



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

201558
(11) (B1)

(51) Int. Cl³
C 07 D 473/10

(22) Prihlášené 14 05 79

(21) (PV 3278—79)

(40) Zverejnené 29 02 80

(45) Vydáno 31 03 82

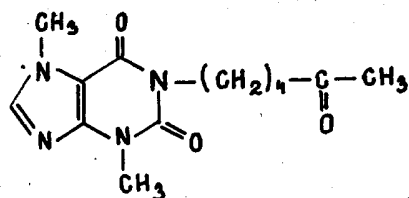
(75)

Autor vynálezu

KOVÁR PAVOL ing., RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA,
JENDRICHOVSKÝ JÁN ing., HLOHOVEC, KOMANOVÁ EVA ing. a
KRÁLIK PETER doc. ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy 1-(5-oxohexyl)-3,7-dimetylxantínu

Vynález sa týka spôsobu prípravy 1-(5-oxohexyl)-3,7-dimetylxantínu vzorca I



ktorý sa používa ako účinné periférne vazodilatans.

Doteraz sa táto zlúčenina pripravovala buď reakciou sodnej soli teobromínu a 6-brómhexanónu-2 vo vodnomalkoholickom prostredí pri zvýšenej teplote (v cca 26%nom výťažku na zreagovaný teobromín), alebo reakciou 1-/3-brómpropyl/teobromínu so sodnou soľou acetoctanu etylnatého v absolútnom etanole a následným ketotvorným štiepením (v cca 70%-nom výťažku). [Mohler W., Reiser M., Pependiker K., Ger. pat. 1,235,320 /5. IX. 1964/; Mohler W., Reiser M., Pependiker K., von Schuh H.-G., US patent 3,422,107 /14. I. 1969/], alebo reakciou draselnej soli teobromínu s 6-brómhexanónom-2 v polárnom aprotickom rozpúšťadle (čs. autorské osvedčenie č. 164 643; Štibrányi L., Rybár A., Jendrichovský J.).

Podstata predloženého vynálezu spočíva

v tom, že sa alkalická soľ teobromínu nechá zreagovať s 6-brómhexanónom-2 v prítomnosti alkalického jodidu (0,01 až 0,1 M jodidu na 1 M alkylačného činidla) za zvýšenej teploty 40 až 150 °C v polárnom aprotickom rozpúšťadle (dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoxid, sulfolán), v ktorom nedochádza k protonizácii alkalickéj soli teobromínu na teobromín.

Spôsob podľa vynálezu umožňuje pripraviť uvedenú zlúčeninu lepšej čistoty a v značne kratšom čase pri vysokom výťažku, ako bolo dosiaľ popísané. Tým je umožnené dokonalejšie využitie reakčných komponent, najmä drahého 6-brómhexanónu-2.

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na príkladoch prevedenia bez toho, aby sa na tieto výlučne obmedzoval.

Príklad 1

Zmes 179 g (1 mól) 6-brómhexanónu-2, 175 g (0,8 mól) draselnej soli teobromínu a 15 g (0,1 mól) jodidu sodného v 500 ml N,N-dimetylformamidu sa zahrieva za miešania pri teplote 80 °C počas 2,5 h. Potom sa reakčná zmes vákuovo zahustí na sirup, ku ktorému sa pridá 500 ml chloroformu. Vylúčené soli sa odfiltrujú a filtrát sa zahustí na 1/3 pôvodného objemu. Pridaním petroléteru, resp. hexánu, alebo heptánu sa vyzráža 205 g (tj. 92 % teórie) produktu

s teplotou topenia 99 až 101 °C. Kryštalizáciou tohoto z 2-propanolu sa získa 187 g (tj. 84 % teórie) 1-(5-oxohexyl)-3,7-dimetylxantínu s t. t. 102 až 103 °C.

Príklad 2

Reakcia sa uskutočňuje analogickým spôsobom ako v predešlom príklade, ale s rozdielnou izoláciou produktu. Ochladená reakčná zmes sa vyleje za miešania na 800 g ľadu (mieša sa do rozpustenia ľadu). Nerozpustené podiely sa odfiltrujú a filtrát sa

extrahuje s 5×500 ml benzénu. Benzenový roztok sa preleje vrstvou silikagelu a zahustí do sucha. Odparok sa rozpustí v 150 ml chloroformu, vysuší síranom sodným a po odfiltrovaní sušiaceho činidla sa produkt vyzráža prídavkom petroléteru. Získá sa 196 g (tj. 88 % teórie) produktu s t. t. 100 až 102 °C. Jeho kryštalizáciou z 2-propanolu sa získa 164 g (tj. 74 % teórie) 1-(5-oxohexyl)-3,7-dimetylxantínu s t. t. 102 až 103 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy 1-(5-oxohexyl)-3,7-dimetylxantínu reakciou alkalickéj soli teobromínu so 6-brómhexanónom-2 v prostredí polárneho aprotického rozpúšťadla vyznače-

ný tým, že sa reakcia prevádza v prítomnosti alkalického jodidu pri teplotách 40 až 150 °C.