



УКРАЇНА

(19) (UA)

(11) **10822 A**

(51) 5 C07D473/08

ДЕРЖПАТЕНТ

## ПАТЕНТ на винахід

зарєєстровано вiдповiдно  
до Постанови Верховної Ради України  
вiд 23 грудня 1993 року № 3769-ХІІ



Голова Держпатенту України

В. Петров

---

(21) 93006098	(31) -	(46) 25.12.96. Бюл. № 4
(22) 14.09.93	(32) -	(62) -
(24) 25.12.96	(33) -	(86) -

---

(72) Федорова Галина Володимирівна

(73) Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського АН України

---

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ

7-(2,3-ДИГІДРОКСИПРОПІЛ)-8-(1,7,10,16-ТЕТРАОКСА-4,1  
13-ДІАЗАЦИКЛООКТАДЕЦИЛ-4) ТЕОФІЛЛІН

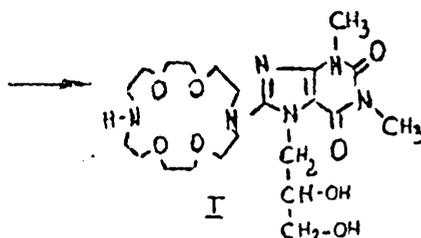
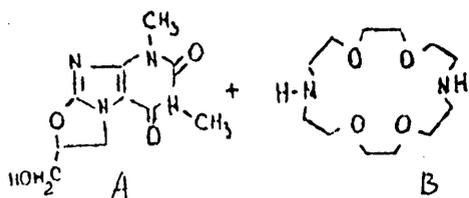
---



Реакцию проводят в моноэтиловом эфире этиленгликоля при соотношении реагентов оксазолино-[2,3-f] ксантин: амин=1:2, температура реакции 128°C, реакция заканчивается в течение 8 час.

К недостаткам данного способа следует отнести большой расход амина (двухкратный избыток) и ограниченность способа использованием только первичных аминов.

Задачей заявляемого изобретения является изыскание способа получения краун-



Способ осуществляется следующим образом.

Реакцию проводят в метилцеллозольве при  $T^{\circ}=100-110^{\circ}\text{C}$  в течение 6 часов. Соотношение реагентов А и В=1:1. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинах "Silufol UV-254" в системе ХЛФ: MeOH=8:1 и ХЛФ:MeOH=5:1. По окончании реакции растворитель отгоняли на роторном испарителе при пониженном давлении. Выделение продукта осуществляли методом колоночной хроматографии на окиси алюминия, элюент - гексан: изопропанол =10:1-10:4. Выделенный продукт 1 перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Строение полученного 7(2,3-диоксипропил)-8-(1,7,10,16-тетраокса-4,13-диазаацклооктадецил-4) теофиллина доказано методами масс-спектрометрии, ПМР- и ИК-спектроскопии.

Масс-спектры получены на приборе "Varian MATCH-5" при ионизирующем напряжении 70 эВ и температуре несколько превышающей температуру плавления. Молекулярная масса, измеренная масс-спектрометрически соответствует рассчитанной для молекулы состоящей из одного остатка пурина и диазакраун-эфира.

ПМР-спектр снят на спектрометре "Bruker" при 220 МГц, внутренний стандарт тетраметилсилан. Сигналы протонов ПМР-спектра, снятого в дейтерохлороформе находятся в соответствии со структурой 1.

ИК-спектр снят на спектрометре "Perkin-Elmer-580" в  $\text{CHCl}_3$  и имеет характеристические полосы функциональных групп

3  
молекулы 1. Индивидуальность и чистота соединения 1 контролировалась методом ТСХ

содержащего пурина, неопisanного ранее, а именно 7(2,3-дигидроксипропил)-8-(1,7,10,16-тетраокса-4,13-диазаацклооктадецил-4)теофиллина.

Использование изобретения позволяет получить краун-содержащие пурины в лабораторных условиях (без применения высоких температур и давления) с хорошим выходом, довольно быстро.

Реакцию проводят по схеме 2:

Схема 2.

на пластинах "Silufol UV-254", проявитель - ультра-фиолетовые лучи.

Новым в изобретении является использование в качестве аминной компоненты 1,7,10,16-тетраокса-4,13-диазаацклооктадекана, который в отличие от прототипа является, во-первых, вторичным амином, а во-вторых - макроциклическим комплексоном. Способ позволяет получить неопisanное ранее соединение - 7(2,3-дигидроксипропил)-8-(1,7,10,16-тетраокса-4,13-диазаацклооктадецил-4)теофиллин.

Пример. 0,3 г (0,0012 М) 2-оксиметил-6,8-диметилксазолино-[2-3-f] ксантина (X) при нагревании растворяли в 8 мл метилцеллозольва и к теплomu раствору одной порцией добавляли 0,13 г (0,0012 М) 1,7,10,16-тетраокса-4,13-диазаацклооктадекана (XП) нагревали при  $T^{\circ}=100-110^{\circ}\text{C}$  в течение 6 часов до исчезновения исходного X. Охлаждали до  $T^{\circ}$  комн. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остальное подвергали хроматографическому разделению на колонке, адсорбент-окись алюминия, элюент-гексан: изопропанол=10:1 и по мере выхода сопутствующих продуктов увеличение концентрации изопропанола до соотношения 10:4.

Выделенный продукт кристаллизовали из ацетонитрила, белое кристаллическое вещество  $m=0,25$  г (42%) имело температуру плавления  $T^{\circ}_{\text{пл.}}=107^{\circ}\text{M}^{\circ}=514$ .

Спектр ПМР,  $\delta$  м.д.: 1,8 ( $S_{\text{ушир.}}$ , 1H, NH); 2,78 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 3,4 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{N } 3)$ ); 3,53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , (N 1)); 3,54-3,59 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 3,9-4,0 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ); 4,4-4,6 (m,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH-OH}$ );

ИК ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{cm}^{-1}$ : 3690 (вал., OH); 3150 (вал., NH); 2980 (вал., CH); 1700 (вал., C=O);

1650 (вал., С=O); 1600 (деф., NH); 1500 (С-С);  
1400 (деф., OH); 1350 (вал., С-N<); 1100 (вал.,  
С-0); 1050 (вал., С-0).

Приведенный метод синтеза и данные  
доказательства структуры показывают, что  
впервые полученное соединение 7(2,3-ди-

5 гидроксипропил)-8-(1,7,10,16-тетраокса-4,  
13-диазациклооктадецил-4) теofilлин син-  
тезировано новым, ранее не описанным  
способом введения макроцикла в молекулу  
пурина.

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор Л. Філь

Замовлення 4034

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8