

П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова,  
Л. А. Гуторов В. С. Корсунский

## СИНТЕЗ N<sup>2</sup>-АЛКИЛ(АРИЛ, ДИАЛКИЛ, ЦИКЛОАЛКИЛ)ГУАНИНОВ

Осуществлен новый синтез N<sup>2</sup>-алкил(арил, диалкил, циклоалкил)гуанинов реакцией 2-хлор-7-бензилгипоксантина с аминами и последующим дебензилированием N<sup>2</sup>-замещенных 7-бензилгуанинов гидрированием в присутствии палладиевого катализатора.

N<sup>2</sup>-Алкил(диалкил, арил, циклоалкил)замещенные гуанина находят применение в синтезе биологически активных веществ: N<sup>2</sup>-замещенных тиогуанина [1—4], гуаниновых аналогов кинетина [5—8] и гуанилгистамина [9]. Низшие представители этого ряда соединений — N<sup>2</sup>-метил- и N<sup>2</sup>-диметилгуанины выделены из продуктов природного происхождения — мочи человека [10, 11] и гидролизатов нуклеиновых кислот [12, 13].

Известны синтетические методы получения N<sup>2</sup>-замещенных гуанина из производных пиримидина и пурина. Так, 2-метил(диметил)гуанины были получены из соответствующих 2-замещенных 4,5-диаминопиримидина и формамида [14, 15]. Этот метод кроме многостадийности может приводить на последней стадии к нежелательным результатам. Отмечалось [16], что при нагревании 2,4,5-триамино-6-гидроксипиримидина с формамидом был получен не гуанин, а другое вещество, строение которого осталось неустановленным. В близких условиях из 2-метиламино-4,5-диаминопиримидина образуется 2-аминопурин, а не ожидаемый 2-метиламинопурин [17]. Поэтому более надежными являются методы синтеза N<sup>2</sup>-замещенных гуанина из производных пурина — реакцией нуклеофильного замещения 2-метилмеркаптогипоксантина [1—3, 5, 6] или 2-хлоргипоксантина [8, 9, 18] с аминами при 130...160 °С. Реакция 2-хлоргипоксантина с гистамином протекает в кипящем бутаноле [9], тогда как низкоосновные амины (например, 4-нитроанилин) с 2-хлоргипоксантином не реагируют [8].

Недостатками указанных методов синтеза N<sup>2</sup>-замещенных гуанина является многостадийность процесса получения исходных веществ и неудобство работы с метилмеркаптаном.

Описано получение некоторых N<sup>2</sup>-алкилгуанинов из гуанозина [19] и гуанина [20], однако эти методы не имеют препаративного значения из-за сложности реакций и низких выходов соединений.

В развитие работы [21] нами изучена реакция нуклеофильного замещения доступного 2-хлор-7-бензилгипоксантина (I) [21, 22] с первичными и вторичными аминами жирного, ароматического и алициклического рядов, в том числе с *n*-аминобензолсульфонамидом. Сульфаниламидные производные 2,6- и 8-аминопуринов известны [23], однако в ряду гуанина и его 7-замещенных не описаны.

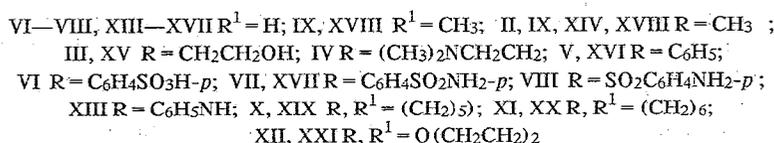
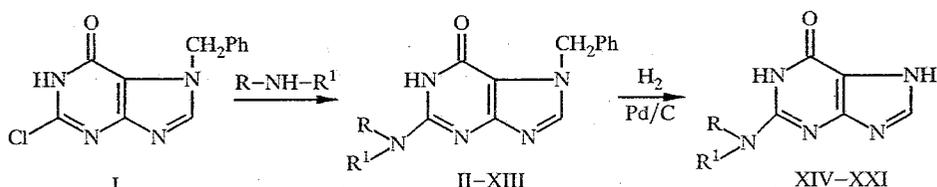
Замещение атома хлора на остаток амина протекает при повышенной температуре (140...185 °С). В качестве растворителей могут быть использованы вода, спирты и ДМФА. С высококипящими аминами процесс можно проводить при нагревании в избытке самого амина или в ДМФА. В качестве акцептора HCl применяли избыток самого амина (минимум 1 моль), а в случае сульфаниловой кислоты — карбонат калия. Выход N<sup>2</sup>-замещенных 7-бензилгуанина II—XIII составляет 63...86%.

При взаимодействии I с *n*-аминобензолсульфамидом реакция может протекать по атому азота N<sup>1</sup> или N<sup>4</sup> исходного сульфида. При кипячении компонентов в ДМФА образуется N<sup>2</sup>-*n*-сульфонамидофенил-7-бензилгуанин

(VII). В тех же условиях при использовании калиевой соли сульфамида получен  $N^2$ -сульфаниламино-7-бензилгуанин (VIII).

Реакция I с производными гидразина протекает аналогично. Так, при нагревании I с фенилгидразином при 170...180 °C получен 2-фенилгидразино-7-бензилгипоксантин (XIII).

С целью получения  $N^2$ -замещенных гуанина мы исследовали дебензилирование большинства  $N^2$ -замещенных 7-бензилгуанинов (II, III, V, VII, IX—XII). Гидрогенолиз  $N^7$ -бензильной группы легко протекает при 85...90 °C и атмосферном давлении водорода в присутствии палладиевого катализатора на угле. Выход  $N^2$ -замещенных гуанина XIV—XXI составляет 60...95%.



Строение соединений II—XXI подтверждено данными элементного анализа и ИК спектров, в которых имеются полосы валентных колебаний групп CO и NH.

Изложенный метод синтеза  $N^2$ -замещенных гуанина имеет также препаративное значение [24]. Он выгодно отличается от описанных в литературе методов получения аналогичных соединений как доступностью исходных веществ, так и выходом конечных соединений.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Данные элементного анализа соединений II—V, IX—XIII, XV и XX на C, H, N и соединений VI, VII, VIII и XVII на C, H, N, S соответствуют вычисленным. Температуры плавления высокоплавких соединений определяли на приборе ПТП (м) ТУ-92-89-1011-90.

2-Хлор-7-бензилгипоксантин (I) получен по [21, 22].

$N^2$ -Метил-7-бензилгуанин (II,  $C_{13}H_{13}N_5O$ ). Смесь 4 г соединения I и 20 мл 25% водного раствора метиламина нагревают в автоклаве 5 ч при 140...150 °C, упаривают до небольшого объема, охлаждают, осадок отделяют, промывают водой, ацетоном. Выход 2,8 г (71%),  $T_{пл}$  299...301 °C (разл.). Чистый образец имеет  $T_{пл}$  305...306 °C (разл., из 60%  $CH_3COOH$ ).

$N^2$ -β-Гидроксиэтил-7-бензилгуанин (III,  $C_{14}H_{15}N_5O_2$ ). Смесь 4,45 г соединения I и 25 мл аминоэтанола кипятят 4 ч, охлаждают, выливают в 125 мл воды, нейтрализуют HCl до pH 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, эфиром. Выход 3,85 г (86%),  $T_{пл}$  248...251 °C (разл.). Для анализа соединение III перекристаллизовано из ДМФА.  $T_{пл}$  255...257 °C (разл.).

$N^2$ -β-Диметиламиноэтил-7-бензилгуанин (IV,  $C_{18}H_{24}N_6O$ ). Смесь 5 г соединения I и 25 мл диметиламиноэтиламина кипятят 4 ч, охлаждают, выливают в 125 мл воды, нейтрализуют HCl до pH 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, эфиром. Выход 4,02 г (67%),  $T_{пл}$  218...220 °C (разл., из этанола).

$N^2$ -Фенил-7-бензилгуанин (V,  $C_{18}H_{15}N_5O$ ). Смесь 11 г соединения I и 60 мл анилина кипятят 1 ч 40 мин, охлаждают, добавляют эфир, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, эфиром. Выход 11,7 г (88%),  $T_{пл}$  319...322 °C (разл.). Чистый образец имеет  $T_{пл}$  324...325 °C (разл., из  $CH_3COOH$ ).

$N^2$ -n-Сульфобензил-7-бензилгуанин (VI,  $C_{18}H_{14}N_5SO_4$ ). Смесь 5,2 г (0,02 моль) соединения I, 8,6 г (0,04 моль) сульфаниловой кислоты и 3,3 г (24 ммоль) карбоната калия в 30 мл воды нагревают 24 ч в автоклаве при 175...180 °C. После охлаждения осадок отфильтровывают,

переносят в стакан, перемешивают с разбавленной HCl, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном. Получают соединение VI с примесью сульфаниловой кислоты (данные ТСХ). Для отделения последней осадок растворяют при нагревании в 170 мл 15% водного аммиака, перемешивают с углем, фильтруют, охлаждают до 5...10 °С, осадок аммонийной соли кислоты VI отделяют, промывают ацетоном. Получают 4,1 г соединения VI,  $T_{пл}$  279...283 °С. Фильтрат подкисляют, осадок кислоты VI отфильтровывают и очищают, как описано выше. Получают дополнительно 1 г аммонийной соли кислоты VI. Оба осадка объединяют, растворяют при нагревании в воде, подкисляют HCl до pH 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном. Получают 5 г (63%) кислоты VI,  $T_{пл}$  выше 300 °С.

**N<sup>2</sup>-*n*-Сульфонамидофенил-7-бензилгуанин (VII, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>3</sub>).** Смесь 2,6 г (0,01 моль) соединения I и 5,2 г (0,03 моль) *n*-аминобензолсульфамида в 20 мл ДМФА кипятят 3 ч, добавляют уголь, горячий раствор фильтруют, выливают в 100 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном. Выход 3,4 г (85%),  $T_{пл}$  277...280 °С (разл.).  $T_{пл}$  чистого вещества 304...306 °С (разл., из ДМФА).

**N<sup>2</sup>-Сульфаниламидо-7-бензилгуанин (VIII, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>3</sub>).** Смесь 10,3 г (0,06 моль) *n*-аминобензолсульфамида и 8,3 г (0,06 моль) безводного поташа в 30 мл ДМФА кипятят 30 мин. К полученной калиевой соли сульфамида добавляют 7,8 г (0,03 моль) соединения I, смесь кипятят 3 ч, охлаждают, выливают в 100 мл воды, добавляют уголь, раствор перемешивают, фильтруют, подкисляют 1 н. HCl до pH 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, эфиром. Выход 8,6 г (72%),  $T_{пл}$  248...250 °С (разл.).  $T_{пл}$  чистого образца 258...260 °С (разл., из 60% водного ДМФА).

**N<sup>2</sup>-Диметил-7-бензилгуанин (IX, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O)** получен аналогично соединению II. Выход 80%,  $T_{пл}$  277...280 °С (разл., из CH<sub>3</sub>COOH).

**N<sup>2</sup>-Пентаметилен-7-бензилгуанин (X, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O).** Смесь 10 г соединения I и 50 мл пиперидина кипятят 1 ч и обрабатывают, как описано для соединения III. Выход 10,2 г (85%),  $T_{пл}$  246...248 °С (разл., из EtOH).

**N<sup>2</sup>-Гексаметилен-7-бензилгуанин (XI, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O).** Смесь 20 г соединения I и 100 мл гексаметиленмина кипятят 2 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, водой и вновь ацетоном. Выход 20,3 г (82%),  $T_{пл}$  253...255 °С (разл., из EtOH).

**N<sup>2</sup>-Морфолино-7-бензилгипоксантин (XII, C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)** получен аналогично соединению XI. Выход 83%,  $T_{пл}$  295...297 °С (разл., из EtOH).

**N<sup>2</sup>-Фенилгидразино-7-бензилгипоксантин (XIII, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O)** получен аналогично соединению III. Выход 44%,  $T_{пл}$  265...268 °С (разл., из ДМФА).

**N<sup>2</sup>-Метилгуанин (XIV).** Смесь 2 г соединения II, 2 г 5% палладиевого катализатора на угле, 2 мл концентрированной HCl и 40 мл воды гидрируют при 85...90 °С и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода. Горячую массу фильтруют, осадок катализатора нагревают с 20 мл 1 н. HCl до кипения, фильтруют, осадок на фильтре промывают горячей водой. Объединенные фильтраты нейтрализуют водным аммиаком, выделившийся осадок отфильтровывают,

#### Результаты элементного анализа соединений II—XX

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %				Вычислено, %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
II	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	61,08	5,63	27,48		61,17	5,13	27,43	
III	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	59,54	5,41	24,44		58,94	5,30	24,55	
IV	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O	63,20	7,18	24,55		63,51	7,10	24,68	
V	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O	68,16	5,09	21,87		68,13	4,76	22,07	
VI	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>4</sub>	54,64	4,02	17,20	8,04	54,40	3,80	17,62	8,07
VII	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> SO <sub>3</sub>	55,08	4,24	21,49	7,43	54,54	4,07	21,20	8,09
VIII	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> SO <sub>3</sub>	54,95	4,01	21,14	7,65	54,54	4,07	21,20	8,09
IX	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O	62,42	5,96	26,25		62,44	5,61	26,01	
X	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O	66,06	6,28	22,46		66,00	6,19	22,04	
XI	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O	67,27	6,88	21,38		66,85	6,55	21,65	
XII	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	61,62	5,79	22,15		61,72	5,50	22,49	
XIII	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O	64,65	5,24	25,15		65,04	4,85	25,28	
XV	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> · 1/2 H <sub>2</sub> O*	41,37	4,84	34,89		41,09	4,91	34,32	
XVII	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> SO <sub>3</sub>	43,10	3,51	27,56	10,80	43,13	3,29	27,44	10,47
XX	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O · 1/4 H <sub>2</sub> O**	55,41	6,79	28,92		55,56	6,57	29,45	

\* Найдено, %: H<sub>2</sub>O 4,65. Вычислено, %: H<sub>2</sub>O 4,41.

\*\* Найдено, %: H<sub>2</sub>O 1,95. Вычислено, %: H<sub>2</sub>O 1,89.

промывают водой, ацетоном. Выход 0,94г (73%),  $T_{пл}$  выше 360 °С (разл.). По данным [15],  $T_{пл}$  выше 300 °С.

$N^2$ - $\beta$ -Гидроксиэтилгуанин (XV,  $C_7H_9N_5O_2$ ) получен аналогично соединению XIV. Выход 95%,  $T_{пл}$  285...287 °С (из воды). Кристаллизуется с 1/2 молекулы воды.

$N^2$ -Фенилгуанин (XVI) получен аналогично соединению XIV с тем отличием, что по окончании гидрирования амина V массу выливают в 150 мл 1 н. HCl, нагревают до кипения, фильтруют, при охлаждении фильтрата в осадок выделяется гидрохлорид основания XVI. Для выделения основания массу нагревают до растворения осадка, нейтрализуют водным аммиаком, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном. Выход 92%,  $T_{пл}$  227...229 °С (разл.). В работе [1] соединение XVI описано в виде хлоргидрата. В патенте [3]  $T_{пл}$  основания XVI не приводится.

$N^2$ -*n*-Сульфонамидофенилгуанин (XVII,  $C_{11}H_{10}N_6SO_3$ ) получен аналогично амину XIV. Выход 71%,  $T_{пл}$  выше 350 °С (разл., из водного ДМФА).

$N^2$ -Диметилгуанин (XVIII) получен гидрированием соединения IX аналогично синтезу амина XIV с тем отличием, что по окончании реакции горячую массу фильтруют от катализатора, фильтрат нейтрализуют водным аммиаком. Выход 72%,  $T_{пл}$  выше 360 °С (разл.). По данным [15],  $T_{пл}$  выше 300 °С.

$N^2$ -Пентаметилгуанин (XIX) получен аналогично синтезу соединения XVIII. Выход 79%,  $T_{пл}$  выше 360 °С (разл.). В патенте [3] константы соединения XIX не приведены.

$N^2$ -Гексаметилгуанин (XX,  $C_{11}H_{15}N_5O$ ) получен аналогично соединению XVI. Выход 60%,  $T_{пл}$  выше 360 °С (разл., осаждением водным аммиаком из солянокислого раствора). Вещество кристаллизуется с 1/4 молекулы воды.

$N^2$ -Морфолиногипоксантин (XXI) получен аналогично соединению XVIII. Выход 77%,  $T_{пл}$  328...330 °С (разл.). По данным [8],  $T_{пл}$  325...326 °С.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elion G. B., Lange W. H., Hitchings G. H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1956. — Vol. 78. — P. 217.
2. Pat. 2697709 USA // С. А. — 1956. — Vol. 50. — 1933g.
3. Pat. 2800473 USA // С. А. — 1958. — Vol. 52. — 16385i.
4. Pat. 2884667 USA // С. А. — 1959. — Vol. 53. — 17155f.
5. *Almirante L.* // Ann. Chem. (Rome). — 1959. — Vol. 49. — P. 333.
6. *Eyk J., Veldstra H.* // Phytochem. — 1966. — Vol. 5. — P. 457; С. А. — 1966. — Vol. 65. — 6210f.
7. *Кулаева О. Н.* // Цитокинины, их структура и функция. — М.: Наука, 1973. — С. 45.
8. *Третьякова Г. С., Неделькина Н. Н., Черкасов В. М.* // Физиологически активные вещества. — Киев: Наукова думка, 1975. — № 7. — С. 88.
9. *Bellweg H.* // Lieb. Ann. — 1961. — Bd 649. — S. 114.
10. *Weissmann B., Bromberg P. A., Gutman A. B.* // Nature. — 1955. — Vol. 176. — P. 1217.
11. *Weissmann B., Bromberg P. A., Gutman A. B.* // J. Biol. Chem. — 1957. — Vol. 224. — P. 407.
12. *Adler A., Weissmann B., Gutman A. B.* // J. Biol. Chem. — 1958. — Vol. 230. — P. 717.
13. *Smith J. D., Dunn D. B.* // Biochem. J. — 1959. — Vol. 72. — P. 294.
14. *Jones J. W., Robins R. K.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1960. — Vol. 82. — P. 3773.
15. Pat. 6339 Japan // С. А. — 1960. — Vol. 54. — 2376b.
16. *Galdwell W. T., Chao-Shing Cheng.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 6631.
17. *Bergmann F., Levin G., Kwietny-Gorvin H., Ungar H.* // Biochim. Biophys. Acta. — 1961. — Vol. 55. — P. 224311.
18. *Gerster J. F., Robins R. K.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1965. — Vol. 87. — P. 3752.
19. *Bredereck H., Haas H., Martini A.* // Chem. Ber. — 1948. — Bd 81. — S. 307.
20. *Shapiro R., Cohen B. J., Shiney Shian-Jan, Maurer H.* // Biochemistry. — 1969. — Vol. 8. — P. 238; С. А. — 1969. — Vol. 70. — 47404v.
21. *Кочергин П. М., Персанова Л. В., Александрова Е. В., Гуторов Л. А., Корсунский В. С.* // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 388.
22. *Гуторов Л. А., Николаева Л. А., Овчарова И. М., Головчинская Е. С.* // Хим.-фарм. журн. — 1978. — № 5. — С. 103.
23. *Veatan A. G., Tutz W., Duschinsky R.* // J. Med. Chem. — 1966. — Vol. 9. — P. 373.
24. А. с. 653260 СССР / *Гуторов Л. А., Персанова Л. В., Корсунский В. С., Кочергин П. М.* // Б. И. — 1979. — № 11.

Центр по химии лекарственных соединений —  
Всероссийский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт,  
Москва 119815; Государственный институт  
кровозаменителей и медицинских препаратов,  
Москва 109044  
Запорожский государственный медицинский  
институт, Запорожье 330074

Поступило в редакцию 06.01.96