

П. М. Кочергин<sup>а</sup>, Л. В. Персанова<sup>б</sup>, Е. В. Александрова<sup>в</sup>

### СИНТЕЗ N<sup>6</sup>-ЗАМЕЩЕННЫХ АДЕНИНА ИЗ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Из 3-метилксантина через промежуточный 2,6-дихлор-7-бензилпурин реакцией с аминами и аминокислотами синтезирован ряд 2-хлор-6-аралкил(гетералкил, циклоалкил, карбоксиалкил)амино-7-бензилпуринов. Каталитическим гидрированием 2-хлор-6-бензил(фурфурил, карб-оксиметил)амино-7-бензилпуринов получены N<sup>6</sup>-бензиладенин, N<sup>6</sup>-( $\alpha$ -фурфурил)аденин (кинетин) и N-(пуринил-6)глицин.

**Ключевые слова:** бензиладенин, дихлорбензилпурин, замещенные аденина, кинетин, метилксантин.

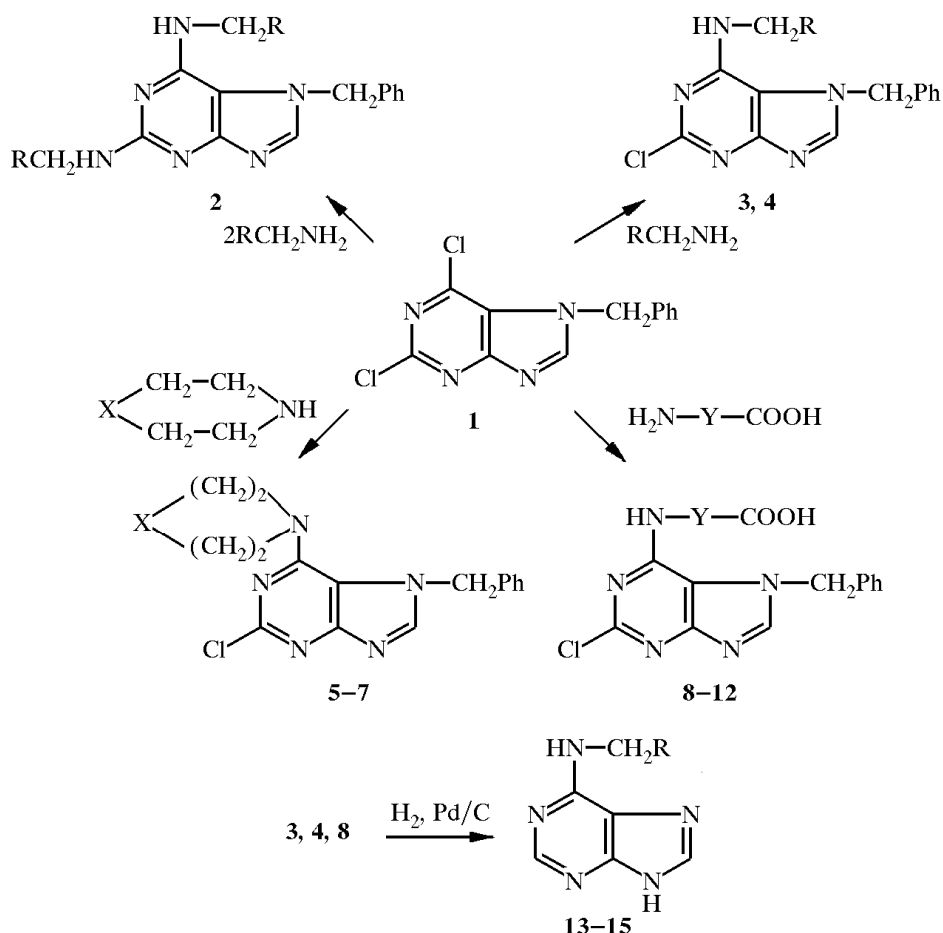
В монографии [1] обобщены методы получения N<sup>6</sup>-замещенных производных аденина с использованием в качестве исходных веществ аденина, 6-хлорпурина и 6-метилмеркаптопурина. N<sup>6</sup>-Бензиладенин синтезирован также из 2,6,8-трихлорпурина [2] и 2,6-дихлорпурина [3]. Некоторые N<sup>6</sup>-замещенные аденина, в частности N<sup>6</sup>- $\alpha$ -фурфуриламинопурин (кинетин) и N<sup>6</sup>-бензиладенин, обладают высокой активностью и представляют практический интерес для растениеводства [4–8]. На основе доступного 3-метилксантина (промышленный полупродукт производства кофеина и теобромона) через промежуточный 2,6-дихлор-7-бензилпурин (**1**) были разработаны препаративные методы получения аденина, гипоксантина, гуанина, его N<sup>2</sup>- и N<sup>9</sup>-замещенных, а также пурина и медицинского препарата этадена [9–14].

Представляло интерес по совмещенной схеме осуществить синтез некоторых N<sup>6</sup>-замещенных аденина. С этой целью изучена реакция дихлорпурина **1** с первичными и вторичными аминами, а также  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\omega$ -аминокислотами. В качестве акцепторов HCl, выделяющегося в процессе нуклеофильного замещения атомов хлора на остаток аминсоединения, использовали KOH и NaOH.

Отмечено, что при применении 2 молей амина на 1 моль соединения **1** и проведении реакции в кипящем *n*-бутаноле происходит замещение двух атомов хлора. Таким способом был получен 2,6-добензиламино-7-бензилпурин (**2**). Однако при более низкой температуре в кипящем ацетонитриле и применении эквимолярных количеств соединения **1** и аминов или аминокислот происходит замещение наиболее подверженного атома хлора в положении 6 пуринового бицикла с образованием соответствующих N<sup>6</sup>-аминозамещенных 2-хлор-7-бензилпурина (**3–12**) с высокими выходами (70–91%).

Не описанные ранее монохлорсоединения **3–12** открывают новые возможности для синтеза различных 2,6-ди- и 2,6,7-тризамещенных пуринов, а кроме того, их каталитическое дехлорирование с одновременным дебензилированием позволяет синтезировать N<sup>6</sup>-замещенные аденина, в том числе цитокинины и пуринил-6-аминокислоты. Так, при гидрировании 2-хлор-6-бензил(фурфурил, карбоксиметил)амино-7-бензилпуринов (**3, 4, 8**) в этаноле при 70–75 °С и атмосферном давлении водорода в присутствии палладия на угле были получены N<sup>6</sup>-бензиладенин, N<sup>6</sup>- $\alpha$ -фурфуриладенин (кинетин) и N-пуринил-6)глицин (**13–15**). В подобранных нами условиях при гидрировании ди-

бензиламиносоединения **3** элиминируется в виде толуола лишь бензильная группа при атоме азота в положении 7, а бензильная при атоме азота в положении 6 не затрагивается.



**2, 3, 13** R = Ph; **4, 14** R =  $\alpha$ -фурфурил; **15** R = COOH; **5** X = CH<sub>2</sub>;  
**6** X = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; **7** X = O; **8** Y = CH<sub>2</sub>; **9** Y = CHMe;  
**10** Y = CH(CH Me<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **11** Y = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **12** Y = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>

Индивидуальность полученных соединений подтверждена методом ТСХ, а их строение – данными элементного анализа, превращением их в описанные в литературе соединения **13–15** и данными ИК спектров, в которых имеются полосы валентных колебаний функциональных групп (NH, CO).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Индивидуальность соединений определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парама иода или в УФ свете. ИК спектры соединений сняты на приборе Perkin-Elmer 682 (паста в вазелиновом масле или таблетки КВг).

2,6-Дихлор-7-бензилпуриин **1** получен по методу [10].

**2,6-Дибензиламино-7-бензилпуриин (2)**. Смесь 5.6 г (0.02 моль) соединения **1**, 4.8 г (0.045 моль) свежеперегнанного бензиламина и 1.8 г (0.045 моль) NaOH в 25 мл *n*-бутанола кипятят 3 ч. Горячий раствор фильтруют от осадка NaCl, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход соединения **2** 4.0 г. Т. пл. 209–210 °С. После перекристаллизации из смеси ацетон–вода (4 : 1) т. пл. 213–215 °С.

**Характеристики синтезированных соединений**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (с разл.)	Выход, %
		C	H	Cl	N		
<b>2</b>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> • 1/2H <sub>2</sub> O*	<u>70.77</u>	<u>6.45</u>		<u>18.81</u>	213—215	49
		69.78	6.08		18.77		
<b>3</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub>	<u>65.64</u>	<u>4.74</u>	<u>10.99</u>	<u>20.10</u>	216—217	84
		65.24	4.61	10.14	20.02		
<b>4</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O				<u>20.31</u>	>200	71
					20.60		
<b>5</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub>	<u>62.46</u>	<u>5.67</u>	<u>11.45</u>	<u>21.17</u>	181—183	82
		62.29	5.53	18.81	21.36		
<b>6</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub>	<u>63.05</u>	<u>5.87</u>	<u>11.44</u>	<u>20.47</u>	170—172	88
		63.24	5.90	10.37	20.49		
<b>7</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O	<u>58.46</u>	<u>4.93</u>	<u>11.54</u>	<u>21.45</u>	173—174	85
		58.27	4.89	10.75	21.24		
<b>8</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>53.68</u>	<u>3.74</u>	<u>11.78</u>	<u>22.65</u>	233—234	73
		52.92	3.81	11.16	22.04		
<b>9</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>54.33</u>	<u>4.38</u>		<u>22.05</u>	234—235	71
		54.31	4.25		21.11		
<b>10</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>				<u>19.60</u>	210—211	87
					19.46		
<b>11</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>54.29</u>	<u>4.51</u>		<u>22.01</u>	225—226	70
		54.31	4.25		21.11		
<b>12</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>				<u>18.90</u>	172—173	91
					18.73		

\* H<sub>2</sub>O. Найдено, %: 5.73. Вычислено, %: 6.04.

**2-Хлор-6-бензиламино-7-бензилпурин (3).** Смесь 56.0 г (0.2 моль) соединения **1**, 23.5 г (0.22 моль) бензиламина и 11.2 г (0.2 моль) KOH в 250 мл ацетонитрила кипятят 2.5–3 ч, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, охлажденным ацетонитрилом, сушат. Выход технического продукта 57.0 г. Т. пл. 207–208 °С.

Аналогично с применением фурфуроламина, пиперидина, гексаметиленмина и морфолина получены соединения **4–7** с тем отличием, что вместо твердого KOH применяли 40% водный раствор NaOH. Для анализа соединения очищены кристаллизацией из 70–80% водного ацетонитрила (**3, 4, 6**) и 65–70% этанола (**5, 7**).

**2-Хлор-6-карбоксиметиламино-7-бензилпурин (8).** Смесь 5.6 г (0.02 моль) соединения **1**, 1.67 г (0.025 моль) глицина, 2.0 г (0.05 моль) NaOH и 2 мл воды в 20 мл ацетонитрила кипятят 2.5 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, растворяют в воде, подкисляют разбавленной HCl до pH 3. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход технического продукта 4.6 г. Т. пл. 219–224 °С (с разл.). Аналогично с применением d,l-аланина, d,l-валина, β-аланина и ω-аминокапроновой кислоты получают соединения **9–12**. Для анализа соединения очищены кристаллизацией из смеси ДМСО-во-да, 2 : 3 (**10, 12**), переосаждением водой (**8, 9**) или 70% этанолом из горячего раствора в ДМСО.

**N<sup>6</sup>-Бензиладенин (13).** Смесь 52.5 г (0.15 моль) соединения **3**, 18.0 г (0.32 моль) KOH и 22 г 5% палладия на угле в 450 мл этанола гидрируют при 70–75 °С и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода (около 15 ч). Горячую реакцию массу фильтруют, осадок на фильтре трижды промывают горячим этанолом. Фильтрат упаривают почти досуха, остаток растворяют в воде при нагревании, раствор нейтрализуют разбавленной HCl до нейтральной реакции, охлаждают до 4–6 °С, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход соединения **13** 23.2 г (69%). Т. пл. 226–228 °С, после перекристаллизации из этанола т. пл. 230–231 °С. По данным [2], т. пл. 230 °С.

В тех же условиях гидрированием соединений **4** и **8** получены N<sup>6</sup>-(α-фурфурил)аденин (кинетин, **14**), выход 65%, т. пл. 266–267 °С (из этанола) (по данным [4], т. пл. 266–267 °С) и N-(пуринил-6)глицин (**15**), выход 66%, т. пл. >325 °С (из воды) (по данным [15], т. пл. >325 °С).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fused pyrimidines*, Ed. D. J. Brown, Pt 2, Purines, Wiley Intersci., New York etc., 1971, 537, 540.
2. G. M. Blackburn, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.*, 4347 (1960).
3. Г. С. Третьякова, Н. Н. Неделькина, В. М. Черкасова, *Укр. хим. журн.*, **38**, 602 (1972).
4. C. O. Miller, F. Sroog, F. S. Okimura, M. H. von Salta, F. M. Strong, *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 1375 (1956).
5. S. H. Wittwer, R. Dedolph, *Amer. J. Bot.*, **50**, 330 (1963).
6. J. Van Eyk, H. Veldstra, *Phytochemistry*, **5**, 457 (1966).
7. О. Н. Кулаева, *Цитокинины, их структура и функция*, Наука, Москва, 1973, 264.
8. K. Giorgobiani, M. Kikvidze, Sh. Chanishvili, *Bull. Georgian Acad. Sci.*, **155**, 422 (1997).
9. Л. А. Гуторов, Л. А. Николаева, И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 103 (1978).
10. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, Л. А. Гуторов, В. С. Корсунский, *ХГС*, № 3, 388 (1995).
11. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, *ХГС*, № 3, 391 (1996).
12. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, *ХГС*, № 3, 395 (1996).
13. П. М. Кочергин, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, *ХГС*, № 4, 542 (1998).
14. П. М. Кочергин, И. В. Яковлева, Л. В. Персанова, Е. В. Александрова, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 6, 41 (1998).
15. D. N. Ward, J. Wade, E. F. Walborg, T. S. Osdene, *J. Org. Chem.*, **26**, 5000 (1961).

<sup>a</sup>Центр по химии лекарственных средств —  
Всероссийский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт,  
Москва 119815, Россия

Поступило в редакцию 23.10.98

<sup>b</sup>Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов,  
Москва 109044, Россия

<sup>в</sup>Запорожский государственный медицинский университет,  
Запорожье 330074, Украина