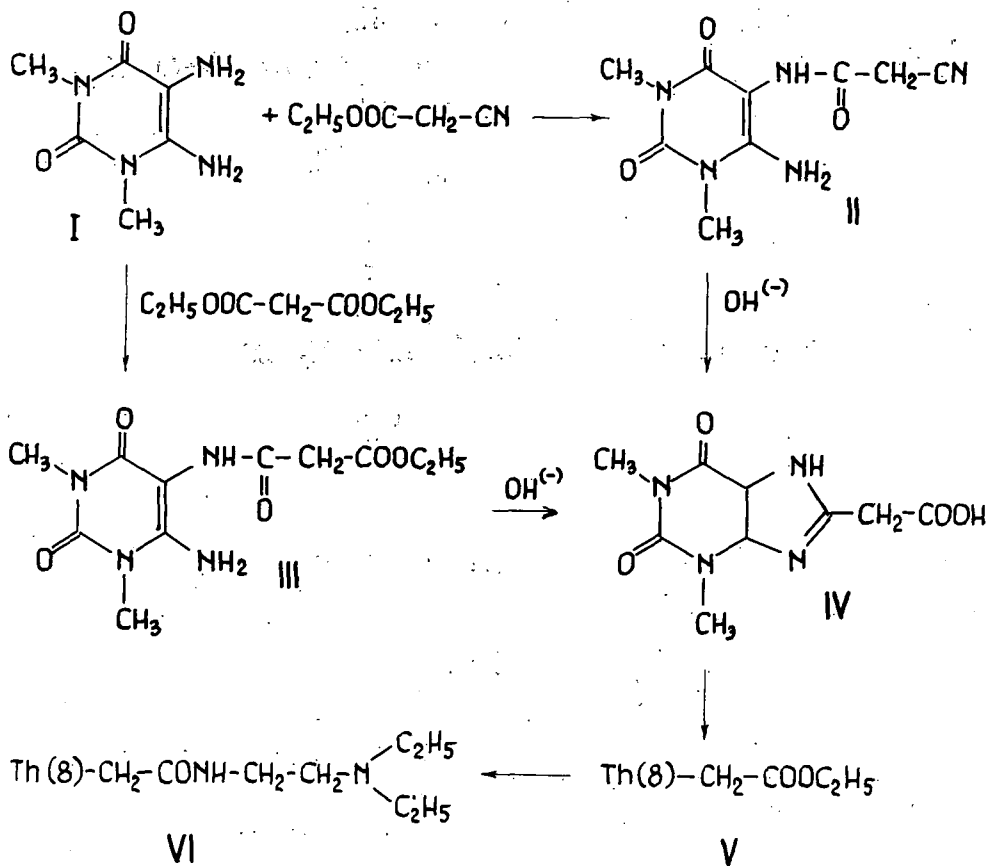


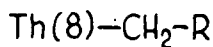
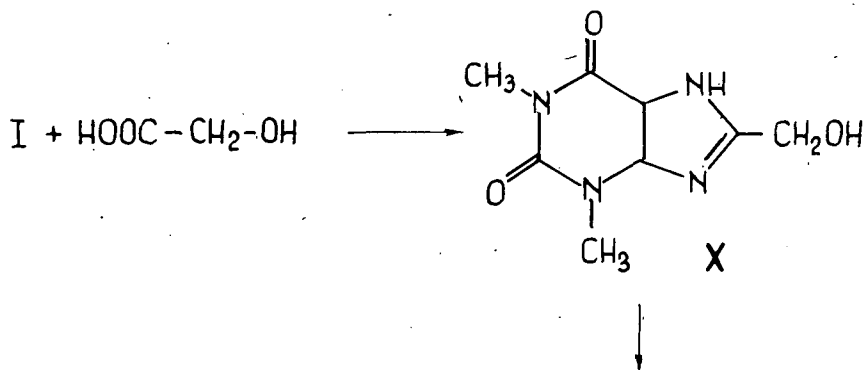
**A 8-AS HELYZETBEN HELYETTESÍTETT
ECETSAV-, PROPIONSAV- ÉS AMINO-METIL-TEOFILLIN-SZÁRMAZÉKOK
SZINTÉZISE**

KÓBOR JENŐ és SZABÓ MÁTYÁSÉ

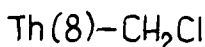
A 8-as helyzetben szubsztituált 1,3-dimetil-xantin-származékok az utóbbi időben érdeklődést keltettek hasznos farmakológiai tulajdonságaik miatt. Az irodalomban e típusú vegyületek különböző változatait írták le [1—7], készítésüknek változatos módszereit dolgozták ki. A xantin-származékok iránt kémiai és farmakoló-



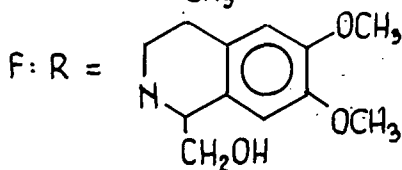
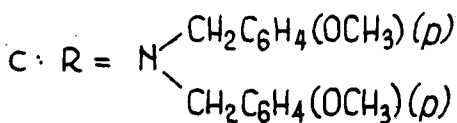
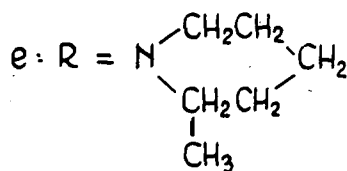
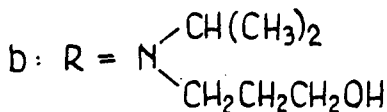
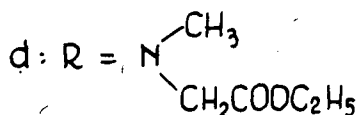
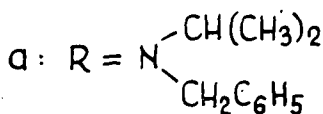
1. ábra



XII a-f



XI



3. ábra

redukálását 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracillá ammónium-szulfid-oldattal, ill. nátrium-ditionittal megvizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a fenti folyamatban a nátrium-ditionit használata jobb termeléssel, tisztább terméket ad, mint a redukció régebbi módszere. A nátrium-ditionitos redukálásra tett megállapításunk megegyezik más 5-nitrozo-pirimidin-származékok redukálása során tett megfigyeléssel [11—13].

Az 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracilból [I] a 8-as helyzetben ecetsavval, ill. propionsavval helyettesített teofilinok elkészítését az irodalomban közölteknek [9. 14] megfelelően valósítottuk meg. 1,3-Dimetil-4,5-diamino-uracilból és feleslegben alkalmazott malonsav-dietilészterből 92—97%-os termeléssel jutottunk az 1,3-dimetil-4-

-amino-5-acilamino-uracilszármazékhoz. A diamin és ciáncetsav-etilészter kondenzálása hasonló termeléssel volt megvalósítható. Mindkét vegyület lúgos hirdolízise azonos termeléssel (51%) eredményezi az irodalomból ismert teofillin-8-ecetsavat (IV). Ennek etilésztere (V) megfelelő acilező ágensnek bizonyult a teofillin-8-ecetsav-2'-(dietyl-amino)-etil-amid készítéséhez. E vegyület egy lépésben képződik a dimetil-diamino-uracil malonészter kondenzátum (III) és 2-(dietyl-amino)-etil-amin elegyének melegítésekor.

A 8-as helyzetben propionsavval szubsztituált teofillin előállításánál 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracilt dekalinos közegben borostyánkősavanhidriddel acileztük. A vizes dekalin kidesztillálása és a reakciókeverék lehűlése után a kapott termék 2N nátrium-hidroxid-oldattal forralva 52—54%-os termeléssel szolgáltatja a 3-(8-teofillinil)-propionsavat. Ebből tionil-klorid nagy feleslegével 4 órán át történő forralással 3-(8-teofillinil)-propionsav-klorid képződik, mellyel különböző primer és szekunder szubsztituált aminok acilezését folytattuk le. Az acilezési folyamatokban részben az aminovegyület feleslege, más esetekben benzol töltötte be a közeg szerepét.

Az acilezési folyamatokkal farmakológiai vizsgálat céljából készített 3-(8-teofillinil)-propionsav-amidokat (IXa-g) a 2. ábra tünteti fel. Érdemes megjegyezni, hogy a 3-(8-teofillinil)-propionsav-2'-dietyl-amino-etilészter sósavas sója etanolból történő átkristályosítása során az oldószer alkohollal átésztereződik; négy egymás utáni etanos kristályosítással a 3-(8-teofillinil)-propionsav és etanolból savkatalízissal nyert 3-(8-teofillinil)-propionsav-etilészterrel minden tulajdonságában egyező anyaggá alakul át.

A nitrogén szubsztituált 8-amino-metil-teofillin-származékok készítéséhez alkalmazott 8-klór-metil-teofillint BREDERECK és munkatársai [15] által közölt szintézis úton nyertük; 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracil és glikolsav keverékét vízfürdőn történő melegítés után 2N nátrium-hidroxid-oldattal forraltuk. Az oldatból savanyítás után kivált nyers termék alkohol-víz elegyből kristályosítva 50—60%-os termeléssel eredményezte a tiszta 8-hidroxi-metil-teofillint. Tionil-klorid nagy feleslegével 4 órán át történő forralással 80%-os termeléssel 8-klór-metil-teofillinhez jutottunk, mellyel különböző primer és szekunder szubsztituált aminek alkilezését folytattuk le. Az elkészített nitrogéne szubsztituált 8-amino-metil-teofillineket (XIIa—f) a 3. ábra tünteti fel.

Kísérleti rész

1,3-Dimetil-4,5-diamino-uracil (I) készítése

a) 4-Amino-uracil

Hűtővel, keverővel és adagolóval ellátott 21-es lombikban 69 g (3 mól) fém nátriumot 1100 ml absz. etanolban oldunk. 90 g (1,5 mól) szárított karbamidot adunk hozzá, majd ennek feloldása után 170 g (1,5 mól) ciáncetsav-etilésztert csepegtetünk hozzá kis részletekben kevertetés közben (kb. 1 óra). Beadagolás közben sárgásfehér szilárd anyag válik ki. Az oldatot vízfürdőn fokozatosan felmelegítjük és állandó rázogatás, vagy keverés közben 2 órán át visszafolyatjuk. Melegítés közben nagy mennyiségű szilárd anyag válik ki. Lehűlés után a kivált kristályos terméket kiszűrjük, absz. alkohollal mossuk és szárítjuk. A kapott nyers termék súlya 250—260 g.

Fenti anyagot kb. 1000—1200 ml forró vízben oldjuk, csontszennel és szűrés után a forró oldatból rázogatás közben 200—240 ml 96%-os ecetsavval felszabadítjuk a 4-amino-uracilt. A nyers termék súlya 110—147 g (58—77%). Kb. 7—10 liter forró vízből csontszennel derítve átkristályosítjuk. Súlya: 81—123 g (43—65%). Megolvasás előtt kb. 320°C-nál bomlik.

b) 1,3-Dimetil-4-amino-uracil

Keverővel és csepegtető tölcserrel ellátott 21-es lombikban 120 g (0,945 mól) 4-amino-uracilt 480 ml vízben szuszpendálunk. 273 g (2,16 mól) dimetil-szulfátot és 93 g (2,31 mól) nátrium-hidroxid 1100 ml vízben készült oldatát adagoljuk hozzá párhuzamosan kb. 4—5 óra alatt. Adagolás közben enyhe hűtés is szükséges, hogy a belső hőfok ne haladjon meg a 28—30°C-ot.

A 4-amino-uracil beoldódása közben a reakció végére fehér porszerű anyag válik ki. A reakcióelegyet még 2—3 órán át kevertetjük, majd szűrjük. A kristályos terméket vízzel, majd alkohollal mossuk és szárítjuk. A nyers termék súlya 87—115 g (60—79%). Kb. 1,5—2 liter forró vízben oldjuk és derítés után kristályosítjuk. A kristályosított termék súlya 80—100 g (55—69%). Olvadáspontja 294—295 °C (bomlással).

c) *1,3-Dimetil-4-amino-5-nitrozo-uracil*

100 g (0,645 mól) 1,3-dimetil-4-amino-uracilt kb. 2 liter forró vízben oldunk, majd keverés, vagy rázogatás közben 440 ml 10%-os nátrium-nitrit-oldatot (0,637 mól), majd 350 ml tömény ecetsavat adagolunk hozzá. Az oldat lilás-vörösre színeződik. Lehülés közben lilás-vörös kristályok válnak ki. Másnap szűrjük, hideg vízzel mossuk. Termelés 80—115 g (70—97%). Op. 236—238 °C.

d) *1,3-Dimetil-4,5-diamino-uracil (I)*

α. 100 g 1,3-dimetil-4-amino-5-nitrozo-uracilt kb. 300 ml tömény ammónium-hidroxidba szuszpendáljuk és enyhe melegítés és rázogatás közben tömény nátrium-ditionit-oldatot adagolunk hozzá míg el nem színtelenedik a lilás színű oldat (kb. 6—800 ml). Csontszenezzük, szűrjük. Lehülés után (esetleg kiméletesen bepárolva) sárga tús kristályok válnak ki (61 g). Vízből, vagy alkoholtól kristályosítható. Termelés: 44—73%. Op. 208—209 °C (bomlással).

β. 55,2 g nitrozo vegyületet 50 ml tömény ammónium-hidroxidot tartalmazó 750 ml vízben szuszpendálunk és 150 g nátrium-ditionitot adunk hozzá rázogatás közben. A reakcióelegyet 55 °C-ra melegítjük és 15 percig ezen a hőfokon tartjuk. Melegítés alatt a szilárd anyag beoldódik és az oldat halvány sárgára színeződik. Végül felforraljuk, aktív szénnel derítjük és kristályosítjuk. Szűrés után hideg vízzel, majd alkohollal mossuk és szárítjuk (43,1 g). Vízből, vagy alkoholtól kristályosítható. Világossárga tús anyag. Op. 208—209 °C., (bomlással). Termelés: 76—86%.

1,3-Dimetil-4-amino-5-(ciáno-acetil-amino)-uracil (II)

17 g (0,1 mól) 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracil 100 ml frissen desztillált ciáno-acetsav-etilészteres oldatát olajfürdőn visszafolyatjuk 185—195 °C-on 8 órán keresztül. A reakcióelegy lehülése után a kivált sárga kristályos anyagot szűrjük, étterrel, majd acetonnal mossuk. 29—31,5 g (84—90%) 270—273 °C-on olvadó terméket kapunk. Vízből kristályosítva tisztítjuk. A tiszta termék színtelen prizmás anyag. 274—276 °C-on bomlással olvad.

1,3-Dimetil-4-amino-5-(etoxikarbonil-acetil-amino)-uracil (III)

34 g (0,2 mól) 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracilt elporítás után 150 ml frissen desztillált malonsav-dietilészterbe szuszpendálunk, majd olajfürdőn visszafolyatjuk 160—170 °C-on 8 órán keresztül. Lehülés után a sárga kristályos anyagot szűrjük, kevés etanollal, majd acetonnal mossuk. A nyers termék súlya 49—52,8 g (86—92%). 96%-os alkoholtól kristályosítva tisztítjuk. Színtelen tús kristályok. Op. 215—216 °C.

8-(*Karboxi-metil*)-teofillin (IV)

a) *1,3-Dimetil-4-amino-5-(ciáno-acetil-amino)-uracil lúgos hidrolízisével (II → IV)*

3,7 g (0,0155 mól) II-vegyület 20 ml 2N vizes nátrium-hidroxidos oldatát forraljuk két órán át. Derítés és szűrés után a forró oldatot semlegesítjük 20%-os sósavval pH6-ig. Lehülés után a kristályokat szűrjük, kevés vízzel, majd acetonnal mossuk és szárítjuk. 1,9 g (51%). Vízből (50 ml) kristályosítjuk. Hófehér tús kristályok. 230 °C-tól kristályformája átrendeződik és 310—312 °C-on szublimál.

b) *1,3-Dimetil-4-amino-5-(karboxi-acetil-amino)-uracil hidrolízisével (III → IV)*

11,36 g (0,04 mól) III-vegyület 45 ml 2N nátrium-hidroxidos vizes oldatát azbeszthálón keresztül két órán át forraljuk. A narancssárga színű oldatot derítjük, majd 20%-os sósavoldattal semlegesítjük. Jeges hűtés után a csapadékot szűrjük, kevés jeges vízzel, majd acetonnal mossuk és szárítjuk. Termelés 4,8 g, 51%. Vízből (85 ml) kristályosítva hófehér tús kristályok. Hevítve az a) úton kapott anyaggal egyezően viselkedik, 305—310 °C-on szublimál.

8-(*Etoxikarbonil-metil*)-teofillin (V)

14,3 g (0,06 mól) 8-(karboxi-metil)-teofillin 150 ml absz. etanolos szuszpenzióját jeges hűtés mellett száraz sósavgázzal telítjük. Az oldatot éjjelen át jégszekrényben állni hagyjuk, majd a kivált kristályokat szűrjük, mossuk etanollal. 15 g fehér por. Kristályosítva 50%-os alkoholtól (280 ml) olvadáspontja (217—219 °C) nem változik. A III-as anyaggal keverve olvadáspont-depressziót (198—200 °C) mutat.

(8-Teofillinil)-N-[2-(dietyl-amino)-etil]-ecetsavamid (VI)

a) Teofillin-8-ecetsav-etilészterből (V → VI)

8 g (0,03 mól) teofillin-8-ecetsav-etilészter 15 ml 2-(dietyl-amino)-etil-amin oldatát 5 órán át visszafolyatjuk, majd a sötétbarna oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot (10 g) 100 ml etanolból kristályosítjuk. A drappos laza kristályok (8,1 g, 82%) olvadáspontja ismételt kristályosítás után sem változik. Op. 201—203 °C.

b) 1,3-Dimetil-4-amino-5-(karbetoxi-acetil-amino)-uracilból (III → VI)

13,3 g (0,0468 mól) 1,3-dimetil-4-amino-5-(karbetoxi-acetil-amino)-uracilt 35 ml 2-(dietyl-amino)-etil-aminba szuszpendáljuk. Melegítés hatására az észter fokozatosan oldódik és a reakcióelegy sötétbarnára színeződik. 5 órás visszafolyatás után az oldatot vákuumban bepároljuk és a visszamaradó anyagot etanolban oldva kristályosítjuk. A nyers termék súlya 8,4 g (53%). 96%-os alkoholból (kb. 100 ml) ismételt kristályosítással tisztítjuk. Szintelen kristályok, 194 °C-tól színeződik, op. 199—203 °C. Keveréke az a) úton kapott anyaggal olvadáspont-depressziót nem mutat.

<i>Analízis:</i>	$C_{15}H_{21}N_6O_3$	(336)
<i>Számított:</i>	C%: 53,5;	H%: 7,1
<i>Talált:</i>	C%: 53,2;	H%: 7,3

Sósavas sója 120—124 °C-on lágyulás után megszilárdul és 206—218 °C-on olvad.

3-(8-Teofillinil)-propionsav (VII)

34 g (0,2 mól) 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracilt és 21 g (0,2 mól) borostyánkősavanhidridet alapos elporítás után összekeverjük. A keveréket 200 ml dekalinba szuszpendáljuk és a szuszpenziót desztilláló feltéttel ellátott lombikban azbeszthálón át fokozatosan melegítjük. A kondenzáció során képződött víz 40—50 perc alatt kidesztillál, majd a hőfok további növelésével kb. 100 ml dekalint ledesztillálunk. A lombik tartalmának lehűlése után a megszilárduló masszát szétnyomjuk, szűrjük, majd elporítás után benzollal mossuk és szárítjuk. Az így kapott sárga színű terméket (52 g) vízből (350 ml) kristályosítjuk. A vizes oldat ismételt bepárlásával összesen 39,5 g 186—188 °C-on olvadó termék nyerhető.

Fenti termék 150 ml 2N vizes nátrium-hidroxidos oldatát azbeszthálón keresztül két órán át visszafolyatjuk. A forró oldatot aktív szénnel derítve szűrjük és 20%-os sósavval pH6-ra semlegesítjük, majd lehűtjük. A kristályos terméket szűrjük, vízzel mossuk és szárítás után (32,5 g) forró vízben (kb. 2 l) oldjuk. A nem oldódó anyagot üvegszűrőn kiszűrjük, majd az oldatot derítés után hűlni hagyjuk. A teofillin-8-propionsav finom tük alakjában kristályosodik. A kristályok kiszűrése után a vizes anyalúgot bepároljuk. Össztermelés 27,3 g (52,6%), olvadáspontja szárítás után 278—280 °C.

3-(8-Teofillinil)propionsav-klorid (VIII)

24 g (0,095 mól) teofillin-8-propionsavra 150 ml kénporról frissen desztillált tionil-kloridot öntünk és a reakcióelegyet kalcium-kloridos-csóvel felszerelt hűtő alkalmazásával vízfürdőn visszafolyatjuk. Néhány percnyi rázogatózás után a kristályos anyag előbb oldatba megy, majd a reakcióelegy megszilárdul, mely forraláskor sötétbarna színű homogén elegyet képez. 4 órás visszafolyás után a tionil-klorid felesleget atmoszférikus nyomáson ledesztilláljuk, vízsugár-szivattyú vákuumban szárazra pároljuk. A szárazra szivatást 10—10 ml vízmentes benzollal megismételjük. A lombikban visszamaradó savkloridot elporítás után üvegszűrőn vízmentes éterrel többször mossuk (összesen 200 ml) és szárítjuk.

A nyers savklorid világosbarna színű kristályos anyag, amely megfelelő tisztaságú további átalakításokhoz. Termelés 23,5 g (90,7%). Op. 194—203 °C, lehűtve tük formájában megszilárdul és újra melegítve 265—270 °C-on olvad.

3-(8-Teofillinil)-propionsav-2'-dietyl-amino-etilészter (IXa)

12 ml frissen desztillált dietyl-amino-etanolba 3,6 g (0,0133 mól) elporított nyers teofillin-8-propionsav-kloridot adagolunk. A reakcióelegyet vízfürdőn 1 órán át melegítjük. A barna színű oldatot vákuumban bepároljuk és a visszamaradó anyagot üvegszűrőn többször kevés benzollal mossuk. 4,4 g drappos kristályok. Termelés 94,4%. Benzol, vagy etilalkoholból kristályosítva tisztítjuk. Op. 138—139 °C. Sósavas sója 196—198 °C-on olvad.

<i>Analízis:</i>	$C_{16}H_{25}N_5O_4$	(351,4)
<i>Számított:</i>	C%: 54,7;	H%: 7,1; N%: 20,0
<i>Talált:</i>	C%: 55,5;	H%: 7,0; N%: 21,5

3-(8-Teofillinil)-N- 2-(dietyl-amino)-etil -propionsavamid (IXb)

10 ml frissen desztillált 2-(dietyl-amino)-etil-amin 70 ml benzolos oldatába 3 g elporított teofillin-8-propionsav-kloridot adagolunk. A reakcióelegy kissé melegedik. Vízfürdőn történő forralás után (2 óra) a reakcióelegyet hűtjük, a kristályos terméket benzollal mossuk. 2,6 g fehér anyag 200—203 °C-on olvad. Az anyalúg (vákuumban történő bepárlásával még 1,1 g termék kapható. Termelés 3,6 g (92,3%). Etanolból (12 ml) kristályosítva 203—204 °C-on olvad.

<i>Analízis:</i>	$C_{16}H_{26}N_6O_3$	(350,4)		
<i>Számított:</i>	C%: 54,8;	H%: 7,4;	N%: 24,1	
<i>Talált:</i>	C%: 54,4;	H%: 7,7;	N%: 24,5	

Sósavas sója 164 °C-on előbb lágyul, majd megszilárdulás után 184—190 °C-on olvad.

3-(8-Teofillinil)-N-(3-hidroxi-propil)-propionsavamid (IXc)

a) 1,5 g (0,02 mól) 3-amino-propan-1--c-1 és 1,6 g (0,02 mól) piridin 30 ml benzolos oldatát 5,4 g (0,02 mól) teofillin-8-propionsav-klorid 20 ml benzolos szuszpenziójával hozzuk össze, majd a reakciókeveréket két órán át visszafolyatjuk. A csomósan összeálló anyagot a melegítés során többször szétnyomkodjuk. Lehűlés után a kristályos anyagot kiszűrjük, benzollal, majd acetonnal mosva szárítjuk. A 6,1 g (98,7%) nyers terméket 40 ml 90%-os alkoholból kristályosítjuk. Ismételt kristályosítás után 236—7 °C-on olvad. Fehér kristályok.

b) 10,5 g (0,14 mól) 3-amino-propan-1-ol 30 ml benzolos oldatát 13,5 g (0,05 mól) teofillin-8-propionsav-klorid 30 ml benzolos szuszpenziójával hozzuk össze. A ragacos masszában összeálló reakciókeveréket vízfürdőn két órán át forraljuk. Lehűlés után a szilárd terméket szűrjük, előbb benzollal, majd acetonnal és etanolal mossuk. A sárgás színű nyers reakcióterméket (14,2 g) 200 ml 90%-os vizes alkoholból kristályosítjuk (13 g). Ismételt kristályosítás után 237—238 °C-on olvad.

<i>Analízis:</i>	$C_{13}H_{19}N_5O_4$	(309,3)		
<i>Számított:</i>	C%: 50,5;	H%: 6,1		
<i>Talált:</i>	C%: 50,1;	H%: 6,4		

3-(8-Teofillinil)-N-[1-(hidroxi-metil)-propil]-propionsavamid (IXd)

a) 5,4 g (0,02 mól) teofillin-8-propionsav-klorid 30 ml benzolos szuszpenzióját 1,8 g (0,02 mól) 2-amino-bután-1-ol és 1,6 g (0,02 mól) piridin 30 ml benzolos oldatával elegyítjük. A csomókban összeálló szilárd anyagot szétnyomkodjuk, majd a reakcióterméket két órán át forrásban tartjuk. Lehűlése után a szilárd terméket kiszűrjük, benzollal, majd acetonnal (négyyszer 10—10 ml) mossuk és szárítjuk. A nyers termék (6,4 g, termelés 99%) 90%-os alkoholból (70 ml) derítés után ismételten kristályosítva 240—245 °C-on olvad.

b) 13,35 g (0,15 mól) 2-amino-bután-1-ol 30 ml benzolos oldatát 13,5 g (0,05 mól) teofillin-8-propionsav-klorid 30 ml benzolos szuszpenziójával hozzuk össze és a reakciókeveréket 3 órán át vízfürdőn visszafolyatjuk. A melegítés időtartama alatt a csomókban összeálló szilárd anyagot többször szétnyomkodjuk. Lehűlés után a szilárd terméket szűrjük, benzollal, majd acetonnal mossuk. Szárítás után a nyers terméket (13,1 g, termelés 81%) 200 ml 90%-os forró alkoholban oldjuk, az oldatot derítjük és kristályosítjuk. Ismételt kristályosítással 5,5 g hófehér anyagot kapunk. Op. 242 °C. Az anyalúgok bepárlásával további 3,5 g 245 °C-on olvadó teofilliniszár-mazék nyerhető.

<i>Analízis:</i>	$C_{14}H_{21}N_5O_4$	(323,3)		
<i>Számított:</i>	C%: 52,0;	H%: 6,5		
<i>Talált:</i>	C%: 51,8;	H%: 6,8		

3-(8-Teofillinil)-N-2-[(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-propionsavamid (IXg)

8 g (0,0444 mól) homoveratril-amin 30 ml benzolos oldatához 4 g teofillin-8-propionsav-klorid 30 ml benzolos szuszpenzióját adva a reakcióelegyet 2 órán át forrásban tartjuk. Az elegy lehűlése után a képződött terméket szűrjük, benzollal mossuk és szárítjuk. A nyers termék (6,1 g, 100%) világossárga, porszerű anyag. Op. 242—243 °C. Vízben, alkoholban nem oldódik. 85 ml víz és 30 ml etilalkohol elegyében oldva és derítés után kristályosítva enyhén sárgás árnyalatú fehér, finom kristályos anyag. 5,5 g, olvadáspontja 242—243 °C.

<i>Analízis:</i>	$C_{20}H_{25}N_5O_5$	(415,4)		
<i>Számított:</i>	C%: 57,9;	H%: 6,0;	N%: 16,9	
<i>Talált:</i>	C%: 57,6;	H%: 6,0;	N%: 16,4	

3-(8-Teofillinil)-N,N-dietanol-propionsavamid (IXe)

5,4 g (0,02 mól) teofillin-8-propionsav-kloridot elporítás után 18 ml frissen desztillált dietanol-aminba szuszpendáljuk. Enyhe melegedés közben a savklorid részben oldódik. A reakcióelegyet négy órán át 70°-on tartjuk, mire az anyag megszilárdul. 120 ml etanollal hígítjuk, a szuszpenziót szűrjük és a szüredéket etanollal mossuk, szárítjuk. A nyers termék drappos színű por, 5,8 g (85,5%). Víz-aceton 1:8 aránya forró elegyből derítés után kristályosítva 213—214 °C-on bomlással olvadó, fehér kristályok.

<i>Analízis:</i>	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₄	(339,3)	
<i>Számított:</i>	C%: 49,5;	H%: 6,1;	N%: 20,6
<i>Talált:</i>	C%: 49,3;	H%: 6,3;	N%: 19,7

3-(8-Teofillinil)-propionil-N-morfolid (IXf)

0,44 g (0,005 mól) morfolin és 0,4 g (0,005 mól) piridin 10 ml benzolos oldatához 1,35 g (0,005 mól) teofillin-8-propionsav-klorid 20 ml benzolos szuszpenzióját elegyítjük. Azonnal kristályleválás tapasztalható. A reakcióelegyet két órán át forraljuk, majd a kivált kristályokat szűrjük, benzollal mossuk. 1,6 g (100%) drappos anyag. Op. 250 °C. Vízből (kb. 10 ml) kristályosítva tús kristályok (1,2 g). Op. 256—7 °C, amely ismételt kristályosítás után sem változik.

<i>Analízis:</i>	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₄	(321,3)	
<i>Számított:</i>	C%: 52,2;	H%: 5,9	
<i>Talált:</i>	C%: 52,1;	H%: 6,0	

8-(Hidroxi-metil)-teofillin (X)

25,5 g (0,15 mól) 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracil és 11,5 g (0,15 mól) glikonsav keverékét alapos eldörzsölés után vízfürdőn egy órán át melegítjük. A sárga színű szirup fokozatosan megszilárdul. 50 ml dekalint adunk hozzá és szárazra pároljuk, majd 165 ml 2N nátrium-hidroxidos oldatát két és fél órán át visszafolyatjuk. Derítés után a meleg oldat pH-ját kénsavval 4-re állítjuk be. A kristályosan kivált anyagot szűrjük, vízzel, majd kevés alkohollal mossuk. A nyers termék súlya 21,5 g, (68%), kb. 50%-os vizes alkoholból kristályosítva 244—246 °C-on olvad.

8-(Klór-metil)-teofillin (XI)

10,2 g (0,049 mól) 8-(hidroxi-metil)-teofillint hűtés közben 40 ml tionil-kloriddal hozzuk össze és néhány csepp piridin hozzáadása után a narancssárga oldatot 4 órán át vízfürdőn visszafolyatjuk. A tionil-klorid felesleget vákuumban bepároljuk. A szárazra szivatott anyagot 20 ml etanollal mossuk és szárazra szivatjuk. A nyers termék súlya 9,3 g (84,5%), olvadáspontja 230—234 °C. Dioxánból (350 ml) kristályosítva olvadáspontja 239—240 °C.

8-(N-Izopropil-N-benzil-amino-metil)-teofillin (XIla)

6,85 g (0,03 mól) 8-(klór-metil)-teofillin és 9 g (0,06 mól) izopropil-benzil-amin 40 ml etanolos szuszpenzióját 3 órán át visszafolyatjuk. A barnás oldatból lehűléskor kivált kristályokat szűrjük (9,2 g, 90%), op. 137—138 °C. Etanolból ismételten kristályosítva op. 146—147 °C.

<i>Analízis:</i>	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂	(341,2)	
<i>Számított:</i>	C%: 63,3;	H%: 6,7;	N%: 20,5
<i>Talált:</i>	C%: 63,1;	H%: 6,9;	N%: 20,3

Sósavas sója etanolból kristályosítva 226—228 °C-on olvad.

8-f-N-Izopropil-N-(3-hidroxi-propil)-amino-metil]-teofillin (XIIf)

6,85 g (0,03 mól) 8-(klór-metil)-teofillin 20 ml absz. etanolba szuszpendálva és 7,1 g (0,06 mól) 3-(izopropil-amino)-propanol 10 ml etanolos oldata adva hozzá. A reakcióelegyet 5 órán át visszafolyatjuk. A narancssárgára színeződött oldat lehűléskor bedermed. A kristályokat szűrjük (6,5 g, op. 164—167 °C). Az anyalúgból további 1 g termék izolálható. Termelés 81%. A nyers reakciótermék 96%-os etanolból (50 ml, ismételten kristályosítva 168—169 °C-on olvad.

<i>Analízis:</i>	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O ₃	(309,3)	
<i>Számított:</i>	C%: 54,3;	H%: 7,4;	N%: 22,6
<i>Talált:</i>	C%: 54,1;	H%: 7,8;	N%: 22,5

8-f-N,N-Bisz(p-metoxi-benzil)-amino-metil]-teofillin (XIIfc)

4,28 g (0,0187 mól) 8-(klór-metil)-teofillin és 9,7 g (0,0374 mól) bisz(p-metoxi-benzil)-amin 120 ml etanolos elegyét 6 órán át forraljuk. Az oldat lehűlése után a kivált kristályokat szűrjük. A kiszűrt 11,7 g anyag olvadáspontja elhúzódó 130—200 °C. a termék mellett bisz(p-metoxi-

-benzil)-amin-hidrokloridot is tartalmaz. A nyers terméket 150 ml vízben forraljuk, a nem oldódó kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 7,2 g (85%) 134—136 °C-on olvadó anyag. Alkoholból ismételten kristályosítva tisztítjuk, op. 135—137 °C.

<i>Analízis:</i>	$C_{23}H_{27}N_5O_4$	(449,2)	
<i>Számított:</i>	C%: 64,1;	H%: 6,0;	N%: 15,6
<i>Talált:</i>	C%: 64,3;	H%: 5,9;	N%: 15,3

8-[*N*-(2-metil-piperidil)-metil]-teofilin (XIId)

6,8 g (0,03 mól) 8-(klór-metil)-teofilin 20 ml etanolos szuszpenziójához 7,1 g (0,06 mól) szarkozin-etilészter 20 ml etanolos oldatát elegyítjük, majd a reakcióelegyet két órán át visszafolyatjuk. Az elegy lehűlésekor kivált kristályokat szűrjük, 7,4 g (80%). A nyers termék 158—160 °C-on olvad, etanolból (2,5 ml) kristályosítva 160—162 °C olvadáserőtléket mutat.

<i>Analízis:</i>	$C_{13}H_{17}N_5O_4$	(309,2)	
<i>Számított:</i>	C%: 50,5;	H%: 6,2;	N%: 22,6
<i>Talált:</i>	C%: 50,3;	H%: 6,4;	N%: 22,7

8-[*N*-(2-metil-piperidil)-metil]-teofilin (XIIE)

5,7 g (0,025 mól) 8-(klór-metil)-teofilin 30 ml etanolos szuszpenziójába 5,1 g (0,052 mól) 2-metil-piperidin 20 ml etanolos oldata adva. Erős felmelegedés. 6 órán át visszafolyatjuk. Lehűlés után a sötétbarna oldatból kivált kristályokat szűrjük. 6 g (82%), op.: 208—210 °C. Etanolból derítés után kristályosítva hófehér tús anyag, op.: 209—210 °C.

<i>Analízis:</i>	$C_{14}H_{21}N_5O_2$	(291,2)	
<i>Számított:</i>	C%: 57,7;	H%: 7,2;	N%: 24,0
<i>Talált:</i>	C%: 57,5;	H%: 7,3;	N%: 23,8

8-[*N*-(1-hidroxi-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolil)-metil]-teofilin (XIIf)

4,6 g (0,02 mól) 8-(klór-metil)-teofilin és 8,9 g (0,06 mól) 1-(hidroxi-metil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin 60 ml etanolos oldatát négy órán át visszafolyatjuk. Lehűlés után a kristályos anyagot szűrjük, 6,8 g, 188—194 °C-ig elhdződva olvad. Kevés vízzel eldörzsölve szűrjük és vízzel mossuk. A nem oldódó anyag mennyisége 6 g, 196—198 °C-on olvad. Etanolból ismételten kristályosítva olvadáspontja 198—200 °C-ra emelkedik.

<i>Analízis:</i>	$C_{20}H_{25}N_5O_5$	(415,25)	
<i>Számított:</i>	C%: 57,8;	H%: 6,0;	N%: 16,8
<i>Talált:</i>	C%: 57,5;	H%: 5,8;	N%: 17,0

Összefoglalás

A Traube-féle szintézisrel alkalmazva farmakológiai vizsgálatra számos, a 8-as helyzetben szubsztituált teofilin-származékot szintetizáltunk; így a 8-(karboxi-metil)-teofilin *N*-szubsztituált-amidját (VI), a 8-(karboxi-etil)-teofilin észter és *N*-szubsztituált savamidjait (IXa—g), és a 8-(amino-metil)-teofilin *N*-szubsztituált (XIIa—f) származékait.

A szerzők köszönetet mondanak Dr. Lakosné Dr. Láng Kornéliának és Dr. Bartókné Bozókai Gizellának az analízisek elvégzéséért, Szügyi Lászlónak a nyújtott technikai segítségét köszönik meg.

IRODALOM

- [1] SPEER, J. H., RAYMOND, A. L.: J. Am. Chem. Soc. 75, 115 (1953).
- [2] HAGER, G. P. et al.: J. Am. Pharm. Assoc. 43, 148, 152, 156 (1954); 44, 649 (1955); US Pat. 2840559; C. A. 52, 20217 (1958).
- [3] RAYMOND, M. et al.: J. Pharm. Exptl. Therap. 119, 107 (1957).
- [4] LEAKE, N. H., FIELDEN, M. L. US Pat. 2887 486; C. A. 1568 (1960).
- [5] DIETZ, BLITZ: Toxikol. Appl. Pharmacol 12, No. 2, 202 (1968).
- [6] GOLDNER, H., CARSTENS, F.: Liebig's Ann. 691, 142 (1966).
- [7] PFEIDERER, W., KEMPTER, F. E.: Chem. Ber. 103, 908 (1970).

- [8] TRAUBE, W.: Ber. 33, 3035 (1900)
[9] TRAUBE, W. et al. Liebigs Ann. 432, 266 (1923).
[10] BACHRINGER, C. F. Ger. Pat. 834994; C. A. 47, 1733.
[11] HEPNER, B., FRENKENBERG, S.: Helv. Chim. Acta 15, 350 (1932).
[12] BOGERT, M., DAVIDSON, D.: J. Am. Chem. Soc. 55, 1667 (1933).
[13] BREDERECK, H., EDENHOFER, A.: Chem. Ber. 88, 1306 (1955).
[14] BAYER DR Pat. 213711. C. 1909, II. 182.
[15] BREDERECK, H. et al.: Chem. Ber. 95, 403 (1962).

DIE SYNTHESE DER IN 8-POSITION SUBSTITUIERTEN ESSIGSÄURE-, PROPIONSÄURE- UND ALKYLAMIN-THEOPHYLLINDERIVATE

Jenő Kóbor und Sarolta Szabó

Unter Anwendung des Traube-schen Synthesepinzips wurden zur pharmakologischen Untersuchung zahlreiche in 8-Position mit einer C-C-Bindung substituierte Theophyllin-Abkömmlinge synthetisiert: so die β -(8-Theophyllinyl)-Propionsäure- und -Essigsäure-Derivate, die am N substituierten Derivate des 8-Amino-methyl-Theophyllin.

СИНТЕЗ ДЕРИВАТОВ УСКУСНОЙ-ПРОПОЛИВОЙ КИСЛОТЫ, ЗАМЕНЁННЫХ В ВОСЬМОМ ПОЛОЖЕНИИ И ДЕРИВАТОВ АЛКИЛАМИНА-ТЕОФИЛИНА

E. Kóbor u Saó Matyáné

Применяя теорию синтеза Т а е на фармакологическое исследование, мы синтезировали много дериватов теофилина, замешённых связую С — С в восьмом положении: так дериваты β -(8-теофилина)-пропиловой кислоты, и укусной кислоты, дериваты, замешённые на азоте 8-амино-метила-теофилина.