



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 114 847** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 473/10, 473/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93050206/04, 09.11.1993
(30) Приоритет: 10.11.1992 DE P 42 37 814.1
(46) Дата публикации: 10.07.1998
(56) Ссылки: CS, патент 267796, кл. C 07 D 473/06, 1990.

(71) Заявитель:
Хехст АГ (DE)
(72) Изобретатель: Герхард Корб (DE),
Ханс-Вольфрам Флемминг (DE)
(73) Патентообладатель:
Хехст АГ (DE)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3,7-ДИАЛКИЛКСАНТИНОВ

(57) Реферат:
Использование: в медицине в качестве промежуточных продуктов для получения лекарственных средств. Сущность: получение 3,7-диалкилксантинов алкилированием соответствующих 3-алкилксантинов в

двухфазной смеси в присутствии основания, четвертичного аммониевого и/или фосфониевого соединения и линейного простого полиэфира. Целевые соединения получают с очень высокими выходами с высокой степенью чистоты. 8 з.п. ф-лы.

RU 2 114 847 C1

RU 2 114 847 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 114 847** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 473/10, 473/06**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93050206/04, 09.11.1993

(30) Priority: 10.11.1992 DE P 42 37 814.1

(46) Date of publication: 10.07.1998

(71) Applicant:
Khekhst AG (DE)

(72) Inventor: Gerkhard Korb (DE),
Khans-Vol'fram Flemming (DE)

(73) Proprietor:
Khekhst AG (DE)

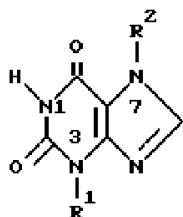
(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF 3,7-DIALKYLXANTHINES**

(57) Abstract:

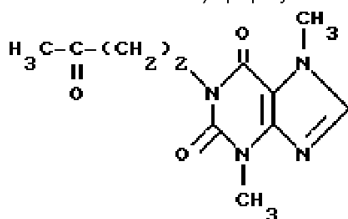
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
3,7-dialkylxanthines are synthesized by
alkylation of the corresponding
3-alkylxanthines in two-phase mixture in the
presence of quaternary, ammonium and/or

phosphonic base and linear simple polyester.
Synthesized compounds are used in medicine
as intermedium substances for synthesis of
drugs. EFFECT: high yields and purity of
compounds. 8 cl, 6 ex

Изобретение относится к способу получения 3,7-диалкилксантинов, представляющих собой соединения формулы I

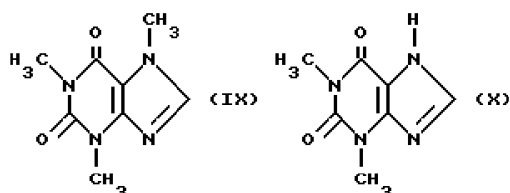


Незамещенные или также замещенные в положении 1 3,7-диалкилксантины являются основными фор- и промежуточными продуктами для получения лекарственных средств. Так, например, соединение 3,7-диметилксантин (теобромин) может применяться в качестве форпродукта для получения биологически активного лекарственного вещества пентоксифиллина (патент США 3737433) формулы VIII



и подобных соединений, которые обладают вазотерапевтическими свойствами.

Для получения полностью описанного пентоксифиллина (VIII) необходимо использовать теобромин достаточно высокой чистоты. Действуют как помехи, в частности, исходное соединение 3-метилксантин [(II), R¹=CH₃], переметилирование соединения кофеин IX и изомерное соединение теофиллин X



а также окрашивающие примеси.

Из литературы известны способы получения соединения формулы I. При этом в качестве алкилирующего средства используют главным образом диметилсульфат, диметилкарбонат и метилхлорид, этилхлорид, пропилхлорид, диэтилсульфит, дипропилсульфат, диэтилкарбонат или дипропилкарбонат.

Способы с использованием диметилсульфата в качестве метилирующего средства для получения теобромина из 3-метилксантина обобщены в патенте ГДР 222026. В зависимости от используемого метода метилирования получают теобромин с выходами 65 - 76% от теории в расчете на чистый теобромин. Однако в случае способов с высокими выходами теобромин чаще всего получаются еще большие количества побочных соединений, которые из-за требований к качеству для получения биологически активных лекарственных веществ следует удалять путем дополнительного процесса очистки.

Способ с использованием

диметилкарбоната в качестве метилирующего средства (патент ФРГ 3741883) представляет собой способ, осуществляемый при высоком давлении, который можно проводить только в специальных автоклавах, которые выдерживают давления 80 - 160 бар. При этом достигаемые выходы составляют 65,8 - 73,2% от теории в расчете на чистый теобромин с содержанием последнего по меньшей мере 99,6%, которое определяется с помощью ВЭЖХ.

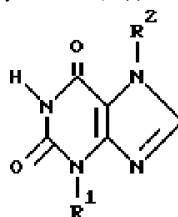
Способ с использованием метилхлорида в качестве метилирующего средства для получения теобромина (патент Чехословакии 267100) в водной или водно-спиртовой среде дает высокие выходы. Однако здесь речь идет о теобромине, который должен быть очень сильно загрязнен побочными продуктами, так как указанные температуры плавления очень далеки от температуры плавления чистого теобромина. Смесь из теобромина и примерно 5% 3-метилксантина, например, всегда имеет лежащую примерно на 100°C выше температуру плавления, как полученный согласно патенту Чехословакии 267100 теобромин. Поэтому нужно исходить из того, что в выделенном продукте содержатся еще значительные количества кофеина (IX) и в случае необходимости теофиллина (X), которые нужно удалять путем очистки. Потери в выходе при дальнейшей обработке до чистого теобромина могут быть очень значительными.

Далее, известен способ получения 3-метил-7-пропилксантина (патент Чехословакии 267796), причем способ должен быть улучшен путем добавки небольших количеств катализаторов, работающих на границе раздела фаз, как соли тетраалкиламмония или диметилбензилалкиламмония с 8 - 18 C-атомами. Однако примеры показывают, что добавка примерно 0,26 моль диметилбензилалкиламмонийбромида приводит к снижению выхода на 5%, причем температуры плавления продуктов, полученных с катализатором и без него, одинаковы.

Кроме того, приведенные в патенте Чехословакии 267100 примеры показывают, что в случае больших загрузочных смесей выход меньше. Этот факт также описан в патенте ГДР 222026. Собственные наши опыты, в которых в сто раз увеличено количество загрузочной смеси, при описанных в патенте Чехословакии 267796 условиях показывают значительное снижение выхода.

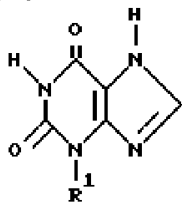
Задачей предлагаемого изобретения являлась разработка способа получения селективно 3,7-диалкилксантинов из 3-алкилксантинов с высокими выходами одновременно очень высокой чистоты и очень хорошими выходами на единицу объема в единицу времени.

Поэтому изобретение относится к способу получения 3,7-диалкилксантинов формулы I



причем R¹ и R² независимо друг от друга, обозначают линейный или разветвленный C₁-C₆-алкил,

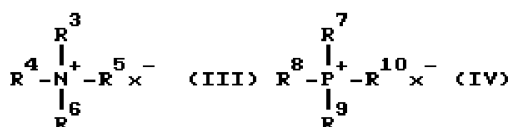
отличающемуся тем, что 3-алкилксантин формулы II



в которой R¹ обозначает линейный или разветвленный C₁-C₆-алкил,

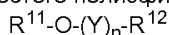
а) в водной фазе с помощью основного средства переводят в его соль и

б) эту соль в присутствии по меньшей мере одного четвертичного аммониевого соединения и/или фосфониевого соединения формул III и IV



причем R³ - R¹⁰ являются одинаковыми или разными и независимо друг от друга обозначают линейный или разветвленный C₁-C₂₀-алкил; бензил или фенил; и X - анион, в двухфазной смеси вводят во взаимодействие с алкилирующим средством с 1-6 C-атомами;

в) в случае необходимости алкилирование осуществляют в присутствии линейного простого полиэфира формулы V



причем R¹¹ и R¹² являются одинаковыми или разными и независимо друг от друга обозначают C₁-C₈-алкил; Y - остаток из группы, включающей -CH₂-CH₂-O- или -CH₂-CH₂-CH₂-O-; и n - целое число, равное 1-8.

В предлагаемом согласно изобретению способе предпочтительно получают 3,7-диалкилксантины формулы I, причем R¹ и R² независимо друг от друга обозначают C₁-C₃-алкил.

Особенно предпочтительными 3,7-диалкилксантинами для способа согласно изобретению являются:

3,7-диметилксантин (= соединение формулы I с R¹ и R² = -CH₃);

3-метил-7-пропилксантин (= соединение формулы I с R¹ = CH₃ и R² = -CH₂-CH₂-CH₃);

3-этил-7-пропилксантин (= соединение формулы I с R¹ = -CH₂-CH₃ и R² = -CH₂-CH₂-CH₃).

Предпочтительна неожиданно высокая селективность алкилирования в положение 7 ксантина, в то время как алкилирование в положение 1 дальше не происходит. Кроме того, соединения формул III и/или IV, а также в случае необходимости формулы V, можно легко отделять от водной фазы и использовать для дальнейших взаимодействий.

Предпочтительными основными средствами являются гидроксиды и/или карбонаты щелочных металлов, как например гидроксид натрия, гидроксид калия,

гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия или карбонат калия.

Предпочтительны используемые четвертичные аммониевые или фосфониевые соединения формул III и IV, которые только трудно или вовсе нерастворимы в воде. Предпочтительными четвертичными аммониевыми или фосфониевыми соединениями формул III и IV являются:

метил-триоктиламмонийхлорид,

метил-триоктиламмонийгидроксид,

метил-трикаприламмонийхлорид,

метил-трикаприламмонийгидроксид,

этил-триоктиламмонийхлорид,

этил-триоктилфосфонийхлорид и

гексадецилтрибутилфосфонийбромид.

Предпочтительными простыми полиэфирами формулы V являются

этиленгликольдибутиловый эфир,

диэтиленгликольдибутиловый эфир,

триэтиленгликольдибутиловый эфир,

тетраэтиленгликольдибутиловый эфир,

диэтиленгликоль-этил-трет-бутиловый эфир,

полиэтиленгликольдибутиловый эфир и

полипропиленгликольдибутиловый эфир и

полипропиленгликольдибутиловый эфир с

различными длинами простых эфирных цепей

(причем n в формуле V имеет значение, равное 2-8).

Предпочтительными алкилирующими средствами являются C₁-C₆-алкилгалогениды, как алкилхлорид, алкилбромид, алкилфторид или алкилиодид, в особенности метилхлорид, этилхлорид, C₁-C₆-диалкилсульфат, как диметил-, диэтил-, дипропил-, дибутил-, дипентил- или дигексилсульфат; или C₁-C₆-диалкилкарбонат, как диметил-, диэтил-, дипропил-, дибутил-, дипентил- или дигексилкарбонат.

Под понятием "анион" понимают хлорид, бромид, гидросульфат или гидроксид.

Под понятием "алкил" понимают углеводородные остатки, как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

3-(C₁-C₆)-алкилксантины в качестве исходных веществ для предлагаемой согласно изобретению реакции алкилирования получают известными из литературы способами, например путем модифицированного "Trauben-синтеза" (Ullmann's Enzyklopädie der Technischen Chemie, 4-е изд., т. 19/1180/, с. 579).

В стадии способа а) поступают так, что сначала 3-(C₁-C₆)-алкилксантин в водной фазе с помощью гидроксида и/или карбоната щелочного металла, как например гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия или карбонат калия, переводят в соответствующую соль. Предпочтительно на 100 моль 3-алкилксантина используют 100 - 120 моль вышеуказанного гидроксида или карбоната щелочного металла.

Затем в стадии способа б) к раствору или суспензии соли 3-алкилксантина добавляют четвертичное аммониевое или фосфониевое соединение формулы III или IV. Также можно применять смеси аммониевых и/или фосфониевых соединений. Соединения формул III и/или IV нерастворимы или только труднорастворимы в воде. Поэтому образуется двухфазная смесь, состоящая из водной фазы и фазы, которая образуется за счет аммониевых и/или фосфониевых соединений формул III и IV. Под

обозначением "двухфазная смесь" понимают смесь двух жидких фаз - водной фазы и фазы, которая содержит аммониевые и/или фосфониевые соединения формул III и IV. Двухфазная смесь не содержит, как правило, никаких других границ раздела твердое вещество/жидкость. Однако может оказаться, что при низких температурах и высоких концентрациях солей ксантина образуются коагуляты. Двухфазную смесь перемешивают и смешивают обычными способами, чтобы обеспечить хорошее распределение фаз.

Предпочтительно на 100 моль 3-алкилксантина формулы II используют 5 - 100 моль соединений формул III и/или IV, предпочтительно 10 - 60 моль, в особенности 10 - 50 моль.

В случае необходимости для дальнейшего ускорения реакции можно добавлять линейный простой полиэфир формулы V. Предпочтительно на 100 моль 3-алкилксантина формулы II применяют 3 - 100 моль линейного простого полиэфира формулы V, предпочтительно 5 - 80 моль, в особенности 10 - 50 моль.

Дополнительно для улучшенного разделения двухфазной вышеуказанной реакционной смеси соединений формул III, IV и V добавляют органический растворитель, как например гептан, циклогексан, диметилциклогексан, бутилацетат, амилацетат, диоксан, анизол или амиловый спирт. Однако предпочтительно работают без дополнительного растворителя.

Добавляемый растворитель предпочтительно только трудно растворим в воде или вовсе нерастворим в ней. Используемые количества растворителей могут колебаться в широких пределах и их легко может определить специалист.

Затем добавляют алкилирующее средство. Для метилирования, например, на 100 моль 3-метилксантина необходимо 102 - 150 моль метилхлорида, в особенности 105 - 140 моль, предпочтительно 108 - 120 моль; или 102 - 150 моль диметилсульфата, в особенности 105 - 130 моль, предпочтительно 110 - 120 моль.

Температура реакции может колебаться в широких пределах. В общем она составляет минус 10°C - плюс 140°C, предпочтительно 40 - 110°C.

В способе алкилирования с помощью метилхлорида в реакционном сосуде достигают повышенного давления вплоть до 5 бар, так что реакцию можно осуществлять в обычных для химических реакций аппаратах.

Время реакции составляет в общем 1 - 4 ч.

При реакции алкилирования с помощью диметилсульфата образующуюся во время реакции метилсерную кислоту нейтрализуют путем медленного добавления гидроксида щелочного металла, карбоната щелочного металла, гидроксида щелочно-земельного металла или карбоната щелочно-земельного металла.

По истечении времени реакции фазы двухфазной смеси отделяют друг от друга. Затем сначала находящийся в виде коагулята 3,7-диалкилксантин формулы I смешивают с гидроксидом щелочного и/или щелочно-земельного металла и/или карбонатом щелочного металла до тех пор, пока не образуется эмульсия. Для этого, как правило, необходимо примерно 80 - 120 моль

вышеуказанной смеси.

Фазы двухфазной смеси отделяют друг от друга теперь обычными способами. Органическую фазу, в которой находятся главным образом соединения формулы III и/или IV, а также в случае необходимости соединение формулы V, можно непосредственно или после промывки водой снова использовать для реакции алкилирования. Водную фазу, которая теперь содержит соль 3,7-диалкилксантина и примеси, смешивают со вспомогательными для фильтрования средствами на основе целлюлозы или кремневой кислоты или с активным углем и отфильтровывают. Фильтрат нагревают и быстро смешивают с неорганической кислотой вплоть до значения pH, благоприятного для отделения побочных продуктов, причем осаждается чистый 3,7-диалкилксантин. В качестве неорганических кислот нужно, например, назвать: соляную кислоту, серную кислоту или азотную кислоту. Также можно использовать угольную кислоту.

Температура осаждения составляет в общем примерно 50 - 110°C, в особенности 75 - 105°C, предпочтительно 85 - 95°C. После осаждения значение pH раствора составляет в общем 7 - 10.

Расход неорганической кислоты составляет в общем 88 - 110 моль.

Твердое вещество затем выделяют путем отсасывания и промывают водой для удаления побочных продуктов.

Предлагаемый в изобретении способ теперь поясняется подробнее нижеследующими примерами.

Пример 1. В реактор помещают 2000 мл воды, 400 г 3-метилксантина, 310 г 33%-ного раствора гидроксида натрия, 20 г бикарбоната натрия и 200 г метил-триоктиламмонийхлорида. После того как реактор плотно закрывают, примерно при 50°C вводят 135 г метилхлорида. Затем оставляют еще дополнительно реагировать примерно при 110°C до тех пор, пока давление внутри реактора не будет более падать. Реактор охлаждают примерно до 60 °C и быстро обезвоживают. После этого добавляют 310 г 33%-ного раствора гидроксида натрия и затем отделяют органическую фазу. Ее промывают дополнительно с помощью 100 мл воды. Таким образом, регенерированный метил-триоктиламмонийхлорид можно снова использовать для следующего метилирования. Водную фазу смешивают с активным углем и раствор фильтруют. Затем путем прикапывания в целом 252 г 37%-ной соляной кислоты при температуре 85 - 95 °C осаждают теобромин. После охлаждения теобромин отсасывают и дополнительно промывают водой. После высушивания до постоянного веса получают 367 г теобромина с содержанием самого теобромина = 99,5% (ВЭЖХ). Т. пл. = 350,5 - 351°C. Это составляет 84,5% от теоретически рассчитанного значения, в расчете на исходный продукт 3-метилксантин.

ВЭЖХ-определение (определение с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Подготовка пробы. 50 мг теобромина (проба) суспендируют в 90 мл воды,

добавляют 1 мл 1 М раствора едкого натра и проба легко растворяется. Затем пробу подкисляют с помощью 2 мл 1 М уксусной кислоты и в мерной колбе доливают до 100 мл водой.

Сравнительные растворы: 1 мг кофеина, 3-метилксантин и теофиллин растворяют как описано выше.

Условия анализа:

впрыскиваемое количество: 10 мкл;

колонок: RP 8,250 - 4,10 мкм[®], лихросорб (фирма Е. Мерк, Дармштадт);

степень текучести: 1 мл/мин;

подвижная фаза: 80 об.% 0,1%-ного раствора KH_2PO_4 , 20 об.% метанола;

детекция: УФ-детектор, 273 нм;

время прохождения пробы: 20 мин;

время удерживания: 3-метилксантин - 4,05 мин, теобромин - 5,47 мин, кофеин - 11,15 мин.

Определение точки текучести. Точки текучести определяют путем дифференциально-термического анализа с помощью системы Mettler TA3000.

Пример 2. В реактор подают 2000 мл воды, 400 г 3-метилксантина, 310 г 33%-ного раствора едкого натра, 20 г бикарбоната натрия и 200 г метил-триоктиламмонийхлорида и 100 г диэтиленгликольдибутилового простого эфира. После того как реактор плотно закрыт, примерно при 50°C вводят 134 г метилхлорида. Затем примерно при 90°C оставляют еще дополнительно реагировать до тех пор, пока внутреннее давление не будет более падать. Реактор охлаждают примерно до 50°C и быстро обезгаживают. После этого добавляют 310 г 33%-ного раствора едкого натра и затем органическую фазу отделяют. Ее промывают дополнительно с помощью 100 мл воды. Таким образом, вновь выделенный метил-триоктиламмонийхлорид и диэтиленгликольдибутиловый простой эфир можно снова вводить для следующего метилирования. Водную фазу смешивают с активным углем и раствор отфильтровывают. Затем при 85 - 95°C путем прикапывания в целом примерно 252 г 37%-ной соляной кислоты осаждают теобромин. После высушивания до постоянного веса получают 376 г теобромина с содержанием самого теобромина 99,5% (ВЭЖХ). Это составляет 86,5% от теоретически рассчитанного значения, в расчете на исходный продукт 3-метилксантин.

Пример 3. В аппаратуру с мешалкой подают предварительно 2000 мл воды, 400 г 3-метилксантина, 294 г 33%-ного раствора едкого натра, 200 г метил-триоктиламмонийхлорида и 100 г триэтиленгликольдибутилового простого эфира. Затем примерно при 50 - 60°C прикапывают 351 г диметилсульфата. По окончании добавления к реакционной смеси дополнительно прикапывают 16 г 33%-ного раствора едкого натра. Затем оставляют еще примерно при 60°C дореагировать. Охлаждают и затем добавляют 310 г 33%-ного раствора едкого натра. Затем органическую фазу отделяют. Ее отмывают с помощью 100 мл воды. Таким образом, вновь выделенный метил-триоктиламмонийхлорид и триэтиленгликольдибутиловый простой эфир

можно снова вводить для следующего метилирования. Водную фазу смешивают с активным углем и отфильтровывают. После этого при 85 - 95°C путем прикапывания в целом примерно 250 г 37%-ной соляной кислоты осаждают теобромин. После охлаждения теобромин отсасывают и дополнительно промывают водой. После высушивания до постоянного веса получают 361 г теобромина с содержанием самого теобромина 99,5% (ВЭЖХ). Это составляет 83,2% от теоретически рассчитанного значения в расчете на исходный продукт 3-метилксантин.

Пример 4. В реактор загружают 2000 мл воды, 400 г 3-метилксантина, 310 г 33%-ного натрового щелока, 20 г бикарбоната натрия, 200 г полиэтиленгликольдибутилового эфира ($n = 3-5$) и 100 г хлорида этилтриоктилфосфония. После плотного закрытия реактора вводят 135 г метилхлорида при температуре около 50°C. Затем при температуре около 90°C дают еще прореагировать, пока внутреннее давление не перестанет падать. Реактор охлаждают до $\approx 50^\circ\text{C}$ и вскоре эвакуируют. После этого добавляют 310 г 33%-ного натрового щелока и отделяют затем органическую фазу. Последнюю промывают 100 мл воды. Регенерированный таким образом катализатор может быть снова применен для следующего метилирования. Водную фазу смешивают с активированным углем и диацеталем и раствор фильтруют. Затем осаждают теобромин, добавляя по каплям при 85 - 95°C всего 252 г 37%-ной соляной кислоты. После охлаждения теобромин отсасывают и промывают водой. После сушки до постоянного веса получают 376,5 г теобромина с содержанием 99,5% (жидкостная хроматография высокого давления). Это составляет 86,6% от теоретического значения, считая на исходный продукт - 3-метилксантин.

Пример 5. В реактор загружают 2000 мл воды, 400 г 3-метилксантина, 310 г 33%-ного натрового щелока, 20 г бикарбоната натрия, 200 г полиэтиленгликольдибутилового эфира ($n = 3-5$) и 70 г бромид гексадецилтрибутилфосфония. После плотного закрытия реактора вводят 138 г метилхлорида при температуре около 50°C. Затем при температуре около 90°C дают еще прореагировать, пока внутреннее давление не перестанет падать. Реактор охлаждают до $\approx 50^\circ\text{C}$ и вскоре эвакуируют. После этого добавляют 310 г 33%-ного натрового щелока и отделяют затем органическую фазу. Последнюю промывают 100 мл воды. Регенерированный таким образом катализатор может быть снова применен для следующего метилирования. Водную фазу смешивают с активированным углем и диацеталем и раствор фильтруют. Затем осаждают теобромин, добавляя по каплям при 85 - 95°C всего 252 г 37%-ной соляной кислоты. После охлаждения теобромин отсасывают и промывают водой. После сушки до постоянного веса получают 371,7 г теобромина с содержанием 99,5% (жидкостная хроматография высокого давления). Это составляет 85,5% от теоретического значения, считая на исходный продукт - 3-метилксантин.

Пример 6. 10-кратное количество исходной смеси в сравнении с примером 1 из CS-PS 26 7796, 83 г сухого 3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-диона (БУХ), что составляет 0,5 моля, нагревают с 80,2 г K_2CO_3 (99%) (соответствует 0,575 моля) и 1000 мл воды до 80 °С и поддерживают при этой температуре в течение 1 ч при обратном потоке. Раствор охлаждают до $\approx 30^\circ C$. После этого добавляют 52,3 мл н-пропилбромида (0,575 моля), растворенного в 500 мл этанола (96%).

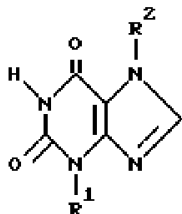
Исходную смесь после нагревания и перемешивания в течение 8 ч выдерживают при обратном потоке до температуры 75 - 80 °С. Затем отбирают пробы и анализируют методом хроматографии высокого давления.

Результат: 40,7%

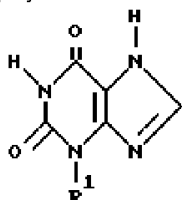
3-метил-7-пропил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-диона, 42,3% БУХ, 12,0% 3-метил-1,7-дипропил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-диона, 1,9% 1-пропанол.

Формула изобретения:

1. Способ получения 3,7-диалкилксантинов формулы I

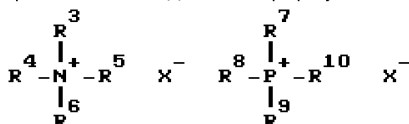


в которой R^1 и R^2 независимо друг от друга - C_1 - C_6 -алкил, линейный или разветвленный, отличающийся тем, что 3-алкилксантин формулы II



в которой R^1 - C_1 - C_6 -алкил, линейный или разветвленный,

переводят в водной фазе с помощью основного средства в его соль и эту соль подвергают взаимодействию в присутствии по меньшей мере одного четвертичного аммониевого соединения и/или фосфониевого соединения формулы III или IV



в которых R^3 - R^{10} одинаковые или различные и независимо друг от друга обозначают C_1 - C_{20} -алкил, линейный или разветвленный, бензил или фенил;

X - анион,

в двухфазной смеси с алкилирующим средством, содержащим 1-6 атомов углерода, и проводят алкилирование в присутствии линейного простого полиэфира формулы V

$R^{11} - O - (Y)_n - R^{12}$,

в которой R^{11} и R^{12} одинаковые или

различные и независимо друг от друга - C_1 - C_8 -алкил;

Y - остаток группы $-CH_2-CH_2-O-$ или $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$;

n - целое число 1 - 8.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что получают 3,7-диалкилксантины формулы I, где R^1 и R^2 , независимо друг от друга, - C_1 - C_3 -алкил.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что получают 3,7-диметилксантин, 3-этил-7-пропилксантин или 3-метил-6-пропилксантин.

4. Способ по пп.1 - 3, отличающийся тем, что вводят по меньшей мере одно аммониевое соединение формулы III, фосфониевое соединение формулы IV, простой полиэфир формулы V или органический растворитель, которые труднорастворимы в воде или вовсе не растворимы в ней.

5. Способ по пп.1 - 4, отличающийся тем, что в качестве основного средства используют гидроксид и/или карбонат щелочного металла, такой, как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия или карбонат калия, в качестве четвертичного аммониевого или фосфониевого соединения формул III и IV вводят метил-триоктиламмонийхлорид, метил-триоктиламмоний-гидроксид, метил-трикаприламмонийхлорид, метил-трикаприламмоний-гидроксид, этил-триоктиламмонийхлорид, этил-триоктилфосфонийхлорид или гексадецилтрибутилфосфонийбромид и в качестве простых полиэфиров формулы V используют этиленгликольдибутиловый эфир, диэтиленгликольдибутиловый эфир, триэтиленгликольдибутиловый эфир, тетраэтиленгликольдибутиловый эфир, диэтиленгликоль-этил-трет-бутиловый эфир, пропиленгликольдибутиловый эфир, дипропиленгликольдибутиловый эфир, полиэтиленгликольдибутиловый эфир или полипропиленгликольдибутиловый эфир.

6. Способ по пп.1 - 5, отличающийся тем, что в качестве алкилирующего средства используют C_1 - C_6 -алкилгалогенид, C_1 - C_6 -диалкилсульфат или C_1 - C_6 -диалкилкарбонат, в особенности метилхлорид, этилхлорид, пропилхлорид или диметилсульфат.

7. Способ пп. 1 - 6, отличающийся тем, что на 100 моль 3-алкилксантина формулы II используют 5 - 100 моль соединений формулы III и/или IV, предпочтительно 10 - 60 моль, в особенности 10 - 50 моль, и в случае необходимости добавляют 3 - 100 моль линейного простого полиэфира формулы V, предпочтительно 5 - 80 моль, в особенности 10 - 50 моль.

8. Способ по пп.1 - 7, отличающийся тем, что алкилирование осуществляют при температурах от -10 до $+140^\circ C$, предпочтительно при $40 - 110^\circ C$.

9. Способ по пп.1 - 8, отличающийся тем, что молярное соотношение 3-алкилксантина к алкилирующему средству составляет 1 : 1,02 - 1,5, предпочтительно 1 : 1,08 - 1,2.