

KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII FARMACEUTYCZNEJ  
AKADEMII MEDYCZNEJ IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W KRAKOWIE

SYNTEZA I PRZEMIANY CHEMICZNE NIEKTÓRYCH POCHODNYCH  
8-BENZYLOAMINOTEOFILINY

Promotor:

Doc.dr hab. Gorczyca Maria

Praca doktorska:

Mgr Pawłowski Maciej

Bibl. Medyczna CM UJ



1816097808

KRAKÓW 1978 r

48

Pragnę w tym miejscu złożyć gorące podziękowanie  
Szanownej Pani Docent dr. hab. Marii Gorzycowej  
za wskazanie mi tematu oraz wszechstronną pomoc  
przy wykonywaniu i redagowaniu niniejszej pracy

Maciej Pawłowski

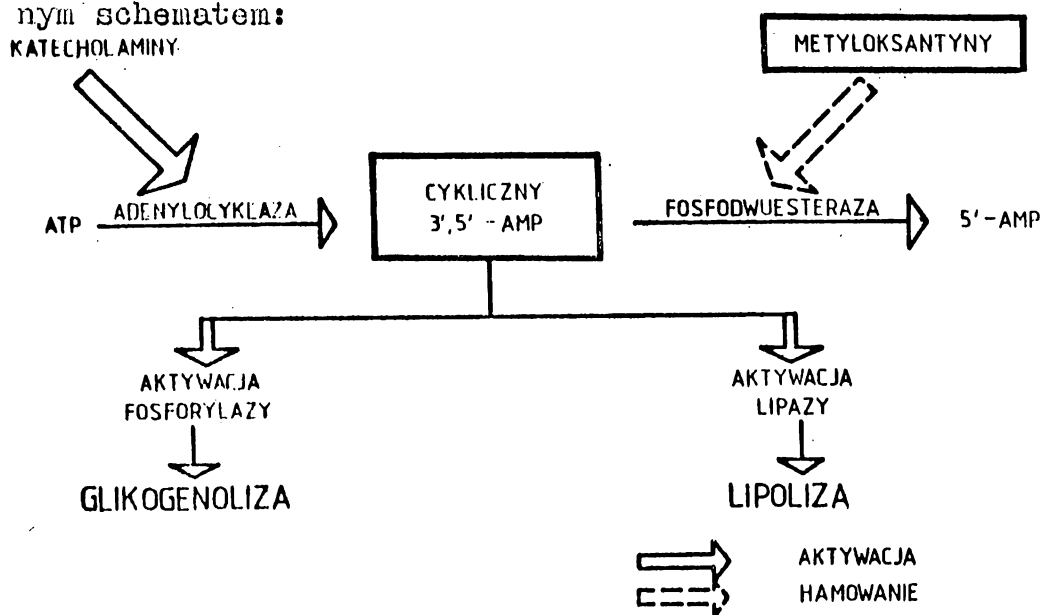
## SPIS TREŚCI

	str.
Wstęp .....	1
Cel i założenia pracy .....	12
Badania własne .....	15
1. 8-Aminowe pochodne dwumetyloksantyn .....	15
1.1. N-Mono i N-dwupodstawione 8-aminoteofiliny .....	15
1.2. Reakcja odbenzylowania N-benzylo i N,N-dwubenzyl- aminoteofilin .....	16
2. 7- $\beta$ -Hydroksyalkilo-8-benzyloaminoteofiliny .....	19
2.1. 7- $\beta$ -Hydroksyetylo-8-benzyloaminoteofiliny .....	19
2.2. 7- $\beta$ -Hydroksypropylo-8-benzyloaminoteofiliny .....	20
2.3. 7- $\beta$ -Hydroksybutylo-8-benzyloaminoteofiliny .....	24
2.4. 7- $\beta$ , $\gamma$ -Dwuhydroksypropylo-8-benzyloaminoteofiliny ....	25
2.5. 7-/ $\beta$ -Hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-benzyloaminoteofi- liny .....	27
2.6. 7- $\beta$ -Hydroksy- $\gamma$ -chloropropylo-8-benzyloaminoteofi- lina .....	32
3. 7- $\beta$ -Karbonyloalkilo/aryloalkilo/-8-benzyloaminoteo- filiny .....	34
3.1. Reakcja soli potasowej 8-benzyloaminoteofiliny z $\alpha$ -chlorowcoketonami .....	34
3.2. Reakcje otrzymywania pochodnych imidazoteofiliny....	34
4. 7- $\beta$ -Hydroksy- $\gamma$ -dualkiloamino/alkiloamino/-propylo- -8-benzyloaminoteofiliny .....	37
5. Estry 7-hydroksyalkilo-8-benzyloaminoteofilin z kwa- sem nikotynowym .....	39
5.1. Reakcja acylacji pochodnych 7-hydroksyalkilowych 8-benzyloaminoteofiliny chlorowodorkiem chloru kwa- su nikotynowego .....	39
5.2. Otrzymywanie monoestru z kwasem nikotynowym 7- $\beta$ , $\gamma$ -dwi- hydroksypropylo-8-benzyloaminoteofiliny .....	39

Badania fizyko-chemiczne .....	41
Analiza chromatograficzna .....	41
Analiza widm spektrometrii masowej .....	42
Analiza widm w nadfiolecie .....	47
Analiza widm $H^1$ -NMR .....	49
Analiza widm w podczerwieni .....	52
Wyniki badań farmakologicznych .....	55
Część doświadczalna .....	59
Omówienie wyników .....	86
Piśmiennictwo .....	88

## WSTĘP

Jednym z ważniejszych osiągnięć ostatnich lat w badaniach podstawowych nad metyloksantynami było wyjaśnienie ich mechanizmu działania. Metyloksantyny hamują aktywność enzymu - fosfodwuesterazy /43,75,84,85/ powodując wzrost zawartości cyklicznego AMP /tzw. "drugiego przekaźnika/, odpowiedzialnego za efekty stymulacji  $\beta$ -adrenergicznej w O.U.N., w mięśniu sercowym, mięśniach gładkich oraz za aktywację katabolizmu węglowodanów i tłuszczów. Zależności te można przedstawić uproszczonym schematem:



W oparciu o przyjęty mechanizm działania można było wyjaśnić i ujednoczyć wcześniejsze poglądy dotyczące wielokierunkowego działania metyloksantyn, ponadto zinterpretować niektóre z efektów ubocznych towarzyszących ich działaniu *in vivo*.

Ze szczególną wrażliwością kory mózgowej na poziom adenylocyklazy i fosfodwuesterazy można wiązać działanie metyloksantyn na O.U.N. /10,88/. W badaniach *in vivo* stwierdzono, że nawet teofilina o słabej aktywności ośrodkowej wpływa na zwiększenie poziomu c. AMP w tkance mózgowej /49,50/.

Stymulacją  $\beta$ -adrenergiczną a także wzmożonym wydzielaniem katecholamin przez rdzeń nadnerczy /44,63/ spowodowanych zwiększeniem poziomu c.AMP można tłumaczyć działanie metyloksantyn na mięsień sercowy /43,44,84,85/ oraz ich aktywność bronchospasmolityczną /64,65/.

Zwiększenie przepuszczalności naczyń nerkowych dla wody i ruchliwości jonów  $\text{Na}^+$  /40/ jako rezultat wzrostu poziomu c.AMP wyjaśnia efekty diuretyczne metyloksantyn.

Znany od dawna efekt hyperglikemiczny kofeiny jak i zwiększenie przez metyloksantyny wytwarzania wolnych kwasów tłuszczowych, przenikających z tkanki tłuszczowej do plazmy, można obecnie wyjaśnić również pośrednim oddziaływaniem poprzez c.AMP na fosforylasy /2,76/ i lipazy /46,86/.

Wpływ teofiliny i kofeiny na aktywność ACTH można wiązać z hamowaniem czynności fosfodwuesterazy w przednim płacie przysadki mózgowej /89/.

W świetle powyższych faktów można przypuszczać, że ingerencja metyloksantyn w procesy biochemiczne żywej komórki pozostaje być może w związku z ich strukturalnym podobieństwem do endogennych związków purynowych tj. adeniny, guaniny i hypokszantyny. Na tym tle można również rozpatrywać podstawową strukturę metyloksantyn jako układ farmakoforowy będący nośnikiem ich powinowactwa do enzymu - fosfodwuesterazy.

Modyfikacja chemiczna podstawowych struktur metyloksantyn a szczególnie teofiliny, obdarzonej najwyższą aktywnością wobec fosfodwuesterazy, może więc prowadzić do związków farmakologicznie czynnych. Za celowością rozwijania tego kierunku poszukiwań przemawiają zarówno dotychczasowe osiągnięcia tj. wprowadzenie do leczenia szeregu pochodnych teofiliny, jak również wyniki aktualnie prowadzonych badań w tej grupie połączeń.

7-Hydroksyalkilo, 7-aminoalkilo-teofiliny i ich pochodne.

Pochodne 7-hydroksyalkilowe stosowane od szeregu lat w lecznictwie /Etofyllin, Proxiphyllin, Diprophyllin/ cechuje rozpuszczalność w wodzie, zmniejszone działanie drażniące na błony śluzowe przewodu pokarmowego w porównaniu ze związkiem macierzystym.

Estry 7-hydroksyalkilowych pochodnych teofiliny z kwasem azotowym /3,26/, kwasami organicznymi /29,67,74,98,99/ oraz estry hydroksyalkiloamidów kwasu teofilinylo-7-octowego /malonowego/82,83/ były przedmiotem badań wielu autorów. Niektóre z nich znalazły zastosowanie w lecznictwie /Etofyllinnicotinat, Diniprofyllin/.

Poszukując związków o działaniu antycholinergicznym Ride i współpr. /74/ otrzymali szereg estrów kwasu teofilinylo-7-octowego z różnymi aminoalkoholami oraz estrów hydroksyalkilowych pochodnych teofiliny z hydroksykwasami i nienasyconymi kwasami karboksylowymi zawierającymi ugrupowania aromatyczne.

Estry 7- $\beta$ -hydroksyetylo i 7- $\gamma$ -hydroksypropylo-teofiliny z pochodnymi fenoksykwasów obniżają poziom cholesterolu i trójglicerydów w osoczu /67/. Według sugestii autorów komponenta ksantynowa wzmacnia działanie fenoksykwasów odpowiedzialnych za czynność przeciwmiażdżycową.

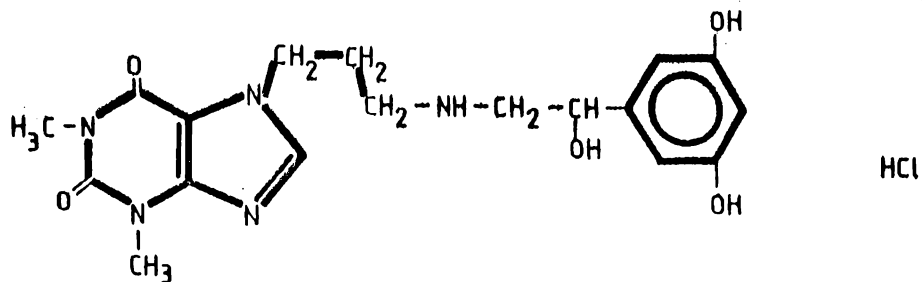
W ostatnich kilkunastu latach wiele uwagi poświęcono pochodnym 7-aminoalkilowym i hydroksyalkiloaminoalkilowym teofiliny. Obok wprowadzonych do lecznictwa /Xanturil, Xantinolnicotinat, Dimethazan/ przebadano farmakologicznie szereg tego typu pochodnych, co pozwoliło na ustalenie pewnych zależności pomiędzy budową chemiczną a kierunkiem ich działania farmakologicznego /23/.

Pochodnymi teofiliny zawierającymi resztę alkilo i hydroksyalkilopiperazynową w położeniu 7 zajmowali się Ikeda i wsp. /47/.

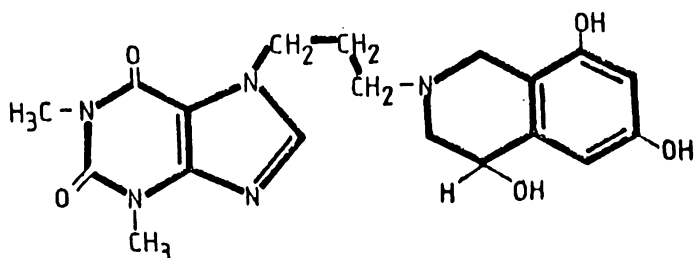
Gorczyca i wsp. /34/, Zejc i wsp. /95/. Tego typu związki wykazują działanie antyhistaminowe przy toksyczności znacznie niższej od teofiliny /13,34,95/.

Jako odrębną grupę można traktować 7-aminoalkilowe pochodne teofiliny zawierające reszty amin adrenomimetycznych. W 1959r wprowadzono Cafedrin i Theodrenalin jako leki krążeniowe /61/.

Klingler /55/ zsyntetyzował kilkadziesiąt 7-β-fenyletyloaminoalkilowych pochodnych teofiliny. Związkiem o działaniu przeciwastmatycznym /37/ okazał się chlorowodorek 7-{3-[2-/3,5-dwuhydroksyfenylo/-2-hydroksy-etylo-amino] -propylo}-teofiliny wprowadzony do lecznictwa pod nazwą: Reproterol /Bronchospasmin/



Na uwagę zasługuje biotransformacja tego związku ulegającego cyklizacji z udziałem grupy formylowej do pochodnej czterohydroizochinoliny /70/.





Pochodne 7-aminoksyalkilowe /19/ - chlorowodorki 7- $\beta$ -aminoksyetylo i 7- $\gamma$ -aminoksypropylo-teofiliny wykazują działanie spasmolityczne na mięśniówkę gładką oraz działanie diuretyczne porównywalne z aminofiliną przy około 3 razy mniejszej toksyczności.

#### 8-Amino i 8-alkiloamino-teofiliny.

W poszukiwaniu związków o działaniu krążeniowym otrzymano szereg połączeń zawierających podstawniki aminowe i alkiloaminy w położeniu 8 teofiliny.

W badaniach wstępnych soli sodowej 8-aminoteofiliny stwierdzono wysoką aktywność hypotensyjną tego związku polegającą na porażeniu mięśni gładkich naczyń krwionośnych /45/.

Menge i wsp. /66/ przebadali farmakologicznie niektóre 8-alkiloamino i 8-dwualkiloamino-metylowe pochodne teofiliny. Własności hypotensyjne wykazywały 8-dwubutyloaminometyloteofilina i 8-dwumetyloaminometyloteofilina.

Podobne własności stwierdzono u otrzymanych przez Burckhaltera /9/ kofeino-8-NH-/CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub> -NR<sub>2</sub> i kofeino-8-O-/CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub> -NR<sub>2</sub>.

Klosa /57/ otrzymał szereg 8-alkanoloaminowych pochodnych kofeiny. Związki te charakteryzuje znacznie mniejsza toksyczność zmniejszone działanie ośrodkowe, natomiast wzmożone działanie krążeniowe w porównaniu z kofeiną.

Pesson i wsp. /72/ otrzymali szereg 8-piperidyliowych pochodnych teofiliny z których kilka przebadano farmakologicznie. Związki tego typu wykazują działanie hypotensyjne, silne działanie spasmolityczne wobec skurczów wywołanych przez acetylocholiny, u niektórych preparatów występuje działanie diuretyczne porównywalne z aminofiliną.

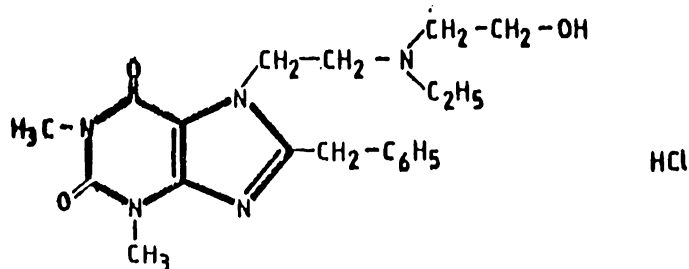
Związki zawierające reszty innych amin cyklicznych w położeniu 8 otrzymali Blicke i Godt /5/ wprowadzając m. in. reszty piperolidyny i morfoliny, Burckhalter /9/, Gorczyca i wsp. /35/ opisali pochodne teofiliny i kofeiny z podstawnikami N-alkilopiperazynowymi. W badaniach scriningowych 8-piperazynowe pochodne wykazywały działanie przeciwhistaminowe przy toksyczności niższej od teofiliny i aminofiliny /35/.

Próba połączenia własności spasmolitycznych teofiliny z atropinopodobnym działaniem estrów kwasów arylokarboksylowych była synteza 8-benzoilooksyetylo-piperazynometyloteofiliny /74/.

7,8-Dwupodstawione teofiliny zawierające ugrupowania aminoalkilowe.

Do tej grupy można zaliczyć związki o strukturze otwartej z podstawnikami w położeniu 7 i 8 jak i pochodne z anelowanym w położeniu 7,8 układem heterocyklicznym pięcio lub sześcioczłonowym.

Przykładem związku pierwszego typu jest chlorowodorek 7-β-[N-/2'-hydroksyetylo/-N-etylo]-amino-etylo-8-benzyloteofiliny wprowadzony do lecznictwa pod nazwą Bamiphylline /Trentadil/.



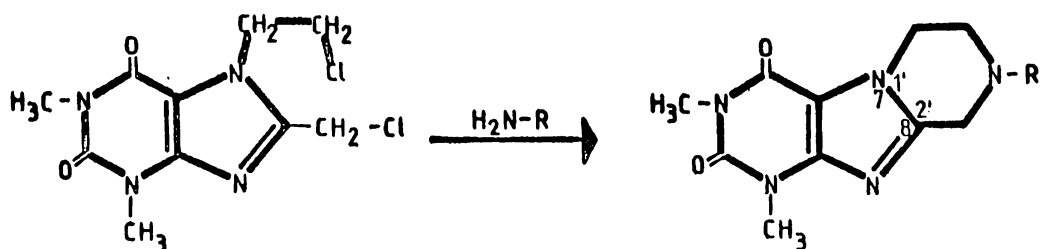
Preparat dobrze wchłania się po podaniu doustnym, szybko przenika do tkanek /17/. Wykazuje on działanie stymulujące pracę mięśnia sercowego, rozszerza naczynia wieńcowe i oskrzela, działa spasmolitycznie na przewód pokarmowy, poprawia oddychanie i diurezę. W przeciwieństwie do teofiliny nie działa stymulująco na O.U.N., wykazuje nawet słabe działanie kojące /28/ przy małej toksyczności /27/.

Kubota i wsp. /62/ stwierdzili aktywność krążeniową i przeciwhistaminową u niektórych 7,8-alkiloaminoteofilin.

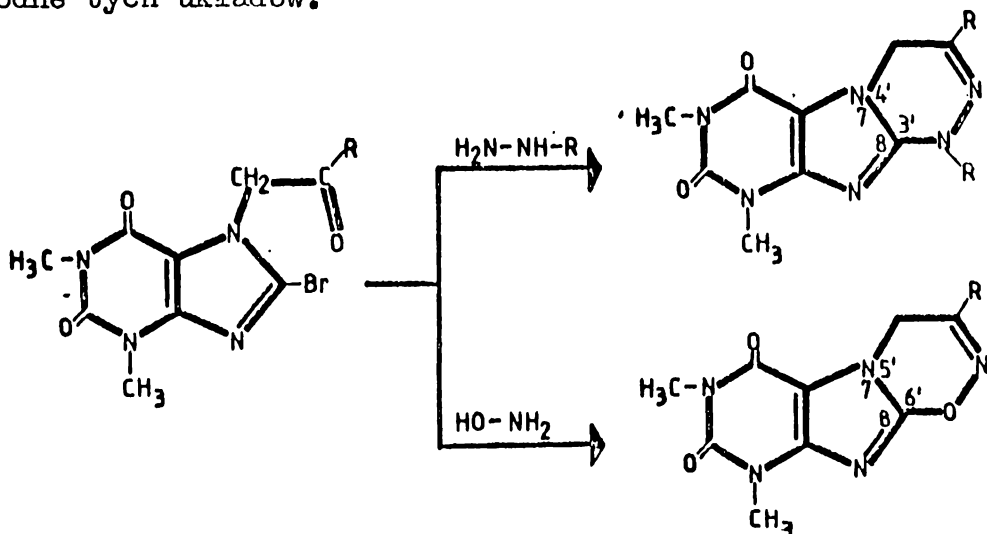
Do tej grupy pochodnych można zaliczyć 8-aminometyloteofilinę i jej 7-alkilo podstawione zsyntetyzowane przez Rybara i Antosa /77/ oraz P.Nantkę-Namirskiego i wsp. /68,69/. 7-Metylo i 7-benzylo-8-aminometyloteofilina wykazywały w badaniach na kotach aktywność hypotensyjną /68/.

Związki o strukturze trójpierścieniowej były dość szeroko badane od strony chemicznej a tylko niektóre z nich, jak dotąd poddano scriningowi farmakologicznemu.

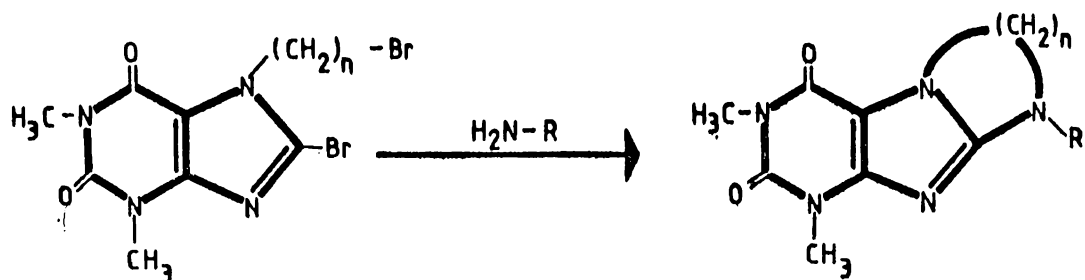
Wśród pochodnych w których II lub III-rzędowy atom azotu został wbudowany w układ heterocykliczny sześcioczłonowy można wymienić otrzymane przez Carstena i wsp. /12/ piperazyno-/1,2' 7,8/-teofiliny.



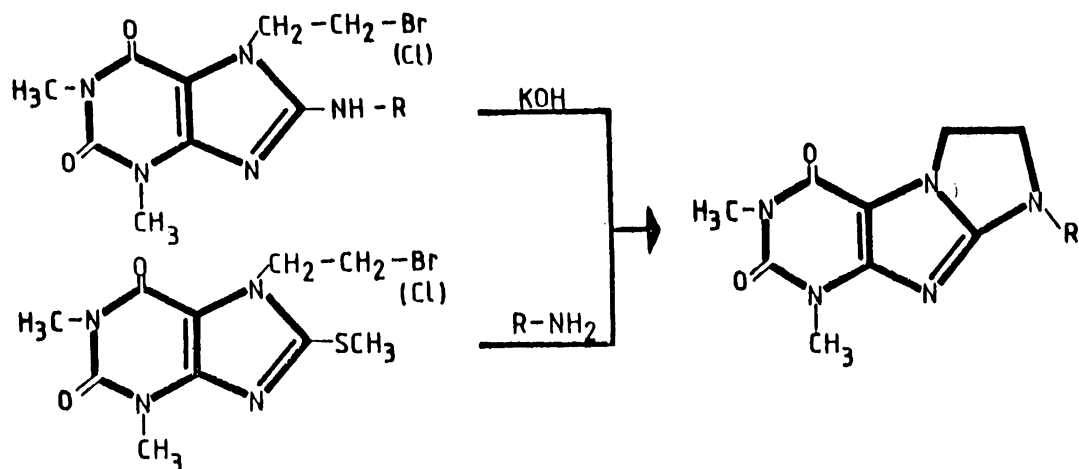
Zelnik i wsp. /96/ zsyntetyzowali as-triazyno-/3,4';7,8-teofilinę oraz oksadiazyno/5,6';7,8/-teofilinę i niektóre pochodne tych układów.



W reakcji 7- $\beta$ -bromoetylo i 7- $\gamma$ -bromopropilo-8-bromoteofiliny z aminami I-rzędowymi Eckstein /21/otrzymał N-/1'-/ podstawne 2,3'-imidazolidyno-7,8-teofiliny i 2,3'-sześciopirymidyno-7,8-teofiliny.



Pochodne 2,3'-imidazolidyno-7,8-teofiliny otrzymał Koczergin i wsp. na innej drodze /58/.

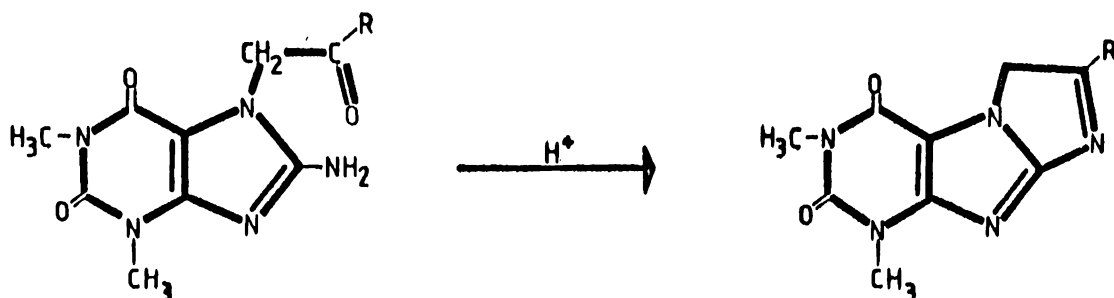


Związki o strukturze 2,3'-sześciopirymidyno-7,8-teofiliny można również otrzymać w reakcji hydrazynolizy 7- $\gamma$ -ftalimidoksypropylowych pochodnych 8-chloro lub 8-bromo-teofiliny/2/.

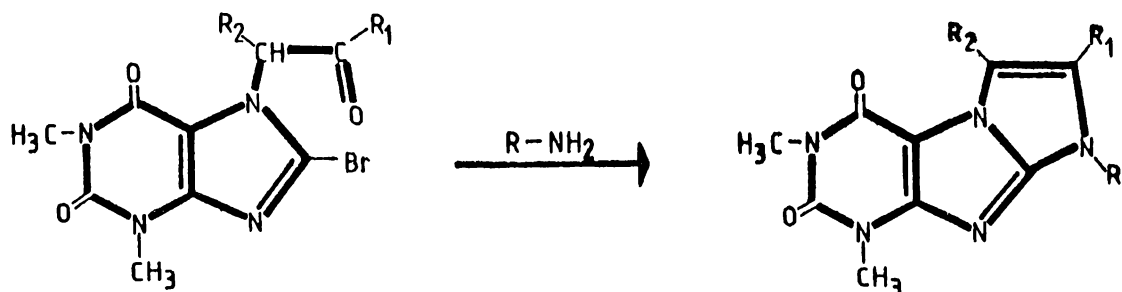
Pochodne imidazolidyno-7,8-teofiliny z rodnikiem alkilowym lub arylowym działają inotropowo dodatnio na serce żaby, obniżają ciśnienie krwi przez działanie spasmolityczne na mięśniówkę naczyń /58/.

Koczergin i wsp. /59,60/ opisali dwa typy pochodnych imidazoteofiliny.

8-Aminoteofilina w reakcji z  $\alpha$ -chlorowcokeetonami tworzy odpowiednie 7,8-podstawne, które cyklizują w środowisku kwaśnym /60/.



7-Ketonylowe pochodne 8-bromoteofiliny w reakcji z amoniakiem lub I-rzędowymi aminami ulegały cyklizacji do odpowiednich pochodnych trójpierścieniowych /59/.



U niektórych z tych związków stwierdzono aktywność krążeniową w badaniach na żabach, myszach i królikach /59/ oraz psach /62/.

Pochodne teofiliny z dobudowanym w położeniu 7,8 układem oksazolidynowym tj. 7-podstawione 1,3-dwumetylo-6H,7H-oksazolo [2,3-f]-ksantyny /lub 5'-podstawione 2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny/ opisał po raz pierwszy Eckstein /20/. Nietrwałość tego układu w reakcji z czynnikami nukleofilnymi była wykorzystana do otrzymywania 8-aminowych pochodnych z podstawnikiem hydroksyalkilowym, halogenohydroksyalkilowym lub aminohydroksyalkilowym w położeniu 7.

W reakcji z piperydyną, pirolidyną lub morfoliną pierścień oksazolidynowy 5'-metylo lub 5'-chlorometylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny ulega rozerwaniu z utworzeniem 8-aminopodstawionej z ugrupowaniem  $\beta$ -hydroksypropylowym lub  $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -chloropropylowym w położeniu 7 /32/.

Analogiczna reakcja z alkilohydrazynami daje 8-hydrazynowe pochodne /32/.

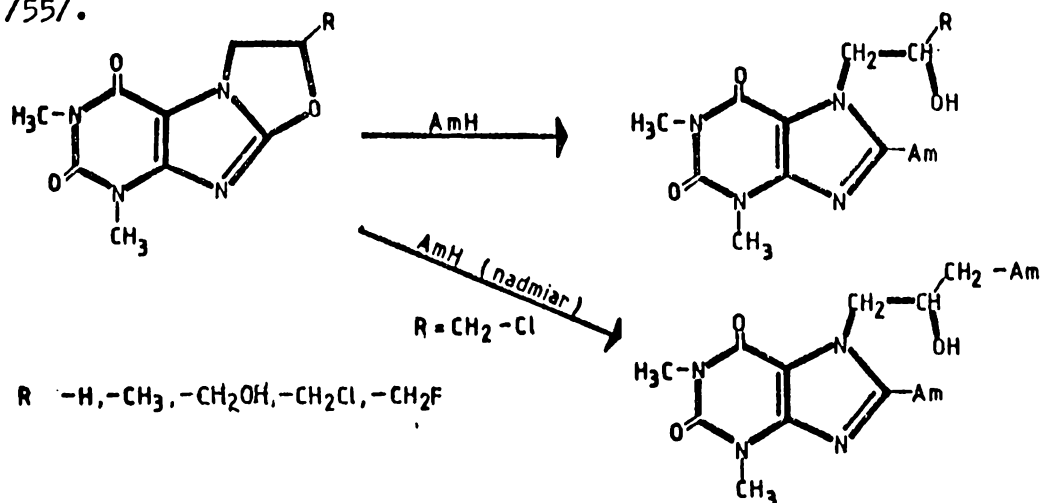
Aminoliza 5'-hydroksymetylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny działaniem piperydyny, morfoliny, tert-butyloaminy i izopropylloaminy prowadzi do 8-aminopodstawionych z ugrupowaniem diolowym w położeniu 7 /38/.

Działaniem nadmiaru amin /piperydyny, morfoliny, tert-butyloaminy/ na 5'-chloro/bromo/metylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofilinę otrzymano 8-aminowe pochodne z podstawnikiem aminohydroksyalkilowym w położeniu 7 /53/.

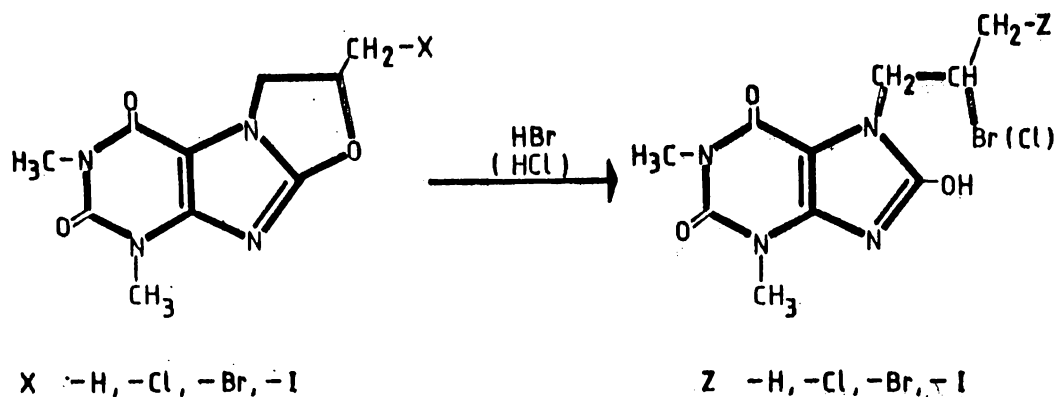
Reakcja 5'-fluorometylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny z nadmiarem morfoliny prowadzi jedynie do otwarcia układu oksazolidynowego i uzyskania 7-β-hydroksy-γ-fluoropropyl-8-morfolinoteofiliny /90/.

Rozerwanie pierścienia oksazolidynowego 2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny i 5'-metylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny działaniem benzyloaminy daje 7-β-hydroksyetylo/propylo/-8-benzyloaminoteofilinę /36/.

Analogiczna reakcja 5'-chlorometylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny ze stechiometryczną lub w niewielkim nadmiarze w stosunku do stechiometrycznej, ilością benzyloaminy prowadzi do uzyskania 7-β-hydroksy-γ-chloropropyl-8-benzyloaminoteofiliny /55/.



Rozszczepienie układu oksazolidynowego pochodnych 5'-2,3'-  
-oksazolidyno-7,8-teofiliny w środowisku kwaśnym prowadzi do  
odpowiednich pochodnych kwasu moczowego /25/.



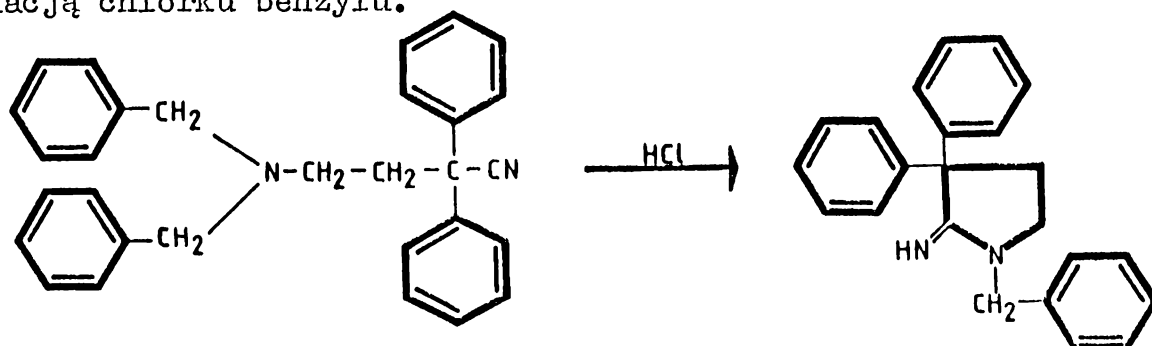
Cytowane przykłady nie upoważniają do formułowania  
ogólnych wniosków, mogą stanowić jednak potwierdzenie celowości  
rozwijania badań chemicznych w grupie 7 i 8 alkiloaminowych  
pochodnych teofiliny, zmierzających do uzyskania związków o działaniu  
krążeniowym.

## CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

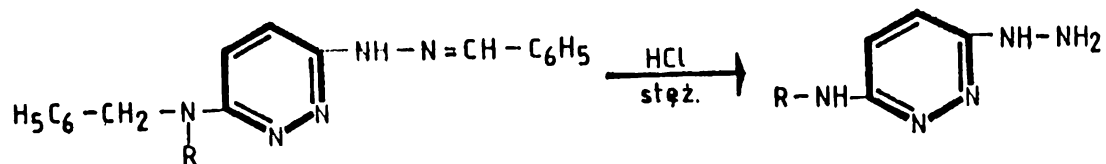
Pochodne 8-benzyloaminoteofiliny były interesujące zarówno od strony chemicznej jak i farmakologicznej.

Ruchliwość rodnika benzylowego i łatwość z jaką może on być eliminowany sprawia, że otrzymywanie O- i N-benzylowych pochodnych jest metodą szeroko stosowaną do zabezpieczania grup funkcyjnych głównie aminowych, alkoholowych i fenolowych w syntezie organicznej. Reakcję odbenzylowania prowadzi się najczęściej przez katalityczną hydrogenolizę przy syntezie amin, alkoholi, fenoli i peptydów oraz przez pirolizę z metalicznym sodem /42/, w reakcji z tiofenolem/51/. Znane są również O-odbenzylowania w reakcji ze stęż.  $H_2SO_4$  /1/.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że reakcja odbenzylowania może zachodzić również w warunkach odbiegających od wyżej wspomnianych. Gittos i wsp. /30/ opisali reakcję cyklizacji kwasem chlorowodorowym nitrylu kwasu 2,2-dwufenylo-4N,N-dwubenzylamino-masłowego do 1-N-benzylo-2-imino-3,3-dwufenylopirolidyny z eliminacją chlorku benzyłu.

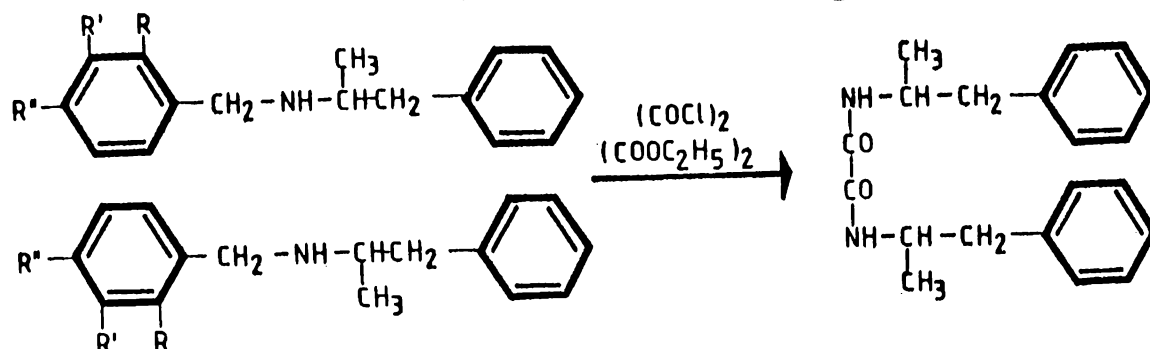


3-Hydrazyno-6-N-/alkilo/-benzyloamino -pirydazyny ulegają odbenzylowaniu w reakcji ze stęż. HCl /71/.



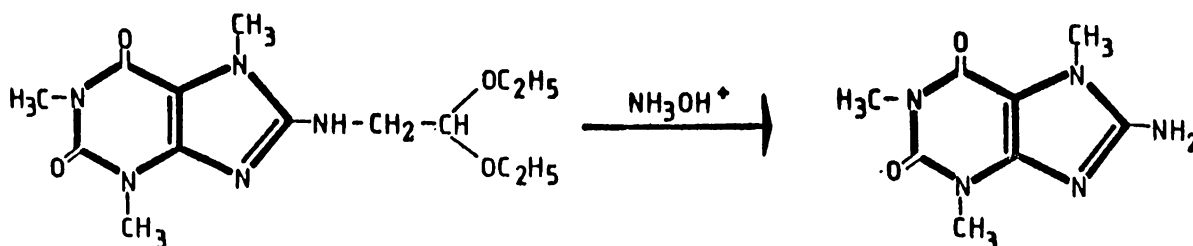


Burakowski /8/ badając N-benzylowe pochodne amfetaminy stwierdził ich odbenzylowanie w reakcji acylacji chlorkiem oksalilu lub estrem dwuetylowym kwasu szczawowego.



Reakcja odalkilowania w grupie pochodnych metyloksantyn była jak dotąd przedmiotem nielicznych badań. W reakcji z kwasem bromowodorowym Dolman i wsp. /18/ stwierdzili odbenzylowanie 7-benzyl-8-sulfonamidoteofiliny.

Zimmer i wsp. /97/ opisali ciekawą reakcję N-odalkilowania acetalu aldehydu kofeinylo-8-aminoctowego do 8-aminokofeiny.



W świetle powyższych faktów oraz wcześniejszych obserwacji dotyczących nietrwałości pochodnych 8-benzylaminoteofiliny w środowisku  $H_2SO_4$ , interesującym było szczegółowe prześledzenie tej reakcji na przykładzie mono- i dwubenzyloaminowych pochodnych. Rozpatrując strukturę 8-benzylaminoteofiliny jako pochodną cyklicznej guanidyny skondensowaną z elektronossącym układem pirymidynodionu, można było oczekiwać zwiększonej ruchliwości rodnika benzylowego.

Jako kontynuację tych badań postanowiono prześledzić możliwości i warunki wprowadzania w położenie 7 podstawników hydroksyalkilowych, ketonylowych, alkiloaminowych i estrowych - celem uzyska-

nia nowych 7,8-dwupodstawionych teofiliny.

Przedstawione w części wstępnej przykłady wybiórczego działania krążeniowego u szeregu 7 i 8 aminowych pochodnych teofiliny pozwalały oczekiwać podobnego typu aktywności farmakologicznej również u 8-benzyloaminoteofilin i ich 7-podstawionych.

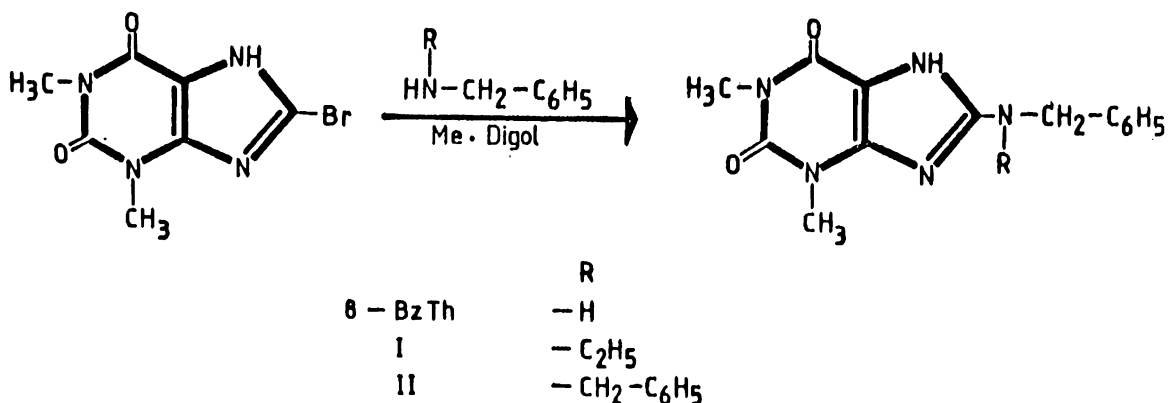
BADANIA WŁASNE

1. 8-Aminowe pochodne dwumetyloksantyn.

1.1. N-Mono i N-dwupodstawione 8-aminoteofiliny.

Związkami wyjściowymi dla podjętych badań były: opisana poprzednio 8-benzyloaminoteofilina- 8-BzTh /11,36/, oraz nieznaną dotąd 8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilina /I/ i 8-N,N-dwubenzoyloaminoteofilina /II/.

Próby nukleofilnej substytucji amin II-rzędowych w położenie 8 teofiliny w warunkach opisanych dla 8-benzyloaminoteofiliny /36/ nie dawały zadowalających rezultatów z uwagi na stosunkowo niskie wydajności produktów reakcji /48-50%/. Zastosowanie jako środowiska reakcji wyżej wrzącego rozpuszczalnika tj. eteru metylowego dwuglikolu etylenowego /Me-Digol/ zamiast 2-metoksyetanolu pozwoliło zwiększyć wydajności reakcji do 87% w przypadku zw. I i 67% dla zw. II, przy równoczesnym skróceniu czasu ogrzewania.



Związki 8-BzTh, I i II są nierozpuszczalne w wodzie, trudno rozpuszczalne w większości rozpuszczalników organicznych /alkohole, benzen, chloroform, aceton/, rozpuszczalne w roztworach wodorotlenków alkalicznych i kwasów mineralnych. Wodne roztwor;

soli są nietrwałe - łatwo ulegają hydrolizie. Jednorodność otrzymanych związków badano chromatograficznie a przyjętą strukturę potwierdzono wynikami analizy elementarnej oraz pomiarem widm MS, UV, IR.

#### 1.2. Reakcja odbenzylowania N-benzylo i N,N-dwubenzyloaminoteofilin.

Wstępne obserwacje eksperymentalne i przesłanki teoretyczne skłaniały do prześledzenia zachowania się 8-benzyloaminowych pochodnych teofiliny w środowisku  $H_2SO_4$ . Przeprowadzono szereg prób polegających na rozpuszczaniu 8-BzTh w kwasie siarkowym  $d=1,84 \text{ g/cm}^3$  i pozostawianiu na 20 godz. w temp. pokojowej. Po ostrożnym rozcieńczeniu wodą, zobojętnieniu kwasu roztworem NaOH i następnie zakwaszeniu do pH ok. 4, uzyskiwano produkt o t.t. powyżej  $360^\circ C$  różniący się własnościami fizyko-chemicznymi od związku wyjściowego.

Identyczne własności wykazywał produkt otrzymany w wyżej opisanych warunkach z 8-N,N-dwubenzyloaminoteofiliny.

Identyfikację uzyskanej w tych warunkach 8-aminoteofiliny /III/ przeprowadzono na drodze chemicznej, przez uzyskanie pochodnej benzylidenowej /zasady Schiffa/, chromatograficznej - - przez porównanie z 8-aminoteofiliną otrzymaną przez redukcję 8-nitroteofiliny /II/ oraz analizą elementarną i spektralną /UV, IR/. Przebieg opisanych reakcji obrazuje schemat 1.

Przebadano również wpływ stężenia  $H_2SO_4$  na przebieg reakcji odbenzylowania. Stwierdzono, że reakcja ta zachodzi w kwasie siarkowym o stęż. powyżej 50%. Zaobserwowaną prawidłowością była zależność wydajności reakcji i czystości produktu od stężenia kwasu. W roztworach 50-80% uzyskano produkt czysty, bezbarwny z wydajnością 66-73%; wyższe stężenia kwasu powodowały zabarwienie produktu na kremowo lecz wydajności reakcji wahały się w granicach 88-98%.

Reakcję odbenzylowania przebadano również na przykładzie 8-N-benzylo-N-etyloaminoteofiliny /I/. Uzyskany produkt zidentyfikowano jako 8-N-etyloaminoteofilinę /IV/ otrzymaną wcześniej na innej drodze przez Cacace i wsp. /11/ oraz Koczergina i wsp. /59/.

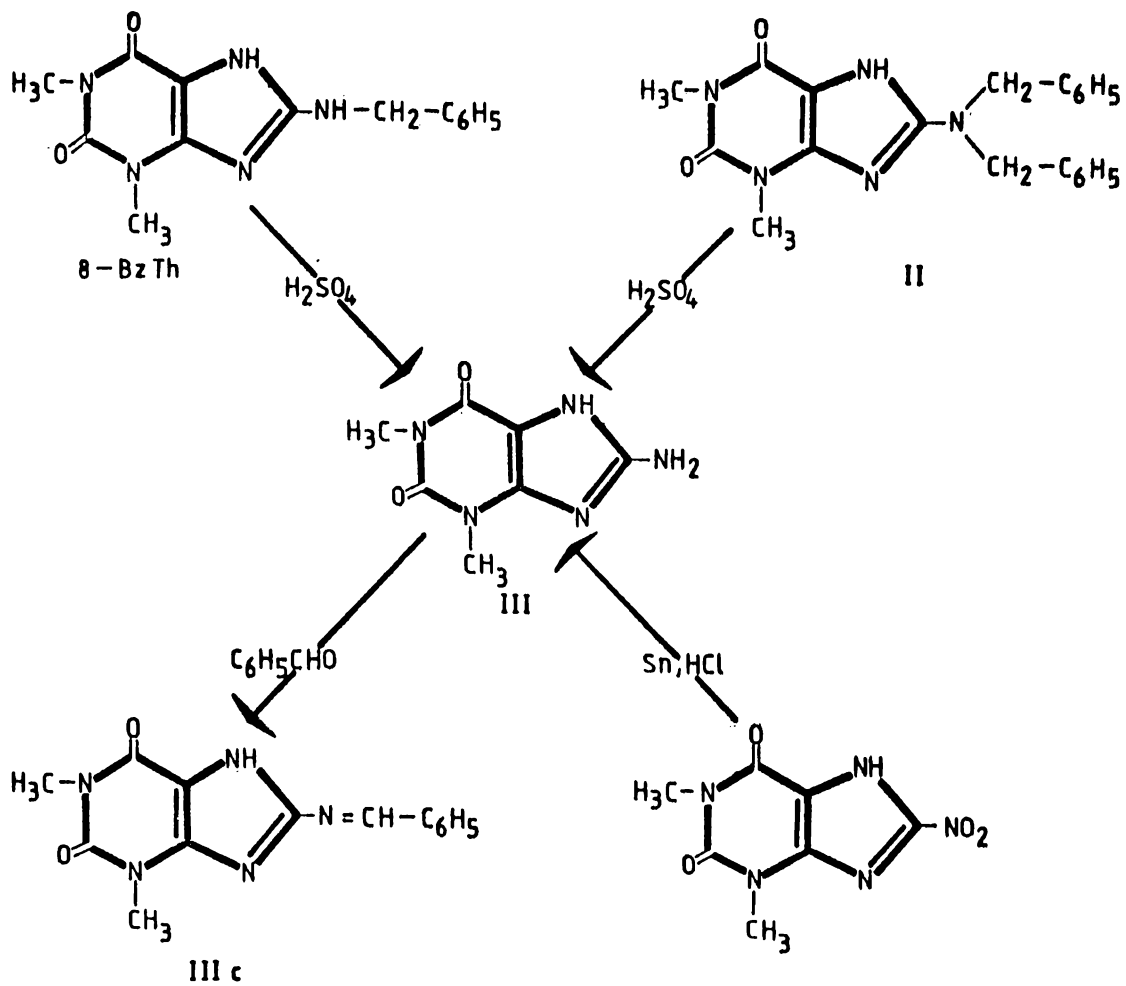
Przegrupowania elektronowe wewnątrz cząsteczki mogą prowadzić do osłabienia wiązania azot-węgiel w grupie benzyloaminowej. Powstający dipol pod wpływem kwasu siarkowego ulega hydrolytycznemu rozpadowi do pochodnej 8-aminowej i alkoholu benzylowego /schemat 2/.

Dla potwierdzenia tego przypuszczenia, mieszaninę reakcyjną, po odsączeniu 8-aminoteofiliny, utleniano  $\text{KMnO}_4$  w środowisku zasadowym. Po zakwaszeniu wyizolowano kwas benzoesowy, który zidentyfikowano na drodze chemicznej i spektrofotometrycznej /porównanie widma IR z wzorcem/.

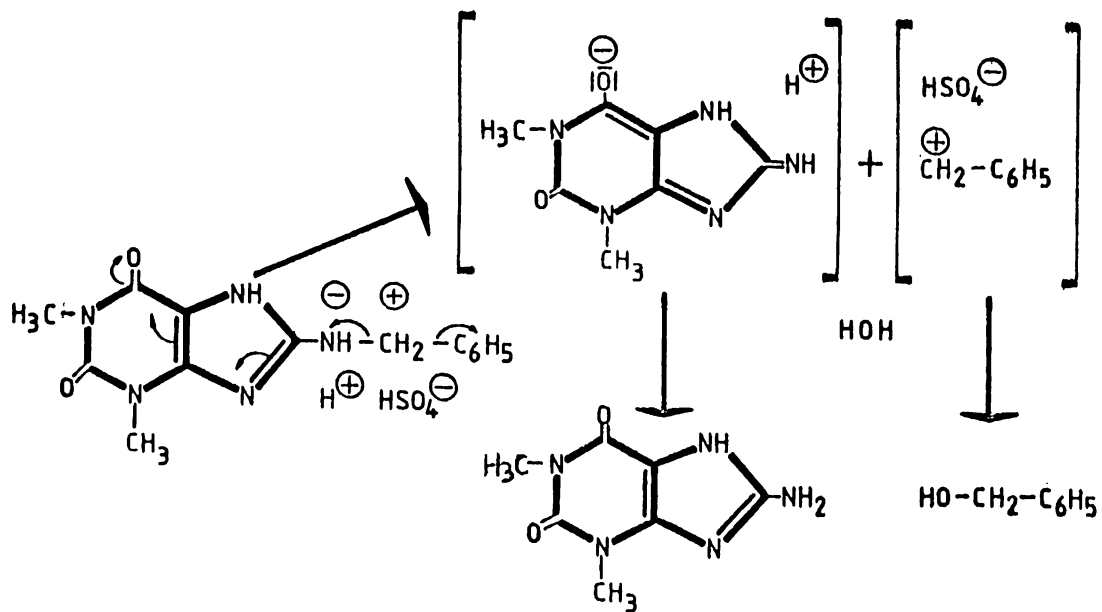
Łatwość przeprowadzenia reakcji odbenzylowania oraz uzyskiwane wydajności wskazują na możliwość jej wykorzystania jako dogodnej metody otrzymywania 8-aminoteofiliny. Stosowana dotychczas metoda nitrowania teofiliny stęż.  $\text{HNO}_3$  a następnie redukcji 8-nitroteofiliny jest w praktyce dość kłopotliwa i mało wydajna. W reakcji nitrowania znaczna ilość teofiliny ulega utlenieniu. Po redukcji powstaje produkt znacznie zanieczyszczony co wykazano w analizie chromatograficznej. 8-Aminoteofilina uzyskana przez reakcję odbenzylowania jest chromatograficznie jednorodna

Ruchliwość rodnika benzylowego w 8-benzyloaminoteofilinach może być wykorzystana przy otrzymywaniu 8-amino i 8-alkilaminoteofilin oraz ich 7-podstawionych. Reakcja ta może mieć również znaczenie poznawcze przy ewentualnym śledzeniu przemian metabolicznych tego typu związków *in vivo*.

Schemat 1



Schemat 2



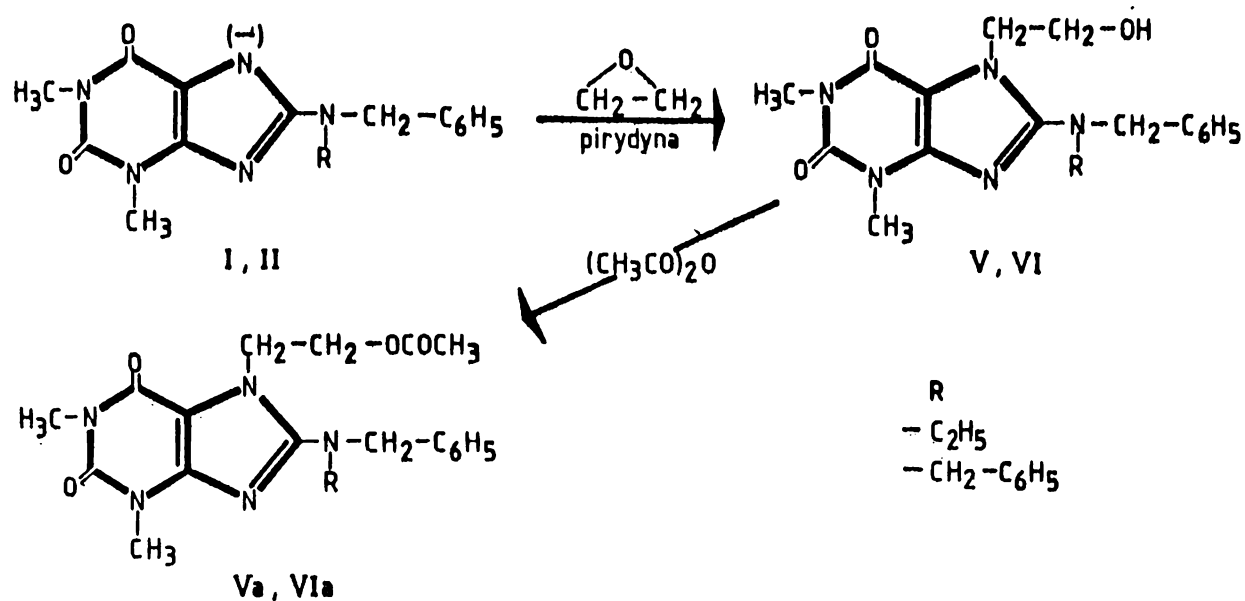
## 2. 7- $\beta$ -Hydroksyalkilo-8-benzyloaminoteofiliny.

Zwiększenie hydrofilności cząsteczki w przypadku metyloksantyn trudno rozpuszczalnych w wodzie może mieć wpływ na parametry farmakokinetyczne i własności farmakologiczne 8-aminowych pochodnych teofiliny. Podjęto więc próby opracowania dogodnej i wydajnej metody otrzymywania 7-hydroksyalkilo-8-N-mono i 8-N-dwupodstawionych aminoteofiliny.

### 2.1. 7- $\beta$ -Hydroksyetylo-8-benzyloaminoteofiliny.

Wcześniejsze doświadczenia dotyczące otrzymywania 7- $\beta$ -hydroksyetylo/propylo/-8-benzyloaminoteofiliny /36/ pozwalały przypuszczać, że dla hydroksyetylowania 8-benzyloaminowych pochodnych teofiliny przydatna będzie metoda katalitycznego przyłączenia epoksyalkanów do 8-benzyloaminoteofilin. Z uwagi na łatwą dostępność 8-benzyloaminowych pochodnych teofiliny przebadano możliwość przyłączenia w położeniu 7 1,2-epoksyetanu. Obecność zasadowego podstawnika w położeniu 8 ułatwia tworzenie anionu i pozwala na zmniejszenie ilości stosowanego w reakcji katalizatora zasadowego

Reakcje przyłączenia 1,2-epoksyetanu do 8-benzylo, 8-N-benzylo-N-etylo i 8-N,N-dwubenzyloaminoteofiliny w środowisku bezw. propanolu-1 wobec katalitycznych /mniejszych od zazwyczaj stosowanych/ ilości pirydyny prowadzą do otrzymania 7- $\beta$ -hydroksyetylo-8-benzyloaminoteofiliny; otrzymanej wcześniej na innej drodze /36/, 7- $\beta$ -hydroksyetylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofiliny /V/ i 7- $\beta$ -hydroksyetylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofiliny /VI/. Po jednorazowej krystalizacji związki te są chromatograficznie czyste. Ich strukturę potwierdzono na drodze chemicznej /pochodne acetylowe Va, VIa/, analizą elementarną oraz widmową w UV i IR.

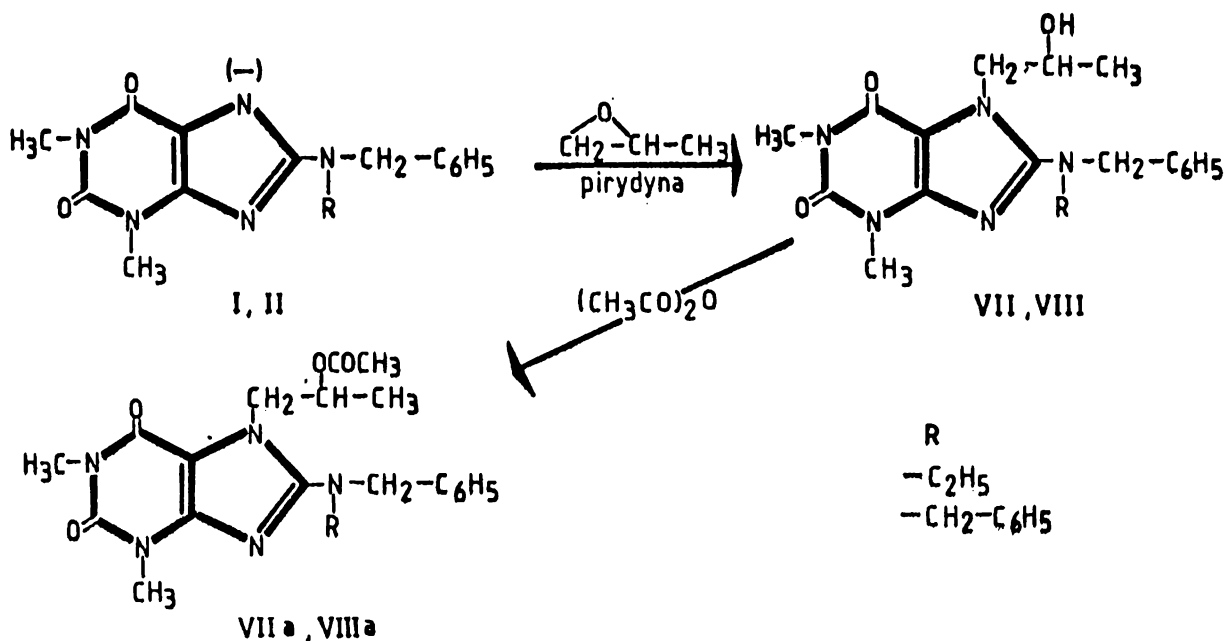


## 2.2. 7-β-Hydroksypropylo-8-benzyloaminoteofiliny,

Z przebadanych poprzednio /36/ na przykładzie 7-β-hydroksypropylo-8-benzyloaminoteofiliny metod otrzymywania, najkorzystniejszą dla wprowadzenia ugrupowania β-hydroksypropylowego w położenie 7 do 8-benzyloaminowych pochodnych teofiliny okazała się reakcja katalitycznego przyłączenia 1,2-epoksypropanu.

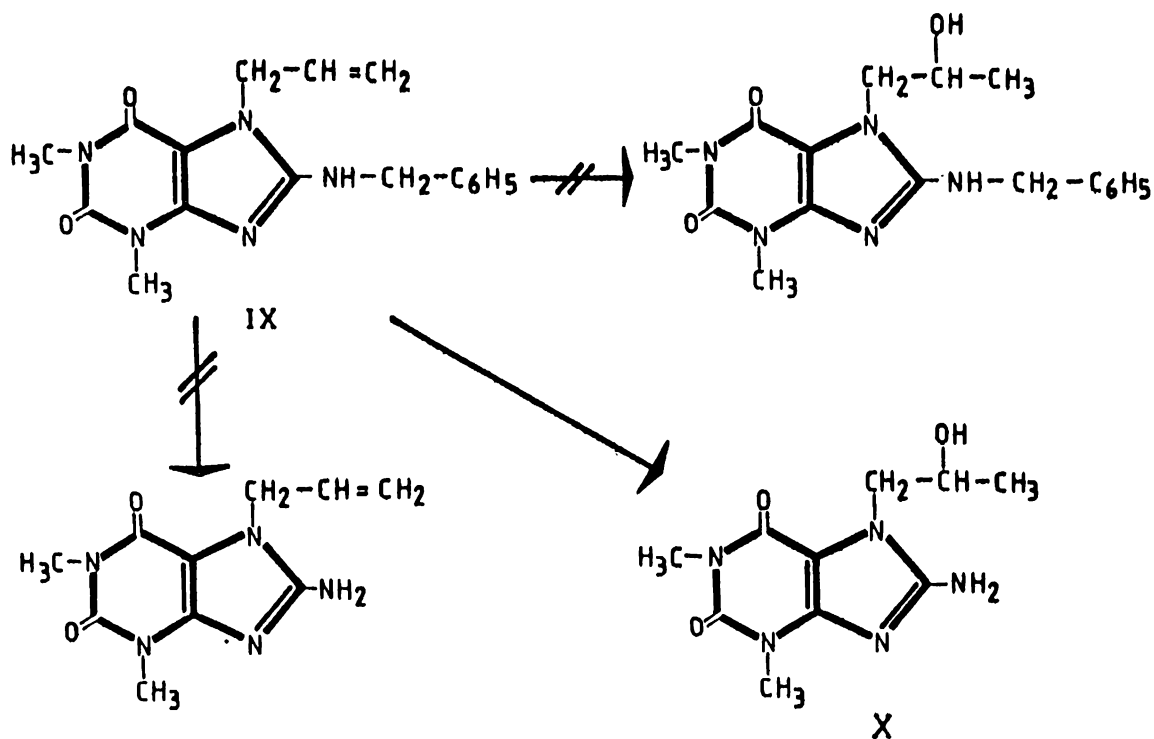
Otrzymane tą drogą 7-β-hydroksypropylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilina /VII/ i 7-β-hydroksypropylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilina /VIII/ są łatwo rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych i dobrze krystalizują z alkoholi. Ich budowę potwierdzono chemicznie /pochodne acetylowe: VIIa, VIIIa/, wynikami analizy elementarnej i spektralnej w UV.





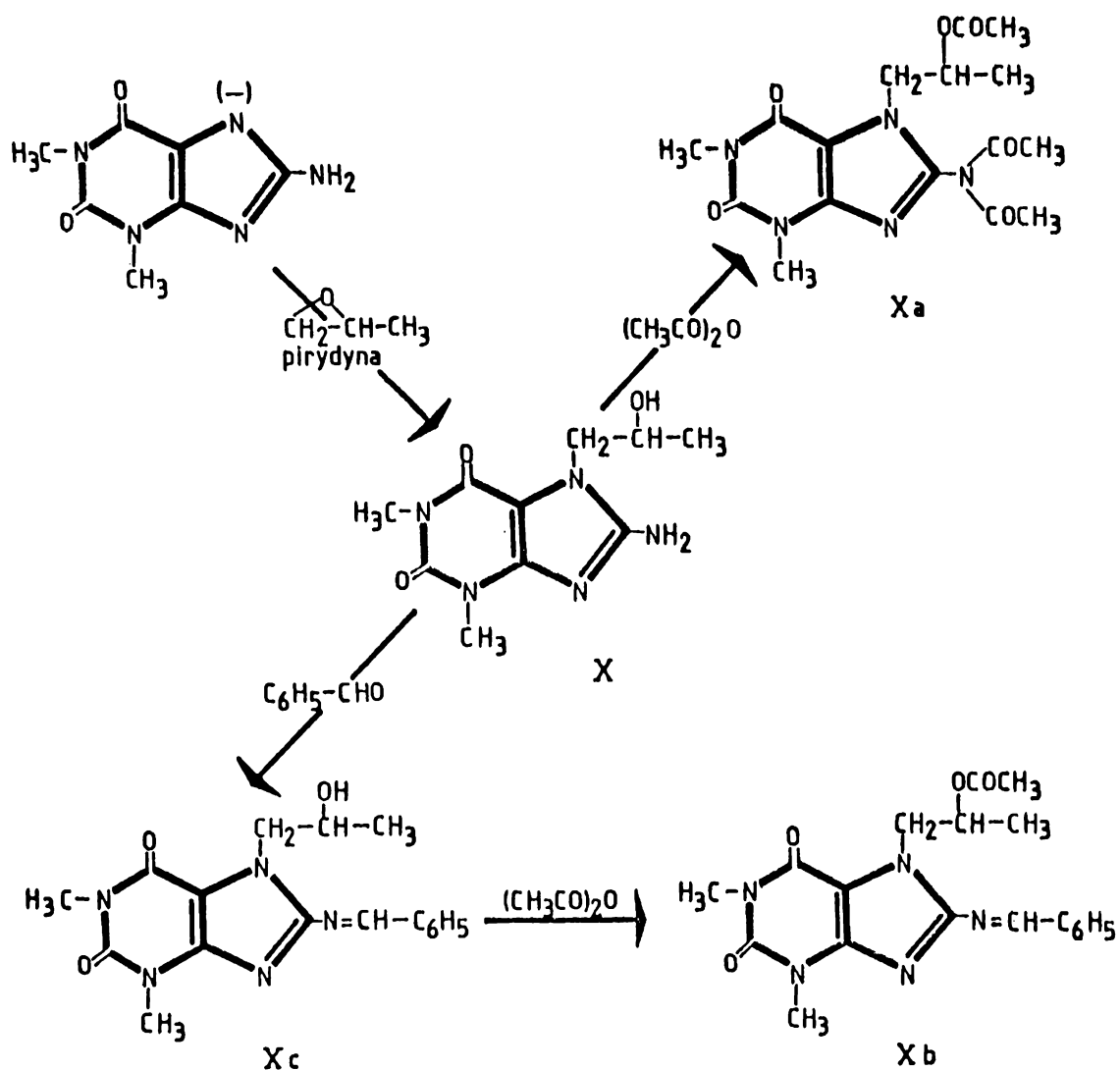
Jedną z metod wprowadzania ugrupowania β -hydroksypropylo-  
 wego w położenie 7 pochodnych teofiliny jest reakcja hydrata-  
 cji ugrupowania allilowego w 7-allilo-8-aminoteofilinach /33/  
 zachodząca w stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Wobec stwierdzonej na przykładzie  
 8-N-benzyloaminowych pochodnych teofiliny reakcji odbenzylowania  
 interesującym było prześledzenie tej reakcji na przykładzie  
 7-allilo-8-benzyloaminoteofiliny. Jako rezultatu można było  
 oczekiwać:

- a/ hydratacji ugrupowania allilowego z zachowaniem podstawnika benzyloaminowego w położeniu 8,
- b/ hydratacji podstawnika allilowego z równoczesnym odbenzylowaniem w położeniu 8,
- c/ odbenzylowania w położeniu 8 z zachowaniem ugrupowania allilowego w położeniu 7.



Celem prześledzenia tej reakcji zsyntetyzowano 7-allilo-8-benzyloaminoteofilinę /IX/ w reakcji 7-allilo-8-bromoteofiliny /24/ z nadmiarem benzyloaminy w środowisku 2-metoksyetanolu. Dla potwierdzenia budowy tego związku otrzymano 7-allilo-8-N-acetylo-N-benzyloaminoteofilinę /IXa/ w reakcji z bezwodnikiem octowym wobec stęż.  $H_2SO_4$ . 7-Allilo-8-benzyloaminoteofilinę poddano hydratacji w stęż.  $H_2SO_4$ . W wyniku reakcji uzyskano produkt różniący się własnościami fizycznymi i chemicznymi od 7- $\beta$ -hydroksypropylo-8-benzyloaminoteofiliny otrzymanej wcześniej na innej drodze /36/. Na podstawie badań chemicznych, analizy elementarnej chromatograficznej i spektralnej stwierdzono, że reakcja ta przebiega zgodnie z przewidywaną w punkcie b/, tj. następuje hydratacja ugrupowania allylowego z równoczesnym odbenzylowaniem w położeniu 8 i utworzeniem 7- $\beta$ -hydroksypropylo-8-aminoteofiliny /X/. Obecność I-rzędowej grupy aminowej zw. X potwierdzono przez pochodną benzylidenową /Xc/ oraz w reakcji z bezwodnikiem octowym - - otrzymując trójacetylową pochodną tj. 7- $\beta$ -acetoksypropylo-8-N,N-dwuacetyloaminoteofilinę /Xa/. Pochodna benzylidenowa ulega

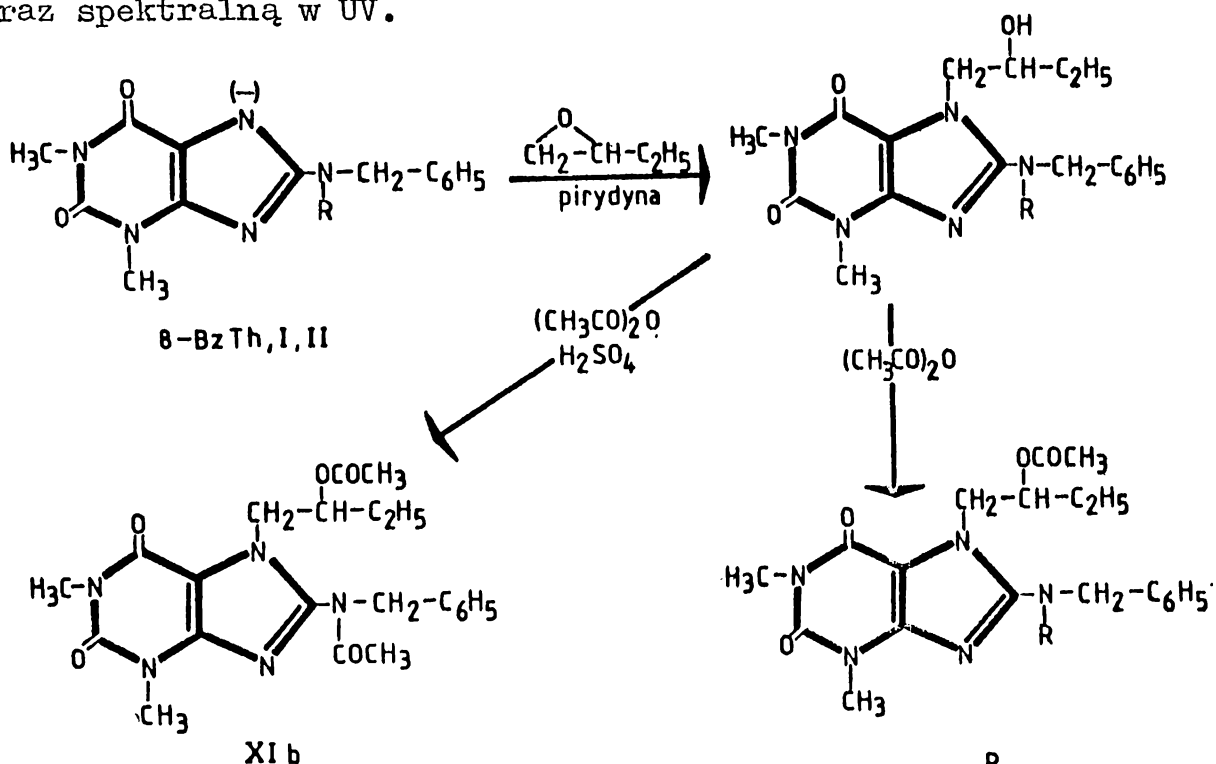
również acetylowaniu /Xb/. Dodatkowym dowodem było otrzymanie 7- $\beta$ -hydroksypropylo-8-aminoteofiliny przez katalityczne przyłączenie 1,2-epoksypropanu do 8-aminoteofiliny. Reakcja ta ma przebieg jednokierunkowy co potwierdzono chromatograficznie. Uzyskany związek nie dawał depresji t.t. w mieszaninie ze zw. X. Strukturę zw. X oraz pochodnych Xa, Xc, Xb potwierdzono wynikami analizy elementarnej i spektralnej /MS, NMR, UV, IR/. Przebieg reakcji identyfikacji zw. X obrazuje schemat:



Reakcja hydratacji 7-allilo-8-benzyloaminoteofilin może mieć znaczenie bardziej ogólne jako metoda otrzymywania 7-hydroksyalkilo-8-aminowych/alkiloaminowych/ pochodnych teofiliny.

2.3. 7-β-Hydroksybutylo-8-benzyloaminoteofiliny.

7-β-Hydroksybutylo-8-benzyloaminoteofilinę /XI/, 7-β-hydroksybutylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilinę /XII/ i 7-β-hydroksybutylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilinę /XIII/ otrzymano w reakcji odpowiednich pochodnych 8-benzyloaminowych z 1,2-epoksybutanem w środowisku bezw. propanolu-1 wobec katalitycznych ilości pirydyny. Dla potwierdzenia struktury otrzymanych połączeń uzyskano ich pochodne acetylowe, Acetylowanie związków XI-XIII bezwodnikiem octowym prowadzi do powstania odpowiednich estrów /XIa, XIIa, XIIIa/ dobrze krystalizujących z alkoholi. Związek XI w reakcji z bezwodnikiem octowym wobec stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> tworzy pochodną dwuacetylową /XIb/. Wykonano analizę chromatograficzną, elementarną oraz spektralną w UV.



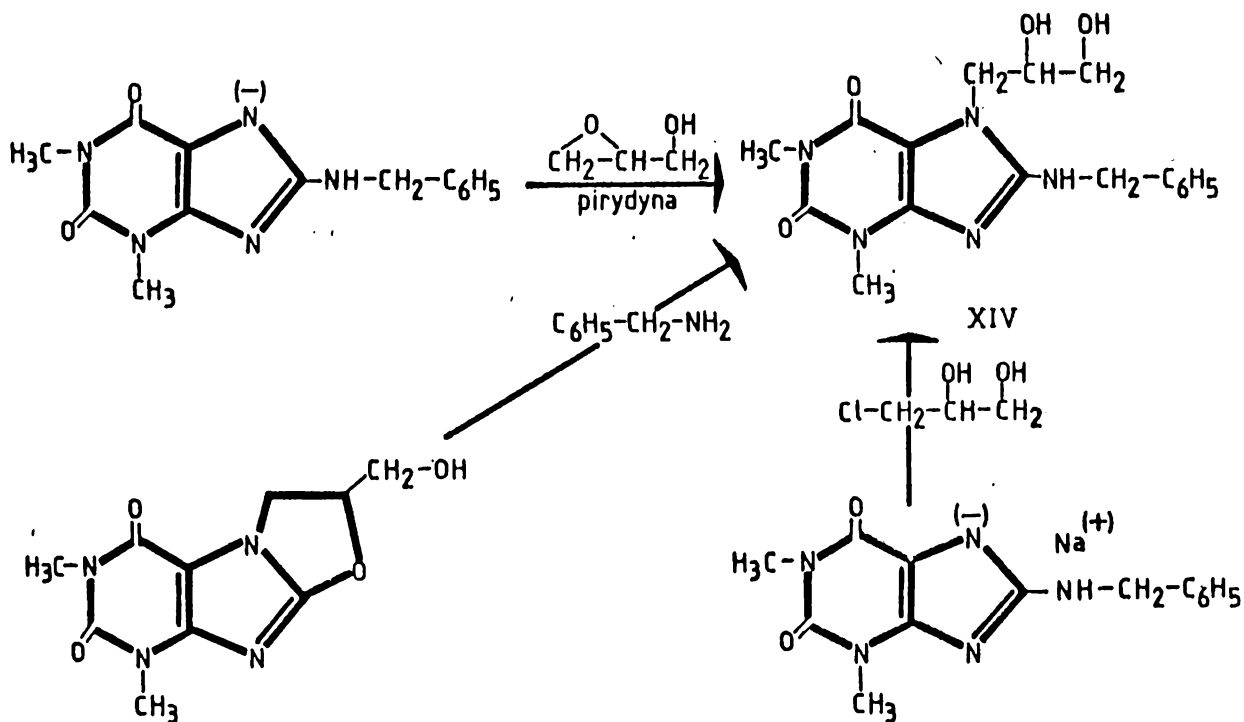
	R
XI , XIa	- H
XII , XIIa	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XIII, XIIIa	- CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

2.4. 7-β, γ -Dwuhydroksypropylo-8-benzyloaminoteofiliny.

Celem otrzymania związków o zwiększonej hydrofilności, posiadających w położeniu 7 dwie grupy hydroksylowe zsyntetyzowano 7-β, γ -dwuhydroksypropyloowe pochodne 8-benzyloaminoteofiliny /XIV/, 8-N-benzylo-N-etyloaminoteofiliny /XV/ i 8-N,N-dwubenzyloaminoteofiliny /XVI/.

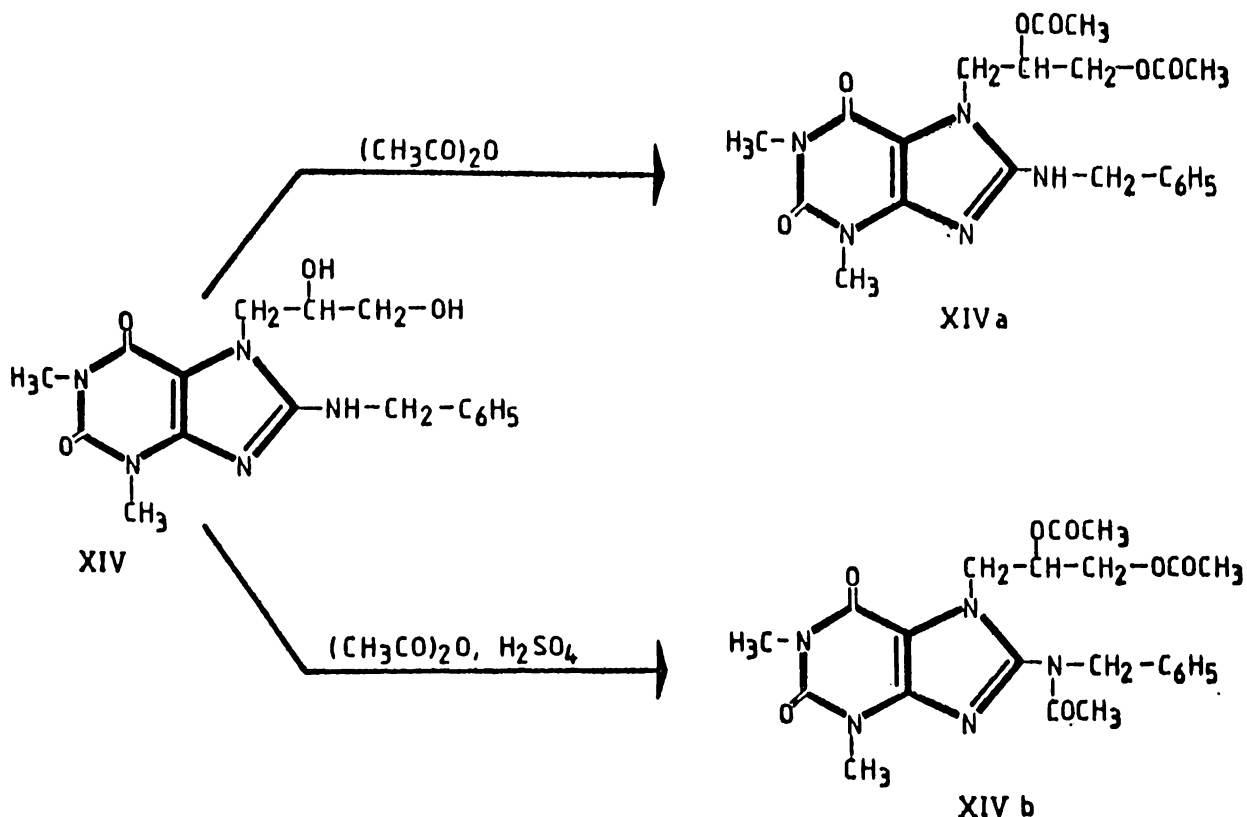
Syntezę 7-β, γ -dwuhydroksypropylo-8-benzyloaminoteofiliny prowadzono na trzech różnych drogach dla stwierdzenia, która z metod jest najkorzystniejsza dla otrzymywania tego typu połączeń:

- a/ przyłączenie 2,3-epoksypropanolu-1 do 8-benzyloaminoteofiliny wobec katalitycznych ilości pirydyny w propanolu-1 /metoda a/
- b/ działanie na sól sodową 8-benzyloaminoteofiliny 1-chloropropandiolem-2,3 w środowisku alkoholowo-wodnym /metoda b/
- c/ otwieranie pierścienia oksazolidynowego w 5'-hydroksymetylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofilinie działaniem benzyloaminy w środowisku propanolu-1 /metoda c/.

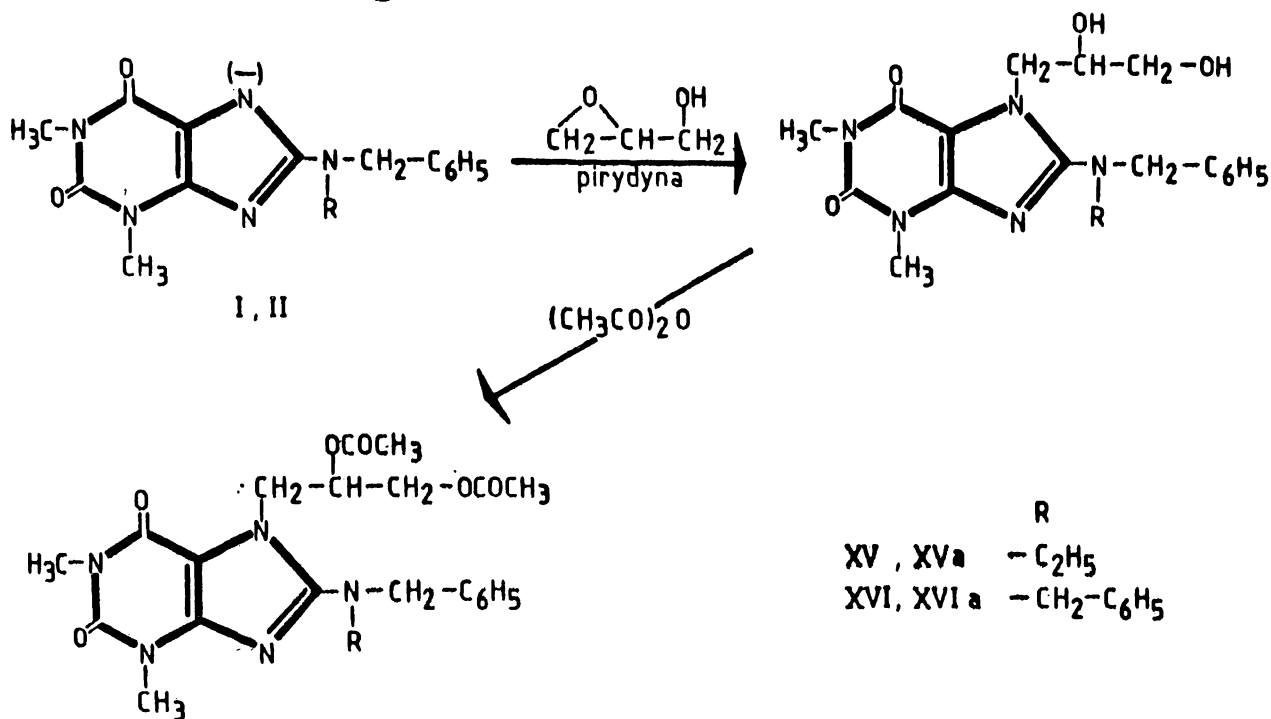


Identyczność i strukturę zw. XIV otrzymanego opisanymi metodami potwierdziły: brak depresji t.t. w próbie mieszania, analiza chromatograficzna, wyniki analizy elementarnej i spektralnej /UV, IR/. Metoda b/, jak stwierdzono w badaniu chromatograficznym jest mniej przydatna z uwagi na niejednorodność otrzymanego produktu reakcji co obniża znacznie jej wydajność.

Obecność grup hydroksylowych i reszty II-rzędowej aminy w położeniu 8 potwierdzono reakcją acetylacji. Podobnie jak w grupie 7- $\beta$ -hydroksyetylo/propylo/-8-benzyloaminoteofiliny przebieg reakcji acetylacji zależy od warunków. W reakcji z bezwodnikiem octowym ulegają acetylacji grupy hydroksylowe, co obok analizy elementarnej /pochodna dwuacetylowa XIVa/ potwierdzono pomiarem widm w UV /brak przesunięcia maksimum absorpcji/. Acetylacja wobec stęż.  $H_2SO_4$  prowadzi do uzyskania pochodnej trójacetylowej tj. 7- $\beta, \gamma$ -dwuacetoksypropylo-8-N-acetylo-N-benzyloaminoteofiliny /XIVb/ wykazującej hypsochromowe przesunięcie maksimum absorpcji oraz efekt hypochromowy.



Związki XV i XVI otrzymano wg. metody a/. Strukturę tych połączeń potwierdzono na drodze chemicznej /pochodne acetylowe: XVa, XVIa/, fizyko-chemicznej - badanie widm w UV. Jednorodność produktów badano chromatograficznie.



2.5. 7-/ $\beta$ -Hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-benzylo, 8-N-benzylo-N-etylo i 8-N,N-dwubenzylamino-teofiliny /XVII, XVIII, XIX/.

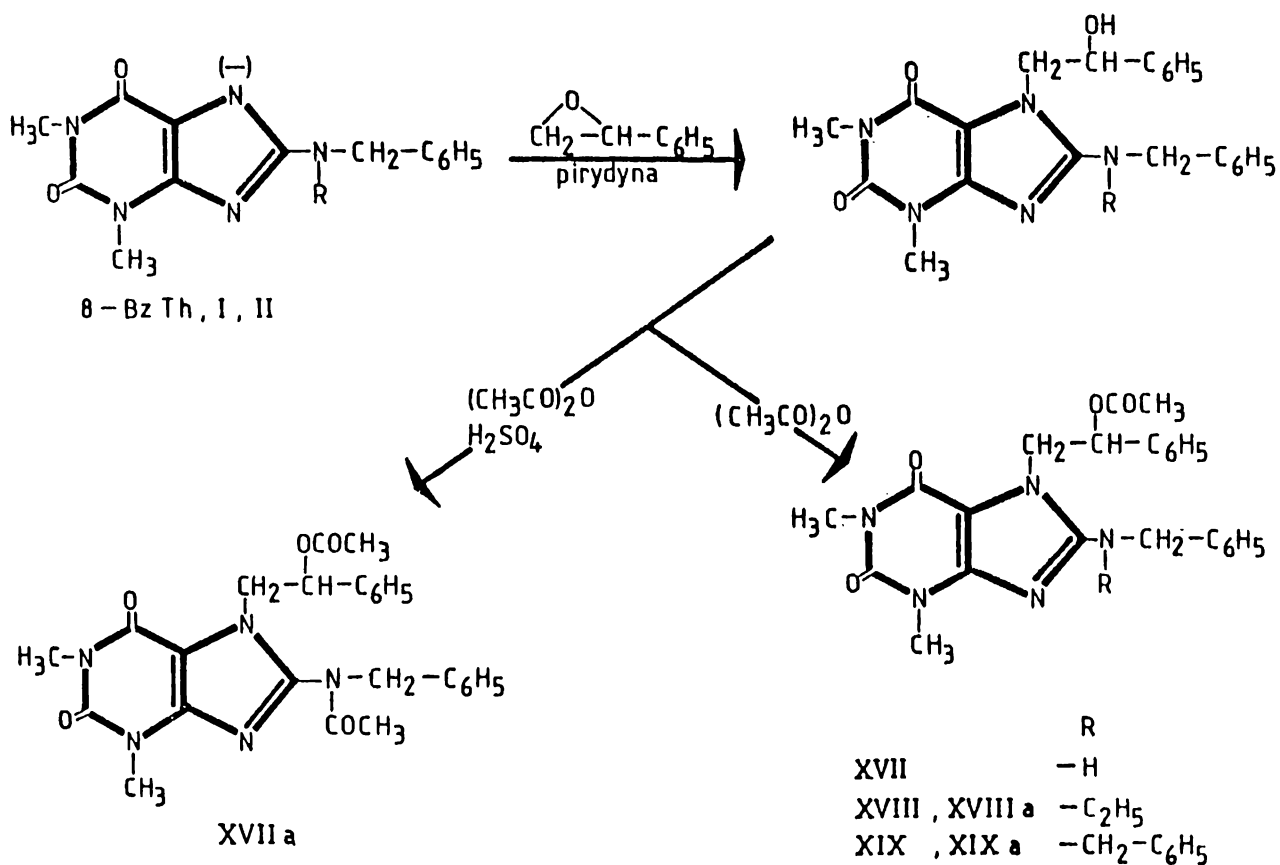
Próby otrzymywania związków zawierających w położeniu 7 obok grupy hydroksylowej, lipofilny rodnik fenylowy prowadzono na dwóch drogach:

- a/ przyłączenie tlenku styrenu do 8-aminowych pochodnych teofilin /metoda a/
- b/ substytucja bromu w 7-/ $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-bromo-teofilinie w reakcji benzyloaminą w środowisku 2-metoksyetanolu /metoda b/.

Trzecią z możliwych dróg tj. redukcję 7-fenacylo-8-benzyloamino-teofiliny /XXIV/ NaBH<sub>4</sub> /metoda c/ wykorzystano wyłącznie do potwierdzenia struktury zw. XVII otrzymanego met. a/ lub b/.

Ad. a/

Podobnie jak w poprzednich badaniach dotyczących addycji epoksyalkanów do 8-benzyloaminoteofilin, przyłączenie tlenku styrenu do związków 8-BzTh, I, II przebiegało naogół dobrze lecz z nieco mniejszymi wydajnościami /55-77%. Przemycie surowych produktów reakcji rozcieńczonym NaOH /5%/ pozwala usunąć nieprzereagowane substraty. Związki XVII, XVIII i XIX można łatwo oczyścić przez krystalizację z etanolu. Tworzą one odpowiednie pochodne acetylowe /XVIIa, XVIIIa, XIXa/. Strukturę otrzymanych połączeń potwierdzają wyniki analizy elementarnej i spektralnej; /MS, UV/, ich jednorodność - badanie chromatograficzne.





Ad. b/

Nieco odmienny i niejednokierunkowy przebieg reakcji stwierdzono przy działaniu benzyloaminą na 7-/ $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-bromoteofilinę. Z mieszaniny poreakcyjnej wyodrębniono dwa produkty /A i B/ o różnych własnościach fizyko-chemicznych. Związek A był łatwo rozpuszczalny w chloroformie dość łatwo w gorącym etanolu, nierozpuszczalny na zimno w alkaliach; związek B trudno rozpuszczalny w chloroformie, bardzo trudno w gorącym etanolu, łatwo rozpuszczalny w kwasach mineralnych i alkaliach co wskazuje na jego charakter amfoteryczny.

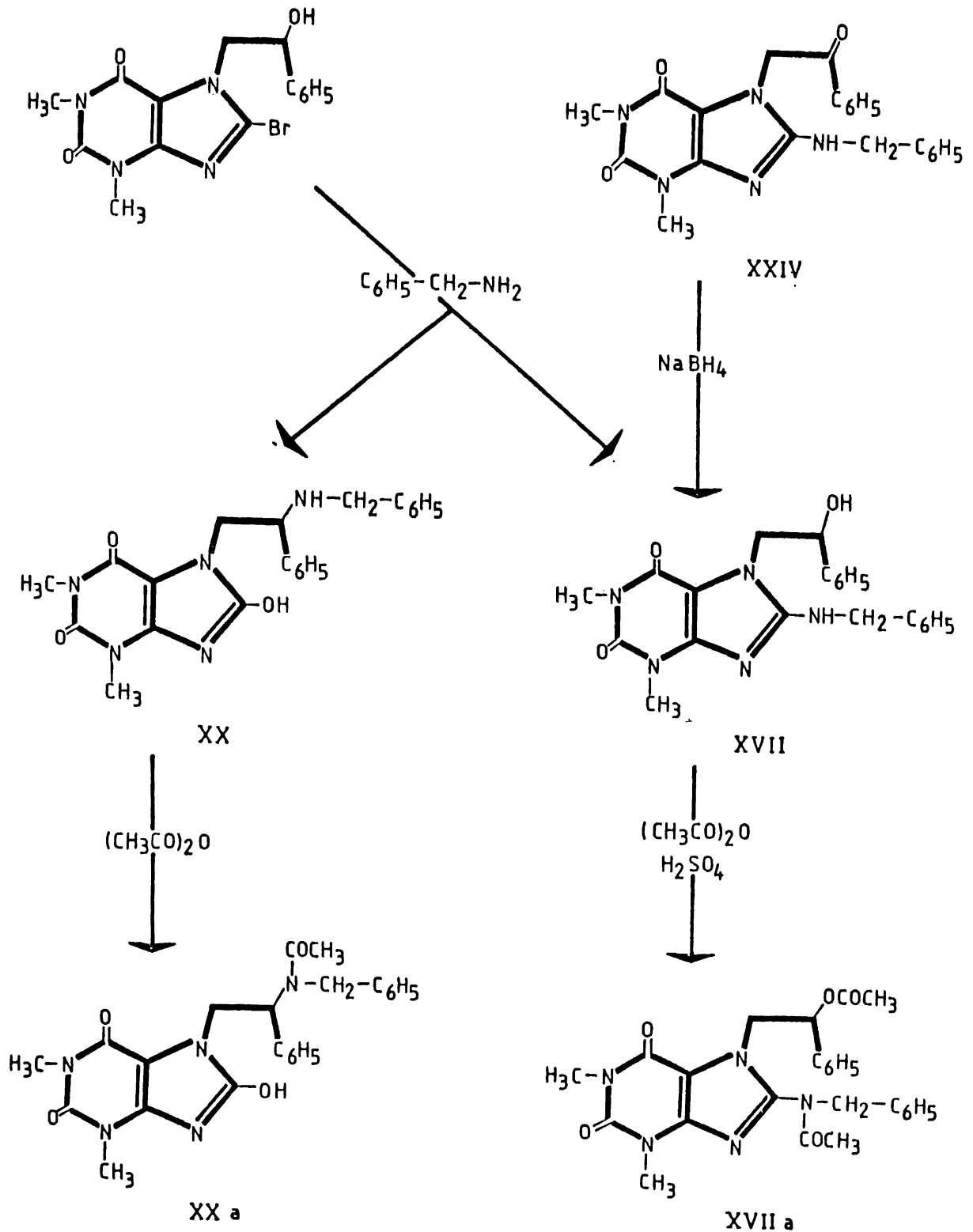
Związek A zidentyfikowano na podstawie własności fizyko-chemicznych, braku depresji t.t. w mieszaninie ze zw. otrzymanym wg. met. a/, identycznej wartości R<sub>f</sub> jako 7-/ $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-benzyloaminoteofilinę /XVII/, otrzymaną w tej reakcji /met. b/ z wydajnością 50%.

Natomiast zw. B na podstawie własności chemicznych, analizy elementarnej i spektralnej /MS, UV, NMR/ przypisano strukturę kwasu 1,3-dwumetylo-7-/ $\beta$ -fenylo- $\beta$ -benzyloamino/-etylo-moczwego /XX/. Związek ten tworzy pochodną acetylową /XXa/.

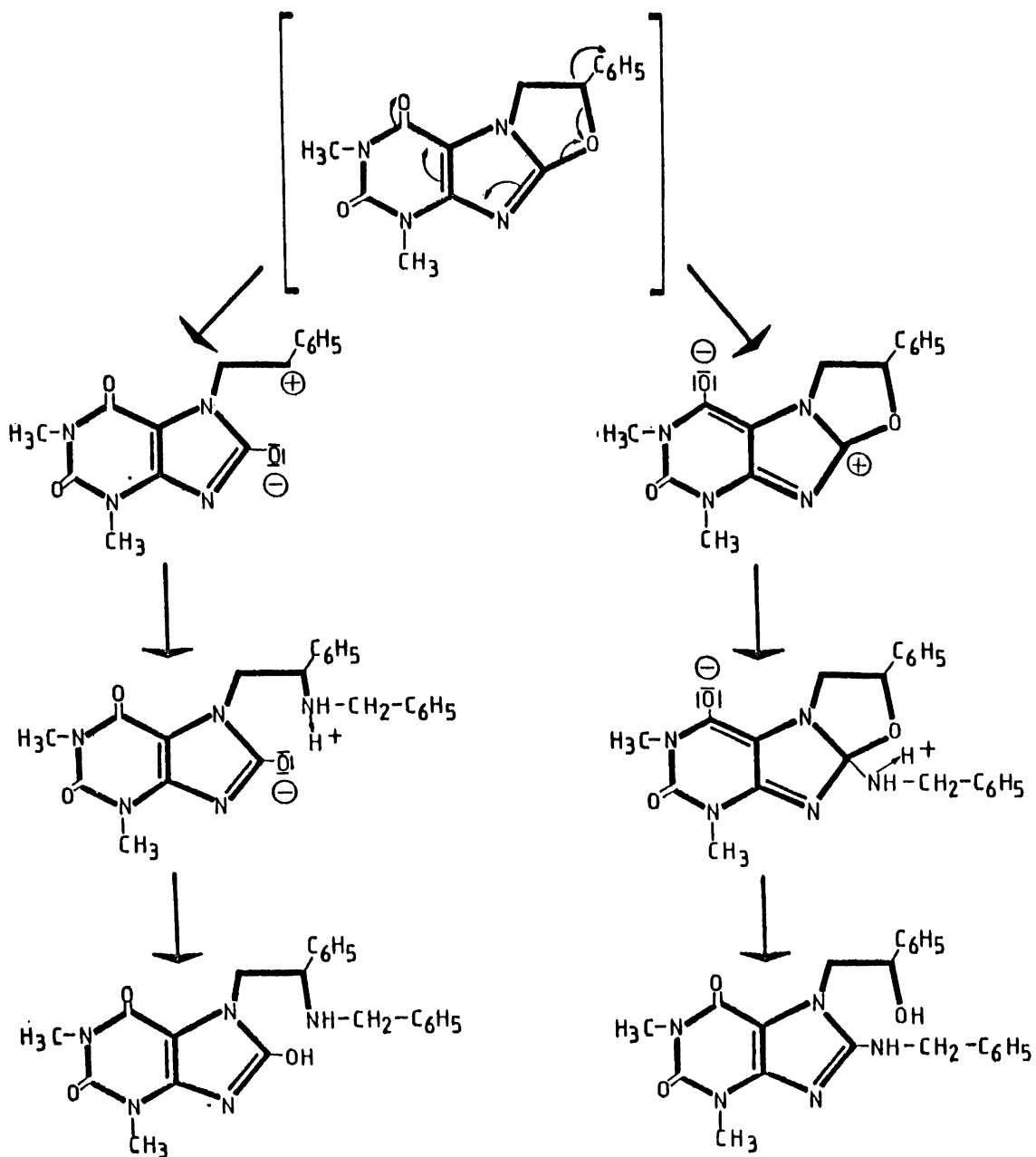
Reakcje otrzymywania związków XVII i XX oraz ich pochodnych obrazuje schemat 3.

Dwukierunkowy przebieg reakcji 7-/ $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-bromoteofiliny z benzyloaminą można interpretować zakładając przejściowe tworzenie cyklicznej 5'-fenylo-2',3'-okszolidyno-7,8-teofiliny. Rozszczepienie wiązań w układzie cyklicznym ułatwia z jednej strony wpływ podstawnika aromatycznego w położeniu 5' z drugiej strony efekt elektronossący grupy karbonylowej w położeniu 6 układu ksantyny. Przypuszczalny mechanizm reakcji ilustruje schemat 4.

Schemat 3



Schemat 4



Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że preparatywnie bardziej przydatną dla otrzymywania 7- $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylowych pochodnych 8-benzylaminoteofilina jest reakcja pochodnych aminowych z tlenkiem styrenu z uwagi na jedno kierunkowy przebieg tej reakcji i uzyskiwane wydajności.

2.6. 7- $\beta$ -Hydroksy- $\gamma$ -chloropropylo-8-benzyloaminoteofilina /XXI/

Obecność chlorowca w położeniu  $\gamma$  w 7- $\beta$ -hydroksypropylo-8-benzyloaminoteofilinie daje możliwość wprowadzania ugrupowań aminowych i estrowych w położenie 7. Z tych względów podjęto próby opracowania dogodnej metody otrzymywania tego typu związków jako półproduktów do dalszych syntez. Podobnie jak w badaniach opisanych uprzednio, prześledzono przebieg reakcji:

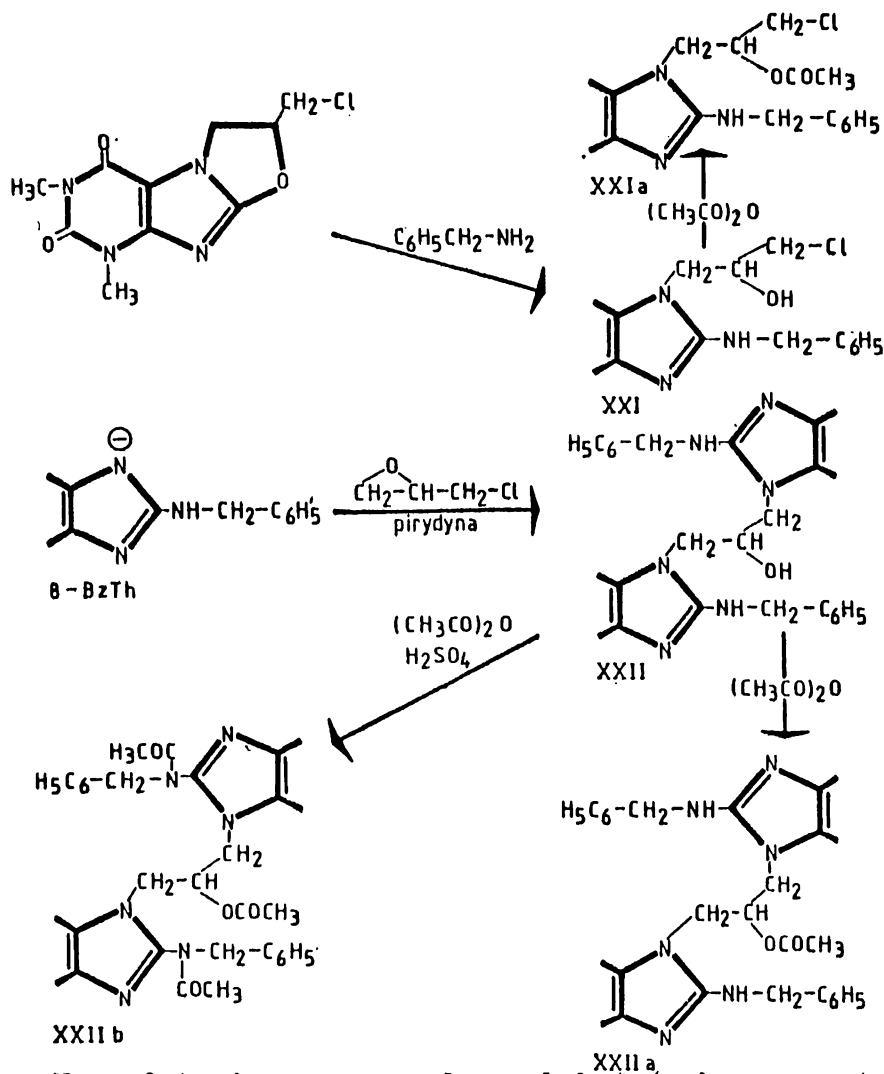
- a/ aminolizy pierścienia oksazolidynowego w 5'-chlorometylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofilinie
- b/ katalitycznego przyłączenia epichlorhydriny do 8-benzyloaminoteofiliny.

Na podstawie szeregu prób stwierdzono, że metoda wg. a/ jest znacznie dogodniejsza z uwagi na jednorodność uzyskiwanych produktów i wydajność reakcji. Istotne w tej metodzie jest użycie molowych ilości aminy - przy nadmiarze reakcja może przebiegać dalej w kierunku tworzenia 7,8-dwubenzyloaminowych podstawnych. Zw. XXI opisał w 1977r Klingler /55/ jako produkt reakcji 7- $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -chloropropylo-8-chloroteofiliny z benzyloaminą z 74% wydajnością, podając dla tego zw. t.t. 156-158°C. Autor sugeruje, że reakcja przebiega poprzez przejściowe tworzenie układu cyklicznego. Otrzymany wg. met. a/ zw. XXI topi się w temp. 161,5-162°C a wydajność reakcji wynosi 90%. Otrzymany produkt jest jednorodny co stwierdzono chromatograficznie. W reakcji z bezwodnikiem octowym otrzymano pochodną mono-acetylową /XXIa/.

Próby katalitycznego przyłączenia epichlorhydriny do 8-benzyloaminoteofiliny nie dały oczekiwanych rezultatów. Głównym produktem reakcji w warunkach opisanych w części doświadczalnej była pochodna dwupodstawiona propanolu-2 tj. 1,3-bis-/8-benzyloaminoteofilino-7/-propanol-2 /XXII/, którego strukturę potwierdzono na drodze prepanatywnej otrzymując pochodną monoacetylową

/XXIIa/ oraz trójacetylową /XXIIb/ jak również na drodze fizyko-chemicznej /analiza porównawcza widm w UV/.

Reakcje otrzymywania związków XXI i XXII oraz ich pochodnych acetylowych obrazuje schemat 5.



Na podstawie przeprowadzonych badań eksperymentalnych można stwierdzić, że dla otrzymywania 7-mono i 7-dwuhydroksyalkilowych pochodnych 8-benzylaminoteofilin najbardziej przydatna jest metoda katalitycznego przyłączania odpowiednich tlenków alkilowych do 8-aminowych pochodnych teofiliny.

Natomiast 7-β-hydroksy-γ-chloropropylową pochodną 8-benzylaminoteofiliny można otrzymać jedynie metodą otwierania układu oksazolidyny 5'-chlorometylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny w reakcji z aminą.

3. 7- $\beta$ -Karbonylo-alkilo/aryloalkilo/-8-benzyloaminoteofiliny.

Wprowadzenie ugrupowania ketonylowego w położenie 7 było interesujące ze względów preparatywnych a także z uwagi na możliwość wykorzystania tego rodzaju połączeń dla dalszych przemian chemicznych. Przebadano dwie drogi otrzymywania tych pochodnych.

- 3.1. Z soli potasowej 8-benzyloaminoteofiliny z 1-chloropropanonem-2 i  $\omega$ -chloroacetofenonem w środowisku bezw. etanolu, wobec KBr jako katalizatora /metoda a/ otrzymano 7-acetonylo-8-benzyloaminoteofilinę /XXIII/ i 7-fenacylo-8-benzyloaminoteofilinę /XXIV/.

Ten ostatni związek otrzymano również przez utlenianie 7- $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-benzyloaminoteofiliny /XVII/ DMSO w środowisku bezwodnika octowego /metoda b/. Obecność grupy ketonowej potwierdzono przez sporządzenie oksymu /XXIVa/.

Otrzymane pochodne ketonylowe są nierozpuszczalne w roztworach zasad na zimno, zw. XXIII łatwo rozpuszcza się w alkoholach a zw. XXIV dobrze krystalizuje z etanolu. Przyjętą strukturę potwierdziły wyniki analizy elementarnej i spektralnej /MS, UV, NMR, IR/. Jednorodność uzyskanych związków potwierdzono analizą chromatograficzną.

W reakcji 7-acetonylo-8-chloroteofiliny i 7-fenacylo-8-bromo /chloro/-teofiliny z benzyloaminą Kłosa /56/ uzyskał produkty którym przypisał strukturę związków XXIII i XXIV /o t.t. 218-220<sup>o</sup>C i 145-147<sup>o</sup>C / na podstawie analizy elementarnej na azot. Podane temp. topnienia są niezgodne z t.t. związków uzyskanych w niniejszej pracy.

- 3.2. Odmienny przebieg reakcji stwierdzono w próbach wykorzystania drugiej drogi otrzymywania pochodnych ketonylowych tj. reakcji nukleofilnego podstawienia bromu resztą benzyloaminową w 7-acetonylo-8-bromoteofilinie i 7-fenacylo-8-bromoteofilinie.

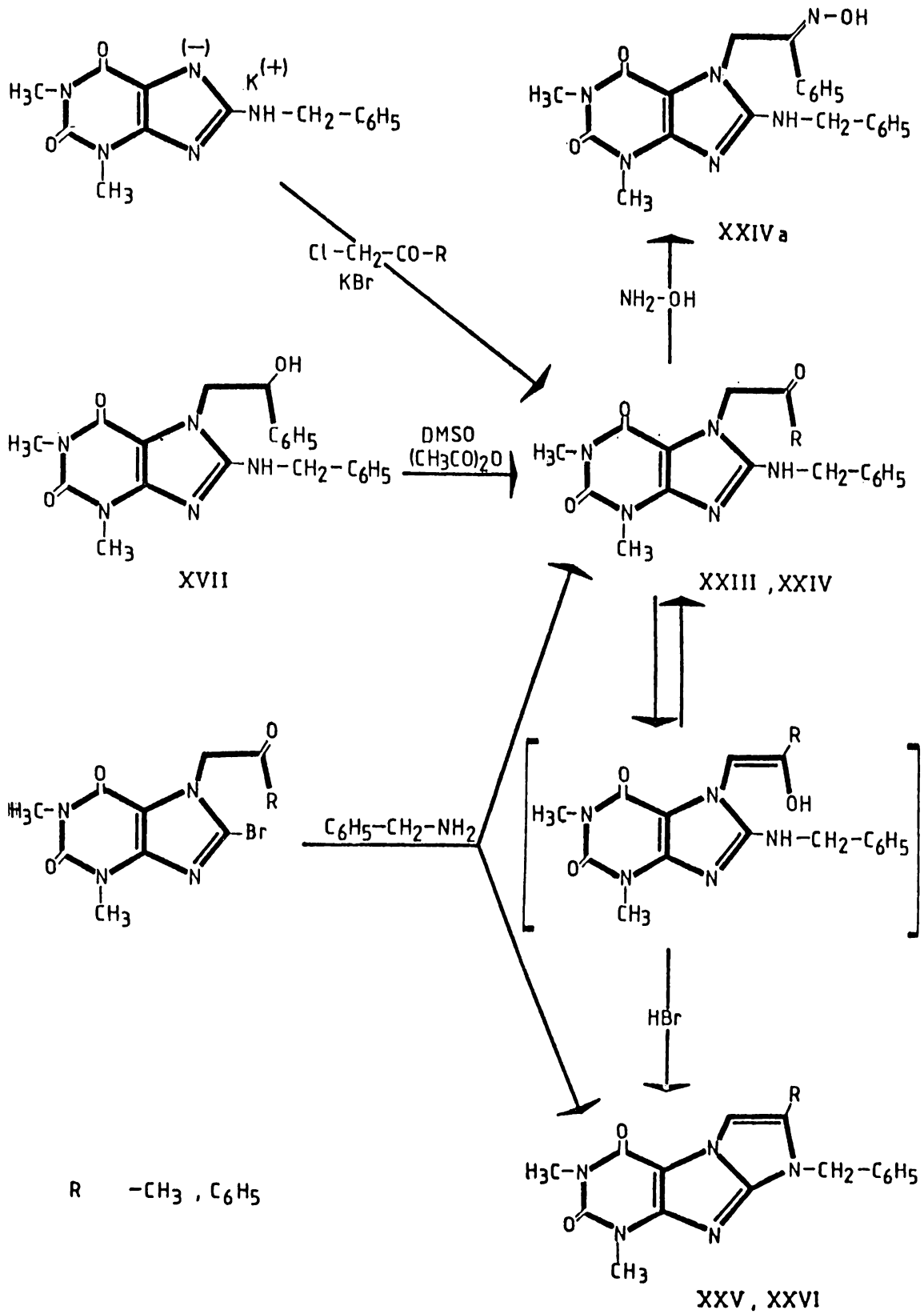
Przy ogrzewaniu z nadmiarem aminy w środowisku 2-metoksyetanolu stwierdzono powstawanie związków bardzo trudno rozpuszczalnych w etanolu /krystalizujących z dużych objętości rozpuszczalnika/ nierozpuszczalnych w ługach na zimno, nie dających reakcji charakterystycznych dla grupy ketonowej. Na podstawie własności chemicznych, wyników analizy elementarnej i spektralnej /MS, UV, NMR, IR/ oraz porównawczej analizy chromatograficznej, związkom XXV i XXVI przypisano strukturę pochodnych trójpierścieniowych tj. 1-benzylo-2,6,8-trójmetyloimidazo [1,2-f]-ksantyny i 1-benzylo-2-fenilo-6,8-dwumetyloimidazo [1,2-f]-ksantyny.

Reakcja 7- $\beta$ -ketonylo-8-bromoteofiliny z benzyloaminą przebiega prawdopodobnie poprzez podstawienie bromu w położeniu 8 resztą aminową z eliminacją HBr, który może katalizować tworzenie cyklicznej enaminy w reakcji formy enolowej ugrupowania ketonylowego w położeniu 7 z II-rzędową grupą aminową w położeniu 8. Za takim mechanizmem reakcji przemawia wynik analizy chromatograficznej surowych produktów, w których stwierdzono obok zw. trójcyklicznego, obecność pochodnej z podstawnikiem ketonylowym w położeniu 7, oraz fakt otrzymania zw. XXVI w reakcji cyklizacji 7-fenacylo-8-benzyloaminoteofiliny /XXIV - otrzymanej wg. 3.1./ działaniem bromowodoru w środowisku bezw. ksylenu /met.b/.

Tego typu pochodne trójcykliczne opisał Koczergin /59/ jako produkty reakcji pochodnych 7-ketonylowych-8-bromoteofiliny z amoniakiem i aminami w odmiennych warunkach. Autor podaje dla zw. XXV t.t. 226-228°C a dla zw. XXVI t.t. 201-202°C. Powyższej temperatur topnienia związki te ulegają rozkładowi. Uzyskane w pracy zw.: XXV t.t. 232°C /z rozkładem/, XXVI t.t. 202-204°C /z rozkładem/.

Opisane metody otrzymywania związków XXIII - XXVI oraz oksymu związku XXIV /XXIVa/ zilustrowano schematem 6.

Schemat 6





4. 7- $\beta$ -Hydroksy- $\gamma$ -dwualkiloamino/alkiloamino/-propylo-8-benzyloaminoteofiliny.

Wprowadzenie ugrupowań aminohydroksyalkilowych w położenie 7-8-benzyloaminoteofiliny, dzięki obecności II lub III-rzędowej, alifatycznej grupy aminowej, stwarza możliwość otrzymania dobrze rozpuszczalnych i trwałych w roztworach wodnych soli z kwasami. Przykładem tego rodzaju pochodnych są związki XXVII-XXIX.

4.1. Chlorowodorek 7- $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -dwumetyloamino-propylo-8-benzyloaminoteofiliny /XXVII/.

W reakcji 7- $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -chloropropylo-8-benzyloaminoteofiliny /XXI/ z 6-cio krotnym nadmiarem bezw. dwumetyloaminy w etanolu otrzymano zw. XXVII w postaci chlorowodoru dobrze rozpuszczalnego w wodzie.

4.2. 7- $\beta$ -Hydroksy- $\gamma$ -N-metylo-N-2'-hydroksyetylo-amino/-propylo-8-benzyloaminoteofilina /XXVIII/.

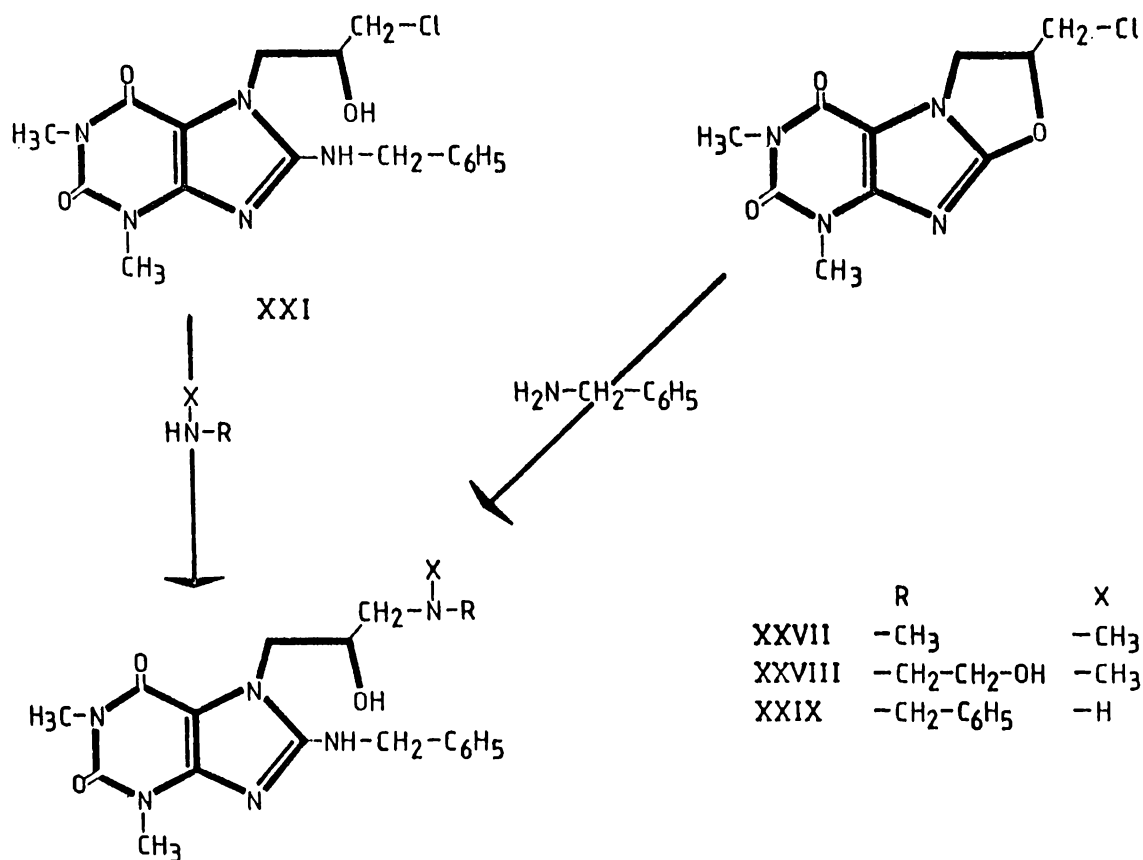
W analogicznej jak poprzednio reakcji wymiany chloru w zw. XXI działaniem N-metyloaminoetanolu w bezw. etanolu otrzymano związek XXVIII, który krystalizuje z mieszaniny reakcyjnej jako osad częściowo rozpuszczalny w wodzie, zawierający jony  $\text{Cl}^-$  /mieszanka zasady i jej chlorowodoru/. Czystą zasadę otrzymano ekstrahując zalkalizowaną zawiesinę wodną kilkakrotnie chloroformem. Rozpuszczalnik odparowano a zasadę oczyszczono przez krystalizację. W reakcji z nadmiarem stęż. HCl po odparowaniu na łaźni wodnej, chlorowodorek zw. XXVIII wydzielono z bezw. etanolu. Otrzymano sól dobrze rozpuszczalną w wodzie i trwałą w roztworach - XXVIIIa.

4.3. 7- $\beta$ -Hydroksy- $\gamma$ -benzyloamino-propylo-8-benzyloaminoteofilina /XXIX/

Z 5'-chlorometylo-2',3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny, działaniem nadmiaru benzyloaminy w środowisku bezw. etanolu otrzymano produkt wydzielony z mieszaniny reakcyjnej jako nisko topliwy,

bezbarwny związek o własnościach zasadowych. Otrzymaną zasadę przeprowadzono w chlorowodorek w reakcji z nadmiarem stęż. HCl. Powstałą sól wydzielono z bezw. etanolu, otrzymując dobrze rozp. w wodzie i trwałą w roztworach wodnych produkt.

Reakcje syntezy związków XXVII-XXIX przedstawia schemat 7.



Strukturę otrzymanych 7-aminohydroksyalkilowych pochodnych 8-benzyloaminoteofiliny potwierdzono wynikami analizy elementarnej i widmowej /UV/ a ich jednorodność analizą chromatograficzną

5. Estry 7-hydroksyalkilo-8-benzyloaminoteofilin z kwasem nikotynowym.

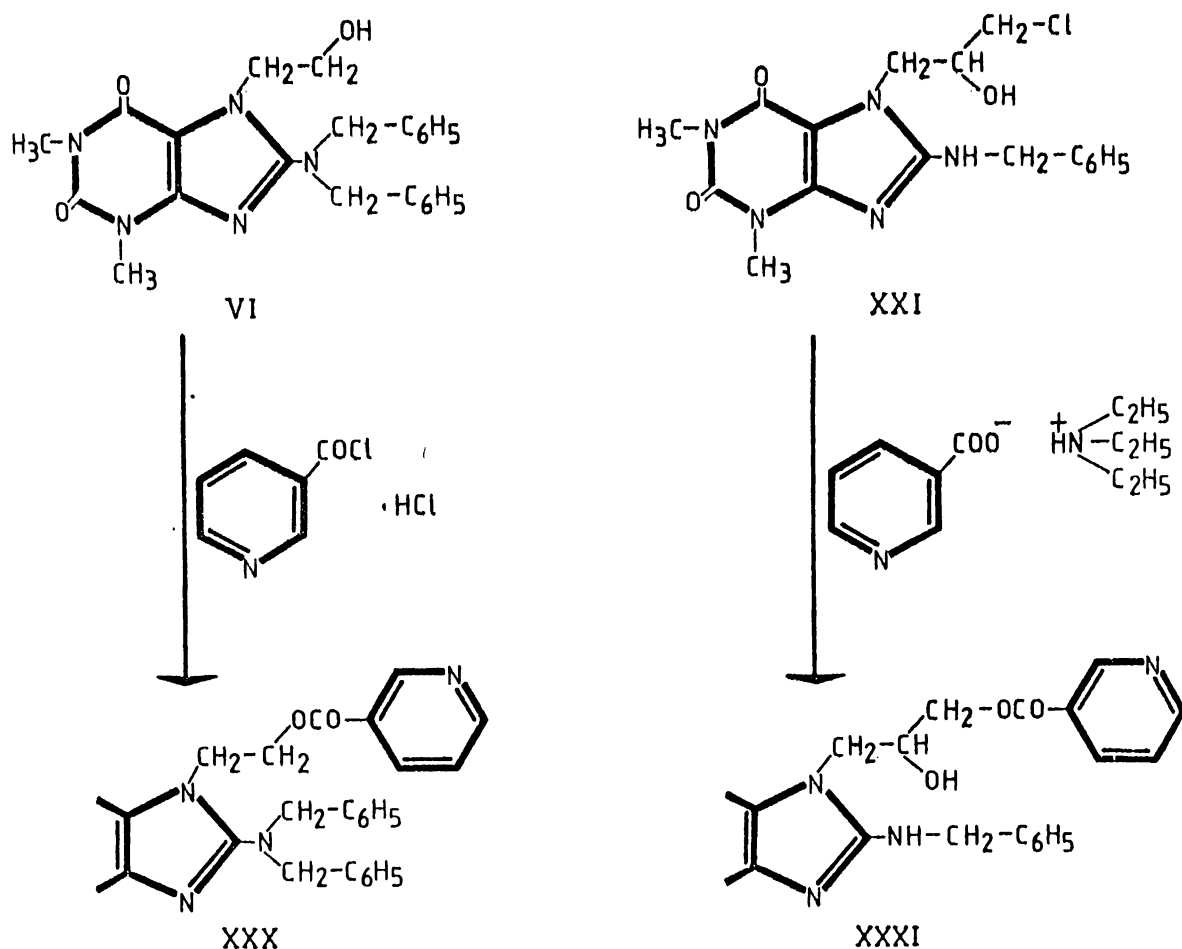
Wprowadzenie do lecznictwa estrów hydroksyalkilowych pochodnych dwumetyloksantyn z kwasem nikotynowym /Diniprofilina, Heso-tin/ skłaniały do podjęcia prób otrzymywania tego typu pochodnych 8-benzyloaminoteofiliny.

- 5.1. Pochodne teofiliny zawierające w położeniu 7 ugrupowanie hydroksyalkilowe z I-rzędową grupą alkoholową a w położeniu 8 III-rz. grupę aminową, ulegają łatwo estryfikacji chlorkami kwasowymi wobec czynników wiążących HCl. Przez działanie chlorowodorkiem chlorku kwasu nikotynowego /w niewielkim nadmiarze/ na 7- $\beta$ -hydroksyetylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilinę /VI/ w bezw. pirydynie, otrzymano z wydajnością 91% 7- $\beta$ -nikotynoiloalksyetylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilinę /XXX/. Produkt jest nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w roztworach kwasów mineralnych. Strukturę związku potwierdzono analizą elementarną i widmową /UV, IR/, jednorodność produktu badano chromatograficznie.

- 5.2. Dogodną i wydajną metodą otrzymywania monoestrów okazała się również wymiana chloru 7- $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -chloropropylowych pochodnych w reakcji z organicznym nikotynianem.

$\gamma$ -Monoester 7- $\beta$ ,  $\gamma$ -dwohydroksypropylo-8-benzyloaminoteofiliny /XIV/ z kwasem nikotynowym otrzymano z 7- $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -chloropropylo-8-benzyloaminoteofiliny /XXI/ działaniem nikotynianu trójetyloaminy w środowisku dwumetyloformanidu. Powstałą 7- $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -nikotynoiloalksypropylo-8-benzyloaminoteofilinę /XXXI/ wyodrębniono z mieszaniny reakcyjnej po rozcieńczeniu wodą. Otrzymany produkt jest rozpuszczalny w roztworach kwasów mineralnych, dobrze krystalizuje z niższych alkoholi. Wynik badania chromatograficznego świadczy o jednorodności produktu. Strukturę otrzymanego związku potwierdzono wynikami analizy elementarnej i spektralnej /UV, IR/.

Reakcje otrzymywania estrów hydroksyalkilowych pochodnych 8-benzyloaminoteofilin z kwasem nikotynowym przedstawia schemat 8:



Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że dla otrzymywania 7-mononikotynoiloalkilowych pochodnych 8-N,N-dwupodstawionych 8-aminoteofiliny można wykorzystać reakcję acylacji chlorkiem kwasowym.

Natomiast w przypadku 8-N-monoalkiloaminowych pochodnych teofiliny korzystniejszą jest wymiana chlorowca ugrupowania chlorohydroksyalkilowego w położeniu 7.

BADANIA FIZYKO-CHEMICZNE x/

Analiza chromatograficzna:

Analizę chromatograficzną cienkowsarstwową wykorzystano w pracy do:

- a/ kontrolowania jednorodności i czystości nowych związków po oczyszczeniu a także półproduktów służących do ich otrzymywania.
- b/ badania surowych produktów dla stwierdzenia jedno lub wielokierunkowego przebiegu reakcji.
- c/ potwierdzenia identyczności w przypadku związków otrzymywanych na różnych drogach.

Jako fazę stacjonarną stosowano żel krzemionkowy G /Merck/ /7/. Chromatogramy rozwijano na płytkach 20x20 cm przy grubości warstwy adsorbenta 0,25 mm, uprzednio suszonych i aktywowanych przez ogrzewanie w suszarce w temp. 110°C w ciągu 1 godz.

Stosowano trzy układy rozwijające:

1. benzen/7 cz./ + aceton/3 cz./ - solwent A
2. benzen/3 cz./ + aceton/7' cz./ - solwent B
3. benzen/1 cz./ + aceton/1 cz./ + metanol/1 cz./ - solwent C

Ad.a/

Przebadano jednorodność nowootrzymanyh związków I-XXXI porównując przesunięcia plam względem plam substratów stosowanych do ich syntezy w tych samych warunkach rozdzielania chromatograficznego

Ad.b/

Badania chromatograficzne surowych produktów reakcji 7-/ $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-bromoteofiliny i 7-fenacylo-8-bromoteofiliny z benzyloaminą oraz 8-BzTh z epichlorhydriną pozwoliły

---

x/

Panu Dr J.Boksie uprzejmie dziękuję za pomoc w interpretacji widm.

stwierdzić dwukierunkowy przebieg tych reakcji.

Ad.c/

Analizą chromatograficzną potwierdzono identyczność otrzymanych na różnych drogach związków: X, XIV, XVII, XXIV, XXVI.

Stosowane układy rozwijające oraz wartości R<sub>f</sub> badanych związków zamieszczono w części doświadczalnej.

#### Analiza widm spektrometrii masowej x/

Fragmentacja teofiliny, teobrominy i kofeiny oraz niektórych ich pochodnych była badana przez kilku autorów /73,81,87/.

Badanie fragmentacji związków 8-BzTh, II, IX, X, XVII, XX, XXIV i XXVI przeprowadzono celem potwierdzenia budowy tych połączeń; interpretacja widm MS zostanie zatem ograniczona do wskazania niektórych powstających w czasie jonizacji jonów fragmentarycznych, świadczących o charakterze chemicznym podstawników oraz potwierdzających przypisaną tym związkom strukturę.

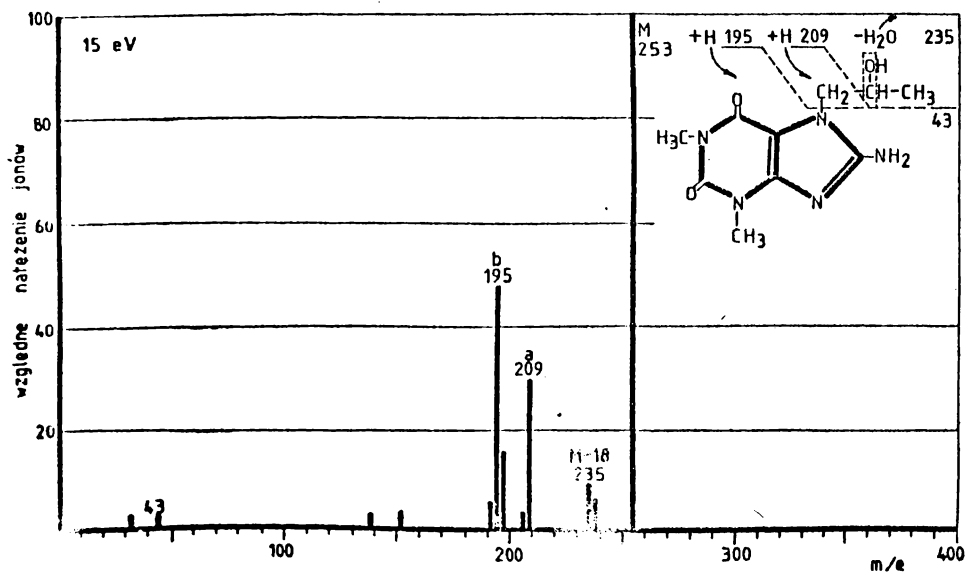
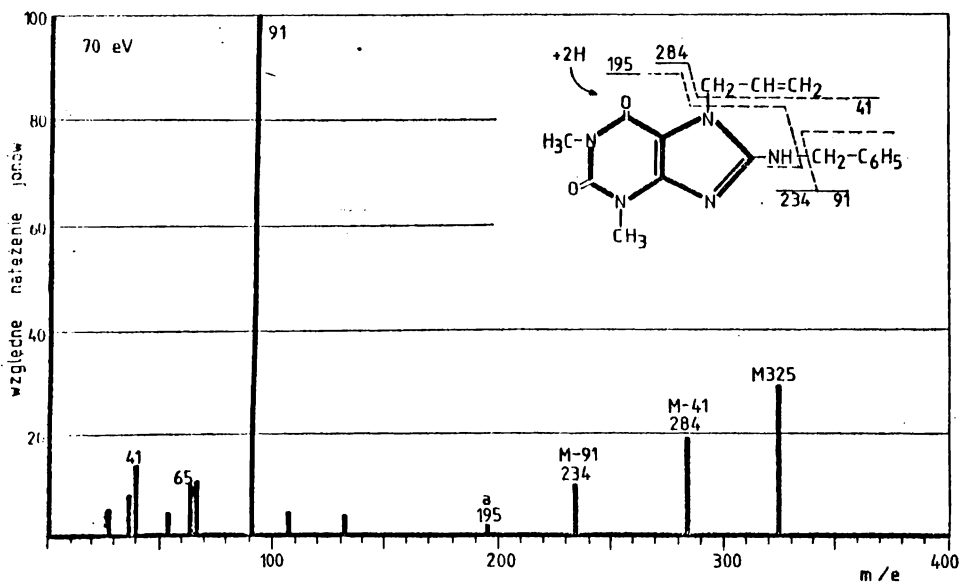
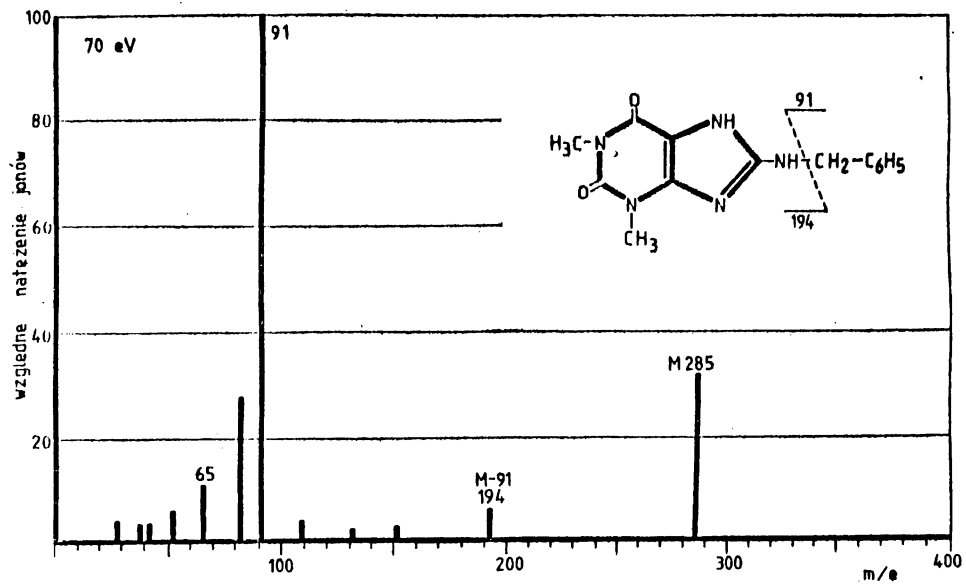
Położenie pasm jonów molekularnych /M/ odpowiada teoretycznie wyliczonym wartościom mas cząsteczkowych. Rodzaj fragmentacji poszczególnych związków jest zgodny z ich charakterem chemicznym.

Oprócz związku X, wszystkie badane połączenia zawierają ugrupowanie benzyłowe; w ich widmie masowym występuje jon m/e 91 /C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>/ jako pasmo o najwyższej intensywności przy energii jonizacji 70eV. Obecność jonów m/e 91 jest w spektrometrii masowej prawie klasycznym dowodem występowania w cząsteczce reszty benzyłowej /48,80/. Występujące w widmach pasmo m/e 65 powstaje w wyniku odszczepienia obojętnej cząsteczki etynu z jonu benzyłowego /80/.

---

x/

Widma wykonano przy użyciu spektrometru masowego typ GCMS 2091 firmy LKB; próbki wprowadzono bezpośrednio.



8-Benzyloaminoteofilina /8-BzTh/:

Pik jonu molekularnego /M/ występuje przy m/e 285. W wyniku rozpadu powstaje jon o m/e 194 odpowiadający uboższej o proton 8-aminoteofilinie i jon o m/e 91 odpowiadający fragmentowi  $C_7H_7$  /benzyl/.

8-N,N-Dwubenzyloaminoteofilina /II/:

Pasmo jonu molekularnego /M/ m/e 375. W widmie MS pojawia się pik jonu fragmentarycznego o m/e 284 powstający w wyniku odszczepienia reszty benzylovej  $C_7H_7$  m/e 91.

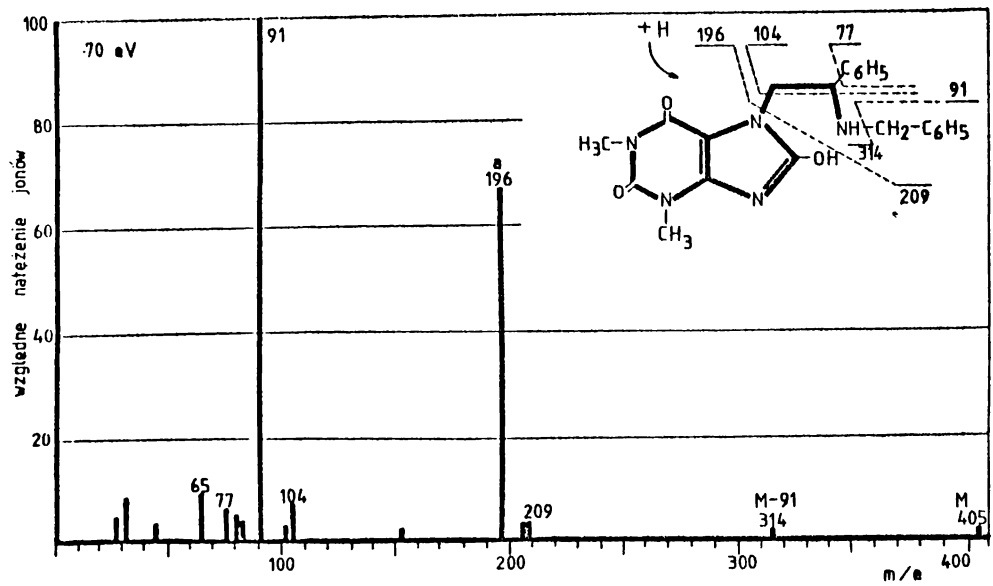
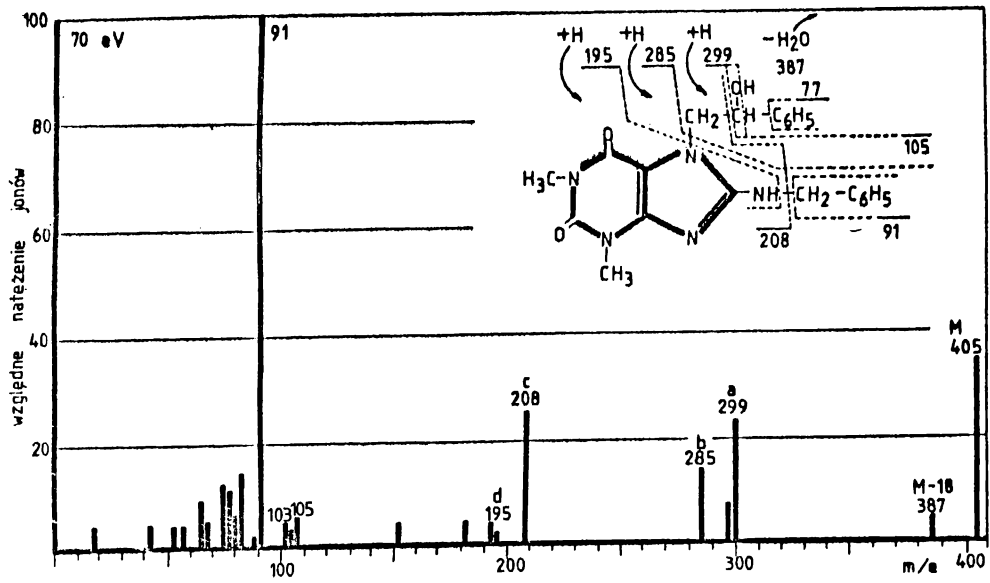
7-Allilo-8-benzyloaminoteofilina /IX/:

Jon molekularny /M/ m/e 325 ulega rozpadowi z odszczepieniem fragmentu  $C_3H_5$  m/e 41 i utworzeniem jonu /M-41/ m/e 284, odpowiadającego uboższej o proton 8-BzTh. W widmie MS zw. IX pojawia się również jon /M-91/ m/e 234, powstający w wyniku odszczepienia reszty benzylovej m/e 91, odpowiadający uboższej o proton 7-allilo-8-aminoteofilinie. W wyniku opisanej fragmentacji powstaje jon /a/ m/e 193 a po podwójnej protonizacji fragment o m/e 195.

7-β-Hydroksypropylo-8-aminoteofilina /X/:

Fragmentacja jonu /M/ m/e 253 przebiega z odszczepieniem cząsteczki  $H_2O$  i utworzeniem jonu /M-18/ m/e 235, co potwierdza obecność grupy alkoholowej. Rozpad jonu /M/ z eliminacją  $CH_3CO+H$ , m/e 43 prowadzi do powstania fragmentu o m/e 209. Odszczepienie całego podstawnika w położeniu 7 daje jon /b/ m/e 195 /po protonizacji/. Brak pasm m/e 91 i m/e 65 wyklucza obecność ugrupowania benzylovego.





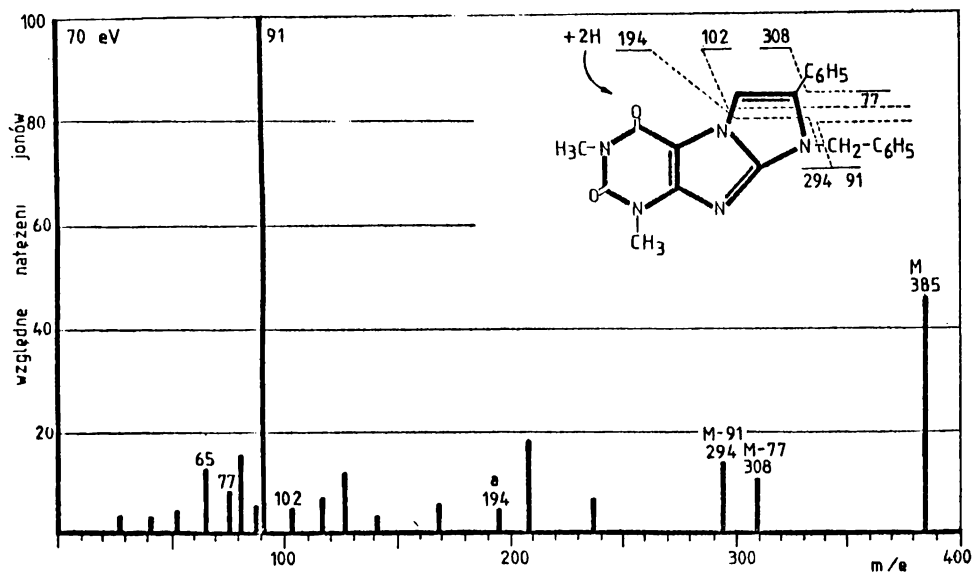
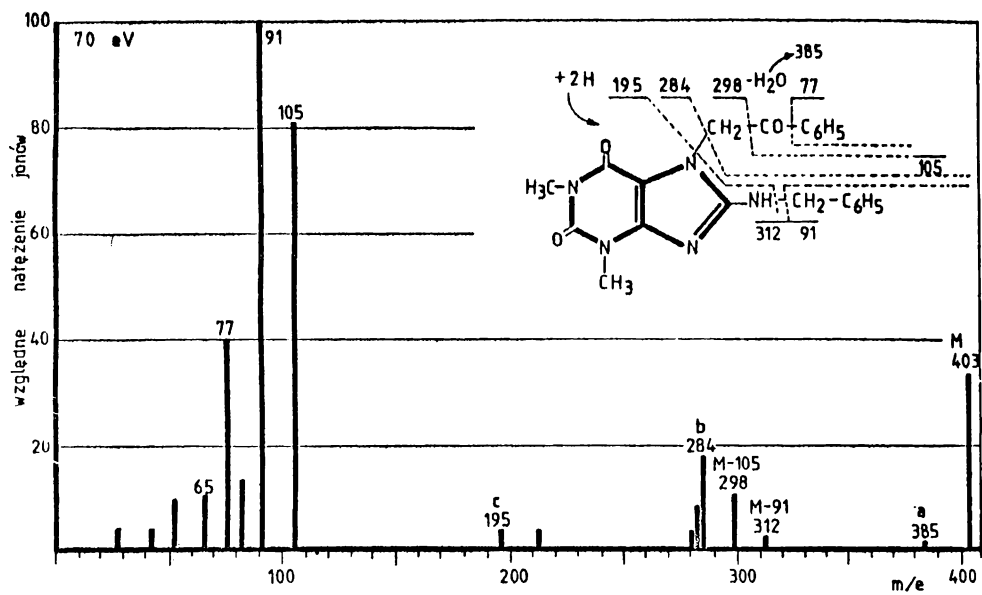
7-/ $\beta$ -Hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-benzyloaminoteofilina /XVII/:

Fragmentacja jonu molekularnego /M/ m/e 405 z odszczepieniem cząsteczki  $H_2O$  prowadzi do powstania jonu /M-18/ m/e 387, co jest potwierdzeniem obecności grupy alkoholowej. W widmie MS występuje jon /a/ m/e 299 powstały w wyniku rozpadu jonu /M/ z eliminacją fragmentu  $C_6H_5CO + H$  m/e 105. Fragmentacja jonu /M-18/ z odszczepieniem całego podstawnika w położeniu 7 prowadzi do powstania jonu o m/e 284 a w wyniku protonizacji /b/ m/e 285. Odszczepiony fragment  $C_8H_7$  daje pasmo o m/e 103. Jon /a/ po odszczepieniu  $C_7H_7$  m/e 91 daje fragment /c/ m/e 208. Końcowy fragment stanowi jon /d/ m/e 195 /odpowiadający 8-aminoteofilinie/ powstały w wyniku rozpadu jonu /b/ z eliminacją  $C_7H_7$  m/e 91 i protonizacją utworzonego fragmentu.

Kwas 1,3-dwumetylo-7-/ $\beta$ -fenylo- $\beta$ -benzyloamino/-etylo-moczowy/XX/

Identyczne położenie pasma /M/ dla związków XVII i XX, otrzymanych w jednej reakcji wskazuje, że są one izomerami. Występowanie w widmie MS zw. XX pasm o niskiej intensywności w zakresie powyżej m/e' 200 wskazuje na obecność łatwo ulegających fragmentacji podstawników. W przeciwieństwie do zw. XVII jon /M/ m/e 405 zw. XX charakteryzuje niska intensywność co świadczy o szybko przebiegającym rozpadzie nietrwałej cząsteczki.

Rozpad jonu /M/ z odszczepieniem  $C_7H_7$  m/e 91 prowadzi do fragmentu /M-91/ m/e 314. Dalsza fragmentacja daje jon o m/e 104/ $C_8H_8$ / Obecność pików przy m/e 77 potwierdza występowanie ugrupowania aromatycznego. Odszczepienie podstawnika w położeniu 7 /m/e 209/ z jednoczesną protonizacją daje jon /a/ m/e 196 o wysokiej intensywności, który przypisano strukturze kwasu 1,3-dwumetylomoczowego. Pfleiderer /73/ podaje dla jonu molekularnego kwasu 1,3-dwumetylomoczowego /energia jonizacji 70 eV/wartość m/e 196 przy intensywności 100%, co stanowi potwierdzenie dużej trwałości jonu.



7-Fenacylo-8-benzyloaminoteofilina /XXIV/:

Jon molekularny /M/ m/e 403 ulega rozpadowi z odszczepieniem fragmentu  $C_7H_7$  m/e 91 i utworzeniem jonu /M-91/ m/e 312 odpowiadającego uboższej o proton 7-fenacylo-8-aminoteofilinie. Drugim kierunkiem fragmentacji jonu /M/ jest odszczepienie fragmentu m/e 105 z utworzeniem jonu /M-105/ m/e 298. Fakt ten potwierdza jednoznacznie występowanie w cząsteczce ugrupowania  $C_6H_5CO$  /48,80/. Oderwanie od tego fragmentu CO daje jon  $C_6H_5$  m/e 77 /80/. Odszczepienie cząsteczki  $H_2O$  z jonu /M/ daje fragment /a/ m/e 385. Rozpad jonu /M/ z odszczepieniem całego podstawnika w położeniu 7 prowadzi do powstania jonu /b/ m/e 284 odpowiadającego strukturze uboższej o proton 8-BzTh. Końcowym produktem fragmentacji podstawników jest jon /c/ m/e 195 powstający z jonu /b/ przez odszczepienie fragmentu  $C_7H_7$  m/e 91 z równoczesną podwójną protonizacją.

1-Benzylo-2-fenyl-6,8-dwumetyloimidazo-/1,2-f/-ksantyna /XXVI/:

Widmo MS tego zw. przedstawia fragmentację odmienną od uprzednio opisanej dla zw. XXIV. Przy 15 eV w widmie zw. XXVI występuje zaledwie kilka pasm. Nieznaczny rozpad, w porównaniu z zw. XXIV przy tej samej energii jonizacji, świadczy o występowaniu trwałej struktury, co można przyjąć jako pośredni dowód budowy związku XXVI.

Jon /M/ m/e 385. Wartość ta jest o 18 mniejsza od wartości m/e jonu /M/ oznaczonej dla zw. XXIV, co może świadczyć o cyklizacji pochodnej 7-fenacylowej 8-BzTh z eliminacją  $H_2O$ .

W widmie MS zw. XXVI stwierdzono występowanie pasma m/e 77 odpowiadającego jonowi  $C_6H_5$ . Odszczepienie tego fragmentu prowadzi do powstania jonu /M-77/ m/e 308. Rozpad /M/ z odszczepieniem  $C_7H_7$  m/e 91 daje jon /M-91/ m/e 294, który w dalszej fragmentacji odszczepia  $C_8H_6$  m/e 102. Po protonizacji utworzonego fragmentu powstaje jon /a/ m/e 194, odpowiadający strukturze uboższej o proton 8-aminoteofiliny. Brak pasma m/e 105 wyklucza obecność w cząsteczce ugrupowania  $C_6H_5CO$ .

Wartości m/e oraz intensywności /w nawiasach/ dla ważniejszych pasm występujących w widmach MS badanych związków zestawiono w tabeli 1.

Ozn.zw.	Energia jonizacji	
	70 eV	15 eV
8-BzTh	285/32, 195/1/, 194/6/, 152/2/, 131/2/, 109/4/, 91/100/, 82/28/, 65/11/, 53/6/, 42/4/, 39/4/, 28/4/	285/100/, 194/4/, 91/36/
II	375/25/, 284/21/, 227/2/, 131/4/, 104/2/, 91/100/, 82/2/, 65/12/, 53/2/, 42/2/, 39/3/, 28/2/	375/100/, 284/20/, 91/10/
IX	325/28/, 284/19/, 234/9/, 195/1/, 177/2/, 149/2/, 131/3/, 107/4/, 91/100/, 65/9/, 67/10/, 55/4/, 41/13/, 39/8/, 28/5/	325/100/, 284/27/, 234/9/ 131/1/, 91/16/
X	253/79/, 235/13/, 209/53/, 208/31/, 196/25/, 195/100/, 194/25/, 181/7/, 166/5/, 152/24/, 138/22/, 124/13/, 110/23/, 109/23/, 94/15/, 82/51/, 67/21/, 57/20/, 45/13/, 43/20/, 42/32/, 41/19/, 40/12/, 31/27/, 28/17/, 27/12/, 26/3/	253/100/, 236/6/, 235/9/, 209/29/, 208/3/, 196/15/, 195/47/, 194/5/, 152/3/, 138/2/, 45/2/, 31/2/
XVII	405/34/, 387/3/, 299/22/, 298/8/, 285/13/, 208/25/, 195/2/, 194/4/, 181/3/, 151/3/, 105/5/, 104/4/, 103/4/, 91/100/, 89/2/, 82/19/, 81/6/, 79/11/, 77/12/, 67/5/, 65/9/, 55/4/, 42/5/, 28/4/	405/100/, 387/4/, 299/32/ 298/2/, 285/16/, 208/9/, 196/2/, 195/1/, 106/1/, 105/1/, 104/1/, 91/8/
XX	405/2/, 314/2/, 209/3/, 208/3/, 196/66/, 152/2/, 104/7/, 103/3/, 91/100/, 83/4/, 81/5/, 77/6/, 65/9/, 45/3/, 31/8/, 28/5/	405/4/, 314/5/, 209/1/, 196/100/, 106/4/, 91/5/, 45/2/, 31/2/

XXIV	403/34/, 385/1/, 312/4/, 298/12/, 284/18/, 283/10/, 282/5/, 213/2/, 195/2/, 194/1/, 105/81/, 91/100/, 82/15/, 77/40/, 65/12/, 51/11/, 42/6/, 28/6/	403/100/, 385/8/, 312/3/, 298/7/, 284/14/, 283/9/, 282/2/, 195/2/, 105/14/, 91/7/, 78/2/, 44/2/, 31/2/, 26/1/
XXVI	385/45/, 308/10/, 294/13/, 237/6/, 209/17/, 194/3/, 168/6/, 141/3/, 128/11/, 116/6/, 102/4/, 91/100/, 89/5/, 82/15/, 77/8/, 65/12/, 51/4/, 41/3/, 28/3/	385/100/, 308/6/, 294/6/, 91/14/

---

#### Analiza widm w nadfiolecie x/

Z piśmiennictwa wiadomo, że wszystkie 1,3- lub 3,7- i ich 7-względnie 1-podstawne dwumetyloksantyny, wykazują podobny kształt krzywych absorpcji w UV z maksimum położonym w granicach 271-3 nm /4/. 7-Alkilowe, hydroksyalkilowe, chlorohydroksyalkilowe, ketonylowe lub aminoalkilowe pochodne mają analogiczne widma, z niezmiennym położeniem maksimum absorpcji /4,15,78,79,92,93/.

Wprowadzenie podstawnika w położenie 8 do dwumetyloksantyn powoduje z reguły efekt batochromowy, którego wielkość zależna jest od rodzaju podstawnika. 8-Amino i 8-hydrazyno- podstawne dwumetyloksantyny posiadające I lub II-rz. atom azotu wykazują maksimum absorpcji przy 292 nm /31,32/, obecność podstawnika z III-rz. azotem w położeniu 8 powoduje przesunięcie maksimum absorpcji do 296 nm /32,97/.

8-Aminowe pochodne teofiliny czy kofeiny wykazują maksimum absorpcji przy 290 nm, ich monoacetylowe pochodne posiadają hypsochromowo przesunięte maksimum absorpcji o 9 nm a dwuacetylowe pochodne o 12 nm, w stosunku do związków wyjściowych /97/.

---

x/

Widma wykonano przy użyciu spektrofotometru Specord UV-Vis /Veb.Carl.Zeiss Jena/, stosowano 0,5 cm kweity kwarcowe; badano r-ry w 96° etanolu o stężeniu  $5 \times 10^{-5}$  M/dcm<sup>3</sup>

8-Benzyloaminoteofiliny charakteryzuje maksimum absorpcji przy 296 nm, pochodne N-acetylowe wykazują maksimum przy 280 nm /36/.

Związki I,II,IV z drugo- lub trzecio-rzędowym atomem azotu w położeniu 8, wykazują maksimum absorpcji w zakresie 294-299 nm.

Związek X charakteryzuje maksimum przy 288 nm co wskazuje na obecność I-rz. grupy aminowej w położeniu 8.

Allilowanie /IX/, hydroksyalkilowanie /V-VIII, XI-XVI/ w położeniu 7 8-benzylo, 8-N-benzylo-N-etylo i 8-N,N-dwubenzyloamino-teofiliny, jak również wprowadzanie ugrupowań arylohydroksyalkilowych /XVII-XIX/, chlorohydroksyalkilowych /XXI/, aminohydroksyalkilowych /XXVII-XXIX/, nikotynoiloalkilowych /XXX,XXXI/ - - nie powoduje istotnych zmian w widmie UV.

Acetylowanie grup hydroksylowych podstawników w położeniu 7 nie wpływa na położenie maksimum absorpcji i kształt krzywych absorpcji w widmach UV.

Acetylowanie II-rz. grupy aminowej w położeniu 8, pochodnych 7-hydroksyalkilowych 8-BzTh, powoduje hypsochromowe przesunięcie maksimum absorpcji o 16-18 nm w stosunku do zw. wyjściowego z wyraźnie zaznaczonym efektem hypochromowym.

N,N-Dwuacetylowa pochodna /Xa/ wykazuje maksimum absorpcji przesunięte hypsochromowo o 11 nm w stosunku do wyjściowej aminy. N-Benzylidenowa pochodna /Xc/ posiada maksimum przesunięte hypsochromowo o 22 nm, równocześnie pojawia się drugie maksimum absorpcji w zakresie widzialnej części widma.

Według niektórych autorów /4,91/, maksima absorpcji 8-hydroksylowych pochodnych dwumetyloksantyn /odpowiednich kwasów moczowych występują przy 296 nm /w etanolu/. Związek XX wykazuje maksimum absorpcji przy 296 nm. Jego charakter kwaśny, położenie maksimum w widmie UV wskazują, że jest on pochodną kwasu moczowego. Produkt acetylacji /XXa/ nie wykazuje przesunięcia maksimum.

Wprowadzenie w położenie 7 do 8-BzTh ugrupowania acetonowego /XXIII/ nie powoduje istotnych zmian w widmie UV. W związku /XXIV/ zawierającym ugrupowanie fenacylowe w położeniu 7 pojawia się dodatkowe maksimum absorpcji w zakresie niższych wartości  $\lambda$  /243 nm/.

Związki XXV i XXVI charakteryzują się odmiennym widmem UV w porównaniu ze zw. zw. XXIII i XXIV. Ich maksima absorpcji są silnie przesunięte hypsochromowo /272-274 nm/ w stosunku do maksimum pochodnych 8-benzyloaminowych. Fakt ten wyklucza obecność podstawnika benzyloaminowego w położeniu 8 i może stanowić potwierdzenie struktury w/w związków.

Dane dotyczące widm w UV badanych związków zamieszczono w części doświadczalnej

#### Analiza widm $H^1$ - NMR <sup>x/</sup>

W widmach  $H^1$ -NMR badanych związków /X,XX,XXIV,XXVI/ występują sygnały protonów grup metylowych w położeniu 1 i 3, dla  $N_1-CH_3$  przy  $\delta = 3,15-3,40$  ppm i dla  $N_3-CH_3$  przy  $\delta = 3,35-3,60$ ppm, co jest zgodne z danymi literaturowymi /19,38,53,69,90,91,94/.

#### 7- $\beta$ -Hydroksypropylo-8-aminoteofilina /X/

W widmie  $H^1$ -NMR /DMSO/ oprócz sygnałów protonów grup  $CH_3$  przy atomach  $N_1$  i  $N_3$  występuje sygnał protonów grupy metylowej podstawnika w położeniu 7 przy  $\delta = 1,2$  ppm /dublet/. Ponadto występują sygnały protonów grupy metylenowej przy  $\delta = 3,97$  ppm oraz sygnał protonu ugrupowania  $CH-OH$  przy  $\delta = 4,87-4,92$  ppm.

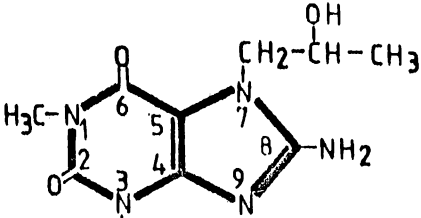
Brak sygnałów przy wyższych wartościach  $\delta$  ppm dowodzi nieobecności ugrupowania aromatycznego w związku.

---

x/

Widma wykonano na aparacie Jeol 100 MHz wobec TMS jako standardu wewnętrznego.

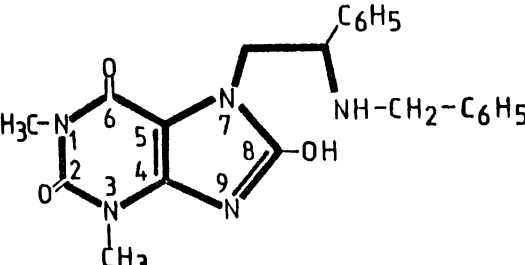




	$\delta$ w ppm	charakterystyka drgań
$-\text{CH}_3$	1,20	d,3
$\text{N}_1-\text{CH}_3$	3,20	s,3
$\text{N}_3-\text{CH}_3$	3,35	s,3
$\text{N}_7-\text{CH}_2-$	3,97	s,2
$\text{CH}-\text{OH}$	4,87-4,92	m,1

Kwas 1,3-dwumetylo-7- $\beta$ -fenylo- $\beta$ -benzyloamino/-etylomoczowy/XX.

W widmie  $^1\text{H-NMR}$  /DMSO/ obok sygnałów protonów grup metylowych przy  $\text{N}_1$  i  $\text{N}_3$  stwierdzono nałożone sygnały protonów grup metylenowych, ugrupowania  $\text{CH-NH}$  w zakresie  $\delta = 3,60-4,05$  ppm z wyraźnie zaznaczonymi sygnałami przy  $\delta = 3,60, 3,95, 4,05$  ppm. W zakresie  $\delta = 7,15-7,40$  ppm występuje szeroki multiplet z wyraźnie zaznaczonymi sygnałami przy  $\delta = 7,15$  i  $7,35$  ppm, co potwierdza obecność ugrupowań aromatycznych.



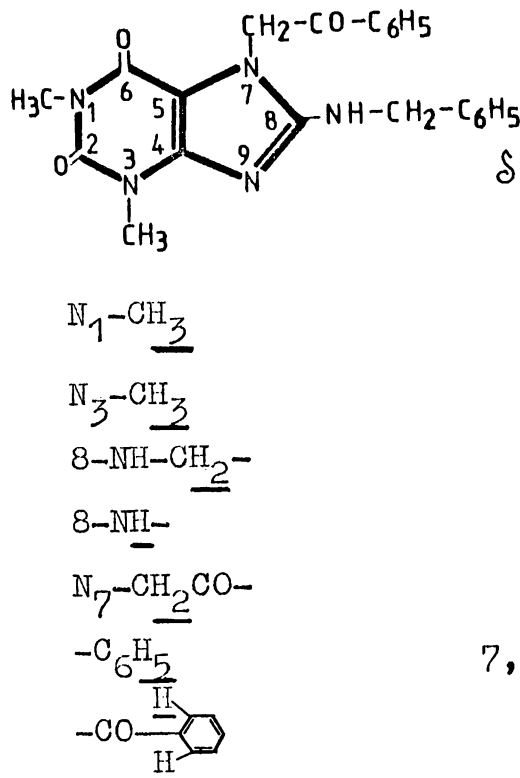
	$\delta$ w ppm	charakterystyka drgań
$\text{N}_1-\text{CH}_3$	3,15	s,3
$\text{N}_3-\text{CH}_3$	3,35	s,3
$\text{N}_7-\text{CH}_2-$ , $\text{CH-NH}$	3,60-4,05	m,5
$-\text{C}_6\text{H}_5$	7,15-7,40	m,10

7-Fenacylo-8-benzyloaminoteofilina /XXIV/

W widmie  $H^1$ -NMR / $CDCl_3$ / stwierdzono obok sygnałów protonów grup metylowych przy  $N_1$  i  $N_3$ , obecność rozszczepionego sygnału grupy metylenowej przy  $\delta = 4,62$  ppm /dublet/ oraz sygnału przy  $\delta = 5,40$  ppm, który można przypisać drganiom protonu grupy aminowej - potwierdzających obecność reszty benzyloaminowej w położeniu 8.

W zakresie  $\delta = 7,20-7,60$  ppm występuje szeroki multiplet z wyraźnie zaznaczonym środkiem drgań przy  $\delta = 7,32$  ppm, wskazujący na występowanie w cząsteczce ugrupowań aromatycznych.

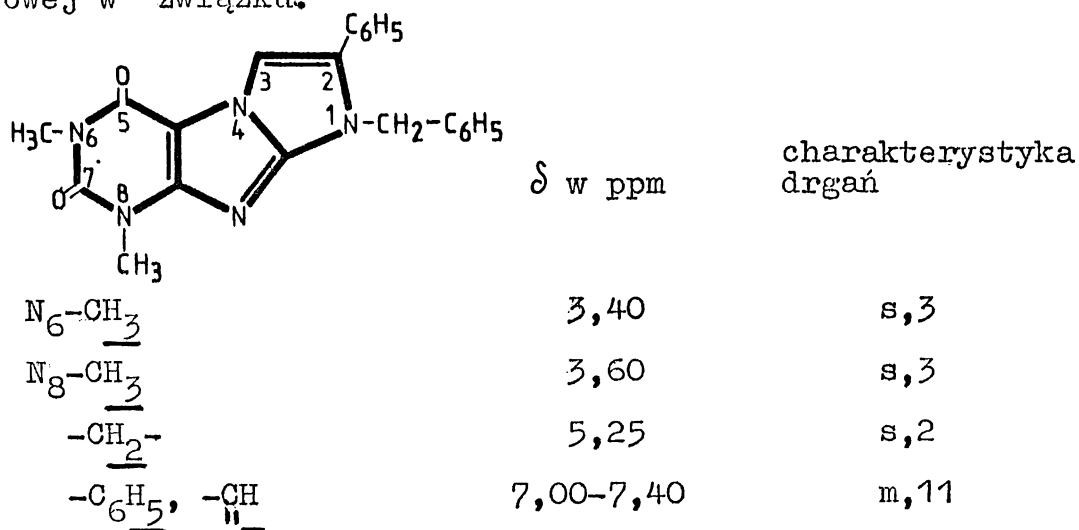
Obecność podstawnika fenacylowego w położeniu 7 potwierdza występowanie w widmie sygnału przy  $\delta = 5,55$  ppm /singlet/, który należy przypisać grupie metylenowej tego ugrupowania oraz charakterystyczne, dla drgań protonów orto pierścienia benzenowego ugrupowania benzoilowego, sygnały w zakresie  $\delta = 8,05$  ppm /dublet/.

	$\delta$ w ppm	charakterystyka drgań
$N_1$ - <u>CH<sub>3</sub></u>	3,29	s, 3
$N_3$ - <u>CH<sub>3</sub></u>	3,51	s, 3
8-NH- <u>CH<sub>2</sub></u> -	4,62	d, 2
8-NH-	5,40	m, 1
$N_7$ - <u>CH<sub>2</sub></u> CO-	5,55	s, 2
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7,20-7,60	m, 8
-CO- H H	8,05	d, 2

1-Benzyl-2-fenyl-6,8-dwumetyloimidazo-/1,2-f/-ksantyna /XXVI/

W widmie  $^1\text{H-NMR}$  / $\text{CDCl}_3$ / stwierdzono występowanie sygnałów protonów grup metylowych przy  $\text{N}_6$  i  $\text{N}_8$  oraz sygnał protonów grupy metylenowej przy  $\delta = 5,25$  ppm. W zakresie  $\delta = 7,00-7,40$  ppm występuje szeroki multiplet odpowiadający drganiom 11 protonów w którym, oprócz dwóch układów aromatycznych, mieszczą się drgania protonu pierścienia imidazolu w położeniu 3.

Brak sygnałów w zakresie około  $\delta = 8,00$  ppm wyklucza obecność reszty benzoilowej w związku.



Analiza widm w podczerwieni x/

Celem potwierdzenia bądź wykluczenia obecności pewnych grup funkcyjnych, wykonano pomiary widm IR dla związków: I,II,III,VI, X,XIV,XVII,XXIII,XXV,XXX,XXXI.

Macierzysta teofilina wykazuje w IR trzy charakterystyczne obszary drgań: w zakresie  $1750-1500\text{ cm}^{-1}$ , ok.  $1000\text{ cm}^{-1}$  i  $780-750\text{ cm}^{-1}$  /6,14/.

x/

Widma wykonano przy użyciu spektrofotometru Specord IR typ. 71 /Veb.Carl Zeiss Jena/ metodą krążków w KBr /0,001 g subst.+ + 0,3 g KBr/

Pochodne 8-benzyloaminowe absorbują również w obszarze 3500-3000  $\text{cm}^{-1}$ . Związki I i II zawierające III-rz. grupę aminową w położeniu 8 charakteryzuje widmo z maksimum o średniej intensywności przy ok. 3100  $\text{cm}^{-1}$ . Wszystkie badane związki wykazują w zakresie 780-750  $\text{cm}^{-1}$  dwa maksima absorpcji: 780 $\pm$ 10 i 740 $\pm$ 5  $\text{cm}^{-1}$ . Związki zawierające aromatyczny rodnik fenyłowy w położeniu 7 lub 8 charakteryzuje ostry pik w zakresie 700  $\text{cm}^{-1}$ , który można przypisać drganiom deformującym CH pierścienia aromatycznego /14/.

Potwierdzenie obecności I-rz. grupy aminowej w związkach III, X. Związek III wykazuje szerokie pasmo drgań z dwoma pikami: 3260 i 3120  $\text{cm}^{-1}$  odpowiadającymi symetrycznym i antysymetrycznym drganiom grupy  $\text{NH}_2$ . W związku X występują dwa pasma w obszarze 3500-3000  $\text{cm}^{-1}$ , które można przypisać grupom  $\text{NH}_2$  i OH. Pasma 3320  $\text{cm}^{-1}$  potwierdza obecność grupy OH, jego przesunięcie w kierunku fal dłuższych można tłumaczyć sąsiedztwem protonoakceptorowej grupy  $\text{NH}_2$ , bądź może ono być również wynikiem nakładających się drgań grup  $\text{NH}_2$  i OH. Koczergin /58/ potwierdza obecność grup OH i  $\text{NH}_2$  w 7- $\beta$ -hydroksyetylo-8-aminoteofilinie pasmami 3480, 3380, 3150  $\text{cm}^{-1}$  /w KBr/.

Potwierdzenie obecności grup hydroksylowych.

Podobnie jak w zw. X w związkach XIV i XVII występują pasma absorpcji w zakresie 3500-3000  $\text{cm}^{-1}$ . Szerokie pasmo w zakresie 3330-3160  $\text{cm}^{-1}$ , występujące w widmie IR tych związków, można przypisać obecności grup alkoholowych. Nakładają się one z symetrycznymi i antysymetrycznymi drganiami grupy NH w położeniu 8.

Potwierdzenie obecności grupy ketonowej w zw. XXIII.

W widmie zw. XXIII występuje szerokie maksimum w zakresie 3500-3000  $\text{cm}^{-1}$  charakteryzujące pochodne 8-benzyloaminowe. Drgania alifatycznej grupy ketonowej nakładają się z drganiami układu macierzystego w zakresie 1750-1500  $\text{cm}^{-1}$ . Obecność grupy ketonowej

w położeniu 7 można utożsamiać z występowaniem ostrego pików przy  $1170\text{ cm}^{-1}$ , nie występującego w widmie zw. trójcyklicznego /XXV/.

Potwierdzenie obecności ugrupowania estrowego w zw. XXX i XXXI  
W widmach IR związków XXX i XXXI występuje wyraźne maksimum przy  $1710\text{ cm}^{-1}$  oraz ostry pik w zakresie  $1265 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ . charakteryzujące grupę karbonylową wiązania estrowego.

## WYNIKI BADAŃ FARMAKOLOGICZNYCH

Wstępnej ocenie farmakologicznej poddano niektóre:

- a/ pochodne 8-benzyloaminowe: 8-benzyloaminoteofilinę /8-BzTh/, 8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilinę /I/, 8-N,N-dwubenzyloaminoteofilinę /II/.
- b/ pochodne hydroksyalkilowe: 7- $\beta$ ,  $\gamma$ -dwohydroksypropylo-8-benzyloaminoteofilinę /XIV/, 7- $\beta$ ,  $\gamma$ -dwohydroksypropylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilinę /XV/ oraz aminohydroksyalkilowe: chlorowodorki 7 $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -dwumetyloamino-propylo-8-benzyloaminoteofiliny /XXVII/ i 7- $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -benzyloamino-propylo-8-benzyloaminoteofiliny /XXIX/.

Ad.a/

W przeprowadzonych doświadczeniach analizowano wpływ preparatów na ciśnienie tętnicze krwi, EKG /u kotów/, ruchliwość spontaniczną /u szczurów/.

Po zastosowaniu preparatu 8-BzTh obserwowano tendencję zniżkową ciśnienia, statystycznie nieznamienną.

Po podaniu zw. I nie stwierdzono żadnych zmian w zakresie analizowanych parametrów.

Preparat II wykazywał działanie hypotensyjne w najwyższej stosowanej dawce tj 50 mg/kg ciężaru ciała, ciśnienie krwi ulegało obniżeniu średnio o 20-25 mmHg w ciągu 60 min.

Zmiany w obrazie elektrokardiograficznym u kotów występowały po dawce 50 mg/kg c.c. jako przyspieszenie czynności serca średnio o 10-15 uderzeń na min. oraz nieznaczne obniżenie woltażu zespołu QRS i zakamka P i T. Zmiany te pojawiały się 5-10 min. po zastosowaniu badanych związków i najwyraźniej zaznaczały się po preparacie II. Wykonano także podobne badania na królikach. Po podaniu dootrzewnowym badane związki powodowały u królików silne pobudzenie co utrudniło wykonanie EKG



i ich interpretację.

Ocena wpływu badanych preparatów na mięśnie gładkie, ze względu na ich słabą rozpuszczalność, okazała się trudna do przeprowadzenia.

W badaniach ruchliwości zwierząt nie stwierdzono istotnych różnic w stosunku do grupy kontrolnej. W godzinnej obserwacji, po podaniu zw. 8-BzTh i I, można było zauważyć pewne uspokojenie.

Wnioski:

1. Preparaty 8-BzTh i II wykazują niewielkie działanie hypotensyjne w najwyższej stosowanej dawce /50 mg/kg c.c./.
2. Związek II wywołuje w obrazie EKG przyspieszenie pracy serca.
3. Słaba rozpuszczalność preparatów utrudnia ich pełniejszą ocenę farmakologiczną.

Ad.b/

Związek XXVII w dawkach 20-50 mg/kg c.c., wykazywał działanie hypotensyjne u kotów. Obniżka ciśnienia tętniczego wahała się, w zależności od dawki, w granicach 15-30 mmHg, zmiany te utrzymywały się od 8-15 min. Wpływ zw. XXVII na oddech zaznaczał się już od dawki 0,5 mg/kg c.c.. Zmiany te miały charakter fazowy tj. po okresie pobudzenia dochodziło do obniżenia amplitudy oddechu, zwolnienia jego częstości a po 3-4 min. ponowne jego pobudzenie. Po dawce 30 mg obserwowano zwolnienie oddechu z równoczesnym zmniejszeniem amplitudy. Przy 50 mg/kg c.c. następowało porażenie pracy serca.

Preparat XXIX w dawce 1 mg/kg c.c. wykazywał działanie hypotensyjne, obniżka ciśnienia wahała się w granicach 10-15 mmHg, zmiany utrzymywały się około 5 min. Wyższe dawki preparatu powodowały, odpowiednio do jej wielkości, większe obniżenie ciśnienia tętniczego i wydłużenie czasu tego efektu. Dawka 20 mg/kg c.c. powodowała trwały spadek ciśnienia krwi średnio o 35-40 mmHg.

Wpływ na oddech zaznaczał się od dawki 1 mg/kg c.c.. Zmiany wyrażały się jego przyspieszeniem oraz nieznacznym zwiększeniem amplitudy. Wyższe dawki powodowały nasilenie efektu. Po dawce 20 mg/kg c.c. dochodziło, bezpośrednio po podaniu, do krótkotrwałego bezdechu po którym pojawiał się oddech bardzo wolny z głęboką amplitudą. Dawka 30 mg/kg c.c. powodowała zejście śmiertelne zwierząt.

Po dawce 10 mg/kg c.c. związków XIV i XV nie obserwowano istotnych zmian w zakresie ciśnienia tętniczego krwi u kotów. W zakresie oddechu obraz zmian był podobny jak po preparatach XXVII i XXIX tj. fazowe pogłębienie oddechu z przyspieszeniem częstości.

Związki XXVII i XXIX powodowały zwolnienie częstości pracy serca królika w dawce 5 mg średnio o ok. 25 uderzeń na minutę. Zwolnienie rytmu serca utrzymywało się około 40 min. Po dawce 10mg obraz zmian był podobny, bradykardia była nasiloną. Dawki 50 mg powodowały częstoskurcz komorowy przechodzący po 5-8 min. w zatkowe przyspieszenie częstości pracy serca. Zmiany te utrzymywały się po preparacie XXVII około 30 min., po czym powracał rytm normalny. Preparat XXIX prowadził do zejścia śmiertelnego zwierząt wśród objawów migototrzepotania komór.

Preparaty XIV i XV nie powodowały istotnych zmian w EKG królika. Związki XXVII i XXIX, XIV i XV nie wywierają istotnego wpływu na arytmie barową wywołaną u królików, niezapobiegają również jej wystąpieniu.

Badane preparaty w dawce 0,1 mg nie wpływają na przepływ wieńcowy izolowanego serca kota i królika. Dawka 1 mg powodowała wzrost przepływu wieńcowego, zmiany występowały bezpośrednio po podaniu i utrzymywały się 4-6 min. Najsilniejsze działanie wykazywał zw. XXIX, który zwiększał przepływ średnio o 20%. Dawki 5 mg dawały efekt nasilony, zwiększając przepływ wieńcowy o 30-35%



Preparaty XXVII, XXIX, XIV i XV w dawce 1 mg powodowały zmniejszenie w ok. 50% ruchów perystaltycznych wycinka jelita cienkiego królika. Dawka 10 mg powodowała całkowite zniesienie skurczu spastycznego jelita wywołanego chlorkiem baru.

Wnioski:

1. Preparaty XXVII i XXIX zastosowane w odpowiedniej dawce wywierają działanie hypotensyjne u kotów. Najsilniej działa zw. XXIX
2. Związki XXVII, XXIX, XIV, XV pobudzają silnie ośrodek oddechowy, szczególnie silnym działaniem odznaczał się preparat XXVII
3. Badane związki XXVII i XXIX w małych dawkach zwalniają częstość pracy serca u królików kontrolowanych elektrokardiograficznie. Duże dawki /50 mg/ prowadzą do powstania arytmii u zwierząt.
4. Preparaty XXVII, XXIX, XIV i XV zwiększają przepływ wieńcowy izolowanego serca kota.
5. Badane związki wykazują działanie spasmolityczne na izolowane wycinki jelita cienkiego królika, jak również znoszą skurcz spastyczny wywołany chlorkiem baru.

Badania farmakologiczne dotyczące tej grupy połączeń są kontynuowane.

Opisane badania przeprowadzono w Zakładzie Farmakologii i Farmakodynamiki Akademii Medycznej w Poznaniu, pod kierunkiem Doc.dr hab. Aleksandra Mrozikiewicza.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

8-N-Benzylo-N-etyloaminoteofilina /I/

Metoda a/

Mieszaninę 25,9 g /0,1 M/ 8-bromoteofiliny, 27,0 g /0,2M/ N-etylobenzyloaminy oraz 100 cm<sup>3</sup> 2-metoksyetanolu ogrzewano w temp wrzenia w ciągu 20 godz. Po oziębieniu, odsączono wydzielony osad i przemyto na lejku zimnym etanolem. Po trzykrotnej krystalizacji z 96° etanolu otrzymano 15 g /48%/ produktu o t.t. 192-192,5°C.

Metoda b/

Mieszaninę 25,9 g /0,1 M/ 8-bromoteofiliny, 27,0 g /0,2M/ N-etylobenzyloaminy oraz 40 cm<sup>3</sup> Me-Digolu, ogrzewano na łaźni olejowej w temp. 180°C w ciągu 8 godz. Po oziębieniu rozcieńczono 100 cm<sup>3</sup> 96° etanolu; wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 27,5 g /88%/ produktu o t.t. 192-192,5°C, nie dającego depresji t.t. w mieszaninie ze zw. otrzymanym met. a. Jednorodność i identyczność produktów otrzymanych metodami a i b potwierdzono chromatograficznie.

Analiza dla wzoru: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> c.cz. 313,35

obl. %C 61,34 ; %H 6,12 %N 22,35

otrz. 61,04 ; 5,95 22,10

TLC: R<sub>f</sub> - 0,64 /solwent A/

UV: λ maks. 299 /log.ε 4,36/

IR: 3100; 1700, 1660 /CO/

8-N,N-Dwubenzyloaminoteofilina/II/

Metoda a/

Mieszaninę 25,9 g /0,1 M/ 8-bromoteofiliny, 39,4 g/0,2 M/ N,N-dwubenzyloaminy oraz 200 cm<sup>3</sup> 2-metoksyetanolu ogrzewano w temp wrzenia w ciągu 15 godz. Po oziębieniu osad odsączono i przemyto 96° etanolem. Otrzymano 18,7 g /50%/ surowego produktu o t.t. 251-253°C, czystego chromatograficznie. Produkt można przekrystalizować

wać z 96° etanolu stosując znaczne objętości rozpuszczalnika /ok. 225 cm<sup>3</sup> na 1 g subst./. T.t. po jednorazowej krystalizacji 253°C.

Metoda b/

Mieszaninę 12,5 g /0,05 M/ 8-bromoteofiliny, 19,7 g /0,1 M, N,N-dwubenzylaminy oraz 100 cm<sup>3</sup> Me-Digolu ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 12 godz. Po oziębieniu osad odsączono, przemyto 96° etanolem. Otrzymano 12,5 g /67%/ surowego produktu o t.t. 253°C identycznego ze zw. otrzymanym met. a, co potwierdzono chromatograficznie.

Analiza dla wzoru: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> c.cz. 375,42

obl. %C	67,19	%H	5,64	%N	18,66
otrz.	66,95		5,67		18,36

TLC: Rf - 0,84 /solwent A/

MS: /M/ 375; /M-91/ 284; 91 /C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>/

UV: λ maks. 299 /log.ε 4,43/

IR: 3040; 1710, 1650 /CO/

8-Aminoteofilina /III/

Metoda a/

Rozpuszczono 10 g 8-benzylaminoteofiliny w 50 cm<sup>3</sup> stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> /d=1,84 g/cm<sup>3</sup>/ i pozostawiono na 20 godz. w temp. pokojowej. Następnie ostrożnie rozcieńczono 100 cm<sup>3</sup> wody i powoli porcjami, chłodząc na łaźni lodowej, dodano 70 g NaOH rozpuszczonego w 200 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O, a następnie doprowadzono roztwór do pH 4 15% NaOH. Wydzielony osad odsączono, odmyto od soli nieorganicznej wodą, przemyto 96° etanolem. Otrzymano 6,7 g /98%/ produktu o t.t. powyżej 360°C.

Metoda b/

Rozpuszczono 10 g zw. II w 50 cm<sup>3</sup> stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i postępowano dalej jak w metodzie a. Otrzymano 4,7 g /89%/ produktu o t.t. powyżej 360°C.

Produkty otrzymane metodami a i b porównano chromatograficznie

z 8-aminoteofiliną. Identyczne wartości Rf oraz analogiczne widma UV i IR potwierdzają tożsamość zw. III.

Analiza dla wzoru:  $C_7H_9N_5O_2$  c.cz. 195,18

obl. %C 43,08 %H 4,65 %N 35,85

otrż. 43,41 4,59 35,49

TLC: Rf - 0,35 /solwent B/

UV:  $\lambda$  maks. 292 /log.  $\epsilon$  4,18/ stęż.  $10^{-4}$  M/dcm<sup>3</sup> w 0,1 n NaOH

IR: 3120, 3260 /NH<sub>2</sub>/; 1710, 1670 /CO/

8-N-Benzylidenoaminoteofilina /IIIc/

Mieszaninę 1,0 g zw. III, 30 cm<sup>3</sup> świeżo destylowanego aldehydu benzoowego gotowano w ciągu 1,5 godz. Osad ulega rozpuszczeniu a roztwór przybiera zabarwienie pomarańczowe. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z mieszaniny bezw. etanolu i benzenu /1+1/, Otrzymano żółty produkt, który po dwukrotnej krystalizacji topi się w temp. 346-348°C. Wydajność 1,3g /91%/

Analiza dla wzoru:  $C_{14}H_{13}N_5O_2$  c.cz. 283,28

obl. %C 59,35 %H 4,62 %N 24,72

otrż. 59,00 4,40 25,07

8-Etyloaminoteofilina /IV/

Rozpuszczono mieszając 1,9 g zw. I w 5 cm<sup>3</sup> stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i pozostawiono w temp. pokojowej na 20 godz. Następnie rozcieńczono ostrożnie 12,5 cm<sup>3</sup> wody i gotowano w ciągu 1 godz. Po oziębieniu odsączono, przesącz doprowadzono do pH 4 15% NaOH. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 96° etanolu /200 cm<sup>3</sup>/. Otrzymano 1,0 g /83%/ produktu o t.t. 320-322°C.

Analiza dla wzoru:  $C_9H_{13}N_5O_2$  c.cz. 223,23

obl. %C 48,42 %H 5,87 %N 31,37

otrż. 48,78 5,88 31,27

TLC: Rf - 0,10 /solwent A/; 0,62 /solwent B/

UV:  $\lambda$  maks. 294 /log.  $\epsilon$  4,29/

7-β-Hydroksyetylo-8-benzyloaminoteofilina /36/

Mieszaninę 2,85 g /0,01 M/ 8-BzTh, 2,2 g /0,05 M/ epoksyetanu, 15 cm<sup>3</sup> osuszonego nad bezw. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny gotowano do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 8 godz./. Następnie mieszaninę rozcieńczono 30 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O i pozostawiono do krystalizacji w temp. pokojowej. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 40° etanolu. Otrzymano 2,0 g /61%/ produktu o t.t. 163-164°C.

7-β-Hydroksyetylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilina /V/

Mieszaninę 3,1 g /0,01 M/ zw. I, 3 cm<sup>3</sup> epoksyetanu, 15 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 5,5 godz./. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z metanolu. Otrzymano 3,1 g /87%/ produktu o t.t. 143-143,5°C.

7-β-Hydroksyetylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilina /VI/

Mieszaninę 1,9 g /0,005 M/ zw. II, 1,5 cm<sup>3</sup> epoksyetanu, 15 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 3 krople pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnobrunatną /około 4 godz./. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 2,0 g /95%/ produktu o t.t. 199,5-200°C.

IR: 3340 /OH/; 1680 /CO/

7-β-Acetoksyetylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilina /Va/

1,0 g zw. V gotowano z 10 cm<sup>3</sup> bezwodnika octowego w ciągu 2 godz. Następnie oddestylowano nadmiar bezwodnika pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizowano z metanolu. Otrzymano produkt o t.t. 135,5-136°C.

7- $\beta$ -Acetoksyetylo-8-N,N-dwubenzylaminoteofilina /VIa/

Uzyskano analogicznie jak Va. Produkt wydziela się po ozię-  
bieniu mieszaniny reakcyjnej. Po odsączeniu krystalizowano z 96°  
etanolu. Otrzymano produkt o t.t. 139,5-140°C.

Dane dotyczące związków V i VI oraz ich pochodnych acety-  
lowych zestawiono w tabeli 2.,

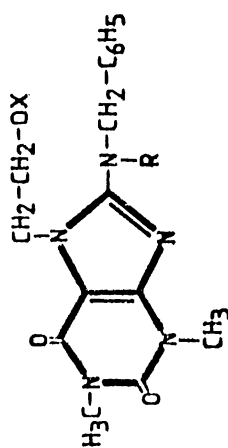


Tabela 2.

Nr	R	X	T. t. °C X/ rozp. do kryształiz.	Wzór sumarycz. c.c.z.	Analizy <sup>xx/</sup>			UV λ maks. log. ε	TLC R <sub>f</sub> solwent
					%C	%H	%N		
Va	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	143-143,5 MeOH	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 357,40	60,49	6,49	19,60	296	0,51 A
					60,27	6,59	19,47	4,20	
VIa	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-COCH <sub>3</sub>	135,5-136 MeOH	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 399,44	60,13	6,31	17,53	296	- -
					60,55	6,44	17,64	4,20	
VI	-CE <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	199,5-200 EtOH	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 419,47	65,85	6,01	16,69	296	0,63 A
					66,14	6,17	16,37	4,22	
VIa	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COCH <sub>3</sub>	139,5-140 EtOH	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 461,51	65,07	5,90	15,18	294	- -
					65,13	5,65	15,27	4,13	

<sup>x/</sup> Temperatury topnienia oznaczano na stoliku Bietiusa.

<sup>xx/</sup> Pierwsza wartość obliczona, druga otrzymana.

7-β-Hydroksypropylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilina /VII/

Mieszaninę 3,1 g /0,01 M/ zw. I, 1,2 g /0,02 M/ 1,2-epoksypropanu, 15 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 2,5 godz./. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono, przemyto 5 cm<sup>3</sup> wody a następnie zadano 5% r-rem NaOH i pozostawiono na 1 2 godz. Po odsączeniu, osad przemyto wodą i krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 2,1 g /57%/ produktu o t.t. 127-127,5°C.

7-β-Hydroksypropylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilina /VIII/

Mieszaninę 7,5 g /0,02 M/ zw. II, 2,3 g /0,04 M/ 1,2-epoksypropanu, 75 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 6 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 6 godz./. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z metanolu. Otrzymano 8,0 g /92%/ produktu o t.t. 181-183°C.

Pochodne acetylowe /VIIa, VIIIa/

Otrzymano w warunkach analogicznych jak zw. Va.

Dane dotyczące związków VII i VIII oraz ich pochodnych acetylowych zestawiono w tabeli 3.



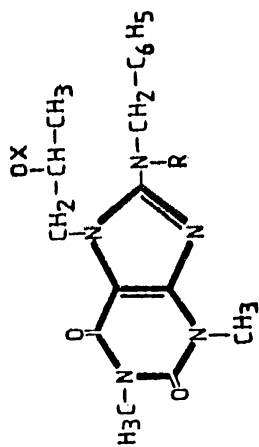


Tabela 3

	R	X	T. t. °C $\frac{x}{y}$ / rozp. do kryształ.	Wzór sumarcz. c.c.z.	Analizy			UV $\lambda$ maks. log. $\epsilon$	TLC Rf solwent
					%C	%H	%N		
VII.	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	127-127,5 EtOH	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 371,43	61,44 61,76	6,78 6,58	18,86 18,84	296 4,19	0,56 A
VIIa	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-COCH <sub>3</sub>	96,5-97 40° EtOH	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 413,47	61,00 61,01	6,58 6,56	16,94 17,11	296 4,19	- -
VIII	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	181-183 MeOH	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 433,50	66,51 66,79	6,28 6,23	16,16 16,28	296 4,18	0,66 A
VIIIa	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COCH <sub>3</sub>	103,5-104 40° EtOH	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 475,53	65,67 65,79	6,15 6,25	14,73 14,55	296 4,18	- -

≡/ Temperatury topnienia oznaczano na stoliku Büetiusa

7-Allilo-8-benzyloaminoteofilina /IX/

Mieszaninę 16,4 g /0,055 M/ 7-allilo-8-bromoteofiliny /24/, 11,9 g /0,11 M/ benzyloaminy oraz 82,5 cm<sup>3</sup> 2-metoksyetanolu ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 12 godz. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i oczyszczono przez krystalizację z 96° etanolu. Otrzymano 11,3 g /63%/ produktu o t.t. 167-167,5°C.

Analiza dla wzoru: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> c.cz. 325,36

obl. %C 62,75 %H 5,89 %N 21,53

otrz. 63,02 6,01 21,25

TLC: Rf - 0,51 /solwent A/; 0,82 /solwent B/

MS: /M/ 325; /M-41/ 284; /M-91/ 234; 91 /C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>/

UV: λ maks. 296 /log.ε 4,35/

7-Allilo-8-N-acetylo-N-benzyloaminoteofilina /IXa/

Mieszaninę 1,0 g zw. X, 10 cm<sup>3</sup> bezwodnika octowego oraz kroplę stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gotowano 2 godz. Następnie oddestylowano nadmiar bezwodnika pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizowano z 40° etanolu. Otrzymano produkt o t.t. 114,5-116,5°C.

Analiza dla wzoru: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> c.cz. 367,40

obl. %N 19,06

otrz. 18,81

7-β-Hydroksypropylo-8-aminoteofilina /X/

Metoda a/

Mieszając rozpuszczono 5,0 g /0,015 M/ zw. IX w 12,5 cm<sup>3</sup> stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> /d=1,84 g/cm<sup>3</sup>/ i mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temp. pokojowej na około 20 godz. Następnie ogrzewano na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 1 godz. Dodano ostrożnie 50 cm<sup>3</sup> wody i całość gotowano następną godzinę. Po oziębieniu zobojętniono a następnie zalkalizowano 15% NaOH do pH 10. Wydzielony osad odsączono, przemyto kilkakrotnie wodą i krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 3,2 g /84%/ produktu o t.t. 275-275,5°C.

Metoda b/

Mieszaninę 3,9 g /0,02 M/ 8-aminoteofiliny /lub zw. III/ 2,3 g /0,04 M/ 1,2-epoksypropanu, 60 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 6 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 6 godz. Produkt reakcji wydziela się w czasie ogrzewania, mieszanina reakcyjna przybiera zabarwienie ciemnowiśniowe. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono, przemyto trzykrotnie 30 cm<sup>3</sup> 5% NaOH celem usunięcia nieprzereagowanej 8-aminoteofiliny, następnie wodą i 96° etanolem. Produkt krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 4,3 g /77%/ zw. X o t.t. 275-275,5°C, nie dającego depresji t.t. ze związkem otrzymanym metodą a. Czystość i identyczność produktów otrzymanych metodami a i b potwierdzono chromatograficznie.

Analiza dla wzoru:  $C_{10}H_{15}N_5O_3$  c.cz. 253,26

obl. %C 47,42 %H 5,97 %N 27,65

otrz. 47,52 5,90 27,61

TLC: Rf - 0,49 /solwent B/

MS: /M/ 253; /M-18/ 235

UV: λ maks. 288 /log.ε 4,18/

IR: 3320, 3180 /NH<sub>2</sub>,OH/; 1700, 1670 /CO/

NMR: 1,2/CH<sub>3</sub>/; 3,97/N<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-/; 4,87-4,92/CHOH/

7-β-Acetoksypropylo-8-N,N-dwuacetyloaminoteofilina /Xa/

1,0 g zw. X /otrzymanego met. a/ poddano reakcji z bezwodnikiem octowym w warunkach opisanych dla zw. Va. Otrzymano produkt o t.t. 161-161,5°C /z 96° etanolu/.

Analiza dla wzoru:  $C_{16}H_{21}N_5O_6$  c.cz. 379,37

obl. %C 50,65 %H 5,59 %N 18,46

otrz. 50,72 5,80 17,85

UV: λ maks. 277 /log.ε 4,02/

7-β-Hydroksypropylo-8-benzylidenoaminoteofilina /Xc/

Mieszaninę 2,0 g /0,008 M/ zw. X /otrzymanego met. a/, 10 cm<sup>3</sup> świeżo destylowanego aldehydu benzoowego, gotowano w ciągu 1,5 godz. Osad uległ rozpuszczeniu a mieszanina przybrała zabarwienie ciemnopomarańczowe. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono, przez myto niewielką ilością benzenu i krystalizowano z 40° etanolu.

Otrzymano 1,8 g /67%/ żółtego produktu o t.t. 218,5-219°C.

Analiza dla wzoru: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> c.cz. 341,36

obl. %C 59,80 %H 5,62 %N 20,51

otrz. 59,85 5,86 20,11

UV: λ maks. 266 /log. ε 4,20/; 367 /log. ε 4,30/

7-β-Acetoksypropylo-8-benzylidenoaminoteofilina /Xb/

Mieszaninę 1,0 g zw. Xc, 10cm<sup>3</sup> bezwodnika octowego oraz 0,2 g bezw. octanu sodowego gotowano w ciągu 1,5 godz. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 96° etanolu. T.t. 191-192°C.

Analiza dla wzoru: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> c.cz. 383,42

obl. %C 59,52 %H 5,52 %N 18,25

otrz. 59,85 5,45 17,83

7-β-Hydroksybutylo-8-benzylidenoaminoteofilina /XI/

Mieszaninę 14,25 g /0,05 M/ 8-BzTh, 7,2 g /0,1 M/ 1,2-epoksybutanu, 75 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 25 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 3 godz./ . Następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizowano z acetonu. Otrzymano 15,1 g /84%/ produktu o t.t. 143,5-145°C.

7-β-Hydroksybutylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilina /XII/

Mieszaninę 3,1 g /0,01 M/zw. I, 1,4 g /0,02 M/ 1,2-epoksybutanu, 15 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 2,5 godz./. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 60° etanolu. Otrzymano 3,2 g /84%/ produktu o t.t. 73-74°C., w postaci hydratu.

7-β-Hydroksybutylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilina /XIII/

Mieszaninę 3,75 g /0,01 M/ zw. II, 1,4 g /0,02 M/ 1,2-epoksybutanu, 15 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 3,5 godz./. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 4,0 g /89%/ produktu o t.t. 160-163°C.

Acetylacja związków XI-XIII.

7-β-Acetoksybutylo-8-benzyloaminoteofilinę /XIa/, 7-β-acetoksybutylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilinę /XIIa/ i 7-β-acetoksybutylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilinę /XIIIa/ otrzymano analogicznie jak zw. Va.

7-β-Acetoksybutylo-8-N-acetylo-N-benzyloaminoteofilinę /XIb/ otrzymano w warunkach analogicznych jak zw. IXa.

Własności związków XI-XIII i ich pochodnych acetylowych zestawiono w tabeli 4.

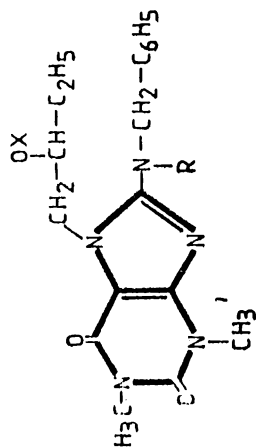


Tabela 4

Nr	R	X	T. t. °C X/ rozp. do krystal.	Wzór sumar. c.c.z.	Analizy			UV λ maks. log. ε	TLC Rf solwent
					%C	%H	%N		
VI	-H	-H	143,5-145 acetone	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 357,40	60,49	6,49	19,60	296 4,30	0,44 A
VIIa	-H	-COCH <sub>3</sub>	167-167,5 EtOH	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 399,44	60,14	6,32	17,54	296 4,32	- -
VIIb	-COCH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	159-159,5 EtOH	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 441,48	59,85	6,17	15,86	280 4,05	- -
VIII	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	73-74 60° EtOH	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> · 2H <sub>2</sub> O 594,47	60,89	7,15	17,75	296 4,18	0,52 A
VIIIa	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-COCH <sub>3</sub>	89,5-90 60° EtOH	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 427,49	61,80	6,85	16,38	296 4,17	- -
VIIIb	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	160-163 EtOH	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 477,52	67,10	6,54	15,65	296 4,17	0,72 A
VIIIc	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COCH <sub>3</sub>	77-78 40° EtOH	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 539,56	66,25	6,38	14,30	296 4,17	- -

X/ Temperatury topnienia oznaczono na stoliku Bietiusa

7-β, γ-Dwuhydroksypropylo-8-benzyloaminoteofilina /XIV/

Metoda a/

Mieszaninę 2,8 g /0,01 M/ 8-BzTh, 1,5 g /0,02 M/ 2,3-epoksypropanolu-1, 7,5 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 6 godz./. Po wymrożeniu w temp. -20°C w ciągu 12 godz., wydzielony osad odsączono i krystalizowano z metanolu a następnie z acetonu. Otrzymano 2,8 g /78%/ produktu o t.t. 140,5-142°C.

Metoda b/

Do gorącego roztworu 5,7 g /0,02 M/ 8-BzTh w 100 cm<sup>3</sup> 40° etanolu zawierającego 0,8 g /0,02 M/ NaOH wkrapłano w ciągu 1 godz. 2,9 g /0,03 M/ 1-chloropropandiolu-2,3 rozpuszczonego w 5 cm<sup>3</sup> 96° etanolu, utrzymując mieszaninę w temp. wrzenia. Po całkowitym wkropleniu gotowano do zaniku odczynu alkalicznego /około 3 godz./. Następnie oziębiono do temp. pokojowej, odsączono od nieprzereagowanej 8-BzTh /2,7 g/. Przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość ekstrahowano bezw. metanolem /oddzielenie NaCl/. Z przesączu, wymrażanego przez kilka dni w temp. -20°C, wydzielono produkt z wydajnością 32% /2,3 g/ o t.t. 140,5-142°C /z metanolu i acetonu/.

Metoda c/

Mieszaninę 3,8 g /0,015 M/ 5'-hydroksymetylo-2,3'-okszolidyno-7,8-teofiliny /16/, 1,5 g /0,015 M/ benzyloaminy oraz 15 cm<sup>3</sup> propanolu-1 ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 6 godz. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizowano z metanolu. Otrzymano 4,8 g /89%/ produktu o t.t. 140,5-142°C nie dającego depresji t.t. w mieszaninie ze zw. otrzymanym metodami a i b. Badanie chromatograficzne oraz porównanie widm UV i IR potwierdza identyczność tych związków. IR: 3330-3160 /OH, NH/; 1685 /CO/.

7-β, γ -Dwuhydroksypropylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilina /XV/

Mieszaninę 9,4 g /0,03 M/ zw. I, 4,4 g /0,06 M/ 2,3-epoksypropanolu-1, 20 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 15 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 6 godz./. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 15 cm<sup>3</sup> wody i oziębiono. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 50<sup>o</sup> metanolu. Po wymrożeniu w temp. -20<sup>o</sup>C, wydziela się oleisty produkt, który w temp. pokojowej zestala się. Otrzymano 6,3 g /54%/ produktu o t.t. 122-122,5<sup>o</sup>C.

7-β, γ -Dwuhydroksypropylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilina /XVI/

Mieszaninę 7,5 g /0,02 M/ zw. II, 3,0 g /0,04 M/ 2,3-epoksypropanolu-1, 30 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 10 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 7 godz./. Po wymrożeniu w temp. -20<sup>o</sup>C, wydzielony osad odsączono, przemyto 5 cm<sup>3</sup> zimnego metanolu i krystalizowano z 96<sup>o</sup> etanolu. Otrzymano bezbarwny produkt, który powoli ogrzewany w temp. około 90<sup>o</sup>C traci wodę krystalizacyjną. Osad wysuszono w temp. 130<sup>o</sup>C w ciągu 12 godz. Otrzymano 8,1 g /90% produktu o t.t. 170-171<sup>o</sup>C.

Acetylacja związków XIV-XVI

7-β, γ -Dwuacetoksypropylo-8-benzyloaminoteofilinę /XIVa/,  
7-β, γ -dwuacetoksypropylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilinę /XVa/  
i 7-β, γ -dwuacetoksypropylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilinę /XVIa/  
otrzymano metodą opisaną dla zw. Va.

7-β, γ -Dwuacetoksypropylo-8-N-acetylo-N-benzyloaminoteofilinę /XIVb/ otrzymano metodą opisaną dla zw. IXa.

Własności związków XIV-XVI i ich pochodnych acetylowych zestawiono w tabeli 5.



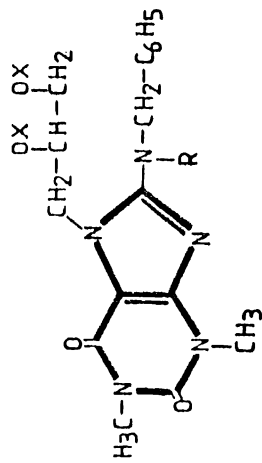


Tabela 5

Nr	R	X	T. t. °C <sup>x/</sup> rozp. do krystal.	Wzór sumar. c.cz.	Analizy			UV		TLC
					%C	%H	%N	λ maks. log. ε	Rf solvent	
XIV	-E	-E	140,5-142 EtOH, aceton	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 359,38	56,83	5,90	19,49	296	0,27	
XIVa	-E	-COCH <sub>3</sub>	148-149,5 50° EtOH	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> 443,45	56,88	5,69	15,79	296	-	
XIVb	-COCH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	129-129,5 EtOH	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> 485,49	56,90	5,61	14,42	280	-	
XV	-O <sub>2</sub> E <sub>5</sub>	-E	122-122,5 50° MeOH	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 387,43	58,91	6,51	18,08	296	0,28	
XVa	-O <sub>2</sub> E <sub>5</sub>	-COCH <sub>3</sub>	109-109,5 60° MeOH	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> 471,50	58,59	6,20	14,85	296	-	
XVI	-OEt, O <sub>2</sub> E <sub>5</sub>	-E	170-171 EtOH	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 449,50	64,12	6,05	15,58	296	0,39	
XVIa	-OEt, O <sub>2</sub> E <sub>5</sub>	-COCH <sub>3</sub>	154-135 MeOH	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> 533,57	63,03	5,86	13,12	296	-	
					63,04	5,62	13,16	4,17	-	

<sup>x/</sup> Temperatury topnienia oznaczano na stoliku Buetiusa

7-/ $\beta$ -Hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-benzyloaminoteofilina /XVII/

Metoda a/

Mieszaninę 2,85 g /0,01 M/ 8-BzTh, 1,2 g /0,01 M/ tlenku styrenu, 15 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 1,5 godz. /po 30 min. osad ulega rozpuszczeniu a roztwór przybiera zabarwienie ciemnowisniowe/. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z metanolu. Otrzymano 2,1 g /52%/ produktu o t.t. 180,5-182°C.

Metoda b/

Mieszaninę 3,8 g /0,01 M/ 7-/ $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-bromoteofiliny /93/ - chromatograficznie czystej, 2,1 g /0,02 M/ benzyloaminy oraz 15 cm<sup>3</sup> 2-metoksyetanolu ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 12 godz. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość gotowano z 60cm metanolu. Odsączono na gorąco nierozpuszczalny zw. XX, z przesączu po oziębieniu wyosobniono produkt /2,0 g - 49%/, który po dwukrotnej krystalizacji z metanolu topi się w temp. 180,5-182°C.

Metoda c/

7-Fenacylo-8-benzyloaminoteofilinę /0,4 g - 0,001 M/ ogrzewano do całkowitego rozpuszczenia z 100 cm<sup>3</sup> 96° etanolu. Po oziębieniu do temp. pokojowej, dodano porcjami 0,4 g /0,01 M/ NaBH<sub>4</sub>. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temp. pokojowej na 24 godz. Wydziela się niewielka ilość osadu. Ogrzano do temp. 40°C i do klarownego roztworu dodano dalsze 0,1 g /0,0025 M/ NaBH<sub>4</sub>. Po 2 godz. zakwaszono 10% HCl do pH 2, całość odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Dodano 50 cm<sup>3</sup> wody, osad odsączono i przemyto wodą do zaniku reakcji na jon Cl<sup>-</sup>. Otrzymano 0,3 g /75% produktu o t.t. 180,5-182°C /z metanolu/, nie dającego depresji. t.t. w mieszaninie ze zw. otrzymanym metodami a i b oraz identycznego w porównawczej analizie chromatograficznej.

MS: /M/ 405; /M-18/ 387; 91 /C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>/

IR: 3330-3160 /OH,NH/; 1685 /CO/

7-/ $\beta$ -Hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilina /XVIII/

Mieszaninę 3,1 g /0,01 M/ zw. I, 1,2 g /0,01 M/ tlenku styrenu 15 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 1,5 godz. /po 1 godz. osad ulega rozpuszczeniu a roztwór przybiera zabarwienie ciemnowiśniowe/. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono, przemyto 5 cm<sup>3</sup> wody i trzykrotnie 20 cm<sup>3</sup> 5% NaOH. Po krystalizacji z 96° etanolu i z acetonu otrzymano 2,5 g /58%/ produktu o t.t. 152-153°C.

7-/ $\beta$ -Hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilina /XIX/

Mieszaninę 3,75 g /0,01 M/ zw. II, 1,2 g /0,01 M/ tlenku styrenu, 15 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia do całkowitego rozpuszczenia i zmiany barwy na ciemnowiśniową /około 7 godz./. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono, przemyto 5 cm<sup>3</sup> metanolu i krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 3,8 g /77%/ produktu o t.t. 184-184,5°C.

Acetylacja związków XVII-XIX

7-/ $\beta$ -Acetoksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-N-benzylo-N-etyloaminoteofilinę /XVIIIa/ oraz 7-/ $\beta$ -acetoksy- $\beta$ -fenylo/etylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofilinę /XIXa/ otrzymano metodą opisaną dla zw. Va.

7-/ $\beta$ -Acetoksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-N-acetylo-N-benzyloaminoteofilinę /XVIIa/ otrzymano wg. metody opisanej dla zw. IXa.

Dane dotyczące związków XVII-XIX i ich pochodnych acetylowych zestawiono w tabeli 6.

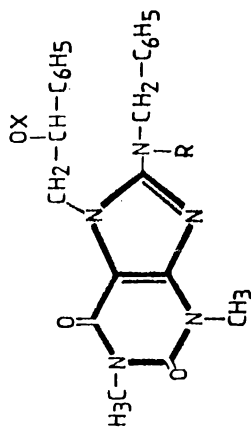


Tabela 6

Nr	R	X	T.t. °C X/ rozp. do kryształ.	Wzór sumaryczny	Analiza		UV λ maks. log. ε	TLC Rf solwent
					%C	%H		
XVII	-H	-H	180,5-182 MeOH	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 405,44	65,19	5,72	17,27	296 4,29 A
XVIII	-COOEt	-COOEt	212-213 EtOH	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 489,50	65,80	5,56	14,31	280 4,06 -
XVIII	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	152-153 EtOH	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 433,50	66,48	6,28	16,16	297 4,19 A
XVIIIa	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-COOEt	112-112,5 MeOH	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 475,53	65,68	6,14	14,73	297 4,19 -
XIX	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	184-184,5 EtOH	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 495,56	70,29	5,90	14,14	297 4,22 A
XIXa	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COOEt	151-152 EtOH	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 537,59	69,25	5,81	13,03	296 4,15 -

Temperatury topnienia oznaczone na stoliku Bdeiusa

Kwas 1,3-dwumetylo-7-/ $\beta$ -fenylo- $\beta$ -benzyloamino/-etylo-moczowy

/XX/

Nierozpuszczalny na gorąco w metanolu osad, uzyskany przy otrzymywaniu zw. XVII metodą b, krystalizowano z 96° etanolu /450 cm<sup>3</sup>/. Otrzymano 6,1 g /39%/ produktu o t.t. 233-236°C /z rozkładem/.

Analiza dla wzoru: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> c.cz. 405,44

obl. %C 65,19 %H 5,72 %N 17,27

otrż. 65,37 5,63 17,32

TLC: Rf - 0,03 /solwent A/; 0,87 /solwent C/

MS: /M/ 405; /M-91/ 314; /M-209/ 196; 91 /C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>/

UV:  $\lambda$  maks. 296 /log.  $\epsilon$  4,08/

NMR: 3,60-4,05 / $\dot{\text{C}}\text{H-NH-}$ ,  $-\text{CH}_2-$ /; 7,15-7,40 /C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/

Acetylacja związku XX

Kwas 1,3-dwumetylo-7-/ $\beta$ -fenylo- $\beta$ -N-acetylo-N-benzyloamino/-etylo-moczowy /XXa/ otrzymano wg. metody opisanej dla Va.

T.t. 248-248,5°C /z etanolu/.

Analiza dla wzoru: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> c.cz. 447,48

obl. %C 64,41 %H 5,64 %N 15,64

otrż. 64,52 5,78 15,26

UV:  $\lambda$  maks. 295 /log.  $\epsilon$  4,06/

7- $\beta$ -Hydroksy- $\beta$ -chloropropylo-8-benzyloaminoteofilina /XXI/

Mieszaninę 2,7 g /0,01 M/ 5'-chlorometylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny /20/, 1,0 g /0,01 M/ benzyloaminy oraz 20 cm<sup>3</sup> bezw. etanolu /lub propanolu-1/ ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 6godz. Po oziębieniu wydzielony osad odsączono i krystalizowano z metanolu. Otrzymano 3,4 g /90%/ produktu o t.t. 161,5-162°C.

Analiza dla wzoru: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Cl c.cz. 377,83

obl. %C 54,05 %H 5,33 %N 18,54

otrż. 53,60 5,46 18,42

TLC: Rf - 0,45 /solwent A/

UV:  $\lambda$  maks. 296 /log.  $\epsilon$  4,30/

7-β-Acetoksy-β-chloropropylo-8-benzyloaminoteofilina /XXIa/

Uzyskano analogicznie jak zw. Va. T.t. 180-181°C /z metanolu/.

Analiza dla wzoru:  $C_{19}H_{22}N_5O_4Cl$  c.cz. 419,86

obl. %C 54,37 %H 5,29 %N 16,68

otrż. 54,32 5,19 16,33

UV: λ maks. 296 /log.ε 4,28/

1,3-Bis-/8-benzyloaminoteofilino-7/-propanol-2 /XXII/

Mieszaninę 2,85 g /0,01 M/ 8-BzTh; 0,90 g /0,01 M/ epichlorhydryny, 15 cm<sup>3</sup> bezw. propanolu-1 oraz 5 kropli pirydyny ogrzewano w temp. wrzenia mieszaniny. Po 1 godzinie osad ulega rozpuszczeniu a roztwór przybiera zabarwienie ciemnowiśniowe, po następnej godzinie zaczyna wydzielać się osad. Gotowano dalsze 30 min. /łącznie 2,5 godz./. Następnie oziębiono, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 2-metoksyetanolu. Otrzymano 0,85 g /27%/ produktu o t.t. 276,5-280°C.

Analiza dla wzoru:  $C_{31}H_{34}N_{10}O_5$  c.cz. 626,66

obl. %C 59,41 %H 5,47 %N 22,35

otrż. 59,35 5,47 22,43

TLC: Rf - 0,36 /solwent A/

UV: λ maks. 296 /log.ε 4,62/ w CHCl<sub>3</sub>

1,3-Bis-/8-benzyloaminoteofilino-7/-2-acetoksypropan /XXIIa/

Otrzymano wg. metody opisanej dla zw. Va. T.t. 134-136°C/z etanolu/.

Analiza dla wzoru:  $C_{33}H_{36}N_{10}O_6$  c.cz. 668,70

obl. %N 20,95

otrż. 20,62

UV: λ maks. 294 /log.ε 4,56/

1,3-Bis-/8-N-acetylo-N-benzyloaminoteofilino-7/-2-acetoksypropan /XXIIb/

Otrzymano wg. met. opisanej dla zw. IXa. T.t. 177-179°C /z etanolu/.

Analiza dla wzoru:  $C_{37}H_{40}N_{10}O_8$  c.cz. 752,77

obl. %C 59,04 %H 5,36 %N 18,59

otrż. 59,06 5,56 18,30

UV:  $\lambda$  maks. 280 /log.  $\epsilon$  4,29/

7-Acetylo-8-benzyloaminoteofilina /XXIII/

Do zawiesiny 3,2 g /0,01 M/ soli potasowej 8-BzTh. w 60 cm<sup>3</sup> bezw. etanolu, dodano 0,90 g /0,01 M/ 1-chloropropanonu-2 /świeżo destylowanego/ a następnie 0,6 g /0,005 M/ KBr. Całość ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 25 godz. Po oziębieniu do temp. pokojowej odsączono niezmienną 8-BzTh a przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu 50 cm<sup>3</sup> wody, wydzielony osad odsączono, przemyto 5% NaOH i wodą. Otrzymano 1,4 g /41%/ produktu o t.t. 160-161°C /z 50° metanolu/.

Analiza dla wzoru:  $C_{17}H_{19}N_5O_3$  c.cz. 341,36

obl. %C 59,81 %H 5,61 %N 20,52

otrż. 59,37 5,75 20,17

TLC: Rf - 0,43 /solwent A/

UV:  $\lambda$  maks. 297 /log.  $\epsilon$  4,34/

IR: 3290 /NH/; 1685, 1650 /CO/; 1170 /CO podstawnika/

7-Fenacylo-8-benzyloaminoteofilina /XXIV/

Metoda a/

Do roztworu 1,5 g /0,01 M/ w -chloroacetofenonu w 50 cm<sup>3</sup> bezw. etanolu, dodano 3,23 g /0,01 M/ soli potasowej 8-BzTh oraz 0,6 g /0,005 M/ KBr. Całość ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 5 godz. Po odsączeniu, wydzielony z przesączu osad przemyto na lejku 5% NaOH celem usunięcia nieprzereagowanej 8-BzTh. Otrzymano 3,0 g /74%/ produktu o t.t. 184-187°C /z 96° etanolu/.

Metoda b/

Do roztworu 0,4 g /0,001 M/ zw. XVII /otrzymanego met.b/ w 4 cm<sup>3</sup> świeżo przedestylowanego DMSO dodano 30 cm<sup>3</sup> bezwodnika

octowego. Całość pozostawiono w temp. pokojowej na około 40 godz. Następnie bezwodnik octowy oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizowano z 30° etanolu. Otrzymano 0,25 g /62%/ produktu o t.t. 184-187°C nie dającego depresji t.t. w mieszaninie ze zw. otrzymanym metodą a.

Identyczne wartości Rf potwierdzają tożsamość związków.

Analiza dla wzoru:  $C_{22}H_{21}N_5O_3$  c.cz. 403,43

obl. %C 65,51 %H 5,25 %N 17,37

otrż. 64,98 4,97 17,29

TLC: Rf - 0,72 /solwent A/

MS: /M/ 403; /M-91/ 312; /M-105/ 298; /M-18/ 385; 91 /C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>/;  
105 /C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO/

UV: λ maks. 296 /log. ε 4,33/; 243 /log. ε 4,25/

NMR: 4,62 /NHCH<sub>2</sub>/; 5,40 /NH/; 7,2-7,6 /C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/; 8,05 /C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO/

Oksym związku XXIV /XXIVa/

Mieszaninę 0,25 g zw. XXIV /otrzymanego metodą b/, 25 cm<sup>3</sup> 60° etanolu, 0,4 g chlorowodoru hydroksylaminy oraz 0,8 g bezw. octanu sodowego, ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 2 godz. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono, odmyto wodą i krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymany produkt topi się w temp. 210°C z rozkładem

Analiza dla wzoru:  $C_{22}H_{22}N_6O_3$  c.cz. 418,44

obl. %N 20,08

otrż. 20,02

1-Benzyl-2,6,8-trójmetyloimidazo-1,2-f/-ksantyna /XXV/

Mieszaninę 6,8 g /0,02 M/ 7-acetylo-8-bromoteofiliny /96/, 4,3 g /0,04 M/ benzylaminy oraz 30 cm<sup>3</sup> 2-metoksyetanolu, ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 12 godz. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 4,0 g /52%/ produktu o t.t. 232-232,5°C.

Analiza dla wzoru:  $C_{17}H_{17}N_5O_2$  c.cz. 323,35

obl. %C 63,14 %H 5,30 %N 21,66

otrż. 62,93 5,45 21,66



TLC: Rf - 0,55 /solwent A/

UV:  $\lambda$  maks. 274 /log.  $\epsilon$  4,33/

IR: 1680 /CO/

1-Benzyl-2-fenyl-6,8-dwumetyloimidazo-1,2-f/-ksantyna /XXVI/

Metoda a/

Mieszaninę 3,77 g /0,01 M/ 7-fenacylo-8-bromoteofiliny /96/, 2,1 g /0,02 M/ benzyloaminy oraz 15 cm<sup>3</sup> 2-metoksyetanolu, ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 17 godz. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 3,2 g /83%/ produktu o t.t. 202-204°C.

Metoda b/

Mieszaninę 0,5 g /0,00125 M/ zw. XXIV, 20 cm<sup>3</sup> bezw. ksyleny oraz 5 kropli 40% HBr, ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 1,5 godz. Następnie oddestylowano do sucha a pozostałość krystalizowano z 96° etanolu. Otrzymano 0,35 g /94%/ produktu o t.t. 202-204°C nie dającego depresji t.t. w mieszaninie ze zw. otrzymanym metodą a.

Identyczność i jednorodność produktów otrzymanych metodami a i b potwierdzono chromatograficznie.

Analiza dla wzoru: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> c.cz. 385,40

obl. %C 68,57 %H 4,97 %N 18,17

otrz. 67,93 4,97 17,80

TLC: Rf - 0,81 /solwent A/

MS: /M/ 385; /M-91/ 294; /M-77/ 308

UV:  $\lambda$  maks. 272 /log.  $\epsilon$  4,49/

NMR: 5,25 /-CH<sub>2</sub>-/; 7,00-7,40 /C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH/

Chlorowodorek 7- $\beta$ -hydroksy- $\delta$ -dwumetyloamino-propylo-8-benzyl-aminoteofiliny /XXVII/

Do roztworu 7,5 g /0,02 M/ zw. XXI w 30 cm<sup>3</sup> bezw. etanolu dodano 5,4 g /0,12 M/ bezw. dwumetyloaminy i całość ogrzewano

w temp. wrzenia w ciągu 6 godz. Rozpuszczalnik i nadmiar aminy oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizowano z 90° etanolu. Otrzymano 5,4 g /64%/ produktu o t.t. 255-256°C.

7-β-Hydroksy-α'-N-metylo-N-2'-hydroksyetylo-amino/-propylo-8-benzyloaminoteofilina /XXVIII/

Roztwór 1,9 g /0,005 M/ zw. XXI w 10 cm<sup>3</sup> bezw. etanolu, 2,25g /0,03 M/ N-metyloaminoetanolu, ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 10 godz. Po oziębieniu, wydzielony osad odsączono i przemyto zimnym metanolem. Osad zawiera jony Cl<sup>-</sup>, jest częściowo rozpuszczalny w wodzie. Zawiesinę wodną zalkalizowano 15% NaOH i ekstrahowano pięciokrotnie chloroformem. Połączone wyciągi chloroformowe osuszono nad bezw. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odparowaniu rozpuszczalnika, osad krystalizowano z metanolu. Otrzymano 1,0 g /48%/ produktu o t.t. 137-138°C.

Chlorowodorek związku XXVIII /XXVIIIa/

1,0 g zasady zadano 5 cm<sup>3</sup> stęż. HCl. Po odparowaniu do sucha na łaźni wodnej, pozostałość krystalizowano z bezw. etanolu. Otrzymano produkt o t.t. 216,5-217°C.

7-β-Hydroksy-α'-benzyloamino-propylo-8-benzyloaminoteofilina /XXIX/

Mieszaninę 1,35 g /0,005 M/ 5'-chlorometylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny, 5,0 g /0,05 M/ benzyloaminy oraz 15 cm<sup>3</sup> bezw. etanolu, ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 6 godz. Rozpuszczalnik i nadmiar aminy oddestylowano pod wysoką próżnią. Pozostałość zadano 25 cm<sup>3</sup> acetonu i oziębiono. Wydzielony osad odsączono, otrzymano 2,3 g niskotopliwego produktu dobrze rozpuszczalnego w kwasach mineralnych. Osad zadano 20 cm<sup>3</sup> HCl, pozostałość po odparowaniu do sucha na łaźni wodnej krystalizowano z bezw. etanolu. Otrzymano 2,0 g /83%/ produktu o t.t. 208-210°C.

Dane dla związków XXVII-XXIX zestawiono w tabeli 7.

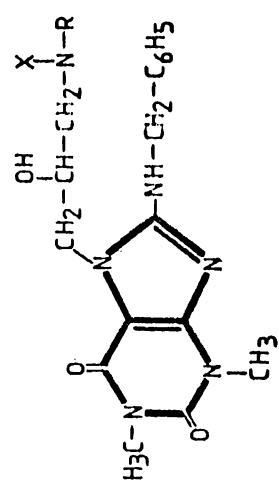


Tabela 7

Nr	R	X	T. t. °C x/ rozp. do krystal.	Wzór sumaryczny C. C. Z.	Analizy			UV		TLC
					%C	%H	%N	$\lambda$ maks. log. $\epsilon$	Rf solvent	
XXVII	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	255-256 90° EtOH	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> 422,91	53,96	6,43	19,87	297	0,52	0
XXVIII	n-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	-CH <sub>3</sub>	136-138 : :eOH	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 416,47	57,67	6,78	20,18	296	0,73	0
XXIX	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	208-210 bezw. EtOH	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> 484,97	59,43	6,03	17,33	298	-	-
					59,66	5,94	16,96	4,31	4,33	-

x/ Temperatury topnienia oznaczano na stoliku Bötiusa

7-β-Nikotynoiloooksyetylo-8-N,N-dwubenzylloaminoteofilina /XXX/

Roztwór 0,84 g/0,002 M/ zw. VI w 10 cm<sup>3</sup> suchej pirydyny, ogrzany do temp. 50°C, wlano do 0,5 g /0,003 M/ chlorowodoru chlorku kwasu nikotynowego zwilżonego 2 cm<sup>3</sup> suchej pirydyny. Całość ogrzewano mieszając w temp. 55-60°C przez 2,5 godz. Następnie oddestylowano nadmiar pirydyny pod zmniejszonym ciśnieniem a do pozostałości dodano 30 cm<sup>3</sup> wody i pozostawiono w temp. pokojowej na 12 godz. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z metanolu. Otrzymano 0,95 g /91%/ produktu o t.t. 126-127°C.

Analiza dla wzoru: C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> c.cz. 524,56

obl. %C 66,34 %H 5,38 %N 16,02

otrz. 66,01 5,30 15,58

TLC: Rf - 0,50 /solwent A/

UV: λ maks. 295 /log. ε 4,16/

IR: 1680 /CO/; 1265 /CO-ester/

7-β-Hydroksy-β'-nikotynoiloooksy-propylo-8-benzylloaminoteofilina /XXXI/

Do roztworu 1,8 g /0,015 M/ kwasu nikotynowego w 10 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu dodano 1,5 g /0,015 M/ bezw. trójetyloaminy, następnie 3,77 g /0,01 M/ zw. XXI i całość ogrzewano w temp. wrzenia w ciągu 2 godz. Po oziębieniu do temp. pokojowej wydziela się osad /igły/ chlorowodoru pirydyny. Mieszaninę rozcieńczono 30 cm<sup>3</sup> wody i pozostawiono do krystalizacji w temp. pokojowej na 12 godz. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano 96° etanolu. Otrzymano 3,55 g /76%/ produktu o t.t. 108-109°C.

Analiza dla wzoru: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> c.cz. 464,47

obl. %C 59,47 %H 5,21 %N 18,10

otrz. 59,64 4,99 17,79

TLC: Rf - 0,15 /solwent A/

UV: λ maks. 296 /log. ε 4,28/

IR: 3300-3180 /NH,OH/; 1710, 1680 /CO/; 1270 /CO-ester/

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

W przedstawionej pracy:

1. Przebadano zachowanie się 8-benzyloaminoteofiliny, 8-N,N-dwubenzyloaminoteofiliny i 8-N-benzylo-N-etyloaminoteofiliny w środowisku stęż. kwasu siarkowego.

W wyniku zachodzącej w opisanych warunkach reakcji odbenzylowania uzyskano z bardzo dobrymi wydajnościami 8-aminoteofilinę/ze związków 8-BzTh i II/ oraz 8-etyloaminoteofilinę /ze związku I/.

W podobnych warunkach 7-allilo-8-benzyloaminoteofilina, w wyniku zachodzącej reakcji hydratacji i odbenzylowania, tworzy 7- $\beta$ -hydroksypropylo-8-aminoteofilinę.

Reakcje te mogą więc być wykorzystane jako nowe metody otrzymywania 8-aminoteofiliny i jej pochodnych.

2. W próbach 7-hydroksyalkilowania pochodnych 8-benzyloaminoteofiliny / $\beta$ -hydroksy -etylo, -propylo, -butylo,  $\beta$ ,  $\gamma$ -dwohydroksypropylo/ stwierdzono, że preparatywnie najkorzystniejszą jest reakcja katalitycznego przyłączenia odpowiednich epoksyalkanów do pochodnych 8-benzyloaminoteofiliny.

Na przykładzie reakcji 7-/ $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo/-etylo-8-bromoteofiliny z benzyloaminą wykazano dwukierunkowy przebieg procesu. Obok właściwego produktu tj. 7-/ $\beta$ -hydroksy- $\beta$ -fenylo-etylo-8-benzyloaminoteofiliny powstaje również pochodna kwasu moczowego, co ogranicza preparatywne możliwości wykorzystania tej reakcji jako metody otrzymywania fenylhydroksyetylowej pochodnej 8-BzTh.

3. Nukleofilne podstawienie bromu w 7-acetonylo/fenacylo/-8-bromoteofilinie w reakcji z benzyloaminą prowadzi do pochodnej acetonylowej /fenacylowej/ 8-BzTh, która ulega cyklizacji

w opisanych warunkach reakcji do 1-benzylo-2,6,8-trójmetylo-  
-imidazo/1,2-f/-ksantyny /1-benzylo-2-fenyl-6,8-dwumetylo-  
-imidazo/1,2-f/-ksantyny/.

7-Ketonylo-8-benzyloaminoteofiliny można uzyskać w reakcji soli potasowej 8-BzTh z odpowiednimi  $\alpha$ -chlorowcoketonami.

4. Stwierdzono, że najkorzystniejszą metodą otrzymywania 7- $\beta$ -  
-hydroksy- $\gamma$ -chloropropylo-8-benzyloaminoteofiliny jako pół-  
produktu do dalszych przemian, jest reakcja aminolizy 5'-chlo-  
rometylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofiliny.

Katalityczne przyłączenie epichlorhydriny do 8-BzTh prowadzi  
głównie do powstania 1,3-bis-/8-benzyloaminoteofilino-7/-pro-  
panolu-2.

5. W reakcji wymiany chloru 7- $\beta$ -hydroksy- $\gamma$ -chloropropylo-8-ben-  
zyloaminoteofiliny uzyskano odpowiednie 7-aminohydroksyalkilo-  
we pochodne 8-BzTh.

Reakcja otwarcia pierścienia oksazolidynowego z jednoczesną  
wymianą chloru, przy działaniu nadmiarem benzyloaminy na 5'-chl-  
rometylo-2,3'-oksazolidyno-7,8-teofilinę prowadzi do odpowied-  
niej 7,8-dwupodstawionej.

Otrzymane pochodne 7-amino-hydroksyalkilowe 8-BzTh tworzą  
rozpuszczalne w wodzie i trwałe w roztworach chlorowodorki.

6. W reakcji 7- $\beta$ -hydroksyetylo-8-N,N-dwubenzyloaminoteofiliny  
z chlorowodorkiem chlorku kwasu nikotynowego i 7- $\beta$ -hydroksy-  
- $\gamma$ -chloropropylo-8-benzyloaminoteofiliny z nikotynianem trój-  
etyloaminy, uzyskano odpowiednie monoestry.

7. Niektóre z opisanych 8-benzyloaminoteofilin oraz ich 7-hydro-  
ksyalkilowych i 7-aminohydroksyalkilowych pochodnych, poddano  
wstępnym badaniom farmakologicznym.

Związki te wykazały aktywność krążeniową.

PIŚMIENICTWO

1. Althuis T.H., Hess H.J.: J.Med.Chem. 1977, 20,146
2. Anderson J. ., Hollifield G., Owen J.A.: Metab.Clin.Exp. 1966, 15, 30.
3. Anzelm H., Zipf K.: Pat.niem. 924085; C.Z. 1956, 2258.
4. Bergmann F., Dickstein S.; J.Amer.Chem.Soc. 1955, 77, 691.
5. Blicke F.F., Godt H.C.Jr.: J.Amer.Chem.Soc. 1954, 76, 2835.
6. Blout E.R.,Fields M.: J.Amer.Chem.Soc. 1950, 72, 479.
7. Borkowki B.: Chromatografia cienkwarstwowa w analizie farmaceutycznej, PZWL W-wa 1973.
8. Burakowski T.J.: Acta Polon.Pharm. 1975, 32, 721.
9. Burckhalter J.H., Dill D.R.: J.Amer.pharm.Ass.Sci.Ed. 1959, 48, 190.
10. Butcher R.W., Sutherland E.W.: J.Biol.Chem. 1962, 237, 1244.
11. Cacace F., Masironi R.: Ann.di Chim. /Roma/ 1957, 47, 362.
12. Carsten Z., Donat H., Hauschild F.: Pat.niem./DAS/ 1086707; C.Z. 2371 /1961/; Pat.niem/DP/ 19587; C.Z. 1962, 223.
13. Czarnecki R.: Pol.J.Pharmacol.Pharm. 1977, 29, 123.
14. Czuchajowski L., Eckstein M.: Roczniki Chemii 1967, 41, 907.
15. Damiens R., Delaby R.: Bull.Soc.Chim.France 1955, 888.
16. De Martiis F., Botre C., Toffoli F.: Ann.Ist.Super Sanita 1965,1
17. Dodion L., Dusart Ph., Temmerman P.: Arzneim.Forsch. 1969, 19, 785.
18. Dolman H.Van der Goot J., Mos G.H., Moed H.D.: Recueil 1964, 83, 1215.
19. Drabczyńska A., Eckstein M.: Pol. J.Pharmacol.Pharm. 1976, 28, 95.
20. Eckstein M.: Dissert.Pharm. 1962, 14, 425.
21. Eckstein M.: Dissert.Pharm. 1962, 14, 435.
22. Eckstein M., Drabczyńska A.: Pol.J.Pharmacol.Pharm. 1973,25,171

23. Eckstein M., Gorczyca M., Łosoń W.: Dissert.Pharm. 1964, 16, 51
24. Eckstein M., Gorczyca M., Zejc A.: Dissert.Pharm. 1964, 16, 61.
25. Eckstein M., Gorczyca M., Zejc A.: J.Org.Chem. 1964, 29, 3126.
26. Fourneau P.J.: Ann.pharm.franc. 1954, 12, 672.
27. Georges A., Dusart Ph., Gerin Y., Deneff J.: Arzneim-Forsch. 1968, 18, 460.
28. Georges A., Page J., Duvernay G.: Therapie 1962, 17, 211.
29. Ghielmetti G., Bruzzese T.: Pat.ang. 1230663
30. Gittos M.W., Wilson W.: J.Chem.Soc. 1955, 2, 2371.
31. Gorczyca M.: Dissert.Pharm. Pharmacol. 1968, 20, 179.
32. Gorczyca M., Eckstein M., Wańtuch Cz.: Dissert.Pharm. Pharmacol. 1969, 21, 155.
33. Gorczyca M., Mogilnicka E., Wańtuch Cz.: Dissert.Pharm. Pharmacol. 1970, 20, 403.
34. Gorczyca M., Zejc A., Krupińska J., Czarnecki R.: Acta Pharm. Jugoslav. 1974, 24, 89.
35. Gorczyca M., Zejc A., Krupińska J., Czarnecki R.: Il Farmaco 1974, 29, 802.
36. Gorczyca M., Pawłowski M., Ryznerski Z.: Pol.J.Pharmacol.Pharm 1975, 27, 305.
37. Habersang S., Klingler K.H., Schlichtegroll A.: Arzneim-Forsch 1977, 27, 14.
38. Haller R., Kleine K.H.: Arch.Pharm. 1970, 303, 596.
39. Haller R., Kleine K.H.: Arch.Pharm. 1971, 304, 114.
40. Handler J.S., Butcher R.W., Sutherland E.W., Orloff J.: J.Biol Chem. 1965, 240, 4524.
41. Harsanyi K., Szebeni R., Korbonits D.: J.Prakt.Chem. 1975, 317, 745.
42. Hartung H.W., Simonoff R.: Org.Reactions 1953, 7, 263.
43. Haugaard N., Hess M.E.: Pharmacol.Rev. 1965, 17, 27.



44. Heim F., Ammon H.P.T./eds/ "Caffeine and Other Methylxanthines" Schattauer -Verlag Stuttgart 1969.
45. Hensala J.C., Burgison R.M., Krantz J.C. Jr.: J.Pharmacol. 1961, 131, 261.
46. Hynie S., Krishna G., Brodie B.B.: J.Pharmacol.Exp.Therap. 1966, 153, 90.
47. Ikeda Y.: Yakugaku Zasshi 1969, 89, 677.
48. Johnstone R.A.W.: "Spektrometria masowa w chemii organicznej" PWN W-wa 1975.
49. Kakiuchi S., Rall S.W.: Mol.Pharmacol. 1968, 4, 367.
50. Kakiuchi S., Rall S.W.: Mol.Pharmacol. 1968, 4, 379.
51. Kametani T., Kigasawa K., Hiiragi M., Wagatsuma N., Wakisaka I Tetrahedron Letters 1969, 8, 635.
52. Kleine K.H., Gräfe G., Haller R.: Arch.Pharm. 1969, 302, 16.
53. Kleine K.H., Haller R.: Arch.Pharm. 1970, 303, 378.
54. Kleine K.H., Haller R.: Arch.Pharm. 1971, 304, 109.
55. Klingler K.H.: Arzneim.-Forsch. 1977, 27, 4.
56. Klosa J.: J.Prakt.Chem. 1958, 6, 182.
57. Klosa J., Starke H.: Naturwissenschaften 1959, 46, 401.
58. Koczergin P.M., Komlubarow J.W., Tkaczenko A.A., Włobow W.W.: Chim.Farm.Żurn. 1970, 4, 14.
59. Koczergin P.M., Linienko W.I., Tkaczenko A.A., Samura B.A., Powstianoj M.W.: Chim.-Farm.Żurn. 1971, 5, 22.
60. Koczergin P.M., Tkaczenko A.A.; Chim. Gieterocykliczeskich Sojedinienij 1965, 475.
61. Kohlstaedt E., Klingler K.H.: Pat.niem./BP/ 1119868 /1959/.
62. Kubota K., Kono S., Koreeda T.: Yakugaku Zasshi 1969, 89, 441.
63. Levi L.: Acta Med.Scand. 1967, 181, 431.
64. Luduena F.P.: J.Pharmacol. Exp.Therap. 1942, 75, 316.
65. Macht D.I., Ting G.C.: J.Pharmacol.Exp.Therap. 1921, 18, 373.

66. Menge H.G., Irmischer K., Thiesen J.: *Arzneim.-Forsch.* 1958, 8, 503
67. Metz G., Specker M.: *Arzneim.-Forsch.* 1975, 25, 1686.
68. Nantka-Namirski P., Jarymowicz B., Wojciechowski J.: *Acta Polon.Pharm.* 1974, 31, 5.
69. Nantka-Namirski P., Jarymowicz B., Wojciechowski J.: *Il Farmaco* 1971, 26, 1036.
70. Niebch G., Klingler K.H., Eikelmann G., Kucharczyk N.: *Arzneim.-Forsch.* 1978, 28, 765.
71. Parravicini F., Scarpitta G., Dorigotti L., Pifferi G.: *Il Farmaco* 1977, 33, 99.
72. Pesson M., Bathellier C., Kornowski H., Aourousseau M.: *Ann.Pharm.Français* 1964, 22, 187 i 265.
73. Pfleiderer W.: *Liebigs Ann.Chem.* 1974, 2030.
74. Ride S.M., Farghaly A.M., Ashour F.A.: *Pharmazie* 1977, 32, 672.
75. Robison G.A., Butcher R.W., Sutherland E.W.: *Ann.N.Y.Acad.Sci* 1967, 139, 703.
76. Rodbell M.: *J.Biol.Chem.* 1967, 242, 5751.
77. Rybár A., Antoš K.: *Collection Czechoslov.Chem.Commun.* 1970 5, 1415.
78. Serchi G.: *Chimica /Milano/* 1964, 40, 321.
79. Serchi G., Bichi G.: *Il Farmaco* 1956, 11, 501.
80. Silverstein R.M., Bassler G.C.: *Spektroskopowe metody identyfikacji związków organicznych* PWN W-wa 1970.
81. Spiteller G., Spiteller-Friedman M.: *Monatsh.Chem.* 1962, 93, 632
82. Stieglitz E., Matz M.: *Pat.austr.* 200584; *C.Z.* 1960, 13121.
83. Stieglitz E., Matz M.: *Pat.niem. /DAS/* 1090219 *C.Z.* 1961, 5541.
84. Sutherland E.W., Rall T.W.: *Pharmacol.Rev.* 1960, 12, 265.
85. Sutherland E.W., Robison G.A.: *Pharmacol.Rev.* 1966, 18, 145.
86. Triner L., Nahas G.G.: *J.Pharmacol.Exp.Therap.* 1966, 153, 569.

87. Votický Z., Kováčik V., Rybár A., Antoš K.: Collection Czechoslov. Chem. Commun. 1969, 34, 1657.  
Wolan B., Coata E Biochem. Pharmacol. 1968, 17, 2107.
89. Wells H., Lloyd W.: Endocrinology 1967, 81, 39.
90. Werner U., Haller R.: Arch. Pharm. 1976, 309, 670.
91. Zajączkowska J.: Il. Farmaco 1975, 30, 927.
92. Zajączkowska J., Eckstein M.: Dissert. Pharm. Pharmacol. 1968, 20, 497.
93. Zajączkowska J., Eckstein M.: Dissert. Pharm. Pharmacol. 1968, 20, 287.
94. Zajączkowska J., Eckstein M.: Dissert. Pharm. Pharmacol. 1971, 23, 209.
95. Zejc A., Gorczyca M., Kieć-Kononowicz K., Pawłowski M.: Pol.J. Pharmacol. Pharm. 1976, 28, 369.
96. Zelnik R., Pesson M., Polonowsky M.: Bull. Soc. Chim. France 1956, 888.
97. Zimmer H., Mettalia J.B., Atchley J.R.: Ohio J. Sci. 1963, 63, 997.
98. Zirm K.L., Pongratz A.: AP 2878251 C.Z. 1960, 5907.
99. Zirm K.L., Pongratz A.: Pat. austr. 220157 C.Z. 1964, 2715

