

Theophylline 유도체의 합성

서정진·이봉용

유한양행 중앙연구소

(Received December 6, 1988)

Synthesis of Theophylline Derivatives

Jung-Jin Suh and Bong-Yong Lee

Yuhan Research Center

27-3, Tangjeong-Ri, Kunpo-Eup, Shiheung-Gun, Kyunggi-Do, Korea

Abstract—As potential xanthine bronchodilators related to Doxofylline (1b), 2-(7-theophyllineethyl)-1,3-dioxolane (3), 7-(3,3-dimethoxypropyl) theophylline(5), 2-methyl, 2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane (8a), 2-phenyl, 2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane (8b) and 2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-benzodioxolane(14) were synthesized from theophylline (1a).

Theophylline(1a)은 천식이나 기관지 경련질환에 유용하게 사용해 오고 있으나 장내 평활근 및 심혈관계에 작용한다는 결점을 가지고 있다.¹⁾ 이러한 부작용을 개선하기 위하여 많은 유도체들이 합성 개발되고 있으며 특히 Theophylline의 7 위치가 치환된 유도체들의 합성 및 약리활성에 관한 많은 연구가 진행되고 있다.²⁻⁴⁾

최근에 Theophylline의 7 위치에 (1,3-dioxolane-2-yl) methyl기가 도입된 2-(7-Theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane(Doxofylline, 1b)이 *in vitro* 와 *in vivo*에서 Theophylline과 비교시 항기관지 경련효과가 더 양호한 반면 장내 평활근과 심혈관계 및 중추신경계에 대한 부작용이 적고, 독성이 적다는 것이 보고되었으며 새로운 기관지확장제로 시판하기에 이르렀다(Fig. 1).⁵⁻⁷⁾ 저자들은 Doxofylline의 1,3-dioxolane 구조에 관심을 가지고 구조상의 수식에 의하여 새로운 화합물의 합성을 시도하였다.

첫째로는 Doxofylline 구조에서 7 위치에 연결되는 직쇄탄소를 하나 더 증가시킨 2-(7-Theophyllineethyl)-dioxolane(3)과 화합물(3)의 dioxolane기가 개환된 acetal 구조로 변환된 7-(3,3-dimethoxypropyl) theophylline(5)를 합성하였

다. 용매없이 Theophylline과 KOH를 phase transfer catalyst인 Aliquat 336 0.1당량과 함께 80°C에서 2시간 가열하여 용융시킨 후, 2-(2-Iodoethyl)-1,3-dioxolane(2)를 가하고 계속 이 온도에서 2시간 가열함으로써 용이하게 화합물(3)을 66% 수율로 합성하였다.^{8,9)} 같은 방법으로 3,3-dimethoxypropyl iodide(4)로부터 화합물(5)를 39% 수율로 얻을 수 있었다(Scheme 1).

Doxofylline 구조에서 1,3-dioxolane 핵의 2 위

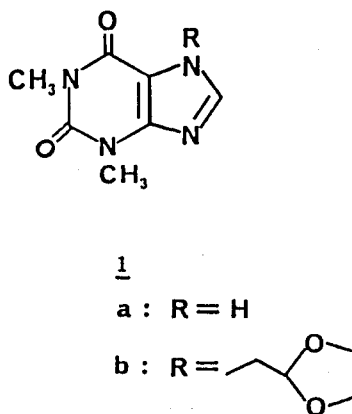
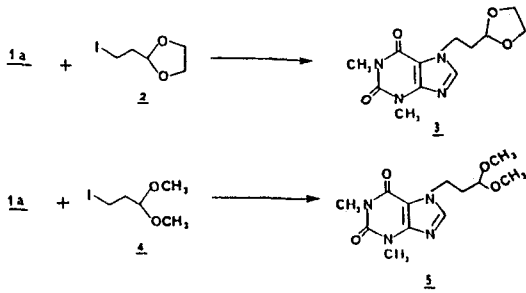


Fig. 1 Theophylline and Doxofylline



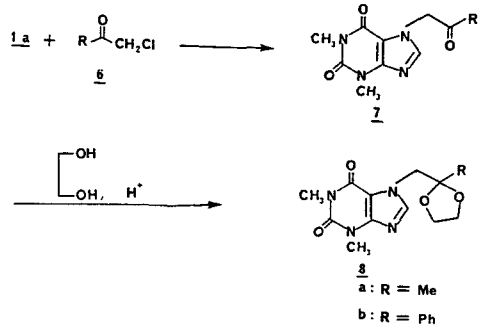
Scheme 1. Synthesis of 7-(2-acetal substituted ethyl) theophyllines

치에 methyl 또는 phenyl기가 치환된 화합물 2-methyl,2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane (8a) 및 2-phenyl,2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane (8b)을 합성하였다.

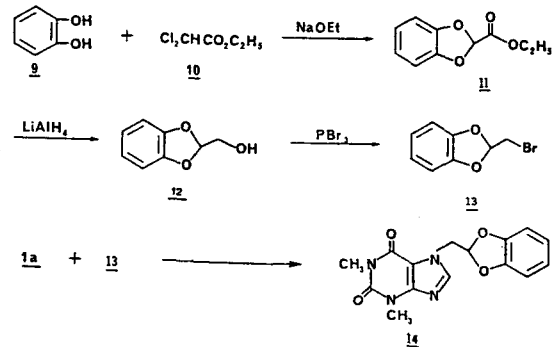
Theophylline을 sodium ethoxide의 EtOH 용액중에서 chloroacetone (6a)과 가열반응시켜 7-(2-oxopropyl) theophylline (7a)을 90% 수율로 합성한 후 benzene 용액중에서 ethylene glycol과 p-toluenesulfonic acid 촉매하에서 반응시켜 49%의 수율로 2-methyl,2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane (8a)을 합성하였다. 화합물 (8b)도 역시 Theophylline을 sodium ethoxide의 EtOH 용액중에서 phenacyl bromide (6b)와 가열반응시켜 7-phenacyl theophylline (7b)을 62%의 수율로 합성한 후, benzene 용액중에서 ethyleneglycol과 촉매량의 농황산을 실온에서 반응시켜 2-phenyl,2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane (8b)를 40%의 수율로 얻었다. (Scheme 2)

1,3-dioxolane 핵이 benzene과 융합된 1,3-benzodioxolane을 포함하는 화합물 2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-benzodioxolane (14)을 합성하기 위한 출발물질인 2-bromomethyl-1,3-benzodioxolane (13)은 catechol (9)과 ethyl dichloroacetate (10)을 sodium ethoxide의 EtOH 용액중에서 가열반응시켜 2-ethoxycarbonyl-1,3-benzodioxolane (11)을 만든 후, 화합물 (11)을 무수 tetrahydrofuran 중에서 lithium aluminium hydride로 환원시켜 2-hydroxymethyl-1,3-benzodioxolane (12)을 제조하고 benzene 용액중에서 PBr₃를 반응시켜 미황색 액체인 화합물 (13)을 합성하였다.

Theophylline과 KOH를 Aliquat 336 0.2당량과



Scheme 2. Synthesis of 2-substituted, 2-(7-theophylline-methyl)-1,3-dioxolanes



Scheme 3. Synthesis of 2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-benzodioxolane

80°C에서 교반 후 2-bromomethyl-1,3-benzodioxolane (13)을 가하고 이 온도에서 계속 2시간 반응시켜 목적하는 2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-benzodioxolane (14)를 31% 수율로 얻었다. (Scheme 3)

이상에서 설명한 바와 같이 Doxofylline과 같이 1,3-dioxolane 핵을 갖거나 연관되는 acetal 구조를 갖는 Theophylline의 새로운 유도체인 화합물 (3), (5), (8a), (8b) 및 (14)의 5종을 비교적 용이한 방법으로 합성하여 IR 및 NMR에 의하여 그 구조를 확인하였다. 이들 화합물의 생리활성은 앞으로 계속 검토할 예정이다.

실험부

용점은 Thomas Hoover 용점측정기구로 측정하였으며 IR 스펙트럼은 Shimadzu R-435로, NMR 스펙트럼 (60 MHz)은 TMS를 내부표준물질로 하여 Hitachi R-600로 측정하였다.

2-(2-Iodoethyl)-1,3-dioxolane(2) 및 3,3-dimethoxypropyl iodide(4)의 합성—Larson 등의 방법¹⁰⁾에 의하여 합성하여 즉시 다음 반응에 사용하였다.

2-(7-Theophyllineethyl)-1,3-dioxolane(3)의 합성—Theophylline(1a, 9g, 50mmole)과 KOH(3.4g, 57.5mmole) 및 Aliquat 336(2g, 5mmole)을 80°C에서 2시간 교반한 후 여기에 2-(2-Iodoethyl)-1,3-dioxolane(2, 11.4g, 50mmole)을 가하고 계속해서 80°C로 2시간 교반하였다. 실온에서 냉각 후 물 50ml를 가하고 300ml의 CHCl₃로 2회 추출하였다. 유기층을 분리하여 무수 MgSO₄로 건조 후 감압농축하여 생성된 잔사에 ethyl ether를 가하면 침전이 생성된다. EtOAc로 재결정하여 9.3g(66%)의 백색결정을 얻었다.

mp; 116~118°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 1695 (C=O), 2982 (CH₂), 1088 (C-O-C)

NMR (CDCl₃) δ ; 2.3 (m, 2H, CH₂CH (OCH₂)₂), 3.4 (s, 3H, N-CH₃), 3.6 (s, 3H, N-CH₃), 3.9 (d, 4H, (OCH₂)₂), 4.45 (t, 2H, NCH₂), 4.88 (t, 1H, NCH₂CH₂CH (OCH₂)₂), 7.58 (s, 1H, 6-H)

7-(3,3-Dimethoxypropyl) theophylline(5)의 합성—Theophylline(9g, 50mmole)과 3,3-dimethoxypropyl iodide(4, 11.5g, 50mmole)로 화합물(3)의 합성법과 동일한 방법으로 합성한 후, CH₂Cl₂로 재결정하여 5.5g(39%)의 백색결정을 얻었다.

mp; 95~97°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 1699 (C=O), 2946 (CH₂), 1063 (C-O-C)

NMR (CDCl₃) δ ; 2.2 (m, 2H, CH₂CH (OCH₃)₂), 3.2 (s, 6H, (OCH₃)₂), 3.4 (s, 3H, N-CH₃), 3.6 (s, 3H, N-CH₃), 4.3 (m, 3H, N-CH₂ & CH (OMe)₂), 7.5 (s, 1H, 6-H)

7-(2-Oxopropyl) theophylline(7a)의 합성—Zelnick 등의 변법에 의하여 합성하였다.¹¹⁾ Na(1.3g)을 무수 EtOH에 용해한 후 Theophylline(9g, 50mmole)을 가한다. 반응액을 1시간 가열환류시

킨 후 chloroacetone(4.4ml)를 가하고 다시 4시간 동안 가열환류시켰다. 반응액을 냉각시키고 물(50ml)과 혼합한 후 EtOAc(300ml×3회)로 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 탈수하고, 농축한 후 acetone을 가하여 침전을 생성시켰다. 침전을 EtOH로 재결정하여 10.6g을 얻었다(90%).

mp; 164~167°C (ref. 162°C)¹¹⁾

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 1730 (C=O), 1694 (C=O)

NMR (CDCl₃) δ ; 2.32 (s, 3H, COCH₃), 3.37 (s, 3H, N-CH₃), 3.6 (s, 3H, N-CH₃), 5.15 (s, 2H, NCH₂), 7.52 (s, 1H, 6-H)

2-Methyl,2-(7-theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane(8a)의 합성—화합물 7a(2.4g)을 30ml의 benzene에 용해시킨 후, 0.6ml의 ethylene glycol과 0.2g의 p-toluenesulfonic acid monohydrate를 가하였다. 반응액을 Deans-Starkes trap을 사용하여 반응중 생성된 물을 제거하면서 2시간 동안 환류시킨다. 반응액을 냉각 후 감압농축하여 용매를 제거 후 chloroform 200ml로 잔사를 희석하고 유기층을 증류수, 포화식염수, 증류수 순으로 세척한다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 감압농축하여 생성된 잔사를 ethyl ether로 침전을 생성시킨 후, acetone으로 재결정하여 0.6g(49%)의 백색 결정을 얻었다.

mp; 121~123°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 1700 (C=O), 2975 (CH₂), 1067 (C-O-C)

NMR (CDCl₃) δ ; 1.4 (s, 3H C-CH₃), 3.4 (s, 3H, N-CH₃), 3.6 (s, 3H, N-CH₃), 3.6~4.0 (m, 4H, (OCH₂)₂), 4.52 (s, 2H, NCH₂), 7.62 (s, 1H, 6-H)

7-Phenacyl theophylline (7b)의 합성—Zelnick 등의 변법에 의하여 합성하였다.¹¹⁾ Na(1.3g)을 무수 EtOH에 녹이고 화합물 Theophylline(9g, 50mmole)을 가한다. 1시간 가열교반시킨 후, phenacyl bromide(6b, 10g)을 가하고 반응물을 다시 4시간 계속 가열교반하였다. 반응혼합물을 감압농축하고 잔류물에 물(50ml)을 가하고 EtOAc(300ml×3회)로 추출한다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압농축하였다. 침전을 EtOAc로 재결정하여 9.3g(62.4%)을 얻었다.

mp; 186~189°C (ref. 193°C)¹¹⁾

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 1696, 1663 (C=O)

NMR (CDCl₃) δ ; 3.35 (s, 3H, N-CH₃), 3.62 (s, 3H, N-CH₃), 5.8 (s, 2H, N-CH₂), 7.3~8.1 (m, 6H, C₆H₅ & 6-H)

2-Phenyl, 2-(7-theophyllinemethyl)-1, 3-dioxolane(8b)의 합성—화합물 7b(3g)을 30 ml의 benzene에 녹인 후 0.6 ml의 ethylene glycol과 0.5 ml의 농황산을 가하여 준다. 반응액을 실온에서 철야 교반 후 감압농축시킨다. 잔사를 200 ml의 EtOAc로 희석 후 증류수, 포화식염수, 증류수순으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조시킨다.

유기층을 약 10 ml가 될 때까지 감압농축 후, 냉각하여 생성된 침전을 EtOAc로 재결정하여 0.6g (40%)의 백색 결정을 얻었다.

mp; 210~213°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 1695 (C=O), 2972 (CH₂), 1020 (C-O-C)

NMR (CDCl₃) δ ; 3.4 (s, 3H, N-CH₃), 3.57 (s, 3H, N-CH₃), 3.78 (s, 4H, (OCH₂)₂), 4.7 (s, 2H, N-CH₂), 7.4 (m, 5H, C₆H₅), 7.62 (s, 1H, 6-H)

2-Ethoxycarbonyl-1, 3-benzodioxolane(11)의 합성—Gardner의 방법¹²⁾에 따라 catechol(9, 110 g, 1 mole)과 ethyl dichloroacetate(10, 147 ml, 1, 2 mole)로부터 75g(39%)의 화합물(11)을 합성하였다.

IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹; 1742 (C=O)

NMR (CDCl₃) δ ; 1.32 (t, 3H, CH₃), 4.31 (q, 2H, CH₂), 6.29 (s, 1H, CHCO), 6.88 (s, 4H, phenyl)

2-Hydroxymethyl-1, 3-Benzodioxolane(12)의 합성—lithium aluminum hydride(1g, 26 mmole)을 무수 THF에 용해하고 화합물 11(10g, 52 mmole)을 가한 후 6시간 동안 가열환류시키고 냉각 후, 물을 가하여 과량의 lithium aluminum hydride를 분해시키고 여과한 후 여액을 ethyl ether로 추출하였다.

유기층을 탈수 농축 후 진공증류하여 5.2g(65%)의 화합물(12)를 얻었다.

IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹; 3350 (OH)

NMR (CDCl₃) δ ; 2.01 (bd, 1H, OH), 3.88 (d, 2H, CH₂), 6.16 (t, 1H, CH), 6.83 (s, 4H, phenyl)

합성—PBr₃(0.8 ml, 8.7 mmole)를 benzene에 희석한 후 pyridine(0.5 ml)를 가하였다. 반응액을 -5°C로 냉각하고 화합물 12(4g, 26.3 mmole)을 가하고 5시간 동안 교반한 후 실온에서 36시간 방치하였다.

용매를 감압하면서 제거하고 잔류물을 column chromatography (EtOAc/n-Hexane 1:4)에 의하여 1.99g(35%)의 미황색 액체인 화합물 13을 얻었다.

NMR (CDCl₃) δ ; 3.62 (d, 2H, CH₂), 3.30 (t, 1H, CH), 6.83 (s, 4H, phenyl)

2-(7-theophyllinemethyl)-1, 3-benzodioxolane(14)의 합성—Theophylline(1.1g, 6.1 mmole), KOH(0.43g, 6.1 mmole) 및 Aliquat 336(0.25g)을 함께 80°C에서 2시간 교반한 후 화합물 13(1.6g, 6.1 mmole)을 가하여 계속해서 2시간 반응시켰다. 실온에서 냉각 후 물 20 ml를 가하고 100 ml의 CHCl₃로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조 후 감압농축 하였다. 잔사에 ethyl ether를 가하여 생성된 침전을 EtOAc로 재결정하여 0.6g(31%)의 백색 결정을 얻었다.

mp; 134~136°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 1692 (C=O), 2980 (CH₂), 1091 (C-O-C)

NMR (CDCl₃) δ ; 3.42 (s, 3H, N-CH₃), 3.59 (s, 3H, N-CH₃), 4.75 (d, 2H, NCH₂), 6.45 (t, 1H, NCH₂CH), 6.88 (s, 4H, C₆H₄), 7.6 (s, 1H, 6-H)

문 헌

- 1) Hendeles, L. and Weinberger, M.: Theophylline, *Pharmacotherapy*, 3, 2 (1983).
- 2) Selvig, K., Rund-Christensen, M. and Aasen A.J.: Optical Resolution, Absolute Configuration, and Activity of the Enantiomers of Proxiphylline *J. Med.*

- Chem.*, **26**, 1514 (1983).
- 3) Pascal, J.C., Beranger, S., Pinhas, H., Poizot, A. and Desiles, J.P.: New Antihistaminic Theophylline or Theobromine Derivatives, *J. Med. Chem.*, **28**, 647 (1985).
 - 4) *Drugs of the Future*, **10**, 624 (1985).
"Chinoin-170S" J.R. Prous Science
 - 5) Franzone, J.S. and Tamietto, T.: Pharmaceutical Composition with Anti-bronchospasmodic and Anti-tussive Activity. *United States Patent*, **4**, 187, 308 (1980).
 - 6) Franzone, J.S., Reboani, C., Fonzo, D. and Carlo, R.D.: Pharmacological Researches on 2-(7'-Theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane, *Farm. (Ed. Sci.)*, **36**, 201 (1981).
 - 7) Bailey, D.M.: Doxofylline. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **21**, 327 (1985).
 - 8) Dehmlow, F.V. and Dehmlow, S.S.: N-Alkylation. *Phase Transfer Catalysis*, 2nd Ed. p. 114, Verlag Chemie (1983).
 - 9) Bram, G. and Decodts, G.: N-Alkylation of Pyrimidine and Purine Derivatives (Uracil, Xanthines, Adenine) using Solid/Liquid Phase Transfer Catalysis without solvent, *Synthesis*, 543 (1985).
 - 10) Larson, G.L. and Klesse, R.: An Improved Synthesis of the Ethylene Acetal of 3-Iodopropanal and the Ethylene Ketal of 4-Iodo-2-butanone. *J. Org. Chem.*, **50**, 3627 (1985).
 - 11) Zelnick, R., Pesson, M. and Polonovski, M.: Purines. I. Ketones attached through an α -position to a theophylline, 8-bromotheophylline, or theobromine nucleus, *Chemical abstracts*, **51**, 1204 (1957) [*Bull. Soc. Chim. France*, 888 (1956)]
 - 12) Gardner, J.N. and Willey, G.L.: Benzodioxole Derivatives and Methods of preparing the same. *British Patent* 1, 048, 043 (1966).