

УДК 547.857.4;547.859.1;547.859.3

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-АЛЛИЛ(МЕТАЛЛИЛ)ТЕОБРОМИНА С ГАЛОГЕНАМИ

© 2019 г. К. Ю. Петрова^{а, *}, Д. Г. Ким^а, О. С. Ельцов^б, Т. Д. Еременко^а

^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

Поступило в Редакцию 6 сентября 2018 г.
После доработки 16 сентября 2018 г.
Принято к печати 17 сентября 2018 г.

Изучены реакции брома и иода с 1-аллилтеобромином и 1-металлилтеобромином. Показано, что в зависимости от природы галогена и исходного теобромина реакция может приводить к продуктам присоединения по двойной связи, оксазолпуринам или комплексным соединениям.

Ключевые слова: теобромин, 1-металлилтеобромин, оксазолпурин, аллилтеобромин

DOI: 10.1134/S0044460X190400097

Известно, что производные теобромина обладают антигипоксической активностью [1]. В то же время в литературе отсутствуют данные об оксазолпуриновых системах, которые могут обладать высокой биологической активностью.

В настоящей работе с целью получения новых конденсированных оксазолпуриновых систем нами изучено взаимодействие 1-аллилтеобромина **1а** и 1-металлилтеобромина **1б** с бромом и иодом.

Ранее синтез соединения **1а** был осуществлен алкилированием теобромина аллилбромидом в ДМФА или изопропиловом спирте в присутствии основания (*i*-BuONa, NaOH или K₂CO₃) [2–6]. Нами теобромин **1а** получен в ДМФА в присутствии K₂CO₃. Данные спектра ЯМР ¹H соединения **1а** и температура плавления близко совпадают с литературными данными [2].

В масс-спектре аллилтеобромина **1а** присутствует пик молекулярного иона [M]⁺ с интенсивностью 82%, а максимальной интенсивностью обладает пик с *m/z* 205, обусловленный отрывом метильного радикала (схема 1). На наш взгляд, высокая интенсивность сигнала свидетельствует об образовании устойчивых трициклических систем **A** или **B**. Для фрагментации аллилтеобромина **1а** характерен отрыв аллилизотиоцианата и дальнейшее элиминирование CO (пики с *m/z* 137 и 109 соответственно).

Металлилтеобромин **1б** получен впервые алкилированием теобромина металлилхлоридом в ДМФА в присутствии безводного карбоната калия (схема 2).

Взаимодействие аллилтеоброминов **1а**, **б** с бромом может протекать по различным направлениям: галогенирование с последующей циклизацией в [1,3]оксазоло[2,3-*i*]пуриновые системы или присоединение брома к двойной связи. Установлено, что взаимодействие теобромина **1а** с бромом в хлороформе приводит к образованию 1-(2,3-дибромпропил)теобромина **2** (схема 3). В спектре ЯМР ¹H соединения **2** имеются сигналы протонов CH₂Br в виде **двух дублетов дублетов** в области 3.95–4.05 м. д., сигналы группы NCH₂ регистрируются при 4.25 и 4.43 м. д., протон группы CNBr проявляется при 4.68 м. д., что близко совпадает с сигналами аналогичных протонов в *N*-(2,3-дибромпропил)изатине [7].

Сложнее протекает взаимодействие металлилтеобромина **1б** с бромом в уксусной кислоте и дихлорметане. Из реакционного раствора выпадает смесь двух изомеров: бромидов 6-(бромметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]пуриния **3** и 8-(бромметил)-1,4,8-триметил-5-оксо-3а,4,5,7,8,9б-гексагидро-1*H*-оксазоло[2,3-*i*]пуриния **4** в соотношении 1:0.63 в уксусной кислоте и 1:0.95 в хлороформе (схема 4).

Схема 1.

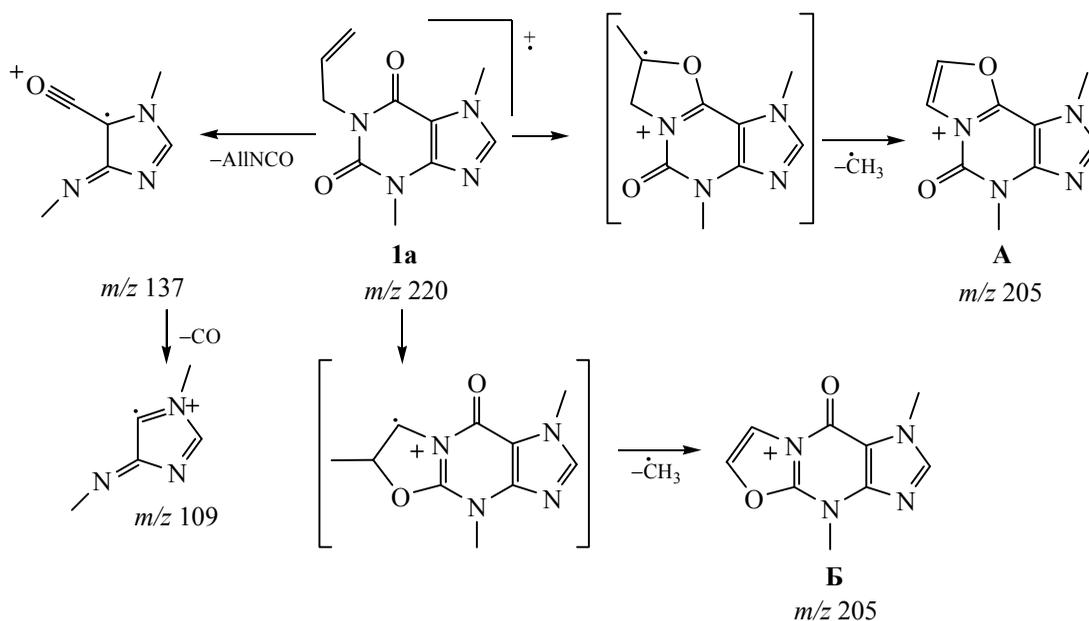
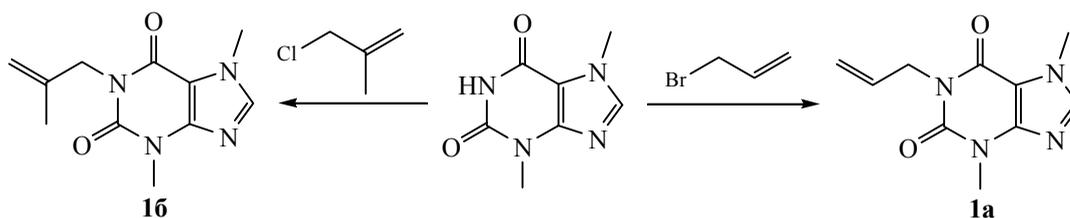


Схема 2.



Спектры ЯМР ^1H бромидов **3** и **4** очень близки, а сигнал протона H^8 смещен в слабое поле относительно исходного соединения **16** (7.88→8.45–8.80 м. д.), что обусловлено появлением положительного заряда в системе. В случае линейной структуры **3** сигнал протона имидазольного кольца находится в более слабом поле, чем сигнал того же протона в случае системы **4**.

В растворе уксусной кислоты после отделения бромидов **3** и **4** нами обнаружен продукт присоединения брома по двойной связи – 1-(2,3-дибром-2-метилпропил)теобромин **5** (схема 4). Как

и в случае аддукта **2**, в спектре ЯМР ^1H соединения **5** протон H^8 проявляется в виде синглета в той же области, что и в случае исходного соединения **16**.

При реакции теобромина **1a** с иодом образуется комплекс иода с 1-аллилтеобромином **6** (схема 5), выделенный в виде темного порошкообразного вещества и не имеющий определенного состава. В спектре ЯМР ^1H комплекса **6** имеются сигналы протонов аллильной группы.

Иначе протекает взаимодействие металлилтеобромина **16** с иодом: в результате реакции был

Схема 3.

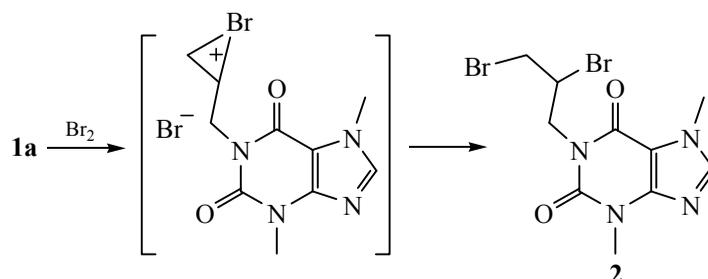


Схема 4.

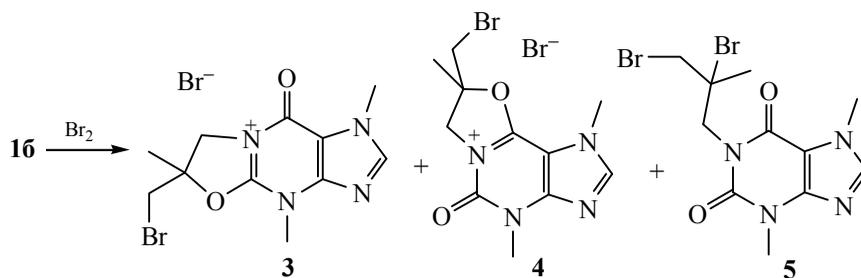
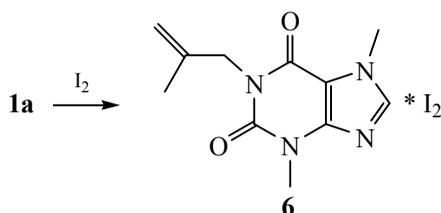


Схема 5.



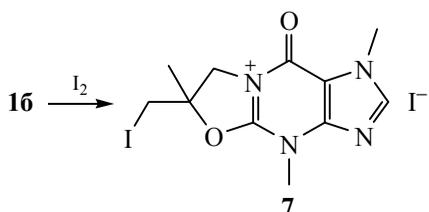
выделен порошкообразный трийодид 6-(иодметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1H-оксазоло[3,2-а]пуриния, который при взаимодействии с иодидом натрия в ацетоне переходил в иодид 6-(иодметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1H-оксазоло[3,2-а]пуриния 7 (схема 7). В спектре ЯМР ¹H протон имидазольного кольца проявляется при 8.75 м. д., что свидетельствует об образовании линейной оксазолопуриновой системы.

Таким образом, бром реагирует с 1-аллилтеобромином с образованием продукта присоединения по двойной связи, а с 1-металлилтеобромином – смеси оксазолопуринов и 1-(2,3-дибром-2-метилпропил)теобромина. Взаимодействие 1-аллилтеобромина с иодом приводит к образованию комплекса, а металлилтеобромина – к образованию линейного оксазолопурина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) записаны на приборе Bruker AVANCE II, внутренний стандарт –

Схема 6.



ТМС, растворитель – ДМСО-*d*₆. Масс-спектр снят на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 Ultra, Shimadzu (ЭУ, 70 эВ).

1-Аллилтеобромин (1а) синтезирован по методике [5]. Выход 80%, белый порошок, т. пл. 147–148°C (т. пл. 142–143°C [2], 143°C [6]). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 220 (82.5) [*M*]⁺, 219 (20.0) [*M* – H]⁺, 205 (100) [*M* – CH₃]⁺, 203 (20.0) [*M* – OH]⁺, 191 (7.5), 175 (5.0), 165 (5.0), 150 (7.4), 138 (15.0), 137 (6.4) [*M* – CH₂=CHCH₂NCO]⁺, 136 (12.5) [*M* – CH₂=CHCH₂NCO – H]⁺, 109 (37.5) [*M* – CH₂=CHCH₂NCO – CO]⁺, 82 (24.5), 70 (13.5), 67 (37.0), 56 (9.9), 55 (24.4), 42 (22.5), 40 (25).

1-Металлилтеобромин (1б). К раствору 360 мг (2 ммоль) теобромина в 10 мл ДМФА добавляли 276 мг (2 ммоль) безводного карбоната калия, раствор нагревали на водяной бане в течение 30 мин. К полученной смеси добавляли раствор 0.19 мл (2 ммоль) металлилхлорида в 1 мл ДМФА. Полученную смесь нагревали на водяной бане в течение 5 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, полученный остаток промывали водой и сушили. Выход 384 мг (82%), серый порошок, т. пл. 68–72°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.76 с (3H, CH₃), 3.39 с (3H, N³CH₃), 3.94 с (3H, N⁷CH₃), 4.39 с (2H, NCH₂), 4.59 с (1H, CH₂), 4.75 с (1H, CH₂), 7.88 с (1H, H⁸). Найдено, %: С 56.42; Н 5.99; N 23.90. С₁₁H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 56.40; Н 6.02; N 23.92. *M* 234.25.

1-(2,3-Дибромпропил)теобромин (2). К раствору 0.052 мл (1 ммоль) брома в 5 мл хлороформа добавляли 0.110 г (0.5 ммоль) 1-аллилтеобромина. Через 48 ч упаривали растворитель. Выход 0.137 г (72%), масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.41 с (3H, N³CH₃), 3.89 с (3H, N⁷CH₃), 3.95 м и 4.02 м (2H, CH₂Br), 4.44 м и 4.27 м (2H, NCH₂), 4.69 м (1H, CHBr), 8.07 с (1H, H⁸). Найдено, %: С 31.57; Н 3.17; N 14.77. С₁₀H₁₂Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 31.60; Н 3.18; N 14.74. *M* 380.04.

Взаимодействие 1-металлилтеобромина с бромом в уксусной кислоте. а. К раствору 0.052 мл (1 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты добавляли 0.118 г (0.5 ммоль) 1-металлилтеобромина. Через 48 ч отфильтровали образовавшийся осадок. Фильтрат упаривали, в остатке – маслообразный 1-(2,3-дибром-2-метилпропил)теобромин. Осадок обрабатывали ацетоном и отфильтровывали 0.069 г (выход 35%) смеси бромидов 6-(бромметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]пуриния и 8-(бромметил)-1,4,8-триметил-5-оксо-3а,4,5,7,8,9б-гексагидро-1*H*-оксазоло[2,3-*i*]пуриния в соотношении 1.57:1.

б. К раствору 0.052 мл (1 ммоль) брома в 5 мл дихлорметана добавляли 0.118 г (0.5 ммоль) 1-металлилтеобромина. Через 48 ч отфильтровывали образовавшийся осадок, сушили, затем обрабатывали ацетоном и отфильтровывали 0.138 г (выход 70%) смеси бромидов 6-(бромметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]пуриния и 8-(бромметил)-1,4,8-триметил-5-оксо-3а,4,5,7,8,9б-гексагидро-1*H*-оксазоло[2,3-*i*]пуриния в соотношении 1:0.95.

Бромид 6-(бромметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]пуриния (3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.91 с (3H, N^6CH_3), 3.62 с (3H, N^4CH_3), 3.94 с (3H, N^1CH_3), 4.15 м и 4.22 м (2H, CH_2Br), 4.19 м (2H, NCH_2), 8.79 с (1H, H^2).

Бромид 8-(бромметил)-1,4,8-триметил-5-оксо-3а,4,5,7,8,9б-гексагидро-1*H*-оксазоло[2,3-*i*]пуриния (4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.92 с (3H, N^8CH_3), 3.85 с (3H, N^4CH_3), 4.02 с (3H, N^1CH_3), 4.38 м и 4.45 м (2H, CH_2Br), 4.41 м (2H, NCH_2), 8.47 с (1H, H^2).

1-(2,3-Дибром-2-метилпропил)теобромин (5). Выход 0.077 г (39%, метод а). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21 с (3H, CH_3), 3.48 с (3H, N^3CH_3), 3.94 с (3H, N^7CH_3), 3.46 с (2H, CH_2Br), 4.13–4.15 м (2H, NCH_2), 7.94 с (1H, H^8). Найдено, %: С 33.51; Н 3.59; N 14.19. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 33.53; Н 3.58; N 14.22. *M* 394.06.

Иодид 6-(иодметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]-

пуриния (7). К раствору 254 мг (1 ммоль) иода в 5 мл хлороформа (уксусной кислоты) добавляли 0.5 ммоль 1-металлилтеобромина. Через 48 ч отфильтровывали образовавшийся темно-коричневый осадок трииодида 6-(иодметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]пуриния, сушили, затем растворяли в ацетоне, добавили NaI и отфильтровывали образовавшийся светло-желтый осадок. Выход 0.146 г (60%), т. пл. 97–98°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.96 с (3H, N^6CH_3), 3.65 с (3H, N^4CH_3), 3.95 с (3H, N^1CH_3), 3.40 м и 3.76 м (2H, NCH_2), 4.42 м (2H, CH_2Br), 8.75 с (1H, H^2).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013 г., соглашение № 02.А03.21.0011) и Министерства образования и науки РФ в рамках государственного задания (№ 4.9665.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zlatkov A., Peikov P., Rodriguez-Alvarez J., Danchev N., Nikolova I., Mitkov J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2000. Vol. 35. N 10. P. 941. doi 10.1016/s0223-5234(00)01172-7
2. Hung-Kun L., Fen-Tair L. // *J. Chin. Chem. Soc.* 2012. Vol. 59. N 3. P. 394. doi 10.1002/jccs.201100565
3. Pat. 94/00674 (1993). USA.
4. Madyastha K.M., Sridhar G.R. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1999. N 6. P. 677. doi 10.1039/a900089e
5. Lysakowska M., Balzarini J., Piotrowska D.G. // *Arch. Pharm.* 2014. Vol. 347. N 5. P. 341. doi 10.1002/ardp.201300382
6. Daly J.W., Padgett W.L., Shamim M.T. // *J. Med. Chem.* 1986. Vol. 29. N 7. P. 1305. doi 10.1021/jm00157a035
7. Українець І.В., Березнякова Н.Л., Горохова О.В., Шшишкіна С.В. // *ХГС.* 2009. Т. 45. № 10. С. 1546; Ukrainets I.V., Bereznyakova N.L., Gorokhova O.V., Shishkina S.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009. Vol. 45. N 10. P. 1241. doi 10.1007/s10593-010-0413-5

Reaction of 1-Allyl(methallyl)theobromine with Halogens

K. Yu. Petrova^a *, D. G. Kim^a, O. S. Eltsov^b, and T. D. Eremenko^a

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

*e-mail: osheko_kseniya@mail.ru

^b Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

Received September 6, 2018; revised September 16, 2018; accepted September 17, 2018

The reactions of bromine and iodine with 1-allyltheobromine and 1-methallyltheobromine were studied. Depending on the nature of the halogen and the initial theobromine, the reaction can lead to the formation of the adducts at the double bond, oxazolopurines or a complex compounds.

Keywords: theobromine, 1-methallyltheobromine, oxazolopurine, allyltheobromine