

DERIVÁTY N-METYLXANTÍNOV (II)

8-(*p*-KARBOXYFENYL)-TEOFYLÍN a 8-(*p*-KARBOXYBENZYL)-TEOFYLÍN

I. KOMPIŠ, J. MOKRÝ, J. TAMCHYNA

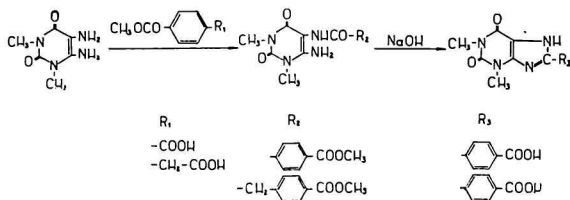
Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

N-metylxantíny substituované v polohe C—8 sú stále predmetom pozornosti pri štúdiu purínových derivátov, pretože 8-benzylteofylín, xantínový analóg známeho hypotenzívne účinného 2-benzylteofylínu *Priskolu* [1], vykazoval v informatívnych pokusoch kardiovaskulárnu aktivitu [2].

Štúdiom C—8 substituovaných derivátov kofeínu sa zaoberajú najmä E. S. Golovčinská a E. S. Čaman [3, 4, 5, 6, 7], kým podobným derivátom v teofylínovom rade sa venuje G. P. Hager a spolupracovníci [8, 9, 10, 11]. Aj autori v predchádzajúcej práci [12] referujú o príprave niektorých ďalších látok tohto typu. Charakteristikou všetkých doteraz pripravených derivátov je však ich veľmi malá rozpustnosť vo vode, prípadne v inom fyziologicky prípustnom roztoku, ktorý by umožnil použitie vhodnú aplikačnú formu pre ich farmakologické preskúšanie.

V práci opisujeme prípravu ďalších dvoch látok: 8-(*p*-karboxyfenyl)-teofylínu (*I*) a 8-(*p*-karboxybenzyl)-teofylínu (*II*), ako aj ich derivátov, ktoré sa v zriedenom lúhu rozpúšťajú pri pH 7—8 na vyše 10 % roztoky a sú teda vhodné pre ďalšie štúdium ich farmakologických vlastností.

Pri príprave uvedených derivátov sme použili acylačno-cyklizačnú metódu [2, 12, 13], pri ktorej sa tavili ekvivalentné množstvá 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu a monometylésteru kyseliny tereftalovej, resp. kyseliny *p*-karbmetoxyfenyloctovej pri 160 °C, resp. pri 180—200 °C a získané acylderiváty 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu sa cyklizovali v alkalickom prostredí pri 90 °C.



Doteraz neopísanú kyselinu *p*-karbmetoxyfenyloctovú potrebnú pre prípravu 8-(*p*-karboxybenzyl)-teofylínu sme pripravili Arndt—Eistertovou syntézou [14] z monometylesteru kyseliny tereftalovej cez jej chloridester a *p*-karbmetoxydiazoacetofenón.

Experimentálna časť

Všetky body topenia sú nekorigované. Látky pre analýzu sa sušili nad P_2O_5 pri teplote 100 °C a tlaku 12 mm Hg.

1,3-Dimetyl-4-amino-5-(p-karbmetoxybenzoyl)-aminouracil

Dobre rozotretá a premiešaná zmes 25 g (0,139 mólu) monometylesteru kyseliny tereftalovej a 23,6 g (0,139 mólu) 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu sa pomaly zahrievala na vzdušnom kúpeli. Pri teplote 110 °C sa zmes roztavila, potom sa pri teplote 140 °C, merané v tavenine, premiešavala 30 minút, až nakoniec sa pomaly zahriala na 155 až 160 °C, keď tavenina stuhla. Po vychladnutí sa získalo 45,7 g hnedožltého produktu, z ktorého sa po rozpráškovaní a vyextrahovaní dvakrát 100 ml horúcim etylalkoholom odstránili nezreagované zložky. Výťažok prečisteného 1,3-dimetyl-4-amino-5-(*p*-karbmetoxybenzoyl)-aminouracilu bol 35,2 g, t. j. 76,4 % teórie.

Vzorka pre analýzu prekryštalovaná z vody mala b. t. 258—259 °C. Látka je dobre rozpustná v horúcej vode, málo rozpustná v studenej vode a v etanole.

Analýza

Pre $C_{15}H_{16}N_4O_5$ ($M = 332,31$)

vypočítané	N = 16,87 %
zistené	N = 16,21 %
	16,95 %

8-(p-Karboxyfenyl)-teofylín

35 g (0,105 mólu) 1,3-dimetyl-4-amino-5-(*p*-karbmetoxybenzoyl)-aminouracilu sa pridalo do 700 ml 2 % vodného roztoku NaOH, zahriateho na 50 °C. Počas 30 minút sa zahrievaním zvýšila teplota na 90 °C, pričom sa acyl rozpustil na červený roztok. Z roztoku sa vylúčil jemný zákal, ktorý sa odstránil filtrovaním za prídavku karborafínu. Po ochladení roztoku sa kyselinou octovou ozražením do pH 3 vylúčil 8-(*p*-karboxyfenyl)-teofylín vo výťažku 27,4 g, t. j. 86,7 %.

Produkt sa prečistil opakovaným zražením z roztoku v 5 % -nom NaOH a vylúčením kyselinou octovou. Do 360 °C sa netopil, vo vode je málo rozpustný, v metanole, etanole, benzéne a v éteri je prakticky nerozpustný. Pre analýzu sa prekryštaloval z pyridínu, v ktorom sa za varu rozpúšťa asi 1:100.

Analýza

Pre $C_{14}H_{12}N_4O_4$ ($M = 300,27$)

vypočítané	C = 55,99 %	H = 4,03 %	N = 18,66 %
zistené	C = 55,94 %	H = 4,18 %	N = 18,94 %
	56,25 %	4,09 %	18,69 %

8-(p-Karboxyfenyl)-teofylín

10 g (0,033 mólu) 8-(karboxyfenyl)-teofylínu sa suspendovalo v 150 ml absolútneho etanolu a 10 ml koncentrovanej H_2SO_4 a zahrievalo sa na vodnom kúpeli pod spätným chladičom 6 hodín. Po vychladnutí sa zrazenina odfiltrovala, rozpustila v 100 ml 2 % NaOH a vyzrážala sa kysličníkom uhličitým. Odsatý produkt sa vyvaril 100 ml destilovanej vody. Získalo sa 6,35 g 8-(p-karboxyfenyl)-teofylínu (58 %), ktorý sa pre analýzu prekryštaloval z etylalkoholu. Látka sa do 350 °C netopí.

Analýza

Pre $C_{16}H_{16}N_4O_4$ ($M = 328,34$)

vypočítané N = 17,07 %

zistené N = 16,95 %

16,96 %

Chlorid-metylester kyseliny tereftalovej

25 g (0,138 mólu) monometylesteru kyseliny tereftalovej a 47,4 (0,4 mólu) tionylchloridu sa 2 hodiny zahrievalo na vodnom kúpeli. Prebytočný tionylchlorid sa vákuove oddestiloval a jeho stopy sa odstránili vákuovým oddestilovaním 2 krát 100 ml benzénu z reakčnej zmesi. Pre nasledujúcu reakciu sa použil takýto produkt bez ďalšieho čistenia. Výťažok je prakticky kvantitatívny. Pre analýzu sa vzorka prekryštalovala z benzénu, v ktorom je esterchlorid kyseliny tereftalovej dobre rozpustný. Jeho bod topenia bol 52—53 °C.

Analýza

Pre $C_9H_7O_3Cl$ ($M = 198,59$)

vypočítané C = 54,42 % H = 3,55 % Cl = 17,85 %

zistené C = 55,39 % H = 3,67 % Cl = 16,98 %

54,78 % 3,51 % 17,15 %

p-Karbmetyoxydiazacetofenón

Do 600 ml éterového roztoku diazometánu (16,8 g, 0,38 mólu) sa za miešania pridával roztok 25 g (0,126 mólu) chlorid-metylesteru kyseliny tereftalovej v 100 ml benzénu tak, aby teplota reakčnej zmesi chladenej ľadom a soľou sa pohybovala medzi —5 až 0 °C. Rozpúšťadlá sa z vodného kúpela vákuove oddestilovali, pričom teplota neprekročila 30 °C. Získaný produkt sa bez ďalšieho čistenia použil pre ďalšiu reakciu.

Vzorka technického p-karbmetyoxydiazacetofenónu sa prekryštalovala z benzénu, čím sa získal žltý kryštalický produkt s neostrým bodom topenia v oblasti okolo 135 °C.

Analýza

Pre $C_{10}H_8N_2O_3$ ($M = 204,18$)

vypočítané C = 58,82 % H = 3,95 % N = 13,72 %

zistené C = 58,64 % H = 3,80 % N = 14,06 %

58,27 % 3,73 % 14,47 %

Kyselina p-karbmetyoxyfenoctová

V 250 ml vody sa rozpustilo 15 g Na_2CO_3 a 5 g $Na_2S_2O_3$ a suspendoval sa katalyzátor pripravený zrážaním 10 %-ného roztoku 33 g $AgNO_3$ zriedeným roztokom NaOH (22,5 g Ag_2O). Do tejto reakčnej zmesi sa pri teplote 60—70 °C v priebehu 1 hodiny

přikvapkal roztok 25 g (0,122 mólu) *p*-karbmetoxydiazacetofenónu v 150 ml dioxánu. Po skončení pridávania sa roztok ešte 1 hodinu zahrieval pri 80 °C, za horúca sa sfiltraval a filtrát sa zriedil rovnakým objemom vody. Prídavkom zriedenej kyseliny dusičnej sa vyzrážala kyselina *p*-karbmetoxyfenyloctová vo výťažku 15,2 g, t. j. 64,1 %. Je rozpustná za horúca v etanole a vo vode, málo v chloroforme, prakticky nerozpustná v éteri a benzéne. Vzorka pre analýzu prekryštalovaná z metanolu mala b. t. 209—211 °C.

Analýza

Pre $C_{10}H_{10}O_4$ ($M = 194,18$)

vypočítané	C = 61,85 %	H = 5,19 %
zistené	C = 61,28 %	H = 5,04 %
	61,53 %	5,07 %

8-(*p*-Karbonybenzyl)-teofylín

Zmes 5 g (0 0258 mólu) kyseliny *p*-karbmetoxyfenyloctovej a 4,4 g (0,0259 mólu) 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu sa 30 minút tavelo na olejovom kúpeli pri teplote 185 až 200 °C. Vychladnutý, jemne rozotretý kondenzát sa nezreagovaných zložiek a rozkladných produktov zbavil extrakciou 3 krát 50 ml horúceho etanolu. Nerozpustený produkt (3,7 g) sa rozpustil v 100 ml 2 % NaOH teplého 50 °C. Roztok sa potom zahrial na 90 °C a pri tejto teplote sa udržiaval 50 minút, načo sa pridal karborafín a za horúca sa odsal. Filtrát sa po vychladnutí oksylil zriedenou HCl na pH 1, čím sa vyzrážal žiadaný 8-(*p*-karboxybenzyl)-teofylín vo výťažku 3,5 g, t. j. 43,2 %. Produkt sa prečistil opakovaným prezrážaním z 5 %-ného roztoku NaOH a kyselinou soľnou, dôkladne sa premyl destilovanou vodou a prekryštaloval z pyridínu. 8-(*p*-Karbonybenzyl)-teofylín je žltá látka, nerozpustná vo vode, etanole, benzéne a v éteri, čiastočne rozpustná za horúca v pyridíne, ľahko rozpustná v zriedených lúhoch. Do 300 °C sa netopí.

Analýza

Pre $C_{15}H_{14}N_4O_3$ ($M = 314,29$)

vypočítané	C = 57,32 %	H = 4,49 %	N = 17,84 %
zistené	C = 57,25 %	H = 4,51 %	N = 17,67 %
	57,05 %	4,52 %	17,44 %

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

Súhrn

Velká väčšina pripravených derivátov teofylínu, substituovaných v polohe C—8, je vo vode nerozpustná, čo sťažuje ich farmakologické vyhodnotenie. V práci sa opisuje príprava nových C—8 substituovaných derivátov teofylínu: 8-(*p*-karboxyfenyl)-teofylínu a 8-(*p*-karboxybenzyl)-teofylínu, ktorých alkalickej soli sú vo vode dobre rozpustné. Tieto deriváty sa pripravili tavením 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu a monometylesteru kyseliny tereftalovej, resp. kyseliny *p*-karbmetoxyfenyloctovej a cyklizáciou získaných acylderivátov v alkalickom prostredí za tepla.

Ďalej sa opisuje príprava a vlastnosti kyseliny *p*-karboxyfenyloctovej, resp. medziproduktov pri jej syntéze z monometylesteru kyseliny tereftalovej.

ПРОИЗВОДНЫЕ N-МЕТИЛКСАНТИНОВ (II)
8-(*p*-КАРБОКСИФЕНИЛ)-ТЕОФИЛИН И 8-(*p*-КАРБОКСИБЕНЗИЛ)-
ТЕОФИЛИН

И. КОМПИШ, И. МОКРЫЙ, И. ТАМХИНА

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

Выводы

Большинство приготовленных производных теофиллина, замещенных в положении С—8, нерастворимы в воде, что затрудняет их фармакологическое охарактеризование. В работе описано приготовление новых С—8 замещенных производных теофиллина: 8-(*p*-карбокисфенил)-теофиллин и 8-(*p*-карбокисбензил)-теофиллин, щелочные соли которых хорошо растворимы в воде. Эти производные приготовились плавлением 1,3-диметил-4,5-диаминоурацила и монометилэфира терефталовой кислоты или *p*-карбометоксифенилуксусной кислоты и циклизацией ацилпроизводных в щелочной среде при нагревании.

Дальше описано приготовление и свойства *p*-карбокисфенилуксусной кислоты, или промежуточных продуктов приготовленных при ей синтезе из монометилэфира терефталовой кислоты.

Поступило в редакцию 9. 10. 1957 г.

DERIVATE VON N-METHYLYXANTHINEN (II)
8-(*p*-CARBOXYPHENYL)-THEOPHYLLIN
UND 8-(*p*-CARBOXYBENZYL)-THEOPHYLLIN

I. KOMPIŠ, J. MOKRÝ, J. TAMCHYNA

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

Zusammenfassung

Die grosse Mehrzahl synthetisierter Derivate des Theophyllins welche in der C—8 Stellung substituiert sind, lösen sich nicht in Wasser, ein Umstand, welcher ihre pharmakologische Bewertung erschwert. In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung folgender neuer, in der C—8 Stellung substituiertes Derivate des Theophyllins beschrieben: 8-(*p*-Carboxyphenyl)-theophyllin und 8-(*p*-Carboxybenzyl)-theophyllin, deren Alkalisalze sehr gut in Wasser löslich sind. Diese Derivate wurden durch Zusammenschmelzen von 1,3-Dimethyl-4,5-diaminouracil und des Monomethylesters der Terephthalsäure, bzw. der *p*-Carbomethoxyphenylelessigsäure und Zyklisation der erhaltenen Acylderivate in alkalischem Medium in der Wärme hergestellt.

Weiter werden die Herstellung und die Eigenschaften der *p*-Carboxyphenylelessigsäure, bzw. der Zwischenprodukte bei ihrer Synthese aus dem Monomethylester der Terephthalsäure beschrieben.

In die Redaktion eingelangt den 9. 10. 1957

LITERATÚRA

1. Ahlquist R. P., *J. Pharmacol.* 89, 271 (1947). — 2. Hager G. P., Krantz J. C., Harmon J. B., *J. Am. Pharm. Assoc.* 42, 36 (1953). — 3. Golovčinskaja E. S., *Ž. obšč. chim.* 18, 2129 (1948). — 4. Golovčinskaja E. S., Čaman E. S., *Ž. obšč. chim.* 22, 523 (1952). — 5. Golovčinskaja E. S., Čaman E. S., *Ž. obšč. chim.* 22, 528 (1952). — 6. Golovčinskaja E. S., Čaman E. S., *Ž. obšč. chim.* 22, 2220 (1952). — 7. Golovčinskaja E. S., Čaman E. S., *Ž. obšč. chim.* 22, 2225 (1952). — 8. Hager G. P., Kaiser G., *J. Am. Pharm. Assoc.* 43, 148 (1954). — 9. Hager G. P., Krantz J. C., Harmon J. B., Burgison R. M., *J. Am. Pharm. Assoc.* 43, 152 (1954). — 10. Hager G. P., Ichniowski C. T., Misek B., *J. Am. Pharm. Assoc.* 43, 156 (1954).
11. Hager G. P., Kramer S. P., *J. Am. Pharm. Assoc.* 44, 649 (1955). — 12. Kostolanský A., Mokřý J., Tamchyna J., *Chem. zvesti* 10, 96 (1956). — 13. Traube W Nithack W *Ber.* 39, 227 (1906). — 14. *Organic Reactions I*, New York 1947, 48.

Došlo do redakcie 9. 10. 1957