

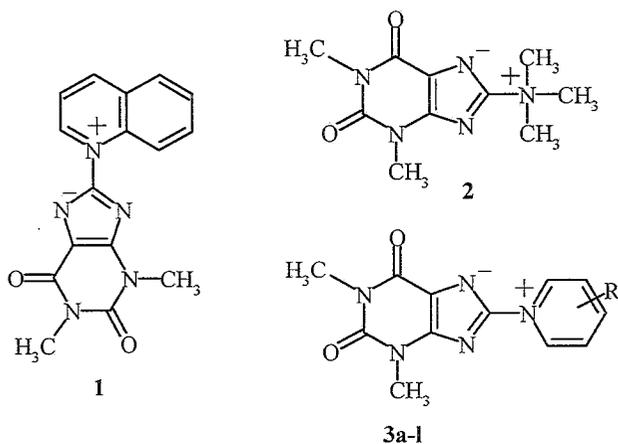
И. И. Кузьменко, Т. В. Зволинская

РЕАКЦИИ ТЕОФИЛЛИНОВ. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 8-АМИНИОТЕОФИЛЛИНАТОВ

Термически устойчивые окрашенные 8-аминиотеофиллинаты – бетаиновые производные теофиллина – образуют с сильными минеральными кислотами непрочные бесцветные соли и частично разрушающиеся с образованием мочевой кислоты при длительном кипячении их с конц. раствором щелочи. Замещенные 8-пиридиனிотеофиллинаты легко вступают в характерные реакции по функциональным группам в замещенном пиридиновом кольце с сохранением бетаиновой структуры. Строение синтезированных соединений подтверждено ИК спектрами и спектрами ЯМР.

Ключевые слова: бетаины, аминиотеофиллинаты, теофиллины.

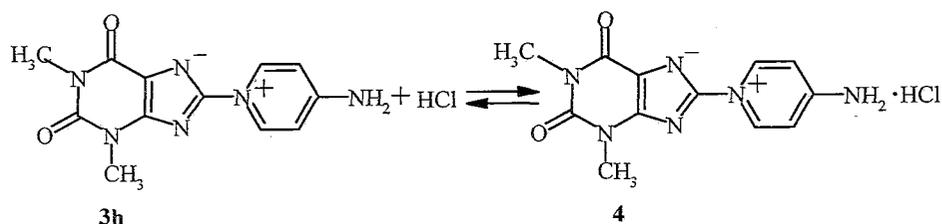
При взаимодействии теофиллина (в присутствии окислителя) и некоторых 8-замещенных теофиллинов с хинолином, триметиламином, пиридином и рядом замещенных пиридинов образуются бетаиновые производные теофиллина – 8-аминиотеофиллинаты **1–3a–l** [1–4]. Нами были выяснены условия их образования.



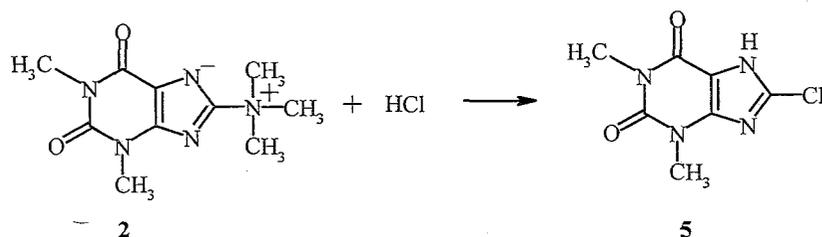
3a R = H; **3b** R = 2-CH₃; **3c** R = 3-CH₃; **3d** R = 4-CH₃; **3e** R = 3,5-(CH₃)₂;
3f R = 3-COOH; **3g** R = 4-COOH; **3h** R = 4-NH₂; **3i** R = 3-CHO;
3j R = 4-CN; **3k** R = 3-C(O)NHCH₂-C₆H₅; **3l** R = C(O)NHCH₂-C₆H₅

Изучение и обобщение некоторых физико-химических свойств полученных 8-аминиотеофиллинатов показало, что бетаины **1–3a–l** сравнительно устойчивы и могут длительно храниться при комнатной температуре, имеют высокую термическую, фото- и гидролитическую

устойчивость, плохо растворимы в большинстве органических растворителей и в воде. В концентрированных растворах сильных неорганических кислот окрашенные 8-пиридиинотеофиллинаты **3a-e** легко растворяются с образованием бесцветных солей, которые в воде снова превращаются в исходные бетаины [3]. Только при взаимодействии 8-(4-аминопиридиин)теофиллината **3h** с соляной кислотой образуется достаточно устойчивая хлористоводородная соль **4**, которая очень медленно разлагается в воде, превращаясь в исходный бетаин:

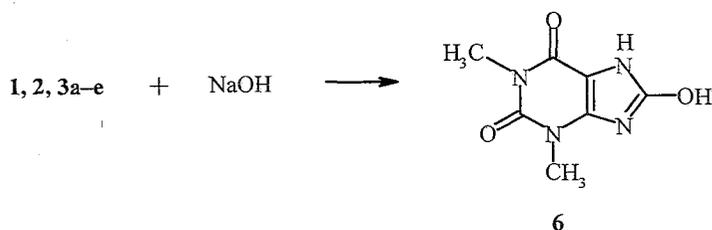


В отличие от бетаинов **3a-e**, которые даже при длительном кипячении с соляной кислотой образуют только хлористоводородные соли, 8-триметиламмонитеофиллинат **2** при кипячении в соляной кислоте претерпевает деструкцию с количественным образованием 8-хлортеофиллина (**5**):

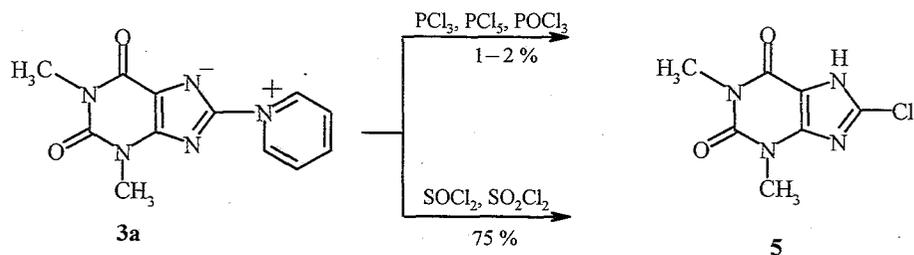


Уже отмечалось, что бетаины **1** и **3a-h** обладают высокой термической устойчивостью и плавятся при температуре выше 300 °С без разложения. В отличие от них бетаин **2** при температуре выше 300 °С изомеризуется в 7-метил-8-диметиламинотеофиллин [2].

Бетаины **1-3a-e**, стойкие к действию разбавленных растворов щелочей, при длительном кипячении (8–10 ч) в концентрированном растворе щелочи разрушаются примерно на 30% с образованием мочевой кислоты **6**:



При изучении возможности реакции бетаина **3a** с хлорирующими агентами установлено, что результаты реакции сильно зависят от хлорирующего агента:

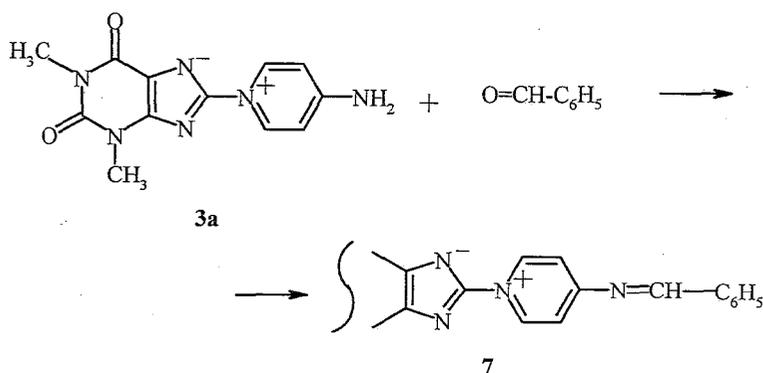


Под действием хлористого тионила и хлористого сульфурила бетаин **3a** разлагается с образованием 8-хлортеофиллина с выходом 75%. Хлорокись фосфора, трех- и пятихлористый фосфор бетаин **3a** не разлагают, и образование 8-хлортеофиллина в этих случаях идет только на 1–2%.

8-Метилпиридиниотеофиллинаты **3a–e**, как мы показали ранее [3], не реагируют ни с иодистым метилом, ни с бромистым этилом, ни с хлорангидридом фосфорной кислоты.

Исследование возможности обмена одного замещенного пиридиниевого остатка на другой в бетаинах показало, что образованные бетаиновые системы достаточно устойчивы и замещение не происходит [4]. Например, при совместном присутствии пиридина и изоникотиновой кислоты в реакционной смеси с 8-бромтеофиллином бетаины **3a** и **3g** образуются с одинаковой скоростью, тогда как 2-метилпиридин при совместном присутствии с пиридином в реакцию с 8-бромтеофиллином, вероятно, по стерическим причинам вступает только после того, как прореагирует весь пиридин [4].

Нами также исследовалась способность 8-пиридиниотеофиллинатов реагировать по функциональным группам в пиридиновом кольце. Как было показано, бетаин **3h** с хлористым водородом образует соль **4**. Этот же бетаин **3h** с бенальдегидом образует основание Шиффа **7**, что характерно для первичных аминов:



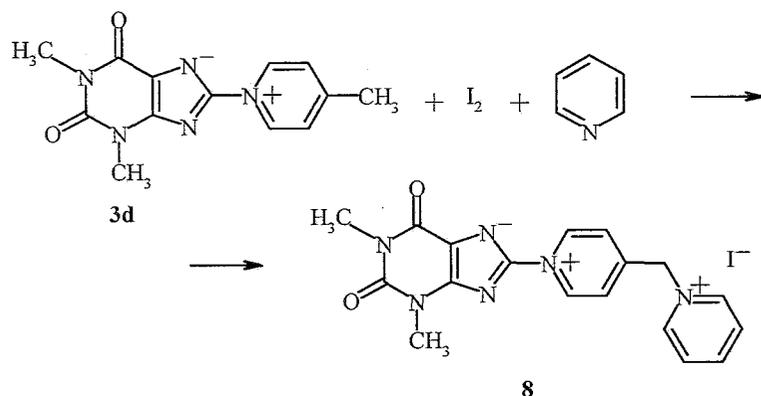
Бетаин **7** представляет собой кристаллическое высокоплавкое вещество, нерастворимое в воде и многих органических растворителях;

Характеристики 7- и 8-замещенных теофиллинов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	ИК спектр, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H (CF ₃ COOH), δ, м.д. (J, Гц)	Выход, %
		C	H	N				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3f	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₄	<u>50.90</u> 51.82	<u>3.70</u> 3.65	<u>23.58</u> 23.25	321–323	3450, 1725, 1680, 1645, 1625, 1525, 1485, 1400, 1300, 1230	3.12 (3H, c, N ₃ -CH ₃); 3.40 (3H, c, N ₁ -CH ₃); 8.12 (1H, т, m-H); 9.10 (1H, д, p-H); 9.60 (1H, д, o-H); 9.90 (1H, д, o-H)	54
3g	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₄	<u>50.95</u> 51.82	<u>3.71</u> 3.65	<u>23.52</u> 23.25	336–338	3445, 1715, 1685, 1645, 1620, 1525, 1480, 1450, 1350	3.15 (3H, c, N ₃ -CH ₃); 3.35 (3H, c, N ₁ -CH ₃); 8.40 (2H, д, J = 6; m-H); 9.40 (2H, д, o-H)	53
3h	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ O ₂	<u>50.80</u> 52.94	<u>4.00</u> 4.41	<u>30.01</u> 30.88	358–360	3300, 3120, 3020, 1725, 1675, 1630, 1590, 1500, 1450, 1420, 1360, 1320, 1220, 1180	3.21 (3H, c, N ₃ -CH ₃); 3.42 (3H, c, N ₁ -CH ₃); 8.34(2H, c, NH ₂); 8.93 (2H, д, m-H); 9.44 (2H, д, o-H)	82
3i	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₃	<u>54.01</u> 54.74	<u>3.00</u> 3.86	<u>23.85</u> 24.56	270–273	3450, 3090, 2660, 2390, 2280, 1980, 1700, 1670, 1630, 1550, 1530, 1490, 1450, 1410, 1320	3.15 (3H, c, N ₃ -CH ₃); 3.35 (3H, c, N ₁ -CH ₃); 8.25 (1H, т, m-H); 9.00 (1H, д, p-H); 9.50 (1H, д, o-H); 9.80 (1H, c, o-H); 9.95 (1H, c, CH)	52
3j	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O ₂	<u>54.65</u> 55.32	<u>2.95</u> 3.55	<u>29.54</u> 29.79	370–371	2235, 1685, 1650, 1600, 1560, 1525, 1480, 1420	3.42 (3H, c, N ₃ -CH ₃); 3.60 (3H, c, N ₁ -CH ₃); 8.25 (2H, д, J = 6; m-H); 9.40 (2H, д, J = 6; o-H)	30
3k	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₃	<u>61.00</u> 61.54	<u>4.00</u> 4.62	<u>21.00</u> 21.54	342–345	3450, 2380, 1680, 1640, 1560, 1480, 1450, 1400, 1380, 1280	3.18 (3H, c, N ₃ -CH ₃); 3.38 (3H, c, N ₁ -CH ₃); 4.6 (2H, д, CH ₂); 6.9(5H, c, C ₆ H ₅); 8.1 (1H, т, m-H); 8.9 (1H, д, p-H); 9.3 (1H, д, o-H); 9.8 (1H, д, o-H)	74
3l	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₃	<u>61.00</u> 61.54	<u>4.00</u> 4.62	<u>21.00</u> 21.54	322–325	3450, 2380, 1680, 1640, 1560, 1525, 1485, 1445, 1400, 1380, 1325, 1280	3,16 (3H, c, N ₃ -CH ₃); 3,38 (3H, c, N ₁ -CH ₃); 4,6 (2H, д, CH ₂); 7,1(5H, c, C ₆ H ₅); 8,6 (2H, д, m-H); 9,40 (2H, д, o-H)	72

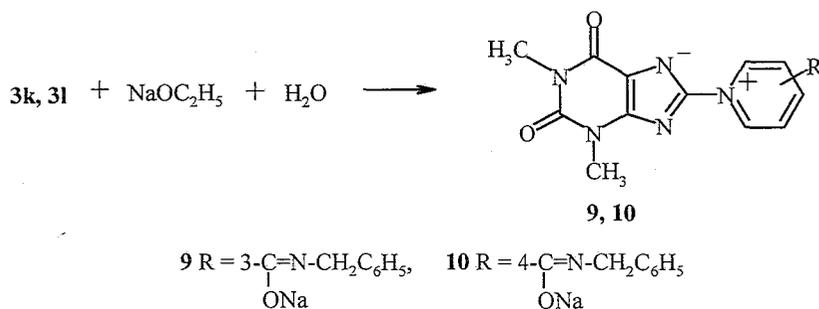
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	$C_{12}H_{13}ClN_6O_2$	<u>47.21</u> 46.68	<u>4.00</u> 4.21	<u>27.00</u> 27.23	370-372	3380, 2950, 1730, 1700, 1650, 1560, 1525, 1480, 1450, 1350, 1320, 1200	3.21 (3H, c, N_3-CH_3); 3.42 (3H, c, N_1-CH_3); 8.34 (2H, c, NH_2); 8.93 (2H, д, <i>m</i> -H); 9.44 (2H, д, <i>o</i> -H)	81
5	$C_7H_7ClN_4O_2$	<u>39.85</u> 39.16	<u>4.02</u> 3.26	<u>26.28</u> 26.11	297-299 (ДМФА)		3.45 (3H, c, N_3-CH_3); 3.57 (3H, c, N_1-CH_3)	
6	$C_7H_6Na_4O_3$	<u>43.05</u> 42.86	<u>4.28</u> 4.08	<u>28.12</u> 28.57	410 (ВОДА)	3440, 1690, 1655, 1555, 1420, 1405	3.17 (3H, c, N_3-CH_3); 3.32 (3H, c, N_1-CH_3)	
7	$C_{19}H_{16}N_6O_2$	<u>63.95</u> 63.33	<u>4.90</u> 4.44	<u>23.90</u> 23.33	302-303	3460, 1680, 1640, 1560, 1540, 1480, 1400, 1380, 1280	3.25 (3H, c, N_3-CH_3); 3.40 (3H, c, N_1-CH_3); 6.82(5H, c, C_6H_5); 8.61 (1H, c, <i>m</i> -H); 8.9 (1H, д, $N=CH$); 8.9 (2H, c, <i>m</i> -H); 9.30 (2H, c, <i>o</i> -H)	81
8	$C_{18}H_{17}IN_6O_2$	<u>44.92</u> 45.38	<u>4.00</u> 3.57	<u>17.05</u> 17.65	226-228	3020, 2990, 1680, 1640, 1560, 1525, 1480, 1450, 1410, 1330, 1270, 1220	3.26 (3H, c, N_3-CH_3); 3.40 (3H, c, N_1-CH_3); 6.40 (2H, c, CH_3); 8.2 (4H, д, кв., <i>m</i> -H); 8.6 (1H, кв., <i>p</i> -H); 9.0 (2H, д, <i>o</i> -H); 9.4 (2H, д, <i>o</i> -H);	22
9	$C_{20}H_{17}NaN_6O_3$	<u>61.10</u> 60.61	<u>4.85</u> 4.29	<u>21.04</u> 21.21	335-338	1660, 1620, 1570, 1550, 1520, 1360, 1210	идентично 3к	85
10	$C_{20}H_{17}NaN_6O_3$	<u>61.10</u> 60.61	<u>4.85</u> 4,29	<u>21.04</u> 21,21	338-340	1660, 1620, 1580, 1545, 1520, 1355, 1220	идентично 3l	83
11	$C_{13}H_{10}NaN_5O_4$	<u>48.25</u> 48.30	<u>3.52</u> 3.10	<u>22.05</u> 21.67	360	1690, 1620, 1570, 1520, 1450, 1370	идентично 3f	85
12	$C_{13}H_{10}NaN_5O_4$	<u>48.25</u> 48.30	<u>3.52</u> 3.10	<u>22.05</u> 21.67	360	1680, 1620, 1570, 1530, 1450, 1370	идентично 3j	87

его характеристики приведены в таблице. Бетаин **3d**, содержащий 4-метилпиридиниевый остаток, реагирует по метильной группе с пиридином в присутствии иода, образуя четвертичную соль **8**:

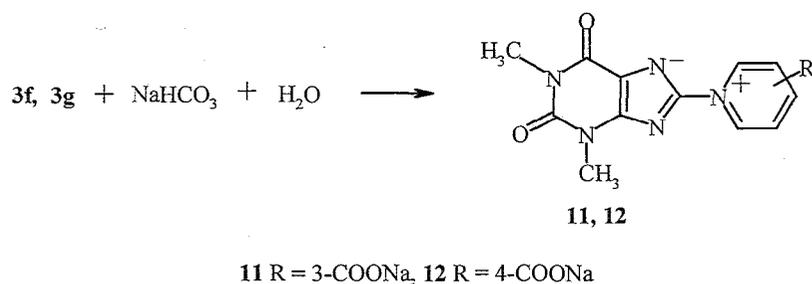


Бетаин **8** представляет собой фиолетовый кристаллический порошок с температурой плавления выше 200 °С, нерастворимый в воде и обычных органических растворителях, растворимый в диметилформамиде и горячей уксусной кислоте (характеристики соединения **8** приведены в таблице).

Бетаины **3k, l**, содержащие фрагменты кватернизованных бензил-амидов никотиновой и изоникотиновой кислот, легко реагируют с этилатом натрия, образуя соответствующие натриевые соли имидольных форм **9, 10**:



Так же легко образуют натриевые соли **11** и **12** бетаины **3f, g**, содержащие в положениях 3 или 4 пиридинового кольца карбоксильные группы:



Соли **9–12** представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде (таблица).

Исследование свойств бетаиновых производных теофиллина показало, что большинство из них обладает высокой термической устойчивостью, в то же время они достаточно легко вступают в реакции по функциональным группам в пиридиновом кольце без деструкции бетаиновой структуры, что свидетельствует о ее значительной энергетической выгодности и стабильности. Это обстоятельство открывает широкие возможности для синтеза новых бетаиновых производных теофиллина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры сняты на спектрометре MRS-5000 (в воде), ИК спектры – на спектрометре Perkin-Elmer 325 (в таблетках KBr). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Tesla Bs-486 (80 МГц) в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. ТСХ выполнена на пластинках Silufol UV 254. Характеристики соединений **3f–l**, **4–12** приведены в таблице.

Методика синтеза соединения **1** описана в работе [1], соединения **2** в работе [2], соединений **3a–e** [3,4]; исходные теофиллины получены по известным методикам [5–7].

8-(3-Карбоксипиридиinio)теофиллинат (3f). А. Смесь 0.87 г (3.9 ммоль) 8-нитро-теофиллина, 0.98 г (8 ммоль) никотиновой кислоты, 1 мл уксусного ангидрида и 10 мл ДМФА перемешивают при 120 °С 3 ч. Смесь охлаждают, добавляют к ней 10 мл диоксана и отфильтровывают осадок теофиллината **3f**. Перекристаллизовывают его из воды, 1:10.

Б. Смесь 0.87 г (3.9 ммоль) 8-нитро-теофиллина, 0.98 г (8 ммоль) никотиновой кислоты и 15 мл ДМФА перемешивают при 60–70 °С до полного растворения осадка, затем охлаждают до 30–40 °С и добавляют небольшими порциями 1.1 г (3.9 ммоль) монохлорамина Б. Смесь перемешивают еще 1 ч. Выделившийся осадок бетаина **3f** отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды.

8-(4-Карбоксипиридиinio)теофиллинат (3g) получают аналогично синтезу соединения **3f** из изоникотиновой кислоты. Перекристаллизовывают из воды, 1:4.

8-(4-Аминопиридиinio)теофиллинат (3h) получают как бетаин **3f** из 4-аминопиридина. Перекристаллизовывают из ДМФА, 1 : 10.

8-(3-Формилпиридиinio)теофиллинат (3i). Смесь 52 г (20 ммоль) 8-бромтеофиллина, 4 г (40 ммоль) 3-пиридинальдегида, 4 мл уксусного ангидрида кипятят 3 ч при перемешивании. Затем охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок и перекристаллизовывают его из ДМФА, 1:5.

8-(4-Цианопиридиinio)теофиллинат (3j) получают как бетаин (**3f**) по методу Б из смеси 1.3 г (5 ммоль) 8-бромтеофиллина и 1.0 г (10 ммоль) 4-цианопиридина. Перекристаллизовывают из ДМФА, 1:10.

8-(Бензилкарбамоилпиридиinio)теофиллинат (3k) получают аналогично синтезу соединения **3i** из 5.2 г (20 ммоль) 8-бромтеофиллина, 8.4 г (40 ммоль) N-бензиламида никотиновой кислоты и 4 мл As_2O . Перекристаллизовывают из ДМФА, 1:5.

8-(4-Бензилкарбамоилпиридиinio)теофиллинат (3l) получают аналогично синтезу соединения **3k** из 8.4 г (40 ммоль) N-бензиламида изоникотиновой кислоты. Перекристаллизовывают из ДМФА, 1 : 5.

Хлористоводородная соль **8-(4-аминопиридиinio)теофиллината (4)**. Смесь 2.72 г (10 ммоль) соединения **3h** и 8 мл концентрированной соляной кислоты кипятят до полного растворения осадка. Раствор охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают его ацетонитрилом, эфиром и высушивают.

8-(Бензилиденаминопиридиinio)теофиллинат (7). Смесь 1.4 г (5 ммоль) соединения **3h**, 5 мл бензальдегида и 0.5 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ перемешивают 8 ч при 160 °С. После охлаждения отфильтровывают образовавшийся осадок, Перекристаллизовывают из ДМФА, 1:8.

Иодид **8-(4-пиридинометилпиридиinio)теофиллината (8)**. Смесь 0.4 г (15 ммоль) соединения **3d**, 0.38 г (15 ммоль) иода и 5 мл пиридина кипятят 2 ч и оставляют на 10 ч. Затем в реакционную смесь добавляют 10 мл ацетонитрила, перемешивают, отфильтровывают выпавший осадок, промывают его ацетонитрилом и перекристаллизовывают из уксусной кислоты, 1:3.

Натриевая соль 8-(3-бензилкарбамоилпиридинио)теофиллина (9). Растворяют 0.16 г (7 ммоль) натрия в 200 мл этилового спирта и к прозрачному раствору добавляют 2.7 г (7 ммоль) соединения 3к. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта, 1:10.

Натриевая соль 8-(4-бензилкарбамоилпиридинио)теофиллина (10). Получают аналогично соли 9 из соединения 3l.

Натриевая соль 8-(3-карбоксипиридинио)теофиллината (11). К раствору 3.0 г (10 ммоль) теофиллина 3f в 20 мл этилового спирта при 30 °С порциями при перемешивании добавляют раствор 0.85 г (10 ммоль) гидрокарбоната натрия. Смесь перемешивают 30 мин, растворитель упаривают в вакууме. Полученный осадок перекристаллизовывают из 30% этилового спирта, 1:3.

Натриевая соль 8-(4-карбоксипиридинио)теофиллината (12). Получают аналогично соли 11 из теофиллина 3g.

Реакция 8-триметиламмонийтеофиллината 2 с соляной кислотой. К 0.47 г (2 ммоль) соединения 2 приливают 6 мл конц. HCl и кипятят 1 ч. Затем к реакционной смеси приливают 20 мл воды и оставляют на ночь. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0.42 г (99%) 8-хлортеофиллина 5 [5].

Взаимодействие 8-триметиламмонийтеофиллината 2 со щелочью. Смесь 1.2 г (5 ммоль) соединения 2 и 0.8 г (20 ммоль) NaOH в 5 мл воды кипятят 8 ч. Охлажденную смесь нейтрализуют соляной кислотой до pH 5–6. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.31 г (29%) мочевиной кислоты 6 [6]. Реакции с бетаинами 1 и 3a–e проходят аналогично.

Взаимодействие 8-пиридинийтеофиллината с хлорирующими агентами. Смесь 1.3 г (5 ммоль) соединения 1 и 15 мл хлористого сульфурила или хлористого тионила кипятят 8 ч. Затем раствор упаривают, к остатку приливают 10 мл изопропилового спирта, перемешивают и отфильтровывают образовавшийся осадок. Получают 1.6 г (75%) 8-хлортеофиллина 5 [5].

Взаимодействие 8-пиридинийтеофиллината 1 с хлорангидридом дифенилфосфорной кислоты. К смеси 1.3 г (5 ммоль) соединения 1 и 1.5 мл триэтиламина в 10 мл сухого ацетонитрила добавляют по каплям 1.4 г (5 ммоль) хлорангидрида дифенилфосфорной кислоты при перемешивании и температуре 60–70 °С. Затем смесь кипятят 3 ч. На хроматограмме раствора пятен, отличающихся от исходных веществ, нет.

Взаимодействие 8-пиридинийтеофиллината 1 с изоникотиновой кислотой. Смесь 0.3 г соединения 1, 0.3 г изоникотиновой кислоты, 2 мл уксусного ангидрида в 10 мл диметилформамида кипятят 3 ч. На хроматограмме раствора пятен, отличающихся от исходных веществ, нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. В. Зволинская, И. И. Кузьменко, *Фармац. ж.*, № 2, 82 (1997).
2. В. Н. Бобков, Т. В. Зволинская, И. И. Кузьменко, *ХТС*, 1539 (1992).
3. В. Н. Бобков, Т. В. Зволинская, И. И. Кузьменко, *ХТС*, 1541 (1990).
4. В. Н. Бобков, Т. В. Зволинская, И. И. Кузьменко, *ХТС*, 1535 (1991).
5. В. И. Хмелевский, В. В. Павлова, О. И. Дурнищина, *Мед. пром-сть СССР*, № 10, 39 (1966).
6. А. Ф. Пожарский, В. В. Кузьменко, И. М. Нанавян, *ХТС*, 1564 (1983).
7. Е. С. Головчинская, В. М. Федосова, А. А. Черкасова, *Ж. прикл. химии*, 31, 1241 (1958).

*Институт фармакологии и токсикологии
АМН Украины, Киев 252057
e-mail: s-sue@statelab.kiev.ua*

*Поступило в редакцию 05.01.99
После доработки 15.12.99*