

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

СИНТЕЗ N²-ГУАНИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Разработан новый препаративный синтез N²-гуанилкарбонновых кислот реакцией 2-хлор-7-бензилгипоксантина с аминокислотами с последующим дебензилированием полученных 7-бензил-N²-гуанилкарбонновых кислот гидрированием в присутствии палладиевого катализатора.

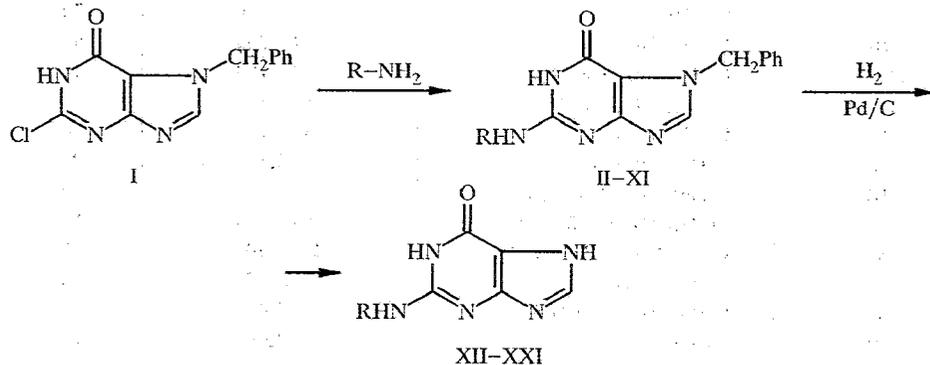
Аминокислоты, содержащие по NH₂-группе остаток гуанина, представляют интерес для биологических исследований, так как соединения этого ряда содержатся в продуктах природного происхождения. Так, N²-(1-карбоксиэтил)гуанин в виде рибозида был выделен из *Fusarium species* [1—4]. Авторы полагают, что эта аминокислота играет роль в биосинтезе флавина и птеридина.

Описан синтез этой аминокислоты [1, 2, 5] и ряда других N²-гуанилкарбонновых кислот [1, 2] реакцией 2-хлоргипоксантина с натриевыми солями аминокислот при 125 °С. Константы и анализы полученных аминокислот не приведены. Недостатком этого метода получения гуанилкарбонновых кислот являются многостадийность синтеза 2-хлоргипоксантина, низкие выходы (40...50%) и сложность хроматографической очистки соединений.

Следует отметить, что эфиры аминокислот при нагревании с 2-хлоргипоксантином при 130...150 °С не реагируют [6].

Располагая простым препаративным методом получения 2-хлор-7-бензилгипоксантина (I) [7, 8] как полупродукта синтеза гипоксантина [7], гуанина [8] и его N²-алкилгуанинов [9], мы исследовали реакцию этого соединения с аминокислотами. В качестве последних использовали α-, β-, γ- и ω-аминокислоты, в том числе двухосновные — аспарагиновую и глутаминовую.

Указанная реакция, как и в случае 2-хлоргипоксантина, протекает лишь при повышенной температуре — нагревании I с калиевыми солями аминокислот в водном растворе при 120...140 °С в течение 18...24 ч. В результате получен ряд не описанных в литературе 7-бензил-N²-гуанилкарбонновых кислот (II—XI, табл. I) с выходами 70...98%.



II, XII R = HOOCCH₂; III R = HOOCCHCH₃; IV, XIV R = HOOC(CH₃)₂;
 VI, XVI R = HOOCCHCH₂Ph; VII, XVII R = HOOC(CH₂)₂; VIII, XVIII R = HOOC(CH₂)₃;
 IX, XIX R = HOOC(CH₂)₅; X, XX R = HOOCCH₂CHCOOH; XI, XXI R = HOOC(CH₂)₂CHCOOH

Бензильная группа соединений II—XI, как и в случае 7-бензилзамещенных других производных пурина [7—9], легко удаляется при их каталитическом гидрировании в присутствии палладиевого катализатора на угле. Выход N²-гуанилкарбоновых кислот (XII—XXI, табл. 1) составляет 60...90%.

Индивидуальность соединений II—XXI подтверждена методом ТСХ, а их строение — ИК спектрами и данными элементного анализа (табл. 2, 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений II—XXI сняты на приборе UR-10 в вазелиновом масле. ТСХ соединений проводили на пластинках Silufol UV-254; проявление параами йода.

Данные элементного анализа соединений II—XXI на С, Н и N соответствуют вычисленным (табл. 2, 3). Температуры плавления высокоплавких соединений определяли на приборе ПТП (м) ТУ-92-89-1011-90.

Все α-аминокислоты, кроме L-глутаминовой, применялись в виде рацематов.

2-Хлор-7-бензилгуанин (I) получен по [7, 8].

7-Бензил-N²-гуанилкарбоновые кислоты (II—XI, табл. 1, 2). В автоклав из нержавеющей стали емкостью 100 мл загружают 40 мл раствора, приготовленного осторожным смешиванием 41 ммоль аминокислоты и 24 ммоль карбоната калия в воде (в случае двухосновных аминокислот карбонат калия берут в удвоенном количестве). Затем прибавляют 20 ммоль соединения I, смесь нагревают 24 ч при 120...130 °С или 18 ч при 135...140 °С (при синтезе соединений III, V, VII) при встряхивании автоклава. После охлаждения автоклав вскрывают (осторожно, вспенивание), раствор переносят в стакан, нейтрализуют соляной кислотой до pH 4...5, выделившийся осадок гуаниламинокислоты II—XI отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Соединения II—XI — бесцветные кристаллические вещества, растворимые в соляной кислоте и водных растворах щелочей, трудно растворимые на холоду в большинстве органических растворителей, нерастворимые в воде. Для анализа вещества очищены кристаллизацией из 20...40% водного ДМФА (II, VI, VII, X, XI) или 25...50% этанола (III—V, VIII, IX).

Таблица 1

Выход и константы полученных соединений II—XXI

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} , °С (с разл.)	Выход, %
II	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₃ · 1/2 H ₂ O	342...344	95
III	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃	215...217	73
IV	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ · H ₂ O	163...164	71
V	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ · 1/4H ₂ O	163...165	88
VI	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₃	147...149	72
VII	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃	258...260	70
VIII	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ · H ₂ O	234...235	96
IX	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ · H ₂ O	193...194	98
X	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₅ · H ₂ O	187...188	78
XI	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₅	181...182	70
XII	C ₇ H ₇ N ₅ O ₃ · H ₂ O	> 330	90
XIII	C ₈ H ₉ N ₅ O ₃ · 1/2 H ₂ O	242...244	70
XIV	C ₉ H ₁₁ N ₅ O ₃ · 1/2 H ₂ O	253...254	68
XV	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₃ · 1/2 H ₂ O	202...203	60
XVI	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₃	257...258	60
XVII	C ₈ H ₉ N ₅ O ₃ · 1/4 H ₂ O	> 300	85
XVIII	C ₉ H ₁₁ N ₅ O ₃	> 350	76
XIX	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₃	284...285	72
XX	C ₉ H ₉ N ₅ O ₅	260...261	83
XXI	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₅	195...197	61

Результаты микроанализа соединений II—XI

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %		
		С	Н	N	С	Н	N
II	$C_{14}H_{13}N_5O_3 \cdot 1/2 H_2O^a$	54,81	4,60	22,61	54,54	4,58	22,72
III	$C_{15}H_{15}N_5O_3$	57,26	5,10	21,66	57,50	4,83	22,35
IV	$C_{16}H_{17}N_5O_3 \cdot H_2O^b$	55,81	5,88	20,50	55,65	5,55	20,28
V	$C_{17}H_{19}N_5O_3 \cdot 1/4 H_2O^b$	58,89	5,81	20,45	59,04	5,68	20,25
VI	$C_{21}H_{19}N_5O_3$	64,45	4,95	18,00	64,77	4,95	17,98
VII	$C_{15}H_{15}N_5O_3$	57,90	4,89	21,96	57,50	4,83	22,35
VIII	$C_{16}H_{17}N_5O_3 \cdot H_2O^r$	55,73	5,66	20,49	55,65	5,55	20,28
IX	$C_{18}H_{21}N_5O_3 \cdot H_2O^d$	58,25	6,26	18,85	57,90	6,21	18,75
X	$C_{16}H_{15}N_5O_5 \cdot H_2O^e$	51,01	4,67	18,72	51,20	4,57	18,66
XI	$C_{17}H_{17}N_5O_5$	54,71	4,82	19,01	54,98	4,61	18,86

- а) H_2O . Найдено, %: 3,07. Вычислено, % 2,92.
 б) H_2O . Найдено, %: 4,98. Вычислено, % 5,22.
 в) H_2O . Найдено, %: 1,53. Вычислено, % 1,30.
 г) H_2O . Найдено, %: 5,37. Вычислено, % 5,22.
 д) H_2O . Найдено, %: 4,69. Вычислено, % 4,82.
 е) H_2O . Найдено, %: 4,97. Вычислено, % 4,80.

N^2 -Гуанилкарбоновые кислоты (XII—XXI, табл.1, 3). Смесь 5 ммоль соединения II—XI, равное по весу количество 5% палладия на угле, 1 мл 36% HCl в 20...25 мл воды гидрируют при 85...90 °C и перемешивании до прекращения поглощения водорода (3...5 ч). К реакционной массе добавляют 10 мл 1 н. HCl , нагревают до кипения, фильтруют, катализатор промывают 6...7 мл горячей воды. Объединенные фильтраты нейтрализуют водным аммиаком до pH 4...5, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном. Получают аминокислоты XII—XV, XVII—XXI. Для выделения аминокислоты XVI реакционную массу по окончании гидрирования соединения VI подщелачивают едким натром, раствор нагревают, фильтруют, фильтрат нейтрализуют соляной кислотой до pH 4...5.

Таблица 3

Результаты микроанализа соединений XII—XXI

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %		
		С	Н	N	С	Н	N
XII	$C_7H_7N_5O_3 \cdot H_2O^a$	37,27	4,36	30,51	37,01	3,99	30,82
XIII	$C_8H_9N_5O_3 \cdot 1/2 H_2O^b$	42,26	4,48	30,51	42,20	4,21	30,76
XIV	$C_9H_{11}N_5O_3 \cdot 1/2 H_2O^b$	43,94	5,29	28,73	43,90	4,91	28,47
XV	$C_{10}H_{13}N_5O_3 \cdot 1/2 H_2O^r$	46,22	5,80	26,75	46,15	5,42	26,91
XVI	$C_{14}H_{13}N_5O_3$	56,26	4,85	23,33	56,18	4,38	23,40
XVII	$C_8H_9N_5O_3 \cdot 1/4 H_2O^d$	42,19	4,58	30,73	42,20	4,21	30,76
XVIII	$C_9H_{11}N_5O_3$	45,26	4,85	29,48	45,57	4,67	29,52
XIX	$C_{11}H_{15}N_5O_3$	49,93	5,90	26,43	49,81	5,69	26,40
XX	$C_9H_9N_5O_5$	40,31	3,61	26,28	40,46	3,39	26,21
XXI	$C_{10}H_{11}N_5O_5$	42,64	3,83	24,81	42,71	3,94	24,90

- а) H_2O . Найдено, %: 7,60. Вычислено, % 7,93.
 б) H_2O . Найдено, %: 1,83. Вычислено, % 1,98.
 в) H_2O . Найдено, %: 3,28. Вычислено, % 3,66.
 г) H_2O . Найдено, %: 3,18. Вычислено, % 3,46.
 д) H_2O . Найдено, %: 1,72. Вычислено, % 1,98.

Для анализа соединения очищены пересаживанием водным аммиаком из солянокислого раствора (XII, XIV, XVI, XVII), кристаллизацией из воды (XIII, XV, XX, XXI) или водного ДМФА (XVIII, XIX).

Соединения XII—XXI — бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, трудно растворимые на холоду в воде и большинстве органических растворителей. Ряд веществ (см. табл. 3) кристаллизуется с 0,25...1,0 молекулы воды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ballio A., Delfini C., Russi S.* // *Nature*. — 1960. — Vol. 186. — P. 968.
2. *Ballio A., Delfini C., Russi S.* // *Gazz. chim. ital.* — 1966. — Vol. 96. — P. 337.
3. *Ballio A.* // *Corsi Semin. Chem.* — 1968. — Vol. 11. — P. 11; *C. A.* — 1970. — Vol. 73. — P. 11537.
4. *Ballio A.* // *Corsi Semin. Chem.* — 1968. — Vol. 11. — P. 140; *C. A.* — 1970. — Vol. 72. — P. 19310.
5. *Gerster J. F., Robins R. K.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1965. — Vol. 87. — P. 3752.
6. *Третьякова Г. С., Неделькина Н. Н., Черкасов В. М.* // Физиологически активные вещества. — Киев: Наукова думка, 1975. — № 7. — С. 88.
7. *Гуторов Л. А., Николаева Л. А., Овчарова И. М., Головчинская Е. С.* // *Хим.-фарм. журн.* — 1978. — № 5. — С. 103.
8. *Кочергин П. М., Персанова Л. В., Александрова Е. В., Гуторов Л. А., Корсунский В. С.* // *ХГС.* — 1995. — № 3. — С. 388.
9. *Кочергин П. М., Персанова Л. В., Александрова Е. В., Гуторов Л. А., Корсунский В. С.* // *ХГС.* — 1996. — № 3. — С. 391.

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

Поступило в редакцию 17.01.96

Государственный институт кровезаменителей
и медицинских препаратов, Москва 109044

Запорожский государственный медицинский
институт, Запорожье 330074