

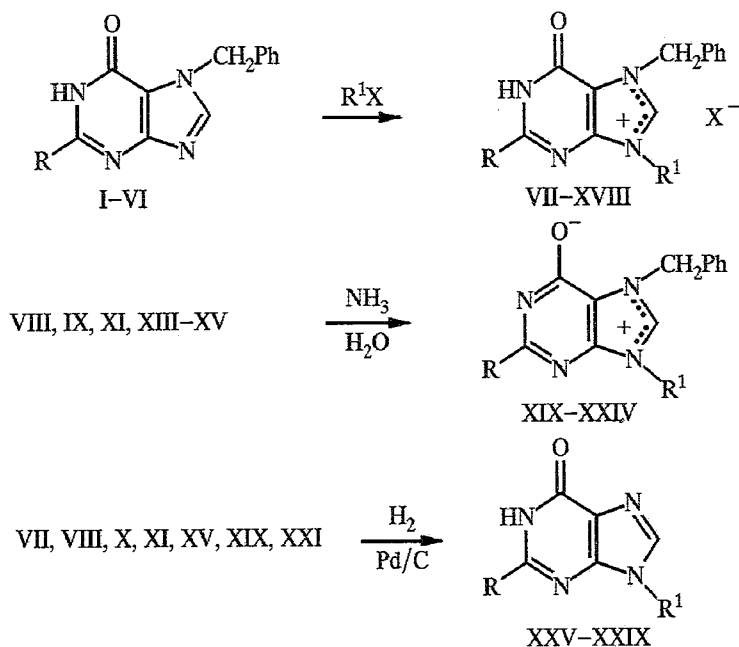
П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова

НОВЫЙ СИНТЕЗ 9-АЛКИЛГУАНИНОВ
И ИХ N²-ЗАМЕЩЕННЫХ

Разработан новый метод синтеза 9-алкилгуанинов и их N²-замещенных из 7-бензилгуанина и его N²-замещенных кватернизацией галоидными алкилами, диалкилсульфатами или эфирами арилсульфонокислот с последующим удалением бензильной защиты гидрированием промежуточных четвертичных солей или полученных из них бетаинов.

Большинство известных методов получения 9-замещенных гуанинов из гуанина [1], в том числе ациклических аналогов гуанозина [2, 3], обладает существенным недостатком — образуется смесь 7- и 9-изомеров, разделение которой требует сложной препаративной хроматографии.

В развитие работ [4, 5] с целью поиска метода получения 9-алкилгуанинов и их N²-замещенных, исключающего образование 7-алкилизомеров, нами исследована реакция кватернизации 7-бензилгуанина (I) и его некоторых N²-замещенных (II—VI).



I, VII, VIII, XIX, XXV, XXVI R = NH₂; II, IX, X, XX, XXVII R = NHPh; III, XI—XIII, XXI, XXII, XXVIII R = NMe₂; IV, XIV, XXIII R = N(CH₂)₅; V, XV, XVI, XXIV, XXIX R = N(CH₂)₇; VI, XVII, XVIII R = N(CH₂CH₂)₂O.

VII, IX, XI, XIV, XV, XVII, XX, XXI, XXIII—XXV, XXVIII, XXIX R¹ = Me; VIII, X, XIX, XXVI, XXVII R¹ = Et; XII, XIII, XVI, XVIII R¹ = CH₂COOMe; XXII R¹ = CH₂CONH₂.

VII, IX, XIV, XV, XVII X = *p*-MeC₆H₄SO₃; VIII, X X = PhSO₃; XI, XIII, XVI, XVIII X = ClO₄; XII X = Br. R¹X = R¹Br(I), (R¹)₂SO₄, ArSO₃R¹

В качестве алкилирующих агентов использовали галоидные алкилы, в том числе эфиры галогенкарбоновых кислот, диалкилсульфаты и эфиры арилсульфокислот.

Установлено, что кватернизация 7-бензилгуанинов I—VI по положению 9 пуринового ядра легко протекает в органических растворителях (например, в ДМФА). В некоторых случаях реакция идет и без растворителя (в избытке эфира арилсульфокислоты). В результате получен ряд четвертичных солей 7-бензил-9-алкил(алкоксикарбонилалкил)гуанинов (VII—XVIII).

Четвертичные соли некоторых пуриновых оснований, а особенно галогениды и мезилаты, легко растворимы в воде, низших спиртах и ДМФА. Поэтому для выделения таких соединений мы применили обменную реакцию с перхлоратом натрия (этим методом были получены менее растворимые перхлораты XI, XIII, XVI, XVIII).

При обработке четвертичных солей VIII, IX, XI, XIII—XV аммиаком в водном растворе на холоду были выделены соответствующие цвиттер-ионные соединения — 2-амино(ариламино, диалкиламино, циклоалкиламино)-6-гидрокси-7-бензил-9-алкил(карбаомилметил)пуринийбетаины (XIX—XXIV) — синтетические аналоги бетаина природного происхождения — 2-амино-6-гидрокси-7,9-диметилпуринийбетаина (гербиополина) [6, 7]. При взаимодействии перхлората XIII с водным аммиаком происходит замещение сложноэфирной группы на амидную, в результате чего образуется бетаин XXII.

Некоторые бетаины (XX, XXI) умеренно растворимы в воде, поэтому прямые выходы этих соединений (без выпаривания маточных растворов) составляют всего 40...50%.

Т а б л и ц а 1

Данные элементного анализа и выходы четвертичных солей VII—XVIII

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %					Т _{пл.} °С (разл.)	Выход, %
		С	Н	N	S	Hal		
VII	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₄	<u>56,64</u>	<u>5,16</u>	<u>16,39</u>	<u>7,37</u>		272...273	89
		56,19	4,95	16,38	7,50			
VIII	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₄	<u>56,37</u>	<u>4,94</u>	<u>16,53</u>	<u>7,49</u>		265...267	90
		56,19	4,95	16,38	7,50			
IX	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₄	<u>62,69</u>	<u>5,35</u>	<u>14,05</u>	<u>6,0</u>		257...259	89
		62,01	5,00	13,91	6,37			
X	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₄	<u>62,11</u>	<u>5,08</u>	<u>13,71</u>	<u>6,41</u>		258...261	98
		62,01	5,00	13,91	6,37			
XI	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₅	<u>47,11</u>	<u>4,67</u>	<u>18,29</u>		<u>9,35</u>	225...227	80...84
		46,94	4,73	18,25		9,24		
XII	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₅ O ₃	<u>48,52</u>	<u>5,18</u>	<u>16,69</u>		<u>18,80</u>	174...176	14
		48,35	4,77	16,58		18,92		
XIII	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₅ O ₇	<u>46,34</u>	<u>4,65</u>	<u>15,77</u>		<u>8,32</u>	176...178	67
		46,21	4,56	15,85		8,02		
XIV	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄	<u>60,41</u>	<u>5,72</u>	<u>13,84</u>	<u>6,55</u>		139...141	92
		60,59	5,89	14,13	6,47			
XV	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₄	<u>60,64</u>	<u>6,02</u>	<u>13,64</u>	<u>6,20</u>		122...124	92
		61,28	6,13	13,74	6,29			
XVI	C ₂₁ H ₂₆ ClN ₅ O ₇	<u>51,13</u>	<u>5,37</u>	<u>14,31</u>		<u>6,98</u>	108...110	64
		50,86	5,28	14,12		7,15		
XVII	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₅	<u>57,37</u>	<u>5,92</u>	<u>14,02</u>	<u>6,36</u>		182...183	88
		57,04	5,47	14,08	6,44			
XVIII	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₅ O ₈	<u>47,04</u>	<u>4,99</u>	<u>14,42</u>		<u>7,38</u>	118...120	37
		47,16	4,58	14,47		7,33		

Данные элементного анализа и выходы пуринийбетаинов XIX—XXIV и 9-алкилгуанинов XXV—XXIX

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл.} °C (разл.)	Выход, %
		C	H	N	H ₂ O		
XIX	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O · 1/2H ₂ O	60,85	6,21	24,84	3,49	249...251	87
		60,42	5,79	25,16	3,24		
XX	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O	68,49	5,62	20,85		266...269	40
		68,95	5,51	21,15			
XXI	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O · H ₂ O	60,38	6,67	23,03	6,20	197...199	55
		59,79	6,35	23,24	6,00		
XXII	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O ₂	59,30	5,80	25,48		281...283	92
		58,89	5,56	25,75			
XXIII	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O			21,15		254...256	91
				21,70			
XXIV	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O · 1/2H ₂ O	65,42	7,21	20,41	3,15	140...142	93
		65,87	6,98	20,21	2,67		
XXV	C ₆ H ₉ N ₅ O			42,31		>350*	61
				42,47			
XXVI	C ₇ H ₉ N ₅ O	46,34	5,04	39,16		>350* ²	53...70
		46,92	5,06	39,09			
XXVII	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O · 1/4H ₂ O	60,34	5,08	27,01	1,96	>360	76
		60,10	5,24	26,96	1,74		
XXVIII	C ₈ H ₁₁ N ₅ O	49,59	5,91	35,84		331...333* ³	62...70
		49,73	5,74	36,25			
XXIX	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O	57,97	7,14	28,00		304...305	50
		58,28	6,93	28,32			

* По данным [8], T_{пл.} > 350 °C; по данным [9], T_{пл.} > 300 °C.

*² [9], T_{пл.} этого соединения не приводится.

*³ [8], T_{пл.} 331...333 °C.

Последней стадией синтеза 9-алкилгуанинов по предлагаемой схеме является снятие бензильной защиты. Это достигается гидрированием четвертичных солей или бетаинов в присутствии палладиевого катализатора. Реакция проведена на примерах четвертичных солей VII, VIII, X, XI, XV и бетаинов XIX, XXI. В результате получены 9-алкилгуанины и их N²-амещенные XXV—XXIX.

Индивидуальность соединений XXV—XXIX подтверждена методом ТСХ, а их состав и строение — данными ИК спектров, элементного анализа, а также идентичностью полученных нами 9-метил- и N²-диметил-9-метилгуанинов (XXV, XXVIII) с заведомыми известными образцами этих соединений [8].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на приборе Perkin-Elmer, модель 682 в виде паст в вазелиновом масле или в таблетках КВг. Чистоту соединений определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами иода или в УФ свете. Температуры плавления высокоплавких соединений определяли на приборе ПТП (М) ТУ 92-89-1011-90.

Исходные 7-бензилзамещенные гуанина (I), N²-фенилгуанина (II), N²-диметилгуанина (III), 2-N-пиперидиногипоксантина (IV), 2-(1-азациклоокт-1-ил)гипоксантина (V) и 2-N-морфолиногипоксантина (VI) получены по методам, предложенным в работах [4, 5].

1,6-Дигидро-2-амино-6-оксо-7-бензил-9-метилпуринийтозилат (VII). Смесь 7,0 г (29 ммоль) соединения I и 21,0 г (113 ммоль) метилтозилата перемешивают 2 ч при 135...145 °C (в бане), охлаждают, осадок промывают эфиром (5 × 20 мл), затем ацетоном, сушат. Выход соединения VII 11,0 г (89%), T_{пл.} 240...261 °C.

Аналогично получают тозилаты IX, XIV, XV, XVII и бензолсульфонаты VIII, X. Соединения XIV и XV получают аналогично с тем лишь отличием, что реакционные смеси нагревают при 75...80 °С.

1,6-Дигидро-2-диметиламино-6-оксо-7-бензил-9-метилпуринийперхлорат (XI). А. Смесь 0,7 г (2,6 ммоль) соединения II и 1,9 г (15 ммоль) диметилсульфата в 7 мл ДМФА перемешивают 5 ч при 80...90 °С. Раствор выливают в 35 мл воды, прогревают с углем, фильтруют. К фильтрату добавляют избыток водного 12% раствора перхлората натрия, выделившийся осадок соединения XI отфильтровывают, промывают водой, спиртом, сушат. Выход 0,8 г (80%), $T_{пл}$ 223...225 °С.

Б. Смесь 0,7 г (2,6 ммоль) соединения II и 1,07 г (7,5 ммоль) иодистого метила в 7 мл ДМФА нагревают 6 ч при 85...95 °С (в бане) и обрабатывают, как описано в опыте А. Выход соединения XI 0,84 г (84%), $T_{пл}$ 220...224 °С. Проба смешения с веществом, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления.

1,6-Дигидро-2-диметиламино-6-оксо-7-бензил-9-карбометоксиметилпуринийбромид (XII) и -перхлорат (XIII). Смесь 3,7 г (13,75 ммоль) соединения II и 6,4 г (41,5 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты в 20 мл безводного ДМФА перемешивают 5 ч при 85...90 °С. Раствор охлаждают, осадок бромида XII отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход 0,8 г (14%), $T_{пл}$ 168...170 °С. К фильтрату добавляют 190 мл водного 12% раствора перхлората натрия, выделившийся осадок перхлората XIII отфильтровывают, промывают водой, сушат, Выход 4,1 г (67%), $T_{пл}$ 165...171 °С.

Аналогично из соединений V и VI без выделения промежуточных бромидов получают перхлораты XVI и XVIII.

Четвертичные соли VII—XVIII — бесцветные или кремоватые кристаллические вещества, растворимые в воде, низших спиртах и ДМФА. Для анализа соединения очищены кристаллизацией из этанола (VII, VIII), водного этанола (XIV, XVII), метанола (IX, X), изопропанола (XII) и воды (XI, XIII, XV, XVI, XVIII).

2-Амино(ариламино, диалкиламино, циклоалкиламино)-6-гидрокси-7-бензил-9-алкил(карбаомилметил)пуринийбетаины (XIX—XXIV). К 20...30 мл 12...25% водного раствора аммиака добавляют при перемешивании 2...3 г четвертичной соли VIII, IX, XI, XIII—XV. При этом осадок выделяется осадок. Реакционную смесь выдерживают 1...2 ч, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают бетаины XIX—XXIV. Бесцветные кристаллические вещества, растворимые в водных растворах минеральных кислот, ДМФА, низших спиртах и в воде (при нагревании). Для анализа соединения очищены кристаллизацией из воды (XIX, XXI, XXII), смеси вода — ДМФА, 1 : 1, (XX), 50% водного метанола (XXIII, XXIV).

9-Этилгуанин (XXVI). А. Смесь 2,0 г (4,7 ммоль) четвертичной соли VIII и 2,0 г 10% палладия на угле в 70 мл этанола гидрируют при атмосферном давлении и температуре 75...80 °С (в бане) до прекращения поглощения водорода. Затем реакционную смесь нагревают до кипения, фильтруют, катализатор промывают горячим этанолом. Объединенные фильтраты нейтрализуют водным аммиаком до слабощелочной реакции, охлаждают, выделившийся осадок соединения XXVI отфильтровывают, промывают этанолом, водой, ацетоном, сушат. Выход соединения XXVI 0,45 г (53%), $T_{пл} > 350$ °С (из ДМФА).

Аналогично из четвертичных солей VII, XI, XV получают соединения XXV, XXVIII, XXIX соответственно.

Для анализа вещества очищают кристаллизацией из ДМФА (XXV), воды (XXVIII) и 30% водного этанола (XXIX). ИК спектр основания XXV совпадает с ИК спектром заведомого образца [8]. Депрессия $T_{пл}$ образцов отсутствует.

Б. Смесь 0,67 г (2,4 ммоль) бетаина XIX и 1,0 г 10% палладия на угле в 15 мл воды гидрируют при 25 °С и обрабатывают, как описано в опыте А. Выход соединения XXVI — 0,3 г (70%), $T_{пл} > 350$ °С. ИК спектры образцов соединения XXVI, полученного по методам А и Б, совпадают.

Аналогично из бетаина XXI получают соединение XXVIII (выход 70%), не дающее депрессии $T_{пл}$ с образцом этого вещества, полученного по методу А (выход 62%) и по методу [8]. ИК спектры всех трех образцов совпадают.

N²-Фенил-9-этилгуанин (XXVII). Смесь 2,0 г (4 ммоль) четвертичной соли X и 1,0 г 10% палладия на угле в 50 мл этанола гидрируют при 75...80 °С до прекращения поглощения водорода. Затем добавляют 50 мл 1 н. NaOH, смесь нагревают до кипения, фильтруют, катализатор промывают горячей водой. Объединенные фильтраты охлаждают, нейтрализуют 1 н. HCl, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Выход 0,8 г (76%), $T_{пл} > 350$ °С (разл., из смеси ДМФА—вода, 9 : 1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fused pyrimidines /Ed. by D. J. Brown. Part 2. Purines; J. H. Lister. — New York; London; Sydney; Toronto: Wiley Intersci., 1971. — P. 347.
2. *Мадре М. А., Жук Р. А., Лидак М. Ю.* // Хим.-фарм. журн. — 1985. — № 11. — С. 1371.
3. *Matsumoto H., Kaneco Ch., Yamada K., Tarenchi T., Mizuno Y.* // Chem. Pharm. Bull. — 1988. — Vol. 36. — P. 1153.
4. *Кочергин П. М., Персанова Л. В., Александрова Е. В., Гуторов Л. А., Корсунский В. С.* // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 388.
5. *Кочергин П. М., Персанова Л. В., Александрова Е. В., Гуторов Л. А., Корсунский В. С.* // ХГС. — 1996. — № 3. — С. 391.
6. *Bredereck H., Christmann O., Koser W.* // Chem. Ber. — 1960. — Bd 93. — S. 1206.
7. *Pflerderer W.* // Liebigs Ann. Chem. — 1961. — Bd 647. — S. 167.
8. *Овчарова И. М., Головчинская Е. С.* // ЖОХ. — 1964. — Т. 34. — С. 3247.
9. *Koppel H. C., Robins R. K.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80. — P. 2751.

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815

Поступило в редакцию 28.06.97

Государственный институт
кровезаменителей и медицинских препаратов,
Москва 109044, Россия

Запорожский государственный медицинский
университет, Запорожье 330074, Украина
