

A 8-AMINO-METIL ÉS AMINO-ETIL-TEOFILLIN SZINTÉZISE

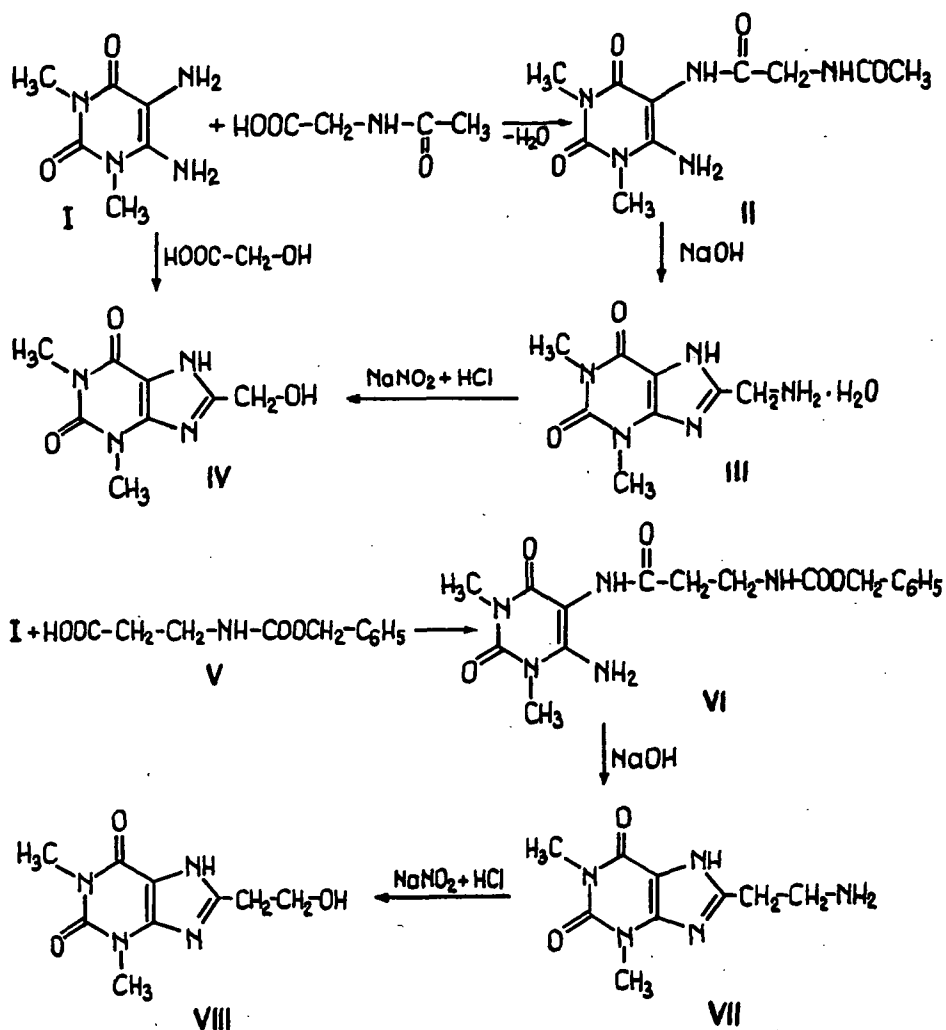
KÓBOR JENŐ

Előző közleményünkben [1] számos, a nitrogéne szubsztituált 8-amino-metil-teofillin-származék szintéziséről adtunk számot. Mind az általunk szintetizált, mind pedig az irodalomból ismert szubsztituált-amino-metil-teofillinek a 8-klór-metil-teofillinből és a megfelelő aminokból szubsztitúciós átalakítással készültek. Közleményünk a 8-amino-metil- és amino-etil-teofillin szintézisét ismerteti, melyek előállítására az irodalomban kevés adat található.

A 8-amino-metil-teofillint (III) BAYER [2] 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracil és N-acetil-glicin termikus kondenzálásával, NANTKA—NAMIRSKI és társai [3] 1,3-dimetil-4-klór-uracil és etilén-diamin-monoetil-karbonáttól kiindulva szintetizálták. Eljárásunkban a német szabadalomban közölt folyamat módosított formáját valósítottuk meg. 1,3-Dimetil-4,5-diamino-uracilt (I) és N-acetil-glicint enyhe körülmények mellett — dimetil-formamid oldatban diciklohexil-karbodiimiddel 70%-os termeléssel 1,3-dimetil-4-amino-5-(acetyl-glicil)-amino-uracillá (II) alakítottuk. Ennek 2N nátrium-hidroxiddal történő melegítésével a más módszerrel kapott 8-amino-metil-teofillinnel megegyező termék képződik. A III szerkezetét megerősíti, hogy salétromossavval kezelve, az irodalomban közölt eljárással [4] szintetizált 8-hidroxi-metil-teofillint (IV) eredményezi.

A 8-amino-etil-teofillin (VII) szintézisét 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracilból és β -alaninból kiindulva valósítottuk meg. A β -alanint *Bergmann—Zervas*-módszerrel [5] klór-hangyasav-benzilészterrel acileztük, majd a benzil-oxi-karbonil-csoporttal védett alanint (V) dimetil-amino-uracillal (I) kondenzáltuk. Xilolos közegben termikus kondenzálással 60—70%-os, míg diciklohexil-karbodiimiddel 45—55%-os termeléssel volt az 1,3-dimetil-4-amino-5- β -(benziloxi-karbonil-amino)-propionil-amino-uracil (VI) izolálható. A két eltérő módszerrel kapott savamid (VI) 2N nátrium-hidroxid-oldattal történő intramolekuláris ciklizációja során a védő benzil-oxi-karbonil-csoport egyidejű lehasadása közben 75—80%-os termeléssel eredményezi a 8- β -amino-etil-teofillint (VII). Ebből salétromosavas kezeléssel 85—90%-os termeléssel nyerhető az irodalomból eddig nem ismert 8- β -hidroxi-etil-teofillin (VIII).

Megjegyezni kívánjuk, hogy az 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracil különböző β -hidroxi-karbonsav és szubsztituált származékaival megkísérelt acilezése és átalakítása 8- β -hidroxi-etil-teofillinné, ill. származékává — a β -hidroxisavak érzékenysége miatt — több különböző kipróbált körülmény mellett (termikus, diciklohexil-karbodiimides kondenzálás) sem vezetett megfelelő eredményhez. Etiléntejsav alkalmazásakor a reakcióelegyből a 8- β -hidroxi-etil-teofillinnel egyező olvadáspontú, de



1. ábra

a fenti szintézissel készített 8-β-amino-etil-teofillin salétromossavas kezelésével kapott alkohollal olvadáspont depressziót mutató, elemi analízis adatai alapján a 8-vinil-teofillinre megfelelő összetételű, közelebb nem vizsgált terméket tudtunk izolálni.

Kísérleti rész

1,3-Dimetil-4-amino-5-(acetyl-glicil-amino)-uracil (II)

5,1 g (0,03 mól) 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilt (I), 3,5 g (0,03 mól) acetyl-glicil és 6,2 g (0,03 mól) dicitklohexil-karbodiimid 20 ml dimetil-formamidos keverékét oldódásig melegítjük, majd lehűlés után a reakcióelegyet állni hagyjuk egy

napon át. A kristályosan kivált diciklohexil-karbamid kiszűrése után az oldatot szárazra pároljuk, a maradékot etenolból kristályosítjuk. A nyers termék súlya 5,2 g. Etanolból ismételten kristályosítva 260—262 °C-on olvad.

8-Amino-metil-teofillin-hidrát (III)

2,7 g (0,01 mól) 1,3-dimetil-4-amino-5-(acetil-glicil-amino)-uracil (II) 10%-os nátrium-hidroxidos-oldatát 2 órán át visszafolyatjuk. A narancssárgára színeződött oldathoz hűtés után sósavat adunk pH 10—11 elérésig. A kivált kristályos anyag (2,1 g) 237—241 °C-on elhúzódva olvad. Vízből kristályosítva olvadáspontja 246—248 °C-ra emelkedik, szintelen kristályok. Analízise a 8-amino-metil-teofillin-mono-hidrátra (III) megfelelő.

Analízis: $C_8H_{11}N_5O_2 \cdot H_2O$ (227,1)

Számított: C%: 42,28; H%: 5,77; N%: 30,85

Talált: C%: 42,20; H%: 5,63; N%: 30,41

Hidrokloridja (III. HCl) (sósavas alkohollal készítve) 288—290 °C-on olvad.

8-Hidroxi-metil-teofillin amino-metil-teofillinből (III→IV)

1,23 g (0,005 mól) 8-amino-metil-teofillin-hidroklorid (III. HCl) 5 ml vizes oldatához hűtés és rázogatózás közben 0,4 g nátrium-nitrit 3 ml vizes oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet vízfürdőn néhány percig melegítjük. A kivált csapadékot szűrjük, mely vizes alkoholból kristályosítva 246—250 °C-on olvad. A dimetil-diamino-uracil és glikolsavból (I→IV) készített [4] 8-hidroxi-metil-teofillinnel keverve olvadáspont-depressziót nem ad.

N-Benzil-oxi-karbonil-β-alanin (V)

8,9 g (0,1 mól) β-alanin 25 ml 4N nátrium-hidroxidos oldatához hűtés és erélyes kevertetés közben egyidejűleg 17 g (0,1 mól) klór-hangyasav-benzilésztert és 25 ml 4N nátrium-hidroxidot adagolunk 30 perc alatt. A reakcióelegyet még két órán át kevertetjük, majd hűtés és kevertetés mellett a reakcióelegyet tömény sósavoldattal megsavanyítjuk. A kivált kristályos anyagot szűrjük, vízzel alaposan kimossuk és szárítjuk. A nyers anyag súlya 22 g, olvadáspontja 102—3 °C. Kloroformból kristályosítva tisztítjuk. Olvadáspont: 103—105 °C, hófehér kristályok.

1,3-Dimetil-4-amino-5-β-(benzi-oxi-karbonil-amino)-propionil-amino-uracil (VI)

11,9 g (0,07 mól) 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracilt és 15,6 g benzol-oxi-karbonil-β-alanint együtt jól elporítjuk, majd 120 ml xilolba szuszpendáljuk és másfél órán át forraljuk. Az elegy lehűlése után a narancssárga üledékről a xilolt leöntjük, az ömledéket éterral kimossuk és a visszamaradó anyagot 150 ml etanolban melegítve oldjuk, derítjük. Lehűlés után a kivált terméket szűrjük (16 g). Az anyagból további 2 g nyerstermék izolálható. (Termelés kb. 70%). Ismételt kristályosítás után 176—178 °C-on olvad. A kondenzációt diciklohexil-karbodiimid jelenlétében kloroformos, vagy dimetil-formamides közegben lefolytatva a termelés értéke 40—45%.

Analízis: $C_{17}H_{21}N_5O_5$ (375,2)

Számított: C%: 54,4; H%: 5,6

Talált: C%: 54,1; H%: 5,9

8-β-Amino-etil-teofillin (VII)

15 g (0,04 mól) 1,3-dimetil-4-amino-5-β-(benzil-oxi-karbonil-amino)-propionil-amino-uracil 50 ml 2N nátrium-hidroxidos oldatát forraljuk másfél órát. Lehűlés után az oldathoz sósavat adunk, míg pH-ja 9—10-re változik. A kivált kristályokat szűrjük, 7 g (78%). Vízből (150 ml) ismételten kristályosítva 228—229 °C-on olvad.

Hidrokloridja (VII.HCl) etanolból kristályosítva 224—226 °C-on olvad, fénylő lemezek.

Analízis: $C_9H_{13}N_5O_2 \cdot HCl$ (259,6)
Számított: C%: 41,59; H%: 5,43
Talált: C%: 41,83; H%: 5,34

8-β-Hidroxi-etil-teofilin (VIII)

9,4 g 8-β-amino-etil-teofilin-hidroklorid (VII.HCl) 45 ml vizes oldatához számított mennyiségű (2,53 g) nátrium-nitrit 8 ml vizes oldatát adagoljuk az oldat hűtése és rázogtatása közben kb. 30 perc alatt. Ezután a reakcióelegyet vízfürdőn melegítjük 10 percig, majd lehűlés után a kémhatását pH 7-re savanyítjuk. A sárgás oldatot derítjük és vákuumban bepároljuk. Az organikus anyagot etanolban oldjuk. A forró oldatból kiváló fehér porszerű kristályokat szűrjük. (3,4 g). Op.: 276—278 °C. Az anyaghígából további 2,1 g termék nyerhető, op.: 274—276 °C. Együtt kristályosítva etanolból op.: 277—279 °C.

Analízis: $C_9H_{12}N_4O_3$ (224,1)
Számított: C%: 48,21; H%: 5,35; N%: 25,00
Talált: C%: 48,00; H%: 5,51; N%: 24,48

Összefoglalás

A közlemény 1,3-dimetil-4,5-diamino-uracil (I) és N-acetil-glicinből kiindulva, az irodalomban közölt eljárás módosításával 8-amino-metil-teofilin (III), diamino-uracil (I) és benzil-oxi-karbonil-β-alaninból a 8-β-amino-etil-teofilin (V) szintéziséről ad számot. Mindkét vegyület salétromsavas kezelése a megfelelő alkoholt (IV., ill. VIII.) eredményezi.

Köszönetet mondok *Dr. Bartókné Bozóki Gizellának* az analízisek elvégzéséért, *Szűgyi László*-nak a nyújtott technikai segítségért.

IRODALOM

- [1] KÓBOR J., SZABÓ MÁTYÁS-NÉ: Szegedi Tanárképző Főiskola Tudományos Közleményei 1977.
- [2] BAYER, DRP 213711, *Fral.* 9, 1010 (Z. 1909. II. 182).
- [3] NANTKA-NAMIRSKI P., Jarymowicz B., Wojciechowski I.: *II Farmaco Ed. Sc.* 26, 1036 (1971).
- [4] GOLDNER H., CARSTENS F.: *Liebig Ann.* 691, 142 (1966).
- [5] BERGMANN M., ZERVAS L.: *Ber.* 65, 1192 (1932).

SYNTHESE VON 8-AMINOMETHYL UND AMINOÄTHYL-THEOPHYLLIN

J. Kóbor

Die Mitteilung legt Rechenschaft über der Synthese von 8-Aminomethyl-theophyllin (III), ausgegangen von 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil (I) und N-Acetylglycin, sowie Synthese von 8-β-Aminoäthyl-theophyllin (VII), ausgegangen von Diamino-uracil (I) und Benzyloxy-carbonyl-β-alanin ab, mittels der Modifikation des in der Literatur berichteten Verfahren. Die salpetrigsaure Behandlung beider Verbindungen ergibt den entsprechenden Alkohol (IV, bzw. VIII).

СИНТЕЗ 8-АМИНО-МЕТИЛ- И 8-АМИНО-ЭТИЛ-ТЕОФИЛИНА

E. Kóbor

Настоящая работа, модифицируя опубликованный в литературе метод, даёт отчёт в синтезе 8-амино-метил-теофилина (III) исходя из 1,3-диметил-4,5-диамино-урацила (I) и И-ацетил глицина, и так же 8-β-амино-этил-теофилина (VII) из диамино-урацила (I) и бензил-окси-карбонил-β-анализа. Реакция обоих соединений с азотистой кислотой даёт аналогичный спирт (IV и VIII).