

## PRÍPRAVA NIEKTOŘÝCH ŠTRUKTÚRNYCH HYBRIDOV N-METYLOVANÝCH XANTÍNOV A VAZOAKTÍVNYCH 2-SUBSTITUO- VANÝCH IMIDAZOLOV

A. KOSTOLANSKÝ, J. MOKRÝ, J. TAMCHYNA

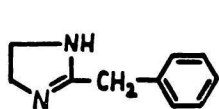
Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie  
vied v Bratislave

Tri najznámejšie a v liečbe najpoužívanéjšie purínové bázy, metylované xantíny teobromín, teofylín a kofeín, majú v štruktúrnom ohľade tú spoločnú charakteristiku, že v imidazolevej časti ich skeletu je poloha C-8 voľná, schopná substitúcie.

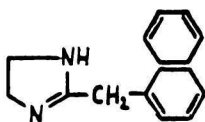
Všetky tri základné purínové bázy prejavujú význačný účinok, i keď v rozličnom stupni intenzity, a to:

1. kardiovaskulárny,
2. centrálné stimulačný,
3. diuretický [1].

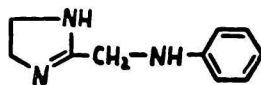
V novšej terapii kardiovaskulárnych ochorení majú význačné miesto aj imidazolinové zlúčeniny. Z nich 2-benzylimidazolín, nazývaný *Priskol*, má najpenikavejší hypotenzívny účinok, ktorý podľa Ahlquista [2] je výsledkom silnej periférnej vazodilatácie a zväčšeného srdcového výtlaku. Iný imidazolinový derivát 2-( $\alpha$ -naftylmetyl)imidazolín, tzv. *Privin* sa v opačnom smere javí silne aktívny. Význačne zvyšuje krvný tlak. Významn. u vazoaktívnu látkou je aj 2-anilinometylimidazolín, nazývaný *Otrivin*.



2-benzylimidazolín  
(*Priskol*)



2-( $\alpha$ -naftylmetyl)imidazolín  
(*Privin*)



2-fenylaminometylimidazolín  
(*Otrivin*)

Príbuzné fyziologické pôsobenie týchto dvoch skupín látok, metylovaných xantínových báz a 2-substituovaných imidazolinových derivátov, oprávnené nabáda venovať pozornosť štúdiu takých xantínových látok, ktoré by štruktúrne spojovali vlastností oboch skupín. Pretože poloha C-2 týchto imidazolinových derivátov odpovedá v imidazolevej časti xantínového jadra polohe C-8, ide v tomto prípade práve o štúdium prípravy a štúdium fyzikálno-chemických a farmakologických vlastností príslušných C-8 substituovaných fenylmetyl-, naftylmetyl-, resp. anilinometyl- a podobných xantínových N-metylovaných derivátov, v ktorých sa štruktúrne zjednocujú obidve uvádzané skupiny kardiovaskulárne účinných látok.

Pri zhotovovaní literárnej rešerše o C-8 substituovaných xantínov sme sa stretli s farmakologickou prácou a predbežnými výsledkami o kardiovasku-

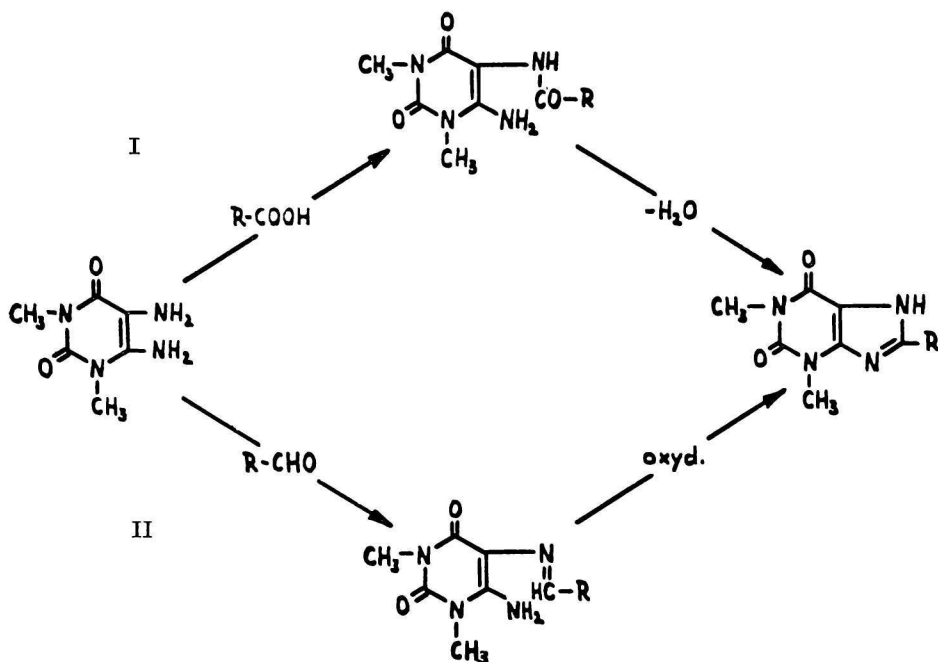
lárnej aktívnosti 8-benzylteofylínu, 1,3-dimetylxantínového analógu *Priskolu*, ktorá konštatovala význačnú hypotenzívnu účinnosť [3] a potvrdzovala, že výskum v odbore prípravy C-8 substituovaných xantínových zlúčenín s aspektom nami sledovaným je aktuálny.

Je totiž málo opísaných a farmakologicky preskúšaných metylovaných xantínov so substitúciou v polohe C-8.

Najnovšie práce v tomto smere, práce sovietskych autorov E. S. Golovčinskej a E. S. Čamana [4, 5, 6, 7, 8] vychádzajú z cenných terapeutických vlastností 8-metylkofeínu. Pri syntéze ďalších 8-substituovaných derivátov kofeínu sa autori opierajú o dobré praktické a surovinové možnosti prípravy 8-halogénmetylkofeínov z 8-metylkofeínu a konštatujú, že to bola práve jeho dobrá dostupnosť ako východiskovej suroviny pre získavanie 8-substituovaných kofeínov a na druhej strane malá dostupnosť monometyldiaminouracilu a dimetyldiaminouracilu, ktoré určili terajší okruh ich práce.

Doterajší smer našej práce, ako aj výrobný spôsob a rozsah získavania teofylínu a kofeínu nám však robia z hľadiska surovinového dobre dostupnú cestu syntézy 8-substituovaných metylovaných xantínových zlúčenín práve cez 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracil a cez príbuzné 4,5-diaminopyrimidíny. Preto sme sa snažili najmä tomuto materiálnemu momentu prispôbovať voľbu východiskových surovín i obsah našich prác.

Čo sa týka samej metodiky získavania C-8 substituovaných xantínov, boli k dispozícii dve jednoduché metódy [9] schematicky naznačené:



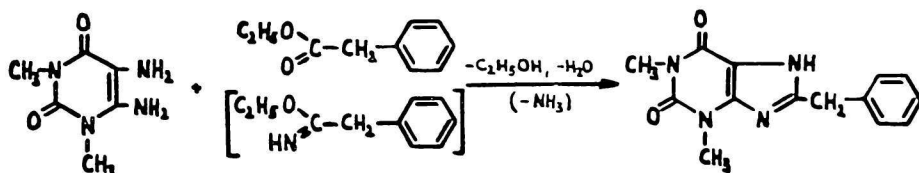
Keďže sa acylačno-cyklizačná metóda (I) za použitia príslušných substituovaných octových kyselín všestranne osvedčila, upustilo sa v tomto prípade od používania aldehydovej metódy (II), medziiným aj pre zlú praktickú dostupnosť príslušných substituovaných octových aldehydov.

V literatúre sa opisuje zásadne odlišný spôsob prípravy takýchto látok, ktorý prepracovali Cook, Thomas, Heilbron a ich spolupracovníci [10, 11].

Pretože uvedená metóda nemá všeobecný význam pre využitie tej surovinovej bázy, ktorú zaisťuje priemyslová syntéza kofeínu a teofylínu, zamerali sme sa najmä na naznačenú všeobecnú metódu syntézy xantínového skeletu.

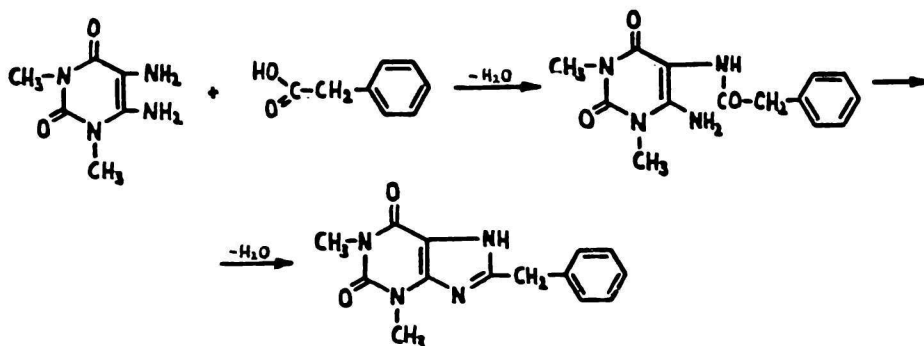
#### a) Teofylínové a kofeínové analógy Priskolu a Privinu

Prvé pokusy pripraviť xantínové N-metylované analógy *Priskolu* a *Privinu* sa orientovali na možnosť reakcie 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu s alkylesterom, resp. iminoéterom arylsubstituovanej kyseliny octovej za účelom dosiahnuť v ďalšom reakčnom stupni zvýšenou teplotou alebo alkalickou cyklizáciou vytvorenie imidazolového kruhu.



Avšak reakcia neprebiehala ani pri zvýšenej teplote. Zložky použité do reakcie sa izolovali v podstate bezo zmeny. Tak isto nevedlo k cieľu zahrievanie diamínu a voľnej kyseliny fenylacetovej v xyléne.

Žiadaný výsledok sme dosiahli zahrievaním ekvimolekulových množstiev diamínu a voľnej kyseliny na teploty do 150 °C, pričom sme dostávali ca teoretický úbytok pôvodne chemicky viazanej vody a tak isto ca teoretické množstvo vzniknutého surového 5-acylaminderivátu.



Pokusy alkalickéj cyklizácie tohto produktu, i keď boli pri rozlične obmeňovaných podmienkach (koncentrácia lúhu, doba zahrievania, teplota) sprevádzané čiastočnou deštrukciou produktu, ktorá sa prejavovala viac-menej intenzívnym únikom amoniaku z reakčného prostredia, pri neutralizácii alkalického prostredia kysličníkom uhľičitým, kyselinou octovou alebo minerálnymi kyselinami dávali v dobrých výťažkoch produkt, ktorého fyzikálne vlastnosti, bod topenia a analytické hodnoty po prečistení opakovaným prezrážaním z lúhu alebo kryštalizáciou z etylalkoholu súhlasili s hodnotami, aké uvádza Krantz a spol. [3] pre nimi pripravený 8-benzylteofylín.

Postup sa aplikoval s takým istým dobrým výsledkom na prípravu 8-( $\alpha$ -naftylmetyl)teofylínu z diamínu a kyseliny  $\alpha$ -naftylctovej.

Obidve zlúčeniny sa známym postupom hladko metylujú dimetylsulfátom v alkalickom prostredí na kofeínové deriváty, 8-benzylkofeín a 8-( $\alpha$ -naftylmetyl)kofeín.

Všetky štyri uvedené C-8 substituované xantínové deriváty charakterizuje nízka rozpustnosť vo vode, ktorá je za studena hlboko pod hodnotou 0,1 %. Aby sa zlepšili možnosti aplikácie týchto látok pri ich farmakologickom štúdiu, robili sa pokusy ovplyvniť stupeň ich rozpustnosti jednak zásahmi fyzikálno-chemickými, jednak čisto chemickými.

Napríklad bola snaha zvýšiť ich rozpustnosť obvyklou kombináciou s alkalickými soľami kyseliny benzoovej, citrónovej, salicylovej, octovej alebo za použitia voľných kyselín. Nedosiahlo sa však podstatné zvýšenie rozpustnosti. Kombinácia s prídavkom etyléndiamínu priniesla síce čiastočný úspech v ich zvýšenej rozpustnosti, avšak súčasne vzrástla nad mieru prípustnosti alkalita roztokov. Ako najvhodnejšia, hoci nie celkom uspokojivá forma aplikácie týchto produktov pri predbežných farmakologických skúškach sa osvedčila vodná suspenzia jemne rozpráškovanej látky, pričom ako suspenzačné a zmáčacie činidlo sa osvedčil preparát *tween 80*.

Chemické zásahy do molekuly týchto zlúčenín, vedené snahou zvýšiť ich rozpustnosť vo vode vnesením hydrofilných skupín do molekuly, preskúšali sa na 8-benzylderivátoch. Napríklad 7-(2'-hydroxyetyl)-8-benzylteofylín sa pripravil pôsobením etylénehlorhydrínu na 8-benzylteofylín v alkalickom prostredí. Produkt je však opäť málo rozpustný vo vode. 7-(2',3'-Dihydroxypropyl)-8-benzylteofylín, pripravený účinkom glycerínchlorhydrínu na 8-benzylteofylín v alkalickom prostredí, prejavuje síce rádovo vyššiu rozpustnosť ako sám 8-benzylteofylín, ale ani jeho rozpustnosť ca 0,6 % vo vode za obyčajnej teploty nesplnila podstatným spôsobom zámer pripraviť dobre hydrofilnú látku.

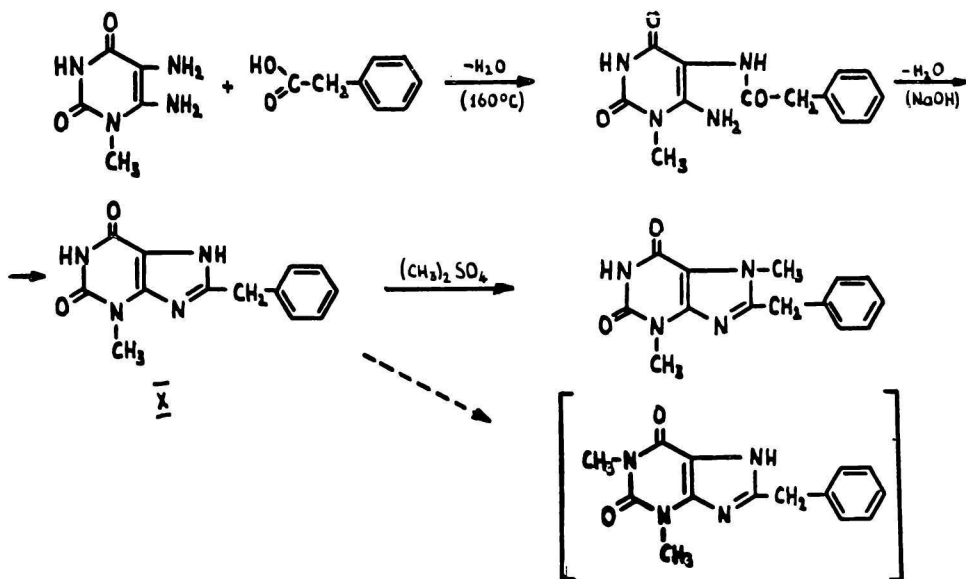
Avšak zavedenie 2-hydroxyetylovej a 2,3-dihydroxypropylovej skupiny do molekuly v porovnávacom pokuse s teofylínom poskytlo 7-(2'-hydroxyetyl)-teofylín a 7-(2',3'-dihydroxypropyl)teofylín, ktoré majú vynikajúcu rozpustnosť

vo vode. V novej literatúre sa obidva tieto substituované teofylínové deriváty označujú ako látky vynikajúcich diuretických vlastností, ktoré pre podstatne zlepšené farmakologické vlastnosti (odstránenie vedľajších účinkov) v porovnaní s teofylínom sa klinicky odporúčajú pod názvami *Cordalin* (7-hydroxyetylteofylín [12]) a *Izofylen* (7-dihydroxypropylteofylín [13, 14, 15]).

### b) 8-Benzylteobromín

Na základe skúseností s prípravou 8-benzylteofylínu a 8-benzylkofeínu sme sa snažili pripraviť i tretí 8-benzylanalóg základných purínových báz, 8-benzylteobromín.

Pracovný postup, analogický ako pri príprave 8-benzylteofylínu, vychádzal z 3-metyl-4,5-diaminouracilu podľa schémy:



Kondenzácia 3-metyl-4,5-diaminouracilu s kyselinou fenylactovou dávala oniečo nižšie výťažky ako pri dimetylderiváte (61,4—67,9 %). Cyklizácia 3-metyl-4-amino-5-fenylacetaminouracilu v menšej várke za použitia hydroxydu draselného poskytla žiadaný produkt vo výťažku 85,5 %. Vo väčšej várke s NaOH sa získal výťažok 72 %.

Pripravený 3-metyl-8-benzylxantín (X) je ťažko rozpustný žltkastý produkt bez b. t. do 350 °C. Problematická bola jeho selektívna metylácia na príslušný teobromínový derivát. V jednom pokuse metylácie sa získalo menšie množstvo 8-benzylteobromínu vedľa 8-benzylteofylínu.

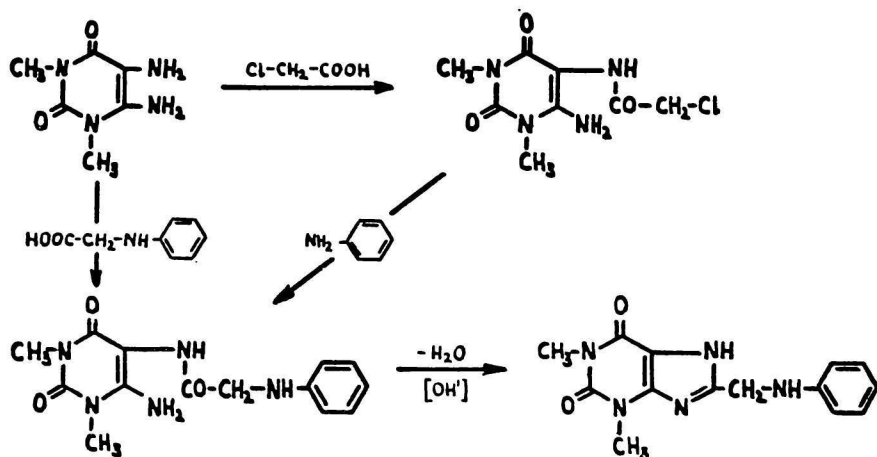
V ďalšom pokuse pri uskutočnení metylácie v zriedenom metanole sa získal teobromínový analóg v lepšom výťažku (37,8 %), pričom sa na jeho izoláciu

využila skutočnosť, že sa v chloroforme za horúca rozpúšťa lepšie než 8-benzylteofylín. Benzylteobromín získaný vo forme bielych kryštálikov má b. t. 251—252 °C. Podľa analýzy obsahuje 1 mól kryštalickej vody.

c) 8-Fenylaminometylteofylín

Účinným sympatiko-mimetikom, ktoré do terapeutickkej praxe prišlo po druhej svetovej vojne, je 2-fenylaminometylimidazolín, ktorý sa ako preparát uvádza pod menom *Otrivin*. Zvyšuje krvný tlak 180 krát viac ako *Sympatol* a má protrahovaný účinok [16].

Prihliadajúc na vazoaktívny účinok N-metylovaných xantínových derivátov, snažili sme sa pripraviť analogickú xantínovú zlúčeninu, ktorá by obsahovala anilinometylskupinu v polohe C-2 imidazolovej časti, ktorá odpovedá polohe C-8 xantínového jadra. Na základe našich uspokojivých skúseností s prípravou pyrimidínových 5-acylamino-derivátov sme sa snažili k potrebnému acylderivátu, t. j. 1,3-dimetyl-4-amino-5-fenylaminoacetaminouracilu dospieť dvoma cestami:

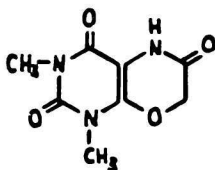


Tavenie 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu s kyselinou anilínoctovou poskytlo ca 80 % výtazok 1,3-dimetyl-4-amino-5-fenylaminoacetaminouracilu.

5-Chlóracetylderivát diamínu sa tavením diamínu s kyselinou chlóractoovou pripravoval podľa údajov [17]. Hoci za používaných podmienok vedie reakcia prevažne k vzniku žiadaného chlóracetylderivátu, prebieha tu v dôsledku existencie reaktívneho atómu chlóru v  $\alpha$ -polohe ku karboxylu aj vedľajšia reakcia, čo potvrdzovala i skutočnosť, že pri teplotách okolo 120 °C unikal z reakčnej zmesi chlorovodík. Podobne sa pri pokusoch redukcie ukázalo, že 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracil v minerálne kyslom prostredí za teploty 100 °C katalyticky odštiepuje 5-aminoskupinu za vzniku 1,3-dimetyluramilu.



5-chlóracetylaminoderivátu by potom bola možnosť, aby pri vyšších teplotách cyklizoval za vzniku paroxazínového kruhu, teda za vzniku:



1,3-dimetyl-2,6,8-trioxo-1,2,3,6,8,9-hexahydropyrimidoparoxazín

Tomuto predpokladu by odpovedala aj skutočnosť, že po kondenzácii za vyšších teplôt (ca 160 °C) sa získal produkt, ktorého analytické hodnoty odpovedajú sumárnemu vzorcu napísaného pyrimidoparoxazínového derivátu. Dôkaz konštitúcie takto získaného produktu sa predbežne nevykonával.

Z týchto dôvodov nebola uspokojivá ani izolácia čistého 1,3-dimetyl-4-amino-5-chlóracetylaminouracilu, ako naznačovalo jednak kolísanie bodu topenia pri jednotlivých produktoch, jednak skutočnosť, že analytické údaje sa celkom nekryli s teoretickými hodnotami. Ak sa však nechal takto získaný chlóracetyl-derivát reagovať s anilínom pri teplote 60—70 °C, dospelo sa s 60—65 % výťažkami k 1,3-dimetyl-4-amino-5-fenylaminoacetaminouracilu, ktorého identitu dobre potvrdzovali analytické údaje a ktorého vlastnosti sa zhodovali s derivátom pripraveným acyláciou diamínu priamo kyselinou anilínoctovou.

Cyklizácia acylderivátu na 8-fenylaminometylteofylín prebiehala v 40 %-nom ľúhu sodnom s výťažkom asi 60 %. Produkt sa identifikoval metyláciou na známy 8-fenylaminometylkofeín, ktorý pripravila Golovčinská [6] iným pracovným postupom.

### Experimentálna časť

#### a) 1,3-Dimetyl-4-amino-5-fenylacetaminouracil

*Kondenzácia 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu s kyselinou fenylacetovou*

1,3-Dimetyl-4,5-diaminouracil (1 mól) a kyselina fenylacetová (1 mól) sa v porcelánovej miske pozvoľna zahrievali na olejovom kúpeli na teplotu 110 °C. Roztavená zmes po ďalšom zahrievaní na teplotu 125 °C stuhla. Zahrievanie sa skončilo za 45 minút. Po vychladnutí sa získalo 284 g jasnožltého technického produktu, z ktorého sa nezreagovaný diamín a kyselina odstránili extrakciou alkoholom za tepla, v ktorom sa 5-fenylacetaminoderivát diamínu horšie rozpúšťa. Výťažok prečisteného produktu je 220—240 g, t. j. 74—84 %; b. t. 252—253 °C.

#### b) 8-Benzylteofylín

*Alkalická cyklizácia 1,3-dimetyl-4-amino-5-fenylacetaminouracilu na 8-benzylteofylín*

1,3-Dimetyl-4-amino-5-fenylacetaminouracil sa pri teplote 50 °C pridával do ca 30 násobného množstva 2 %-ného roztoku NaOH. Suspenzia sa priebehom 15—30 minút zahriala na teplotu 90 °C, pričom sa acylderivát rozpustil. Roztok sa za horúca (prípadne

za použitia karborafínu) prefiltroval, zriedil vodou a 8-benzylteofylín sa vo forme volumínóznejšej zrazeniny vyzrážal kyselinou octovou alebo kyslíčnikom uhlíčitým. Produkt sa prípadne ešte prezrážal z alkalického prostredia, pričom výťažky boli 92—97 %; b. t. 287—288 °C.

#### Analýza

Pre  $C_{14}H_{14}N_4O_2$ , m. v. 270,28

vypočítané N = 20,73 %,

nájdene N = 20,35 %, 20,73 %.

Približná rozpustnosť v alkohole za studena je 1 : 915, za tepla 1 : 150. Rozpustnosť vo vode za studena je asi 1 : 9000 až 10 000.

#### Pokusy o uvedenie 8-benzylteofylínu do vodného roztoku

V 10 ml vody sa za tepla rozpustilo 0,5 g sodnej soli organickej kyseliny a do roztoku sa pridal 8-benzylteofylín, čím vznikla hustá suspenzia, ktorá sa zriedila 90 ml vody a potom sa varila 1 hodinu. Po vychladnutí sa filtrovaný a regenerovaný produkt vysušil. V jednotlivých prípadoch sa regenerovali tieto množstvá 8-benzylteofylínu:

0,5 g benzylteofylínu + 0,5 g Na-acetátu + 100 ml vody, produkt regenerovaný 0,47 g

0,5 g benzylteofylínu + 0,5 g Na-benzoátu + 100 ml vody, produkt regenerovaný 0,49 g

0,5 g benzylteofylínu + 0,5 g Na-salicylátu + 100 ml vody, produkt regenerovaný 0,46 g

0,5 g benzylteofylínu + 0,5 g etyléndiamínu + 100 ml vody, produkt regenerovaný 0,38 g

Úbytky produktu môžu predstavovať manipulačné straty. Čiastočné rozpustenie nastalo iba za použitia etyléndiamínu, pričom alkalita roztoku vzrástla na pH 10—11. Už stáťím tohto roztoku na vzduchu sa 8-benzylteofylín vylúčil vo forme objemných chumáčov.

Rozpustením 2,7 g 8-benzylteofylínu v roztoku 0,8 g NaOH a 70 ml vody s prídavkom 197 ml vody sa pripravil ca 1 % alkalický roztok sodnej soli 8-benzylteofylínu. 50 ml tohto roztoku sa neutralizovalo ca 5 % roztokom kyseliny citrónovej, salicylovej, benzoovej a octovej. Už prvé prídavky kyseliny spôsobili vylučovanie 8-benzylteofylínu a pri pH 7—8 sa z roztoku všetok produkt vyzrážal vo forme hustej vláknitej suspenzie.

#### c) 7-(2'-Hydroxyetyl)-8-benzylteofylín

27 g 8-benzylteofylínu a 6 g NaOH sa rozpustilo v 300 ml vody a do roztoku sa pridal 16,1 g etylénchlórhydrínu. Reakčná hmota nadobudla hustú konzistenciu; pridal sa ďalších 6 g NaOH a 16,1 g etylénchlórhydrínu. Zmes sa refluxovala 4 hodiny. Po vychladnutí sa vylúčilo 28 g látky s neostrým bodom topenia 156—180 °C. Pri uvádzaní  $CO_2$  do filtrátu sa nezrážal 8-benzylteofylín. Aby sa dosiahlo oddelenie nezreagovaného 8-benzylteofylínu, varil sa izolovaný produkt s 50 ml 10 % NaOH, za horúca sa filtroval a zrazenina sa premyla 20 ml vody. Získalo sa 19,7 g 7-hydroxyetyl-8-benzylteofylínu s b. t. 157—159 °C; kyslíčnikom uhlíčitým sa z filtrátu vyzrážalo 6,8 g 8-benzylteofylínu; b. t. 285—287 °C. Výťažok po odčítaní nezreagovaného benzylteofylínu je 85,1 %. Produkt sa dvakrát prekryštaloval z vody.

#### Analýza

Pre  $C_{16}H_{18}N_4O_3$ , m. v. 314,34

vypočítané N = 17,83 %,

nájdene N = 17,32 %, 17,66 %.

Približná rozpustnosť 7-hydroxyetyl-8-benzylteofylínu vo vode za studena je 1 : 830, za varu 1 : 85.



## d) 7-(2',3'-Dihydroxypropyl)-8-benzylteofylín

13,5 g 8-benzylteofylínu sa rozpustilo v roztoku 3 g NaOH a 350 ml vody. Za varu sa priebehom pol hodiny prikvapkalo 10 ml 1-chlórpropandiolu-2,3. Obsah banky zhustol od vylúčeného benzylteofylínu. Opäť sa pridalo 3 g NaOH v 20 ml vody a 2 hodiny sa refluxovalo s 10 ml chlórpropandiolu v 50 ml vody. Potom sa roztok nechal ochladiť a za studena sa vylúčený produkt odfiltroval (1,4 g, b. t. 285—288 °C, t. j. nezreagovaný 8-benzylteofylín). Filtrát sa vákuove oddestiloval z vcdného kúpeľa do sucha. Po jeho extrakcii 20 ml chloroformu a po odparení rozpúšťadla sa získal žltý olej, ktorý po 3 dňoch kryštaloval. Pridalo sa 20 ml alkoholu, odfiltrovalo sa a zrazenina sa premyla ešte 20 ml etylalkoholu. Získalo sa dovedna 9,6 g 7-(2',3'-dihydroxypropyl)-8-benzylteofylínu s b. t. 169—171 °C, výťažok 62,3 % (po odpočítaní nezreagovaného produktu).

## Analýza

Pre  $C_{17}H_{20}N_4O_4$ , m. v. 344,36

vypočítané	C = 59,20 %	H = 5,85 %	N = 16,27 %
nájdené	C = 59,47 %	H = 5,9 %	N = 16,8 %
	59,54 %	6,05 %	16,9 %

## e) 8-Benzylkofeín

10,8 g 8-benzylteofylínu sa rozmiešalo v 150 ml vody a pri teplote 35 °C sa za účinného miešania počas 1 hodiny pridalo 5 ml dimetylsulfátu a 5 g 42 % NaOH pri udržovaní pH 9—10. Zmes sa potom zahriala na 90 °C. Pretože v zmesi zostal podiel nezreagovaného 8-benzylteofylínu, pridalo sa ešte 5 ml dimetylsulfátu a 2,1 g NaOH. Na druhý deň sa odfiltrovalo 10,7 g produktu s b. t. 160—161 °C; jeho prekryštalovaním z 200 ml etylalkoholu za horúca sa získalo 8,9 g 8-benzylkofeínu s b. t. 161—162 °C. Výťažok 94 % technického, resp. 78,5 % kryštalovaného 8-benzylkofeínu.

## Analýza

Pre  $C_{15}H_{16}N_4O_2$ , m. v. 284,31

vypočítané	C = 63,37 %	H = 5,67 %	N = 19,71 %
nájdené	C = 63,1 %	H = 5,64 %	N = 19,4 %

f) 1,3-Dimetyl-4-amino-5-( $\alpha$ -naftylylacetamino)uracil

5 g 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu sa zhomogenizovalo so 6 g kyseliny  $\alpha$ -naftyloctovej a zahrievalo sa na glycerínovom kúpeľi. Pri 70 °C sa začala zmes topiť, pri 80 °C sa dosiahla homogénna tavenina; zahrievalo sa na 150 °C ešte 1 hodinu, až sa dosiahla hustá konzistencia produktu. Tento sa po schladení a rozotretí extrahoval za tepla etylalkoholom, pričom sa získalo 5,8 g prečisteného bieleho acylderivátu; b. t. 252—254 °C.

8-( $\alpha$ -naftylylmetyl)teofylín

10,2 g diamínu sa rozotrela s 11,2 g kyseliny  $\alpha$ -naftyloctovej a pomalým tempom (ca za 30 minút) sa vyhrievalo na glycerínovom kúpeľi na teplotu 140 °C; po jedn hodinovom zahrievaní tavenina stuhla. Úbytok na váhe bol 0,8 g (teoretický úbytok pre uvoľnenú  $H_2O$  je ca 1 g). Tavenina sa rozpustila v 80 ml ca 5 % NaOH pri teplote 50 °C a priebehom 5 minút sa zahrievala na 90 °C. Po schladení a zriedení roztoku 200 ml vody sa prívádzal  $CO_2$  až do dosiahnutia neutrálnej reakcie. Po dvojnásobnom prezrážaní z alkalickeho roztoku kyselinou octovou sa získalo 5,5 g bieleho produktu, 8-( $\alpha$ -naftylylmetyl)teofylínu s b. t. 300—301 °C. Produkt sa zle rozpúšťa vo vode a v alkohole i za tepla. Rozpúšťa sa v alkáliách.

*Analýza*Pre  $C_{18}H_{16}N_4O_2$ , m. v. 320,34

vypočítané N = 17,50 %,

nájdené N = 17,3 %, 17,6 %.

*g) 8-( $\alpha$ -naftylymetyl)kofeín*

5,2 g 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu a 5,6 g kyseliny  $\alpha$ -naftyloctovej (po 0,03 mólu) sa udržovalo na glycerínovom kúpeli v 50 ml banke s pripojením na vákuum 1 hodinu pri teplote 140 °C. Po vychladnutí sa produkt rozpustil v 50 ml 5 % NaOH a 15 minút sa zahrieval na 90 °C. Do schladeného roztoku sa za miešania postupne pridalo 15 g dimetylsulfátu. Vylúčilo sa 6,4 g (64 %) žltkastého produktu. Po prekryštalovaní z 50 ml acetónu sa získalo 4,7 g bieleho produktu s b. t. 211 °C. 8-(Naftylymetyl)kofeín sa zle rozpúšťa vo vode a alkohle i za tepla.

*Analýza*Pre  $C_{19}H_{18}N_4O_2$ , m. v. 334,37

vypočítané C = 68,2 % H = 5,4 % N = 16,75 %,

nájdené C = 67,81 % H = 5,30 % N = 16,50 %.

*h) 8-Benzylteobromín**Kondenzácia 3-metyl-4,5-diaminouracilu s kyselinou fenylactovou*

Zmes 5 g 3-metyl-4,5-diaminouracilu a 5 g kyseliny fenylactovej sa roztavila v porcelánovej miske (80 °C) a tri hodiny sa zahrievala pri teplote 160 °C, až stuhla. Produkt sa po vychladnutí rozdrvil, extrahoval 200 ml alkoholu a za horúca filtroval. Získalo sa 5,4 g acylderivátu (61,4 %), ktorý sa okolo 290 °C rozkladá.

*Cyklizácia 3-metyl-4-amino-5-fenylacetaminouracilu na 3-metyl-8-benzylxantín*

V 30 ml vody sa suspendovalo 2 g acylderivátu a rozpustilo sa prídavkom 15 ml 5 % KOH. Roztok sa 5 minút varil, za horúca filtroval a po pridaní 1,5 ml 50 % kyseliny octovej sa uvoľnila xantínová báza vo forme žltkastej objemnej zrazeniny, ktorá sa prečistila varom s vodou a za horúca filtrovala. Výťažok 1,6 g 3-metyl-8-benzylxantínu (ktorý je stály do 350 °C) odpovedá 85,5 %.

*Analýza*Pre  $C_{13}H_{12}N_4O_2$ , m. v. 256,26

vypočítané N = 21,87 %,

nájdené N = 21,4 %.

Cyklizácia 28,5 g 3-metyl-4-amino-5-fenylacetaminouracilu v 500 ml 2 % NaOH sa vykonala jednodňovým zahrievaním roztoku na 90 °C. Po vyzrážaní xantínovej bázy z alkalického prostredia kyslíčnikom uhlíčitým sa získalo 19,2 g 3-metyl-8-benzylxantínu (72 %).

*Metylácia 3-metyl-8-benzylxantínu na 8-benzylteobromín*

10,3 g 3-metyl-8-benzylxantínu sa po prídavku 3,1 g KOH rozpustilo v 210 ml vody a do číreho prefiltrovaného roztoku sa pridal rovnaký objem metanolu. Potom sa pri 60 °C postupne pridalo 5 ml dimetylsulfátu a roztok sa miešal za tepla 1 hodinu. Nechal sa kryštalovať do druhého dňa, pričom sa vylúčila časť produktu. Pri nasýtení reakčnej zmesi kyslíčnikom uhlíčitým sa uvoľnili xantínové bázy (7,8 g) s neostrým b. t. okolo 250 °C. Produkt bol i na pohľad nehomogénny. Vedľa žltkastého amorfného surového

benzylteofylínu obsahoval pekne vyvinuté biele romboédre 8-benzylteobromínu. Niekoľko kryštálikov sa mechanicky oddelilo a očistilo; b. t. 251—252 °C. Extrakciou surového produktu horúcim chloroformom (2000 ml) sa získalo 5,8 g jasnožltého podielu, ktorý prekryštalovaný z 250 ml etylalkoholu za použitia karborafínu dal 4,7 g 8-benzylteobromínu s b. t. 251—252 °C. Výťažok bol 37,8 %. Vzorka sa ešte dvakrát kryštalovala z alkoholu, vysušila a s nezmeneným bodom topenia sa analyzovala.

### Analýza

Pre  $C_{14}H_{14}N_4O_2$ , m. v. 270,28

vypočítané C	= 62,21 %	H	= 5,22 %	N	= 20,73 %
nájdené C	= 62,7 %	H	= 5,25 %	N	= 20,65 %
	62,2 %		5,29 %		20,70 %

### i) 8-Fenylaminometylteofylín

#### Kondenzácia 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu s kyselinou anilínoctovou

Zmes 5 g dimetyldiaminouracilu a 5 g kyseliny anilínoctovej, ktorá sa podľa Maiorho postupu [19] pripravila z kyseliny monochlóroctovej a anilínu, zahrieva sa v porcelánovej miske na olejovom kúpeli; pri teplote 100 °C vznikla riedka tavenina, z ktorej zahrievaním na vyššiu teplotu unikali zásadité pary. Pri 150 °C zmes odrazu zhustla; pri tejto teplote sa udržiavala ešte pol hodiny. Po vychladnutí sa získalo 7,1 g žltého surového produktu (79,8 %). Jeho prekryštalovaním z vody za použitia karborafínu sa získalo 2,9 g bielych hodvábnobesklých ihličiek s b. t. 211—213 °C.

Podobným postupom sa z 30,6 g diamínu a 27,3 g kyseliny anilínoctovej pripravilo 55,9 g technického produktu, ktorý opakovanou kryštalizáciou z 500 ml vody dal 44 g 5-(fenylaminoacetylamo)-1,3-dimetyl-4-aminouracilu, t. j. výťažok 80,5 %. 20,5 g tohto produktu sa prekryštalovalo ešte dvakrát z vody a jedenkrát z etylalkoholu na analýzu; b. t. 213—213,5 °C.

### Analýza

Pre  $C_{14}H_{17}N_5O_3$ , m. v. 303,32

vypočítané N	= 23,1 %
nájdené N	= 22,74 %, 23,3 %

#### 1,3-Dimetyl-2,6,8-trioxo-1,2,3,6,8,9-hexahydropyrimido(4,5)-parovazín (?)

85 g diamínu a 47 g kyseliny monochlóroctovej sa zahrievalo 1½ hodiny na teplotu 165 °C; vznikla bledooranžová látka, ktorá sa rozpustila v 2,5 l vody za horúca; pri zahustení roztoku na polovicu sa izolovalo 7,2 g látky, ktorá po trojnásobnej kryštalizácii z chloroformu dala biely produkt, nerozpustný v kyselinách a lúhoch, málo rozpustný vo vode; b. t. 261—263 °C. Získané analytické hodnoty C = 45,3 %, resp. 44,5 %, H = 4,4 %, resp. 4,1 %, N = 19,3 %, resp. 19,4 %, Cl = 0 % vedú po prepočítaní k vzorcu  $C_8H_9N_3O_4$ , m. v. 211,18. Z toho je teoreticky C = 45,6 %, H = 4,3 %, N = 19,9 %.

#### Príprava 1,3-dimetyl-4-amino-5-fenylaminoacetylaminouracilu

1,3-Dimetyl-4-amino-5-chlóracetylaminouracil sa zmiešal s trojnásobným množstvom destilovaného anilínu a suspenzia sa priebehom niekoľkých hodín zahrieva (prípadne za miešania) pri teplote 60—70 °C. Vzniknutá hustá suspenzia sa zriedila alkoholom, zrazenina sa odfiltrovala a premyla alkoholom. Získaný produkt sa sušil, prípadne rekryštaloval z vody. Výťažky boli 60—65 %; b. t. produktov 211—212 °C.

*Cyklizácia 1,3-dimetyl-4-amino-5-fenylaminoacetylaminouracilu na 8-fenylaminometylteofylín*

1,3-Dimetyl-4-amino-5-fenylaminoacetylaminouracil sa s rovnakým množstvom 40 % NaOH zmiešal na hustú kašu, ktorá sa zahrievala vo vodnom kúpeli. Pri zahriatí vznikol najprv hustý olejovitý roztok, ktorý neskôr opäť stuhol. Produkt sa za mierneho zahriatia rozpustil vo vode a privádzaním CO<sub>2</sub> sa vytráždila xantínová báza. Získaný surový 8-fenylaminometylteofylín sa prekryštaloval z alkoholu. Výťažky boli 61—63 %; b. t. 300—301 °C.

*Analýza*

Pre C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, m. v. 285,30

vypočítané N = 24,7 %,
   
nájdené N = 24,4 % 24,6 %.

*j) 8-Fenylaminometylkofeín*

21,4 g 8-fenylaminometylteofylínu sa rozpustilo v 60 ml 15 % NaOH, zriedilo sa 250 ml vody a do prefiltrovaného roztoku sa pri teplote 60—70 °C priebehom 1 hodiny prikvapkalo (za intenzívneho miešania) 11 ml dimetylsulfátu. Asi po 20 minútach sa začala z reakčného roztoku vylučovať zrazenina. Zmes sa vyhriala na 90 °C na dokončenie reakcie a nechala sa vychladnúť. Získalo sa 8,7 g produktu s b. t. 192—194 °C. Po rekryštalizácii z alkoholu sa získalo 6,8 g 8-fenylaminometylkofeínu; b. t. 197—198 °C. Nasýtením kryštalizačného líhu z reakcie kyslíčnikom uhlíčitým sa regenerovalo 8,2 g anilino-metylteofylínu s b. t. 294—298 °C. Vzhľadom na to výťažok 8-fenylaminometylkofeínu bol 62,5 %.

*Analýza*

Pre C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, m. v. 299,33

vypočítané C = 60,2 % H = 5,72 % N = 23,5 %,
   
nájdené C = 60,9 % H = 5,4 % N = 23,5 %,
   
60,7 % 5,8 % 23,6 %.

(Podľa Golovčinskej [6]: b. t. 193—194 °C; N = 23,2 %, 23,11 %.)

Poznámka: Uvedené body topenia látok sú bez korekcie.

*Analytické hodnoty všetkých pripravených látok stanovilo analytické laboratórium Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied pod vedením inž. Beichta, ktorému za spoluprácu srdečne ďakujeme.*

## Súhrn

Pribuzné fyziologické pôsobenie niektorých C—8-substituovaných N-metylovaných xantínov s 2-substituovanými imidazolínovými derivátmi dalo podnet pre prípravu ďalších štruktúrnych hybridov. Prešetrili sa podmienky prípravy 8-benzylteofylínu, 8-benzylkofeínu, 8-benzylteobromínu, 8-( $\alpha$ -naftylmetyl)teofylínu, 8-( $\alpha$ -naftylmetyl)kofeínu, 8-fenylaminometylteofylínu, 8-fenylaminometylkofeínu z 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu a príslušných karbónových kyselín, pričom sa izolovali a identifikovali aj získané medziprodukty, 5-acylamino-deriváty 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu. Ďalej sa pripravili 7-substituované deriváty 8-benzylteofylínu, 7-(2'-hydroxyetyl)-8-benzylteofylín

a 7-(2',3'-dihydroxypropyl)-8-benzylteofylín a pre porovnanie fyzikálno-chemických a farmakologických vlastností aj známe látky 7-(2'-hydroxyetyl)teofylín a 7-(2',3'-dihydroxypropyl)teofylín. Výsledky farmakologických skúšok budú predmetom inej publikácie.

## ПРИГОТОВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУРНЫХ ГИБРИДОВ N-МЕТИЛОВАНЫХ КСАНТИНОВ И С АКТИВНОЙ СВЯЗЬЮ 2-СУБСТИТОВАННЫХ ИМИДАЗОЛОВ

A. KOSTOLANSKI, J. MOKRI, I. TAMCHINA

Отделение фармацевтической химии и биохимии Химического института  
Словацкой Академии Наук в Братиславе

### Выводы

Подобное физиологическое действие некоторых C-8-субституванных N-метилованных ксантинов с 2-субституванными имидазолиновыми дериватами, побудило нас к приготовлению дальших структурных гибридов. Были исследованы условия приготовления 8-( $\alpha$ -нафтилметил)кофеина, 8-фениламинометилтеофилина, 8-фениламинометилкофеина 8-бензилтеофилина, 8-бензилкофеина, 8-бензилтеобромина, 8-( $\alpha$ -нафтилметил)теофилина, из 1,3-диметил-4,5-диаминоурацила и соответствующих карбоновых кислот, при чем были изолированы и идентифицированы тоже полученные промежуточные продукты, 5-ациламинодериваты 1,3-диметил-4,5-диаминоурацила. Далее были приготовлены 7-субституванные дериваты 8-бензилтеофилина, 7-(2'-гидроксиэтил)-8-бензилтеофилин и 7-(2',3'-дигидроксипропил)-8-бензилтеофилин и при сравнении физическо-химических и фармакологических свойств тоже известные 7-(2'-гидроксиэтил)теофилин и 7-(2',3'-дигидроксипропил)теофилин. Результаты фармакологических испытаний будут предметом дальнейшей публикации.

Поступило в редакцию 26. IX. 1955 г

## HERSTELLUNG EINIGER STRUKTURHYBRIDEN N-METHYLIERTER XANTHINE UND VASOAKTIVER 2-SUBSTITUIERTER IMIDAZOLE

A. KOSTOLANSKÝ, J. MOKŘÝ, J. TÁMCHYNA

Abteilung für pharmazeutische Chemie und Biochemie des Chemischen Instituts  
an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

### Zusammenfassung

Die verwandte physiologische Wirkung einiger C—8-substituierter N-methylierter Xanthine mit 2-substituierten Imidazolinderivaten gab Veranlassung zur Herstellung weiterer Strukturhybriden. Es wurden die Bedingungen der Herstellung von 8-Benzyltheophyllin, 8-Benzylcoffein, 8-Benzyltheobromin, 8-( $\alpha$ -Naphtylmethyl)theophyllin, 8-( $\alpha$ -Naphtylmethyl)coffein, 8-Phenylaminomethyltheophyllin, 8-Phenylaminomethyl-

coffein aus 1,3-Dimethyl-4,5-diaminouracil und den zugehörigen Carbonsäuren untersucht, wobei auch die erhaltenen Zwischenprodukte, die 5-Acylaminoderivate des 1,3-Dimethyl-4,5-diaminouracils, isoliert und identifiziert wurden. Weiters wurden 7-substituierte Derivate des 8-Benzyltheophyllins, 7-(2'-Hydroxyäthyl)-8-benzyltheophyllin und 7-(2',3'-Dihydroxypropyl)-8-benzyltheophyllin und für den Vergleich der physikalisch-chemischen und pharmakologischen Eigenschaften auch die bekannten 7-(2'-Hydroxyäthyl)theophyllin und 7-(2',3'-Dihydroxypropyl)theophyllin hergestellt.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen werden Gegenstand einer weiteren Publikation sein.

In die Redaktion eingelangt den 26. IX. 1955

### LITERATÚRA

1. Krantz J. C., Jr., Carr C. J., *Pharmacologic Principles of Medical Praxis*, Baltimore 1949, 540.
2. Ahlquist R. P., *J. Pharmacol.* 89, 271 (1947).
3. Hager Cr. P., Krantz J. C., Jr., Harmon J. B., *J. am. pharm. Assoc., Sci. Ed.* 42, 36 (1953).
4. Golovčinskaja E. S., *Ž. obšč. Chim.* 18, 2129 (1948).
5. Golovčinskaja E. S., Čaman E. S., *Ž. obšč. Chim.* 22, 523 (1952).
6. Golovčinskaja E. S., Čaman E. S., *Ž. obšč. Chim.* 22, 528 (1952).
7. Golovčinskaja E. S., Čaman E. S., *Ž. obšč. Chim.* 22, 2220 (1952).
8. Golovčinskaja E. S., Čaman E. S., *Ž. obšč. Chim.* 22, 2225 (1952).
9. Traube W., Nithack W., *Ber.* 39, 227 (1906).
10. Cook A. H., Thomas G. H., *J. chem. Soc.* 1950, 1884.
11. Cook A. H., Davis A. C., Heilbron J., Thomas G. H., *J. chem. Soc.* 1949, 1071.
12. Bammel E., Kaiser R., *Med. Klin.* 48, 1741 (1953).
13. Watschinger B., *Wien. Z. inn. Med.* 35, 110 (1954).
14. Sachsse B., *Dtsch. Med. Wschr.* 78, 1563 (1953).
15. Sachsse B., *Z. ärztl. Fortbild.* 17, 602 (1954).
16. *Chemie* 2, 2 (1946).
17. *DRP* 206 454 (Frdl. 9, 1007).
18. Beckh W., *Ber.* 31, 3161 (1898).
19. Mai J., *Ber.* 35, 580 (1902).

Došlo do redakcie 26. IX. 1955

### Oprava

Do článku *Vplyv suroviny na biologickú kvalitu kukuričného výluhu* v 1. tohoročnom čísle *Chemických zvestí* dostali sa niektoré chyby, ktoré týmto opravujeme. Na str. 52 v 11. riadku zdola má byť namiesto *Bacterium Bacillus*, na str. 56 v 13. riadku zhora namiesto rozdielu má byť správne *podielu*. Tabuľka 4 má mať toto záhlavie:

číslo odrody	celkový počet mikroorganizmov/lg v 1000	z celkového počtu prípadá				
		na baktérie			na plesne (huby) v 1000/‰	na kvasinky v 1000/‰
		úhrnne v 1000	z toho % producentov kyselín	sporulanty v 1000/‰		

Napokon na str. 57 v 1. riadku zhora má byť správne *fenologických* namiesto *fenolických*.