

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

СИНТЕЗ ГУАНИНА ИЗ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Разработан новый препаративный метод получения гуанина из 3-метилксантина.

Гуанин (2-амино-6-гидроксипурин VI) является исходным продуктом в синтезе лекарственных препаратов тиогуанина, адикловира, ганцикловира и некоторых других биологически активных веществ [1, 2].

Природными источниками для получения гуанина могут служить гуано, чешуя рыб и дрожжи (дрожжевая РНК), однако производство этого амина из названных видов сырья сложно, требует тщательной очистки от посторонних примесей и приводит к низкому выходу конечного продукта.

Известны синтетические методы получения гуанина из производных пиримидина [3—8], имидазола [9—11] и пурина [12, 13]. Недостатком большинства описанных синтетических методов получения гуанина является многостадийность или трудная доступность исходных веществ.

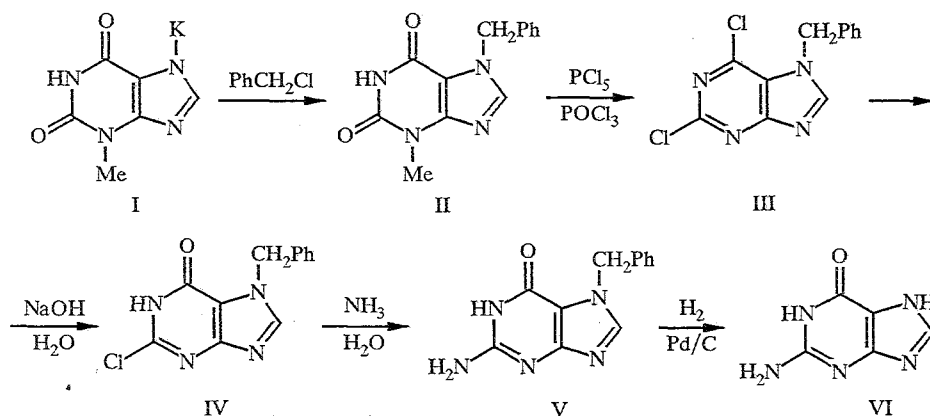
В двух работах сообщается о неудачных попытках синтеза гуанина из производных пиримидина и пурина. Так, при кипячении 2,4,5-триамино-6-гидрокси-пиримидина с формамидом вместо гуанина было выделено другое азотсодержащее соединение, строение которого осталось неустановленным [14]. При нагревании 2-метилмеркаптогипоксантина со спиртовым раствором аммиака при 130 °С реакция не прошла — было выделено исходное вещество [15].

Задачей нашего исследования явилась разработка метода получения гуанина из 3-метилксантина — одного из доступных производных пурина, являющегося полупродуктом синтеза алкалоидов теобромина и кофеина [16, 17].

С этой целью из калиевой соли 3-метилксантина (I) по методу [18] был получен 2-хлор-7-бензилгипоксантин (IV). В методику были введены некоторые усовершенствования, позволившие упростить синтез IV и повысить его выход.

При изучении реакции аминирования соединения IV было отмечено, что атом хлора в положении 2 пуринового бицикла обладает значительно меньшей подвижностью, чем в положении 6 молекулы 2,6-дихлор-7-бензилпурина (III) [18]. Поэтому для его замещения на аминогруппу требуются более жесткие условия — температура 140...160 °С, проведение реакции в автоклаве. Аммиак можно использовать как в виде спиртовых, так и водного растворов. В препаративных целях удобно применять 25% водный раствор аммиака заводского производства. В результате реакции соединения IV с аммиаком образуется 7-бензилгуанин (V) с высоким выходом (80...82%). Ранее это соединение было получено более сложным путем и с низкими выходами из 3-бензилгуанина [19], N(2)-ацетилгуанина [19] и гуанозина [20].

Реакция дебензилирования амина V легко протекает при его каталитическом восстановлении в водно-щелочном растворе при 85...90 °С и атмосферном давлении водорода в присутствии палладия. Выход гуанина составляет 88% в расчете на амин V и 51...52% — на исходную соль I.



Разработанный нами новый метод получения гуанина имеет препа- ративное значение [21]. Его преимуществами по сравнению с известными методами является не только доступность сырья, но и организация производства этого амина по совмещенной схеме с синтезом аденина и гипоксантина [18]. Последние также находят применение в производстве медпрепаратов — 6-меркаптопурина, азатиоприна, этадена, новых консервантов крови и эритроцитов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ сняты на приборе UP-10 в вазелиновом масле. ТСХ соединений про- водили на пластинах Silufol UV-254, проявление — парами йода. Система: $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH} - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$, 4 : 1 : 5 (верхний слой). На всех стадиях синтеза гуанина (VI) промежуточные соединения II—V применялись в виде технических продуктов.

Данные элементного анализа соединений V и VI на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Калиевая соль 3-метилксантина (I) применялась заводского производства, соль высушива- лась при 120...130 °С до постоянного веса. Содержание основного вещества около 96%. R_f 0,39.

3-Метил-7-бензилксантин (II) получают из соли I по методу [18] с тем отличием, что хло- ристый бензил применяют в количестве 1,3 моля на 1 моль соли I. Технический продукт II промыва- ют ДМФА, кипятят в воде 30 мин, промывают ацетоном, сушат при 120...130 °С. Выход 85%, $T_{\text{пл}}$ 279...281 °С (с разл.). Чистый образец имеет $T_{\text{пл}}$ 283...285 °С (с разл., из ДМФА). R_f 0,56.

2,6-Дихлор-7-бензилпурин (III) получают из соединения II по методу [18] с тем отличием, что продукт выделяют в два приема. По окончании реакции хлороксид фосфора не отгоняют, а реакционную массу выдерживают 14...16 ч при 18...20 °С, выделившийся осадок отфильтро- вывают, тщательно отжимают на фильтре и добавляют небольшими порциями при перемешивании к 4...5% водному раствору аммиака с добавлением измельченного льда. Осадок основания III отделяют, промывают водой, сушат. Выход 75...76%, $T_{\text{пл}}$ 147...149 °С. Из фильтрата отгоняют хлороксид фосфора до 1/3 первоначального объема, раствор охлаждают и обрабатывают как описано выше. Выделяют дополнительно 15...16% соединения III с $T_{\text{пл}}$ 132...142 °С, которое очищают кристаллизацией из 70% изопропанола (с углем). Получают 12...13% соединения III с $T_{\text{пл}}$ 146...148 °С. Общий выход технического соединения III 87...88%. $T_{\text{пл}}$ чистого образца 152,5...154,5 °С (из 70% изопропанола). R_f 0,68.

2-Хлор-7-бензилгипоксантин (IV) получают по методу [18]. Выход 96%, $T_{\text{пл}}$ 254...256 °С (с разл.). Чистый образец имеет $T_{\text{пл}}$ 255...256 °С (с разл., из CH_3COOH). R_f 0,63.

7-Бензилгуанин (V). Смесь 20 г соединения IV и 100 мл 25% водного раствора аммиака нагревают в автоклаве 5 ч при 150...160 °С. После охлаждения осадок отделяют, промывают водой, ацетоном, сушат. Получают 16 г (81%) соединения V с $T_{\text{пл}}$ 370...380 °С (с разл.). Чистый образец разлагается при 375...380 °С (из ДМФА). По данным [20], $T_{\text{пл}}$ 380 °С (с разл.). R_f 0,44.

Гуанин (VI). Смесь 10 г соединения V, 3 г едкого натра, 10 г 5% палладиевого катализатора на угле и 200 мл воды гидрируют при 85...90 °С и атмосферном давлении водорода до прекращения его поглощения. Массу охлаждают, фильтруют, катализатор промывают водой, разбавленным раствором едкого натра, фильтрат подкисляют уксусной кислотой до pH 5...6, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Получают 5,5 г (88%) соединения VI с $T_{пл}$ 370...380 °С (с разл.). Аналитически чистый образец разлагается при 375...380 °С (из ДМФА). По данным [3], $T_{пл}$ 380 °С (с разл.). ИК спектр полученного соединения идентичен спектру заведомого образца гуанина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петров Р. В., Манько В. М. // Иммунодепрессоры. — М.: Медицина, 1971. — С. 30.
2. Дунаев В. В., Александрова Е. В., Красовский А. Н., Милонова Н. П., Тишкин В. С., Линенко В. И. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — № 10. — С. 1198.
3. Fischer E. // Ber. — 1897. — Bd 30. — S. 570.
4. Traube W. // Ber. — 1900. — Bd 33. — S. 1371.
5. Robins R. K., Dille K. J., Willits C. H., Christensen B. E. // J. Amer. Chem. Soc. — 1953. — Vol. 75. — P. 263.
6. Acker D S., Castle J. E. // J. Org. Chem. — 1958. — Vol. 32. — P. 2010.
7. Chun-Eng Liao, Kyohei Yamashita, Masanao Matsui // Agr. Biol. Chem. Tokyo. — 1962. — Vol. 26. — P. 624; C. A. — 1963. — Vol. 59. — 3921c.
8. Goldman L., Marsiko J. W., Garzola A. L. // J. Org. Chem. — 1956. — Vol. 21. — P. 599.
9. Pat. 20067 Jpn // C. A. — 1968. — Vol. 69. — P10477z.
10. Pat. 1537384 France // C. A. — 1969. — Vol. 71. — P81425h.
11. Pat. 2160674 BRD // C. A. — 1972. — Vol. 77. — P88544d.
12. Pat. 3632 Jpn // C. A. — 1967. — Vol. 67. — P64443n.
13. Pat. 1500662 France // C. A. — 1968. — Vol. 69. — P77279e.
14. Caldwell W. T., Chao-Shing Cheng // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 6631.
15. Cook A. N., Thomas G. N. // J. Chem. Soc. — 1950. — P. 1888.
16. Чхивадзе К. М. // Основные направления работ ВНИХФИ. — М., 1959. — С. 213.
17. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. // Синтетические химико-фармацевтические препараты. — М.: Медицина, 1971. — С. 285.
18. Гуторов Л. А., Николаева Л. А., Овчарова И. М., Головчинская Е. С. // Хим.-фарм. журн. — 1978. — № 5. — С. 103.
19. Shimizu B., Miyaki M. // Chem. Pharm. Bull. Tokyo. — 1967. — Vol. 15, N 7. — P. 1066; C. A. — Vol. 67. — 108901s.
20. Brookes P., Dipple A., Lawley P. D. // J. Chem. Soc. (C). — 1968. — N 16. — P. 2026.
21. А. с. 615078 СССР / Гуторов Л. А., Персанова Л. В., Корсунский В. С., Кочергин П. М. // Б. И. — 1978. — № 26. — С. 77.

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

Поступило в редакцию 04.02.95

Государственный институт
кровезаменителей и медицинских
препаратов, Москва 109044

Запорожский государственный медицинский
институт, Запорожье 330074