡CH), 1051 (C–Cl), 663 (≡CH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.16 с (3H, N¹CH₃), 3.32 с (3H, N³CH₃), 3.48 т (1H, ≡CH, ⁴*J* = 2.4 Гц), 5.12 д (2H, NCH₂, ⁴*J* = 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 27.66 (N¹CH₃), 29.59 (N³CH₃), 35.08 (NCH₂), 76.68 (≡CH), 106.71 (C⁵), 107.37 (C≡), 137.31 (C⁸), 146.69 (C⁴), 150.62 (C²), 153.67 (C⁶). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 (100.0) [M]⁺, 217 (94.0) [M – Cl]⁺, 163 (12.5), 152 (36.0), 134 (16.0), 128 (28.0), 105 (9.6), 78 (8.0), 67 (14.8), 64 (7.6), 39 (32.8) [C₃H₃]⁺. Найдено, %: C 47.52; H 3.58; N 22.20. C₁₀H₉ClN₄O₂. Вычислено, %: C 47.54; H 3.59; N 22.18. *M* 252.66.

7-Хлорметил-1,3-диметил-6,7-дигидро-оксазоло[2,3-*f*]пурин-2,4-дион (3). Выход 100 мг (37%), белый порошок, т. пл. 166–167°C (т. пл. 206–208 [8]). ИК спектр, ν , см^{–1}: 1710 (C=O), 1655 (C=O), 1078 (C–O–C), 1051 (C–Cl), 966 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.21 с (3H, N¹CH₃), 3.37 с (3H, N³CH₃), 4.06 м (2H, NCH₂), 4.18–4.51 м (2H, CH₂Cl), 5.80 м (1H, OCH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270 (89.9) [M]⁺, 235 (100) [M – Cl]⁺, 233 (6.0), 221 (9.3) [M – CH₂Cl]⁺, 208 (13.4), 195 (5.9), 193 (6.0), 181 (14.5), 168 (19.4), 150 (5.5), 124 (7.3), 110 (6.9), 108 (6.6), 83 (58.4), 67 (9.7), 56 (9.1), 54 (5.5), 41 (7.3).

7-[(2-Метилоксиран-2-ил)метил]-8-хлортеофиллин (4). К раствору 134 мг (0.5 ммоль) 7-металлил-8-хлортеофиллина **2в** в 4 мл хлороформа добавляли раствор 130 мг (0.75 ммоль) *m*-хлорнадбензойной кислоты в 2 мл хлороформа. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и оставляли на сутки. После испарения растворителя обрабатывали остаток 10%-ным раствором КОН и экстрагировали хлороформом (3×5 мл). Растворитель удаляли. Выход 50 мг (35%), беже-

вое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.44 с (3H, CH₃), 2.65 м (2H, OCH₂), 3.41 с (3H, N¹CH₃), 3.57 с (3H, N³CH₃), 4.6 м (2H, NCH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284 (41.9) [M]⁺, 249 (25.6) [M – Cl]⁺, 233 (7.7), 227 (9.9) [M – C₃H₅O]⁺, 214 (100.0) [M – C₄H₇O]⁺, 185 (6.5), 157 (14.6), 129 (27.5), 109 (5.5), 81 (8.1), 67 (15.7), 43 (17.2). Найдено, %: C 46.43; H 4.64; N 12.42. C₁₁H₁₃ClN₄O₃. Вычислено, %: C 46.41; H 4.60; N 12.45. *M* 284.70.

Синтез соединений **5а, в, 6** (общая методика).

К раствору 0.3 ммоль 7-алкенил-8-хлортеофиллина в 4 мл хлороформа добавляли раствор 0.03 мл (0.6 ммоль) Br₂ в 2 мл хлороформа. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и оставляли на сутки. Полученный осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили.

7-(2,3-Дибромпропил)-8-хлортеофиллин (5а). Выход 97 мг (78%), желтые кристаллы, т. пл. 132–133°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.24 с (3H, N¹CH₃), 3.41 с (3H, N³CH₃), 4.10 д (2H, NCH₂, ³*J* = 5.5 Гц), 4.61 м (1H, CHHBr), 4.79 м (1H, CHHBr), 4.88 м (1H, CHBr, ³*J* = 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 27.72 (N¹CH₃), 29.57 (N³CH₃), 34.95 (CH₂Br), 50.37 (CHBr), 50.82 (NCH₂), 107.21 (C⁵), 138.66 (C⁸), 146.90 (C⁴), 150.56 (C²), 153.62 (C⁶). Найдено, %: C 28.97; H 2.70; N 13.51. C₁₀H₁₁Br₂ClN₄O₂. Вычислено, %: C 28.98; H 2.67; N 13.52. *M* 414.48.

7-(3,4-Дибромбутил)-8-хлортеофиллин (5в). Выход 102 мг (80%), белый порошок, т. пл. 131–133°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.56 м (1H, CHH), 2.71 м (1H, CHH), 3.23 с (3H, N¹CH₃), 3.39 с (3H, N³CH₃), 3.93–4.02 м (2H, CH₂Br), 4.38–4.50 м (3H, NCH₂ + CHBr). Найдено, %: C 30.82; H 3.09; N 13.05. C₁₁H₁₃Br₂ClN₄O₂. Вычислено, %: C 30.83; H 3.06; N 13.07. *M* 425.91.

7-(2-Бром-3-метилбут-2-енил)-8-хлортеофиллин (6). Выход 78 мг (72%), белый порошок, т. пл. 165–166°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.89 с (3H, CH₃), 2.05 с (3H, CH₃), 3.22 с (3H, N¹CH₃), 3.40 с (3H, N³CH₃), 5.35 с (2H, NCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 27.35 (CCH₃), 27.55 (CCH₃), 27.73 (N¹CH₃), 29.56 (N³CH₃), 48.46 (NCH₂), 107.19 (C⁵), 113.46 (=CBr), 138.49 [=C(CH₃)₂], 138.80 (C⁸), 146.86 (C⁴), 150.57 (C²), 153.58 (C⁶). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 (34.6) [M – Br (³⁷Cl)]⁺, 281 (100) [M – Br (³⁵Cl)]⁺, 216 (16.9) [M – C₅H₈Br (³⁷Cl)]⁺,

214 (50.0) $[M - C_5H_8Br(^{35}Cl)]^+$, 207 (7.7), 196 (6.2), 152 (7.8), 128 (15.4), 67 (44.6), 65 (9.9), 53 (6.9), 41 (19.2). Найдено, %: С 39.88; Н 3.93; N 15.47. $C_{12}H_{14}BrClN_4O_2$. Вычислено, %: С 39.86; Н 3.90; N 15.49. *M* 361.62.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (номер 4.9665.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glushkov R.G., Ovcharova I.M., Nikitin V.B., Engalycheva G.N., Kaminka M.E., Mashkovskii M.D. // *Pharm. Chem. J.* 1989. Vol. 23. N 10. P. 849. doi 10.1007/bf00764818
2. Hayallah A.M., Elgaher W.A., Salem O.I., Alim M.A. // *Arch. Pharm. Res.* 2011. Vol. 34. N 1. P. 3. doi 10.1007/s12272-011-0101-8
3. Валуев-Эллистон В.Т., Савельев Е.Н., Иванов А.В., Орлинсон Б.С., Герасимов Е.Н., Захарова Е.К., Брунилина Л.Л., Кочетков С.Н., Новаков И.А., Навроцкий М.Б. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2013. № 11. С. 2544; Valuev-Elliston V.T., Savel'ev E.N., Ivanov A.V., Orlinson B.S., Gerasimov E.N., Zakharova E.K., Brunilina L.L., Kochetkov S.N., Novakov I.A., Navrotskii M.B. // *Russ. Chem. Bull.* 2013. Vol. 62. N 11. P. 2544. doi 10.1007/s11172-013-0368-7
4. Hayallah A.M., Talhouni A.A., Alim M.A. // *Arch. Pharm. Res.* 2012. Vol. 35. N 8. P. 1355. doi 10.1007/s12272-012-0805-4
5. Yoshikawa S., Emori E., Matsuura F., Clark R., Ikuta H., Yasuda N., Nagakura T., Yamazaki K., Aoki M. *Pat.* 7074798 (2006). USA.
6. Lysakowska M., Balzarini J., Piotrowska D.G. // *Archiv der Pharmazie.* 2014. Vol. 347. N 5. P. 341. doi 10.1002/ardp.201300382
7. Eckhardt M., Langkopf E., Mark M., Tadayyon M., Thomas L., Nar H., Pfrengle W., Guth B., Lotz R., Sieger P., Fuchs H., Himmelsbach F. // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. N 26. P. 6450. doi 10.1021/jm701280z
8. Jin R.-H., Nishikubo T. // *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol. 33. N 42. P. 6307. doi 10.1016/s0040-4039(00)60959-0
9. Ким Д.Г., Калита Е.В., Шарутин В.В., Сенчурин В.С., Белов О.В. // *ЖОХ* 2018. Т. 88. Вып. 12. С. 1979; Kim D.G., Kalita E.V., Sharutin V.V., Senchurin V.S., Belov V.O. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 12. P. 2498. doi 10.1134/s1070363218120071
10. Ошеко К.Ю., Ким Д.Г., Алзамил А.Ф., Еременко Т.Д. // *Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия.* 2018. Т. 10. № 4. С. 12.
11. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глоризова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погодин П.В., Поройков В.В. // *ХГС* 2014. Т. 50. № 3. С. 483; Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. N 3. P. 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
12. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // *Mol. Inf.* 2011. Vol. 30. N 2–3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
13. Bruker (2000) SMART. Bruker Molecular Analysis Research Tool, Versions 5.625 Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.
14. Bruker (2000) SAINTPlus Data Reduction and Correction Program Versions 6.02a, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.

Synthesis and Some Transformations of 7-Substituted 8-Chlorotheophyllines

K. Yu. Petrova^{a,*}, D. G. Kim^a, V.V. Sharutin^a, O. S. Eltsov^b, T. S. Shtukina^b, and A. A. Anuchin^c

^a South-Ural State University (NPU), pr. Lenina 76, Chelyabinsk, 454080 Russia

*e-mail: osheko_kseniya@mail.ru

^b Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

^c Criminalistics Laboratory of Police Department of Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, Russia

Received April 25, 2019; revised April 25, 2019; accepted May 16, 2019

Alkylation of 8-chlorotheophylline by alkenyl(propargyl) halides yields 7-alkenyl(propargyl)-8-chlorotheophylline. The reaction of 8-chlorotheophylline with 1,3-dichloropropan-2-ol leads to the formation of oxazolo[2,3-*f*]-purinium system. 7-Alkenyl-8-chlorotheophyllines react with bromine to give dibromoalkyl-8-chlorotheophyllines. The reaction of 7-methallyl-8-chlorotheophylline with *m*-chloroperbenzoic acid affords the corresponding oxirane.

Keywords: 7-methallyl-8-chlorotheophylline, 7-(but-3-enyl)-8-chlorotheophylline, 7-propargyl-8-chlorotheophylline, 7-dibromoalkyl-8-chlorotheophylline, 7-(chloromethyl-1,3-dimethyl-6,7-dihydrooxazolo[2,3-*f*]-purine-2,4-dione, Prilezhaev reaction