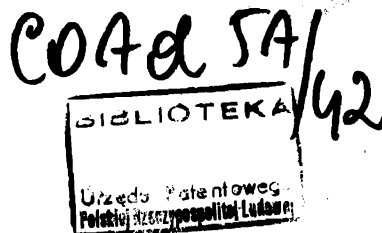


Opublikowano dnia 16 marca 1960 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42976

Kl. 12 p, 7/10

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania zasad purynowych, zwłaszcza 7-alkilopochodnych ksantyny

Patent trwa od dnia 13 lutego 1959 r.

Znane sposoby syntezy zasad purynowych polegają na nitrozowaniu 4-amino-2, 6-dwuoksyczterohydropirymidyny lub jej pochodnych metylowych jak 3-metylo-4-amino-2, 6-dwuoksyczterohydropirymidyna i 1, 3-dwumetylo-4-amino-2, 6-dwuoksyczterohydropirymidyna. Otrzymane związki nitrozowe redukuje się cynkiem lub żelazem w środowisku kwaśnym, lub siarczkiem sodowym albo amonowym w środowisku alkalicznym. Otrzymane odpowiednie pochodne 4, 5-dwuamino-2, 6-dwuoksyczterohydropirymidyny poddaje się formylowaniu kwasem mrówkowym lub formamidem, przy czym następuje zamknięcie pierścienia imidazolowego. Synteza oparta na tym schemacie prowadzi do otrzymywania kofeiny lub teofiliny. Synteza teobrominy tą drogą nasuwa jednak

duże trudności, gdyż obok produktu zasadniczego powstają związki uboczne, co bardzo utrudnia wydzielenie alkaloidu. Na ogół sposoby te należą do syntez trudnych do realizacji w skali przemysłowej.

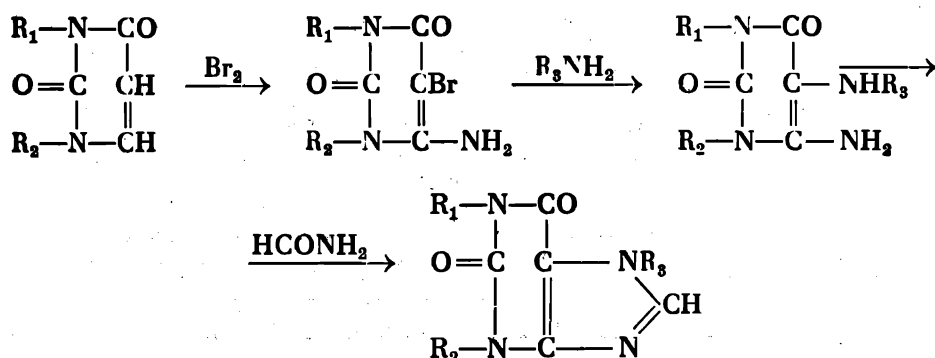
Wynalazek dotyczy przejścia inną drogą od pochodnych hydropirymidyny do zasad purynowych i umożliwia wytwarzanie teobrominy, kofeiny, a zwłaszcza 7-alkiloksantyny o wysokiej czystości z dobrą wydajnością, upraszczając proces technologiczny syntezy tych związków.

Sposób według wynalazku polega na poddawaniu 4-amino-2,6-dwuoksyczterohydropirymidyny lub jej 1,3-alkilopochodnej działaniu chlorowca, np. bromu, w środowisku bezwodnym, przy czym powstają odpowiednie 5-chlorowcopochodne. Dalsza przeróbka tych chlorowcopochodnych może być prowadzona według wynalazku dwiema drogami, a mianowicie przez

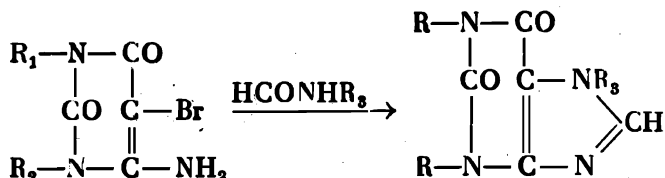
*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest mgr inż. Jan Wojciechowski.

wymianę chlorowca na grupę N-alkiloamino-
wą działaniem aminy pierwszorzędowej i ogrze-
wanie z formamidem otrzymanej 4-amino-5-

alkiloamino-2,6-dwuoksyczerohidropirymidyny
lub jej 1,3-alkilopochodnych zgodnie z następu-
jącym schematem reakcji:



lub przez ogrzewanie związku chlorowcopochodnego wprost z N-alkiloformamidem, przy czym
zachodzi reakcja według schematu:



W wymienionych wzorach R_1 i R_2 — oznaczają wodór lub grupę alkilową, R_3 — grupę alkilową.

Przykład I. Do 14,1 g 3-metylo-4-amino-2,6-dwuoksyczerohidropirymidyny, zawieszanej w 100 ml lodowatego kwasu octowego, dodano 16 g bromu. Otrzymany krystaliczny produkt odsączono i przemyto wodą i ogrzano z 200 ml 30%-owego roztworu metyloaminy w ciągu 1/2 godziny. Po ochłodzeniu wykrystalizowała 3-metylo-4-amino-5-metyloamino-2,6-dwuoksyczerohidropirymidyna w postaci drobnych igieł o temperaturze rozkładu około 210°C. Suchy produkt ogrzewano w temperaturze wrzenia z 100 ml formamidu w ciągu 20 minut. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej wykrystalizowała teobromina w ilości około 6 g. Wydajność około 33%.

Przykład II. 20 g 3-metylo-4-amino-5-bromo-2,6-dwuoksyczerohidropirymidyny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 100 ml N-metyloformamidem w temperaturze 170 — 175°C w ciągu 1/2 godziny. Surowy produkt odsączono

i oczyszczono przez rozpuszczenie w 6%-owym NaOH, odbarwienie węglem i wytrącenie za pomocą CO_2 .

Otrzymano 14 g teobrominy, co stanowi 80% wydajności w stosunku do bromopochodnej lub 72% w stosunku do 3-metylo-4-amino-2,6-dwuoksyczerohidropirymidyny.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania zasad purynowych, zwłaszcza 7-alkilopochodnych ksantyny, znamieny tym, że 4-amino-2,6-dwuoksyczerohidropirymidynę lub jej pochodne alkilowe w pozycjach 1 i 3 przeprowadza się działaniem chlorowca w chlorowcopochodne w pozycji 5, a następnie działa się alkiloaminą zastępując chlorowec grupą N-alkiloaminową, po czym za pomocą formamidu zamyka się pierścień imidazolowy, albo na 5-chlorowcopochodne działa się wprost alkiloformamidem.

Instytut Farmaceutyczny
Zastępca: Mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy