

УДК 547.307

## УСПЕХИ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНА ИЗ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

*E. C. Головчинская*

Основное содержание статьи составляет рассмотрение синтезов производных пурина, основанных на взаимодействии мочевой кислоты с уксусным ангидридом. Обсуждены вопросы строения промежуточных соединений, образующихся в упомянутой реакции, N-метилированных производных этих соединений, а также их превращения в 8-метилксантину. Большое внимание уделено синтезу производных 9-метилпурина из мочевой кислоты с использованием 1,3,8,9-тетраметилксантина в качестве промежуточного соединения. Описаны различные способы синтеза N-метилированных пуринов, замещенных в положении 8.

Библиография — 157 наименований.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	941
II. Превращения мочевой кислоты . . . . .	942
III. Синтезы на основе N-метилированных ксантинов . . . . .	951

### I. ВВЕДЕНИЕ

В течение последних двух десятилетий синтетические исследования в ряду пурина приобрели во всем мире чрезвычайно широкий размах. Огромный интерес к производным пурина, вновь возникший в 50-х годах после довольно длительного затишья, в значительной мере оказался результатом выдающихся успехов, достигнутых в изучении различных ферментных систем, биохимии клеток и главным образом строения и роли нуклеиновых кислот. Этот возросший интерес связан с одной из наиболее актуальных задач современной медицины — поиском эффективных лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с различными нарушениями нуклеинового обмена, в том числе и для борьбы со злокачественными заболеваниями. В итоге многочисленных исследований в этой области были синтезированы многие сотни новых производных пурина и его аналогов, предназначенных для изучения их биологической активности.

Все описанные в литературе синтезы в ряду пурина могут быть разделены на две группы. Первая, — более обширная, — включает методы, основанные на последовательном или одновременном построении пиримидинового и имидазольного колец пуриновой молекулы<sup>1-3</sup>. Эти методы достаточно исчерпывающе систематизированы в ряде обзоров (в том числе в подробном обзоре Робинса<sup>4</sup>), и не являются предметом рассмотрения данной статьи.

Гораздо меньше освещены в обзорной литературе синтезы второй группы, основанные на так называемых полусинтетических методах, т. е. на использовании и превращениях природных соединений с уже готовым пуриновым скелетом.

Известно свыше 30 природных пуринов, найденных в разных источниках растительного и животного происхождения. Это прежде всего аглю-

коны нуклеозидов, составляющих структурные элементы нуклеиновых кислот, пуриновые компоненты антибиотиков — пуромицина, небуларина и др., а также продукты нормального обмена организмов высших животных. Несмотря на сравнительно большое разнообразие ставших известными к настоящему времени пуриновых глюкозидов, обращает на себя внимание довольно монотонное строение их пуриновой части — за сравнительно редким исключением это аденин и его производные, замещенные в аминогруппе или у  $C_{(2)}$ , а также гуанин и его производные, метилированные по экзоциклическому или первому атомам азота<sup>5</sup>.

Недавно из организмов низших животных, в частности, из стромы губки *Geodia gigas* было выделено вещество, названное гербиполином, охарактеризованное как новый тип производных пурина, а именно пурин-бетаины с ранее неизвестной для пуринов цвиттер-ионной структурой<sup>6,7</sup>. Из того же источника был получен природный 1-метиладенин, идентифицированный с синтетическим образцом, и названный автором спонгопурином<sup>8</sup>.

За исключением главных представителей упомянутых выше аглюконов — аденина и гуанина, — практически неограниченные запасы которых имеются в живой природе, — остальные аминопурины содержатся в органах и тканях животных в очень малых количествах, а их выделение и характеристика представляют собой тонкие и трудоемкие операции.

Наиболее перспективными с этой точки зрения природными пуринами являются мочевая кислота и два пуриновых алкалоида из группы метилированных ксантинов — кофеин и теобромин.

Запасы этих производных пурина в природе достаточно велики, а способы их получения из природных источников освоены в промышленных масштабах.

Мочевая кислота является конечным продуктом белкового обмена птиц и рептилий и содержится в экскрементах этих животных в больших количествах. Источник сырья для ее получения — залежи гуano — к настоящему времени стал заметно истощаться. В Советском Союзе в годы Отечественной войны было организовано на государственных птицефермах промышленное производство мочевой кислоты, основанное на извлечении разбавленного щелочью куриного помета, в котором ее содержание составляет 2—3% на сухое вещество. Полученная таким способом мочевая кислота служила сырьем для синтеза кофеина и теофиллина, а также метилкофеина, который в течение нескольких лет выпускался как самостоятельный препарат, с успехом заменявший в некоторых случаях кофеин<sup>9</sup>.

Настоящий обзор посвящен синтезам в ряду пурина, основанным на превращениях мочевой кислоты. Он включает также те работы по синтезу производных пурина из кофеина и теобромина, которые логически связаны с синтезами таких же соединений из мочевой кислоты.

## II. ПРЕВРАЩЕНИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Почти все известные до настоящего времени превращения мочевой кислоты (I), которые приводят к получению производных ди- и моноксопуринов (в том числе ксантина и гипоксантина), а также бескислородных пуринов, могут быть отнесены к следующим трем главным типам реакций.

### 1. Взаимодействие с хлорокисью фосфора и последующие превращения образовавшегося 2, 6, 8-трихлорпурина

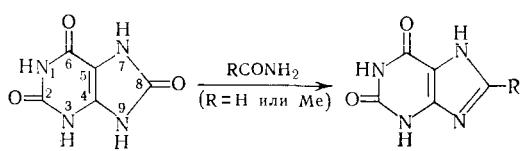
Эта серия реакций, описанная Э. Фишером еще в прошлом веке, позволила надежно установить строение мочевой кислоты, а также строение таких, уже известных к тому времени природных пуринов, как аденин,

нин, гипоксантин, гуанин и др. Получение трихлорпурина и его превращения подтвердили структурную связь этих природных пуринов с мочевой кислотой и друг с другом, увенчались получением основного представителя всего класса — незамещенного пурина — и послужили прочным фундаментом для подробной разработки химии пуринов<sup>10</sup>.

Научная ценность упомянутых блестящих работ Э. Фишера полностью сохранила свое значение до наших дней, но для препаративных целей реакция взаимодействия мочевой кислоты с хлорокисью фосфора применяется очень редко.

## 2. Прямое превращение в ксантины путем кипячения с формамидом (или другими амидами)

Эта совершенно новая реакция, открытая Бредереком с сотр., может служить, по мнению авторов, вполне реальной основой двустадийного синтеза кофеина из мочевой кислоты<sup>11</sup>:



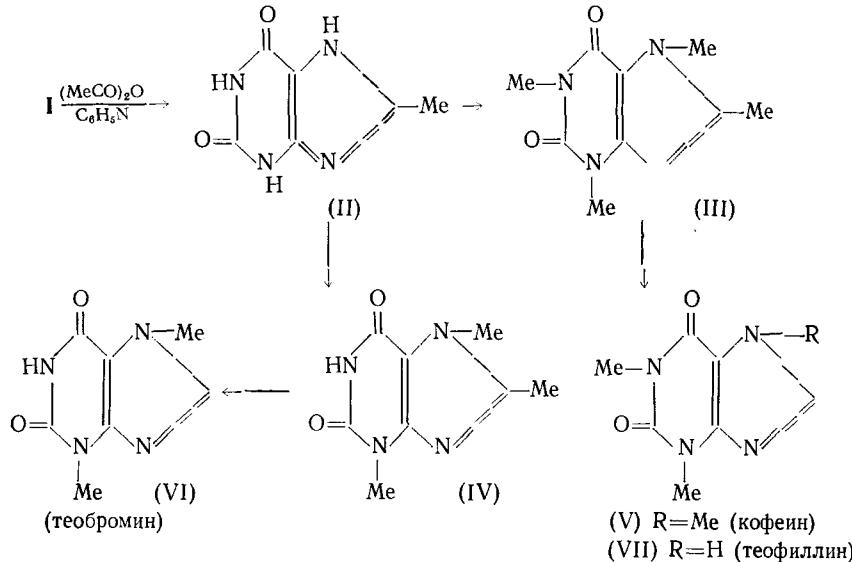
Авторы убедительно отвергают вероятность того, что сущность процесса заключается в восстановлении формамидом фрагмента имидазолонового кольца — группировки  $\text{C}_{(8)}=\text{O}$  ( $\text{C}_{(8)}-\text{OH}$ ). Опираясь на факт образования 8-метилксантина в такой же реакции с ацетамидом, а также на ряд экспериментальных данных, они считают, что в результате нагревания с формамидом, имидазолоновое кольцо мочевой кислоты претерпевает расщепление, сопровождающееся превращениями образующегося 4-уреидо-5-формиламиноурацила и последующим замыканием. Авторы утверждают, что предшественником кольцевого углеродного атома  $\text{C}_{(8)}$  имидазольного кольца в полученном ксантине является отнюдь не кольцевой  $\text{C}_{(8)}$  — атом исходной мочевой кислоты, а углеродный атом формамида.

Следует также отметить их наблюдение о том, что в результате нагревания с формамидом в автоклаве мочевая кислота способна превращаться не только в ксантин, но и в гипоксантин. Значение этой реакции, которая не имеет препаративной ценности, заключается в том, что она наглядно свидетельствует о способности реагировать с формамидом, уреидной группировкой как имидазольного, так и пиридинового кольца<sup>12</sup>.

## 3. Взаимодействие с ангидридами алифатических кислот, главным образом с уксусным ангидрилом

Эта реакция положена в основу целой группы патентов фирмы Бернингер, реально обеспечивших еще в начале текущего столетия возможность синтеза всех трех пуриновых алкалоидов — кофеина, теобромина и теофиллина — в одной общей производственной схеме. Первым этапом этого синтеза является превращение мочевой кислоты в 8-метилксантин (II), который образуется с выходом, близким к количественному, в результате ее 80-часового кипячения с избытком уксусного ангидрида в присутствии пиридина или других пиридиновых оснований<sup>13</sup>. Далее, метилирование 8-метилксантинина приводит, в зависимости от условий

реакции, к получению 8-метилкофеина (III) или 8-метилтеобромина (IV)<sup>14, 15</sup>. В результате отщепления C<sub>(8)</sub> — метильной группы в III и IV образуются кофеин (V) и, соответственно, теобромин (VI)<sup>16, 17</sup>. Кроме того метилкофеин может быть превращен и в теофиллин (VII) в результате одновременного отщепления C<sub>(8)</sub>- и N<sub>(7)</sub>-метильных групп<sup>17, 18</sup>:



Отщепление метильных групп от III и IV, т. е. их превращение в кофеин, теофиллин и теобромин, достигается, согласно упомянутым патентам, путем замещения водородов этих групп хлором и последующего гидролитического отщепления хлорметильных групп в полученных трихлоридах (VIII) и (IX), а также в тетрахлориде (X) (схема 1).

Схема 1

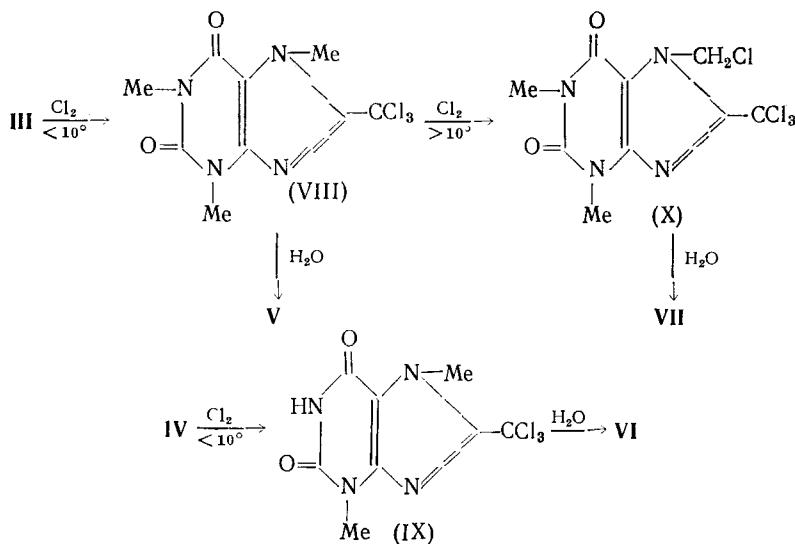
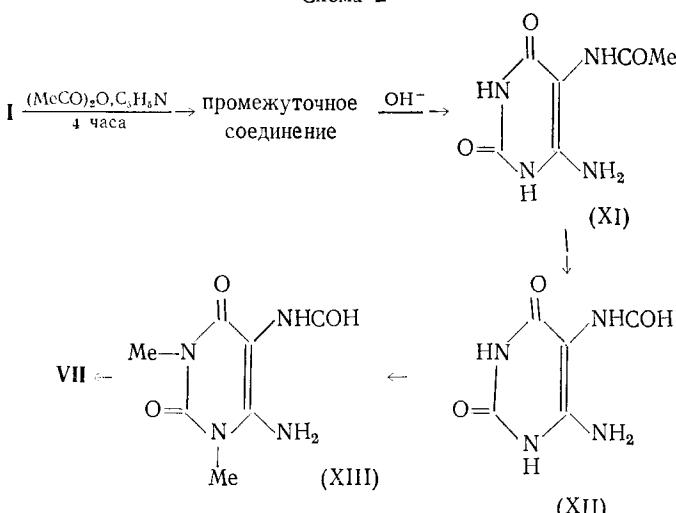


Схема 1 нашла широкое практическое применение и использовалась, в частности, в советской химико-фармацевтической промышленности в 1943—1953 годах<sup>19—29</sup> для синтеза кофеина и теофиллина.

Схема 2 синтеза теофиллина, по которой он тоже производился в СССР, основана на том, что реакцию мочевой кислоты с уксусным ангидридом прерывали через четыре часа, полученное промежуточное вещество превращали щелочным омылением в 4-амино-5-ацетиламиноурацил (XI), который переацилировали действием муравьиной кислоты. 4-Амино-5-формиламиноурацил (XII) метилировали, а образовавшийся 1,3-диметил-4-амино-5-формиламиноурацил (XIII) циклизацией превращали в теофиллин (VII) <sup>30-33</sup> (схема 2).

Схема 2

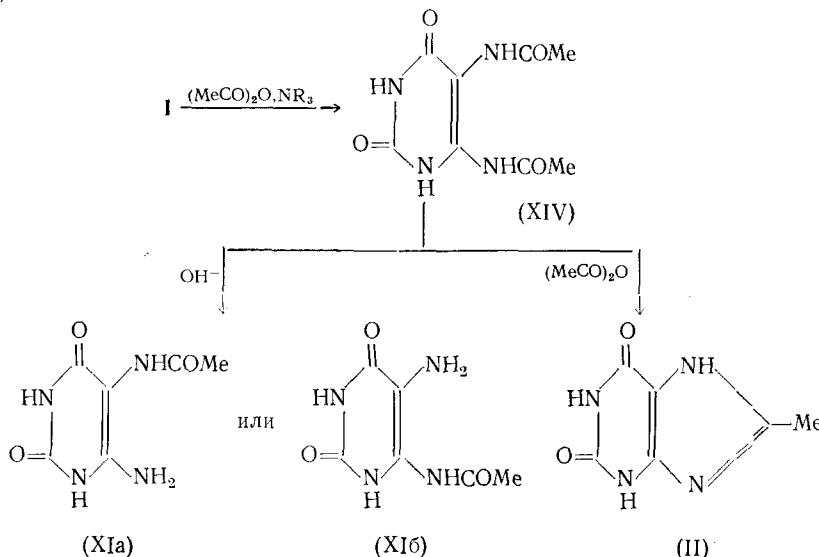


В настоящее время промышленный синтез пуриновых алкалоидов из мочевой кислоты вытеснен во многих странах (а может быть и везде), экономически более эффективными синтетическими методами. Тем не менее реакция взаимодействия мочевой кислоты с уксусным ангидридом, а также процесс замещения хлором водородов метильных групп в N-метилированных 8-метилксантинах и последующего гидролитического расщепления хлорметильных групп, надолго пережили свою «отставку» из промышленности. Благодаря исследованиям, проведенным ранее в связи с нуждами производства, были, в частности, найдены удобные пути синтеза новой группы производных N-метилированных ксантинов, замещенных в положении 8 (см. III, 1).

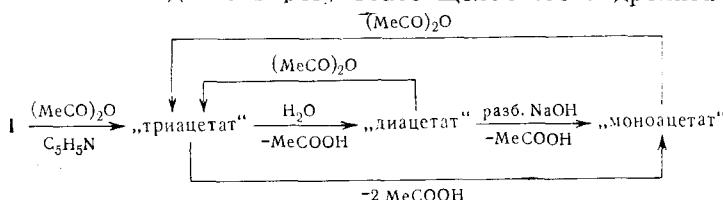
Кроме того эти исследования позволили осветить некоторые спорные вопросы строения соединений, образующихся в процессе превращения мочевой кислоты в 8-метилксантин и использовать полученные результаты для препаративных целей, а именно для синтеза ранее неизвестных или очень трудно доступных производных 9-метилпурина (см. III, 2).

С того времени как впервые появилось описание способа получения 8-метилксантинна из мочевой кислоты <sup>13</sup> стало известно, что этот сложный процесс протекает в два этапа. Первый, который заканчивается уже после непродолжительного нагревания с уксусным ангидридом (4–5 часов), требует присутствия третичных аминов и сопровождается выделением CO<sub>2</sub>. Продукт реакции представляет собой смесь, состоящую из вещества, удовлетворительно растворимого в кипящей воде, и сравнительно малого количества практически нерастворимого в ней II. Из охлажденного водного фильтрата выпадает кристаллическое соединение — C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> —, которое в течение полувека считалось промежуточным веществом в упомянутом процессе.

И действительно, оно способно превращаться в **II** в результате длительного нагревания с уксусным ангидридом. Этот второй этап уже не требует присутствия третичных аминов и проходит с отщеплением уксусной кислоты<sup>34</sup>. Первые соображения о ходе процесса были высказаны тогда же<sup>35</sup> и была предложена схема процесса, согласно которой промежуточному веществу приписано строение 4,5-диацетиламиноурацила (**XIV**), а соединению  $C_6H_8N_4O_3$ , полученному из него путем гидролитического отщепления одной ацетильной группы в щелочной среде,— строение мопоацетильного производного 4,5-диаминоурацила (**XIa** или **XIb**).



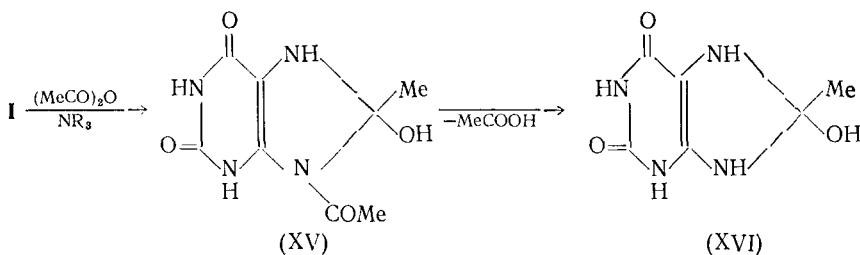
Следует заранее упомянуть, что спустя 50 лет Бредерек, Хениг и Пфлейдерер<sup>36</sup> установили, что промежуточным соединением в реакции превращения мочевой кислоты в 8-метилксантин является вовсе не то вещество  $C_8H_{10}N_4O_4$ , которое ранее считалось таковым, а соединение, содержащее еще одну ацетильную группу  $C_{10}H_{12}N_4O_5$ . Оказалось, что оно гидролизуется с отщеплением одного моля уксусной кислоты уже при кратковременном нагревании с водой. Это вещество было выделено ими непосредственно из прерванной и необработанной водой реакции получения **II**, а также действием уксусного ангидрида на кристаллизованное из воды «промежуточное соединение» или на соединение  $C_6H_8N_4O_3$ , полученное из последнего в результате щелочного гидролиза\*.



В 1923 г. Бильц и Шмидт опубликовали первое большое исследование, посвященное подробному изучению строения «ди- и моноацетатов»<sup>37</sup>.

\* Для краткости они предложили пользоваться следующими, принятыми в дальнейшем изложении, названиями этих трех соединений: «триацетат» — подлинное промежуточное вещество, «диацетат» — полученный при кристаллизации триацетата из воды и «моноацетат» — полученный из три- или диацетата омылением двух или одной ацетильной группы.

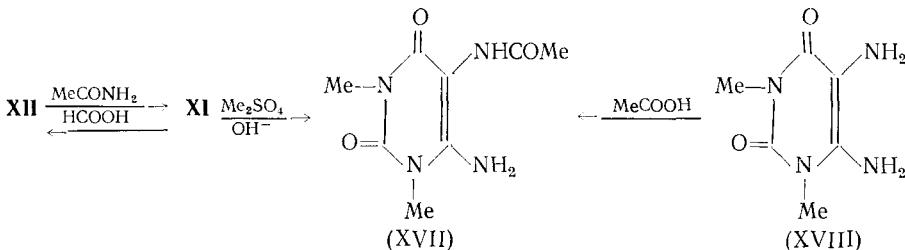
Они предположили, что как «диацетат», так и «моноацетат», представляют собой двухъядерные карбинолы, а именно 8-окси-8-метил-9-ацетил-8,9-дигидроксантин(XV) и 8-окси-8-метил-8,9-дигидроксантин(XVI):



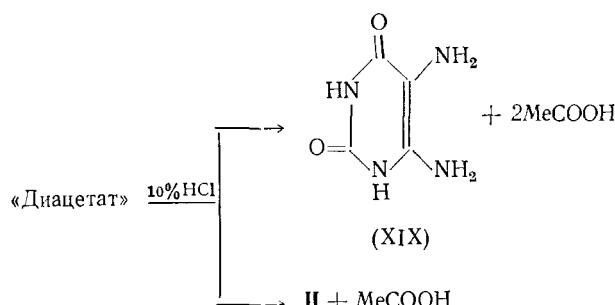
В 1953—1954 годах, т. е. спустя 30 лет, в ФРГ 36, 38, 39 и в Советском Союзе<sup>40—43</sup> почти одновременно были опубликованы работы, в которых вопросы строения «три-, ди- и моноацетата» подверглись пересмотру.

Примечательно то, что хотя их результаты очень тесно переплетались между собой и даже совпадали во многих кардиальных пунктах, авторы этих работ пришли к противоположным выводам о «замкнутом», (т. е. двухъядерном) или «открытом» (т. е. урацильном) строении «ди- и триацетатов». Что же касается «моноацетата», то для него вполне единодушно, притом разными способами, была установлена урацильная структура (XI), а не двухъядерная карбонольная структура (XVI).

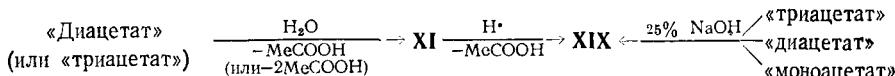
Строение (XI) было подтверждено для «моноацетата» многими реакциями, в том числе количественным выделением одного моля уксусной кислоты при низких pH, его образованием из ранее известного 4-амино-5-формиламиноурацила (XII)<sup>44</sup> при действии на него ацетамида и, наоборот, превращением в XII путем нагревания с избытком муравьиной кислоты<sup>33, 36</sup>. Кроме того были идентифицированы два образца 1,3-диметилмоноацетата (XVII), из которых один был получен нагреванием 1,3-диметил-4,5-диаминоурацила (XVIII) с уксусной кислотой, а второй — метилированием «моноацетата» (XI)<sup>41</sup>.



В обеих упомянутых сериях работ доказана несостоительность утверждения Бильца и Шмидта<sup>37</sup> о неспособности «диацетата» отщеплять при гидролизе обе ацетильные группы. Точное определение количеств уксусной кислоты, отогнанной в процессе гидролиза диацетата при низких pH показало, что они действительно никогда не достигают двух молей, но составляют приблизительно полтора моля. Это нашло убедительное объяснение в том, что при нагревании диацетата с минеральными кислотами он способен циклизоваться с образованием 8-метилксантиния (см.<sup>45</sup>). Из проведенных определений количеств отогнанной уксусной кислоты вытекало, что при кислотном гидролизе «диацетата» имеют место два параллельных процесса: а) омыление обеих ацетильных групп и б) омыление одной ацетильной группы, сопровождающееся образованием 8-метилксантинина за счет второй. Последний действительно всегда удавалось выделить из реакции гидролиза «диацетата»<sup>41</sup>.

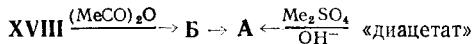


Количественное выделение двух молей уксусной кислоты в результате гидролиза «диацетата» (и, соответственно, трех из «триацетата») может быть обеспечено путем длительного их кипячения с водой, при котором происходит образование «моноацетата»<sup>43</sup>, и последующего омыления последнего в присутствии минеральных кислот. С другой стороны, в результате действия 25%-ного раствора NaOH на «моно-, ди-, и три-ацетаты» удалось получить 4,5-диаминоурацил (XIX) с выходом более 90%<sup>45</sup>.



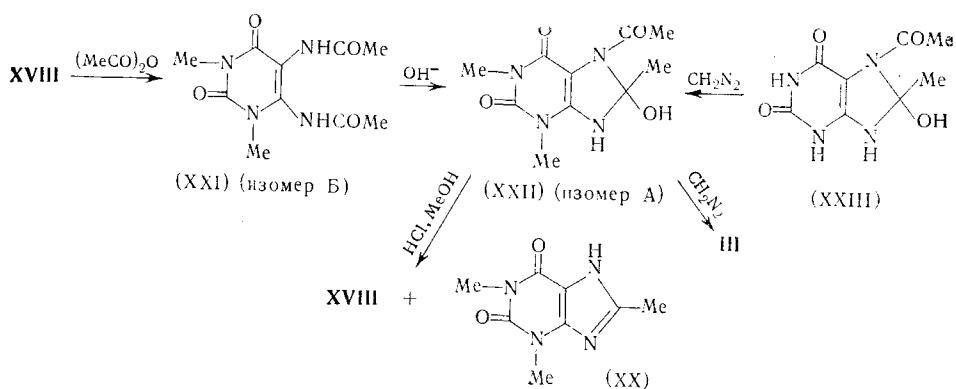
В обоих исследованиях было описано получение следующих метилированных производных «диацетата» — тетраметилдиацетата и двух изомерных диметилдиацетатов (А и Б), из которых один был получен в результате метилирования «диацетата» диметилсульфатом в щелочной среде — (А); он отличался по свойствам от второго, полученного путем нагревания 1,3-диметил-4,5-диаминоурацила (XVIII) с уксусным ангидрилом (Б).

Было доказано, что это не является следствием различного положения N-метильных групп, поскольку **B** легко превращается в **A** путем растворения в разбавленной щелочи и последующего осаждения кислотой или при кипячении в бутиловом спирте<sup>38, 40</sup>.

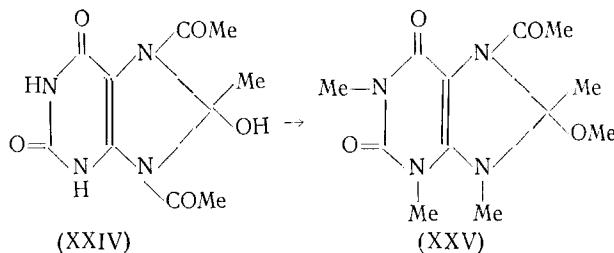


Соединение (Б) не реагирует с диазометаном и легко гидролизуется HCl в метаноле, с выделением двух молекул MeCOOH, а 20%-ной уксусной кислотой — с выделением одной молекулы MeCOOH.

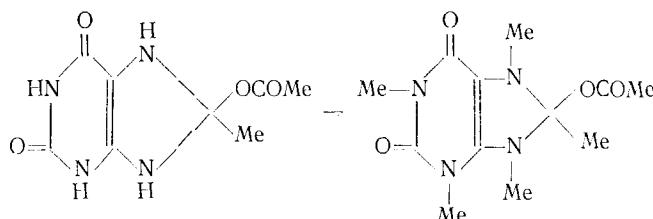
В отличие от (Б) его изомер (А) легко реагирует с диазометаном и превращается при этом в 1,3,7,8-тетраметилксантин (III), но вовсе не реагирует с 20%-ной уксусной кислотой. В реакции с HCl в метаноле он отщепляет только 1,5 моля уксусной кислоты и образует смесь, состоящую из диамина (XVIII) и 1,3,8-триметилксантина (ХХ), т. е. ведет себя так же, как исходный неметилированный «диацетат». Химическое поведение изомера (Б) привело немецких ученых Бредерека и сотр. к предположению, что он представляет собой 1,3-диметил-4,5-диацетиламиноурацил (ХХI), и что под влиянием щелочи он подвергается циклизации с образованием дигидропуринового изомера (А) (ХХII). А то, что этот последний изомер может быть получен из «диацетата» путем его метилирования диазометаном, позволило им считать, что исходный неметилированный диацетат, полученный из реакции превращения (I) в (II) тоже имеет, равно как и «триацетат», двухъядерное карбинольное строение:



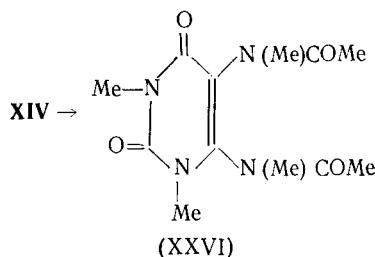
С Бильцем и Шмидтом<sup>37</sup> немецкие ученые разошлись только по вопросу о положении «омыляемой» ацетильной группы — у N<sub>(7)</sub>, а не у N<sub>(9)</sub> — и приписали «ди- и триацетатам» строение (XXIII) и (XXIV), а полученному из них тетраметилдиацетату — строение (XXV)<sup>38</sup>:



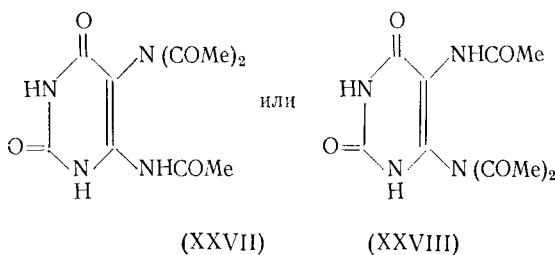
Они не обратили внимание на то, что в тетраметилдиацетате не удается аналитически обнаружить даже следы метоксильной группы, хотя это обстоятельство исключало правильность их представления о его строении (XXV). Вероятность другого, не предусмотренного ими двухъядерного строения «тетраметилдиацетата», в котором «омыляемая» ацетильная группа была бы связана с дигидроимидазольным кольцом эфирной, а не амидной связью, а все четыре метильные группы были бы связаны с кольцевыми азотами, опроверглась исследованием ИК-спект-



ров «диацетата» и всех его метилированных производных<sup>40</sup>. Отсутствие метоксильной группы в тетраметилдиацетате и данные спектрального исследования отрицали, таким образом, вероятность любого двухъядерного строения тетраметилдиацетата и дали право считать его 1,3-диметил-4,5-ди-(метилациламиногруппы)-урацилом (XXVI), что, в свою очередь, служило веским доводом в пользу правильности первоначально предложенного для диацетата строения (XIV)<sup>40</sup>:



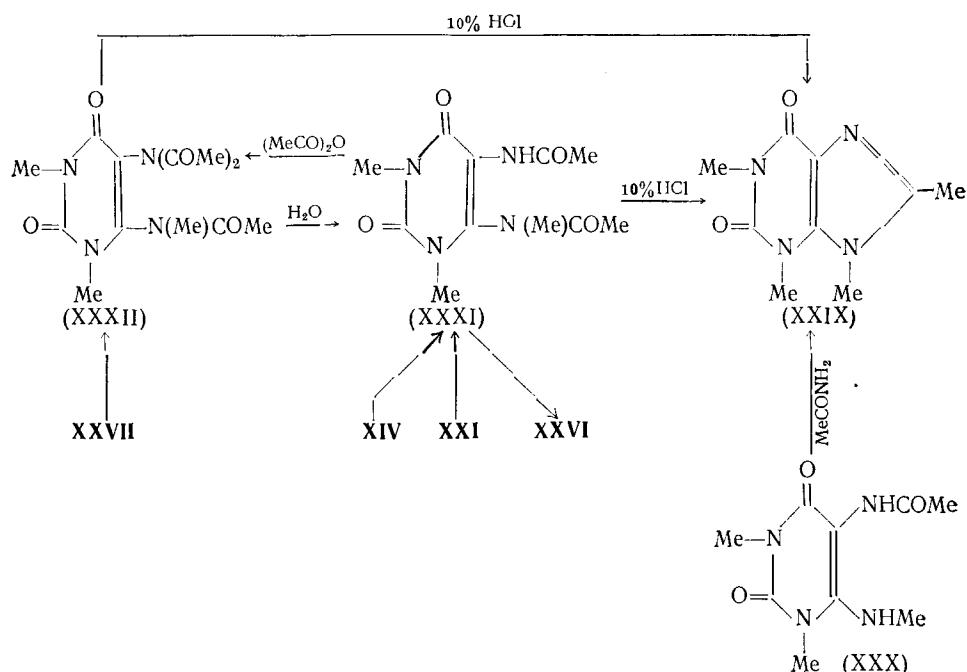
Такое строение «дикацетата» подтверждалось и его упомянутой выше способностью сравнительно легко гидролизоваться с выделением двух молей уксусной кислоты при соблюдении условий, исключающих возможность циклизации. Отщепление одной ацетильной группы, с образованием «моноацетата», т. е. 4-амино-5-ацетиламиноурацила (XI), проходит в настолько мягких условиях (нагревание с водой), что возможность размыкания имидазольного кольца в такой реакции представляет-  
ся мало вероятной<sup>43</sup>.



Выбор между двумя возможными структурами «триацетата» (XXVII и XXVIII) был сделан с помощью изучения реакций триметилдиацетата, впервые выделенного из реакции метилирования «диацетата». Он был получен также из 1,3-диметилдиацетата (XXI), а метилирование его давало тетраметилдиацетат (XXV).

Найдено, что третья метильная группа триметилдиацетата находится у аминогруппы, связанной с C<sub>(4)</sub> (положение двух других у N<sub>(1)</sub> и у N<sub>(3)</sub> не вызывало сомнений), так как при нагревании его с 10%-ной соляной кислотой, отщепляется одна молекула уксусной кислоты и происходит циклизация с образованием 1,3,8,9-тетраметилксантини (XXIX)<sup>42</sup>. Последний был идентифицирован с метилизокофеином, синтезированным из 1,3-диметилурамила<sup>46</sup>, а также путем конденсации с ацетамидом 1,3-диметил-4-метиламино-5-ацтиламиноурацила (XXX)<sup>38</sup>.

Из урацильной структуры тетраметилднацетата и из факта образования метилизокофеина в результате циклизации триметилднацетата вытекает, что последний представляет собой 1,3-диметил-4-ацетилметиламинно-5-ацетиламиноурацил (XXXI). При действии на него уксусного ангидрида он ацетилируется и образует триметилтриацетат, для которого единственно возможной является структура 1,3-диметил-4-ацетилметиламинно-5-дикацетиламиноурацила (XXXII). Он был идентифицирован с триметилтриацетатом, полученным в результате метилирования триацетата, непосредственно выделенного из реакции взаимодействия мочевой кислоты с уксусным ангидридом. Из этого вытекало, что ацетильные группы в «триацетате» расположены так же как в **XXXII**, что подтверждало для него строение **XXVII** (см.<sup>47, 48</sup>), а не **XXVIII**<sup>42</sup>.



Циклизация **XXXI** и **XXXII** при действии на них минеральных кислот открыла перспективу применения этой реакции в качестве удобного способа синтеза метилизокофеина (**XXIX**), соединения, ранее мало доступного. С этой целью нагреванию с кислотой подвергают растворы, образующиеся в результате метилирования «ди- или триацетата». Содержащийся в этих растворах превосходно растворимый trimетилдиацетат (**XXI**) превращается при этом в сравнительно мало растворимый (**XXIX**), который нацело выкристаллизовывается при охлаждении<sup>49</sup>. Его выход составляет 60—65% на две стадии (метилирование и циклизация) или 40—45% на мочевую кислоту, т. е. на все три стадии.

Метилизокофеин (**XXIX**), полученный таким способом, оказался в дальнейшем исходным соединением для синтеза неизвестных ранее производных 9-метилпурина.

### III. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ N-МЕТИЛИРОВАННЫХ 8-МЕТИЛКСАНТИНОВ

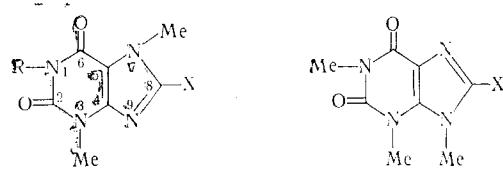
Оба синтезированных из мочевой кислоты изомерных тетраметилксантинов, т. е. 8-метилкофеин (**III**) и 8-метилизокофеин (**XXIX**), а также 3,7-диметил-8-метилксантин, т. е. 8-метилтеобромин (**IV**) были с успехом использованы для синтеза N-метилированных пуринов: 1) ксантинов (2,6-диоксопуринов), замещенных у  $\text{C}_{(8)}$  и 2) 1,9-диметилгипоксантинов (6-монооксупуринов), а также 9-метилпуринов, замещенных у кольцевых углеродов пиримидинового кольца\*.

#### 1. Метилированные ксантины, замещенные у $\text{C}_{(8)}$

Соответственно различию в положении N-метильной группы имидазольного кольца (7- или 9-) у исходных **III** или **IV** и **XXIX** они оказались родоначальниками двух изомерных  $\alpha$ - и  $\beta$ -рядов  $\text{C}_{(8)}$  — замещенных ксан-

\* В соответствии с задачей данного обзора в него не включены вопросы синтеза изомерных производных 3,7-диметилгипоксантина и 7-метилпурина, поскольку исходным веществом для их синтеза служит теобромин, который, как правило, получают не из мочевой кислоты.

тинов с различным положением двойной связи в этом кольце, которые иногда довольно существенно различаются по свойствам. В качестве примеров таких различий для  $\alpha$ - и  $\beta$ -ксантинов, и в частности для соединений (III—VI), (XXIX) и (XXXIII), могут служить результаты метилирования в водно-щелочной среде<sup>50—51</sup>, скорости гидролитического расщепления пиримидинового кольца под влиянием щелочных агентов<sup>52</sup>, УФ-спектры<sup>53, 54</sup> и некоторые другие химические и физические свойства:

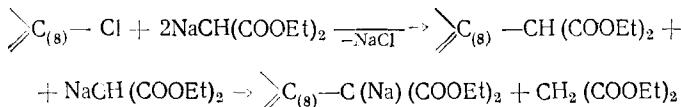


(III, R = X = Me) (V, R = Me, X = H) (XXIX, X = Me)

(IV, R = H, X = Me) (VI, R = X = H) (XXXIII, X = H)

Первым, наиболее распространенным этапом превращения всех трех 8-метилпроизводных N-метилированных ксантинов (III), (IV) и (XXIX) является замена хлором водородов C<sub>(8)</sub>-метильной группы. Такая замена, как правило, достигается действием хлора или сульфурхлорида<sup>15, 18, 24—28, 55—60</sup> и не требует интенсивного нагревания (см.<sup>18, 25, 27</sup>). Замещение хлором одного или двух водородов этой метильной группы приводит к получению моно- и дихлоридов<sup>15, 66, 58—60</sup>, а замена в них хлора различными группировками — к синтезу самых разнообразных C-производных кофеина (V)<sup>56</sup>, теобромина (VI)<sup>58, 60—62</sup> и изокофеина (XXXIII)<sup>59, 63</sup> по восьмому положению. Соединения такого типа могут быть получены из 8-метилпроизводных N-метилксантинов и по другой, более длинной, но зато более универсальной схеме, основанной на предварительном этиминировании C<sub>(8)</sub>-метильной группы путем ее полного замещения хлором и последующего гидролиза<sup>15, 16, 18, 24—28, 55—58</sup>.

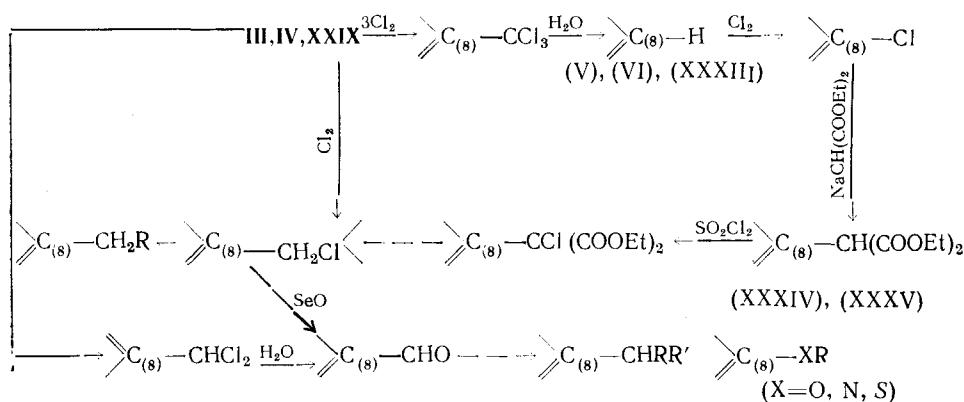
Замещение галондом водорода в 8-положении<sup>55, 64—68</sup> в образовавшихся соединениях (V), (VI) и (XXXIII)\* и конденсация 8-галоид-N-метилксантинов с натриймалоновым и натрийалкималоновыми эфирами тоже дает возможность получить различные C-производные по C<sub>(8)</sub>. Кофеин-8- и изокофеин-8-малоновые эфиры (XXXIV), (XXXV) обладают сравнительно высокой кислотностью<sup>65, 69</sup>, превышающей кислотность других монозамещенных малоновых эфиров и самого малонового эфира и выделяются из реакции конденсации в виде кристаллических натриевых производных, которые образуются за счет непрореагировавшей части натриймалонового эфира. Поэтому нормальное завершение реакций всегда требует применения двух молей натриймалонового эфира на один моль хлорида.



\* Само собой разумеется, что синтез из мочевой кислоты не является обязательным для получения кофеина, который в настоящее время производят по другой синтетической схеме или выделяют из природного сырья. Зато, для получения производных 9-метилпуринов такую схему можно считать вполне надежной, имеющей ряд преимуществ перед другими вариантами их синтеза.

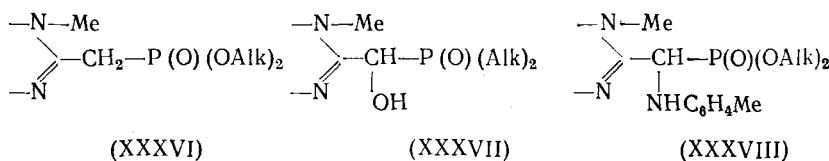
Электроноакцепторный характер пуриновой молекулы приводит к усилению полярности C—H-связи малоновой группы в соединениях (XXIV) и (XXXV). Такое влияние имеет общий характер и наблюдается у других C-малоновых производных различных пуриновых систем, при этом независимо от положения малонового остатка в молекуле пурина — у C<sub>(8)</sub><sup>70–73</sup>, C<sub>(6)</sub><sup>74, 75</sup> или C<sub>(2)</sub><sup>76–78</sup>. Это влияние проявляется и в том, что атом галоида малонового остатка в пуринилгалоидмалоновых эфирах реагирует в качестве галоид-катиона<sup>79</sup>, а также в способности пуринилмалоновых, алкилмалоновых и ациламиномалоновых эфиров отщеплять при нагревании с алкоголятами в спиртовой среде одну из двух карбетоксильных групп с образованием эфиров соответствующих пуринилмонакарбоновых кислот и угольного эфира<sup>80–82</sup>.

Последующие превращения малонового остатка в диэфирах (XXXIV) и (XXXV), равно как и превращение 8-моно- и дихлорметилпроизводных, полученных путем прямого хлорирования III, IV и XXIX дали возможность достаточно широко варьировать характер заместителя, связанного с C<sub>(8)</sub> у N-метилированных ксантинов и синтезировать по двум рассмотренным выше схемам соединения с самыми разнообразными заместителями R = производные алкановых кислот с прямой или разветвленной цепью<sup>63, 65, 69, 71–73, 83–80</sup>, альдегиды, спирты<sup>59, 60, 61, 72, 85, 87–90</sup> и амины<sup>52, 63, 85, 88–92</sup>, производные  $\alpha$ -аланина, замещенного молекулой ксантина у  $\beta$ -углеродного атома<sup>58–59, 88, 92</sup> (ср. 74–78) и некоторые другие, например<sup>93–95</sup>.

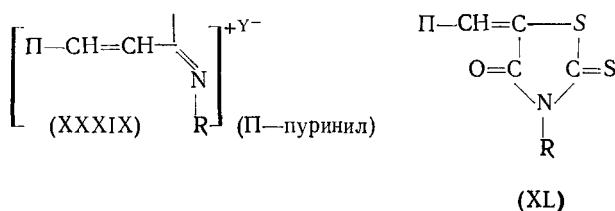


Из 8-монохлор- и дихлорметил-N-метил(1,3,7-, 1,3,9- и 3,7)ксантинов Луговкин с применением реакции Арбузова синтезировал группу эфиров пуринилфосфиновых кислот. Путем конденсации 8-монохлорметилкофеина<sup>96</sup>, (а позднее и 6-монохлорметил-2-хлор-9-метилпурина<sup>74, 97</sup>) с триалкилфосфитами получены диэфиры соответствующих пуринилметилфосфиновых кислот (XXXVI), а из реакции диалкилфосфористых кислот с кофеин- и с теобромин-8-альдегидами,— диэфиры  $\alpha$ -оксипуринил-8-метилфосфиновых кислот (XXXVII)<sup>98, 99</sup>.

Действием диалкилфосфористых кислот на 8-ксантиназометины, полученные в результате конденсации тех же альдегидов с *m*- или *p*-толуидинами, синтезирован ряд диметиловых эфиров пуринил-8-(*p*- и *m*-толиламино)метилфосфиновых кислот (XXXVIII)<sup>100</sup>.



Луговкин исследовал конденсацию N-метилированных ксантил-8-альдегидов с активными метиленовыми группами иодалкилатов  $\alpha$ - и  $\beta$ -пиколинов, хинальдина, лепидина, 2-метилбензтиазола и его производных<sup>101–103</sup>, а также с 3-алкил- и 3-фенилроданинами<sup>104</sup>, в результате чего были получены четвертичные соли различных гетероциклических систем с N-метилированными ксантинил-8-лиденовыми радикалами (XXXIX), а также пуриновые роданины общей формулы (XL).



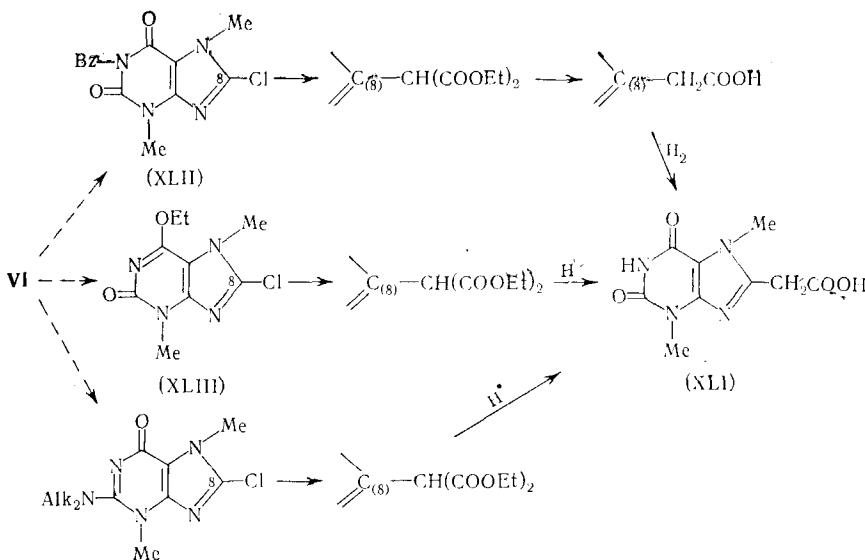
Взаимодействие N-метилированных 8-хлорксантинов с аминами, алкоголятами и другими нуклеофильными агентами легко приводит к получению соответствующих ксантинов с C—N-, C—O- и C—S-связями у восьмого углеродного атома.

Такие реакции, а также рассмотренное выше прямое замещение водородов  $C_{(8)}$ -метильной группы хлором и последующее превращение моно-, ди- и трихлоридов, протекают более или менее одинаково для  $N,N,N$ -тристриптаминов и для тех  $N$ -метилированных ксантинов, у которых один или два кольцевых азота остаются незамещенными (см., например,<sup>52</sup>).

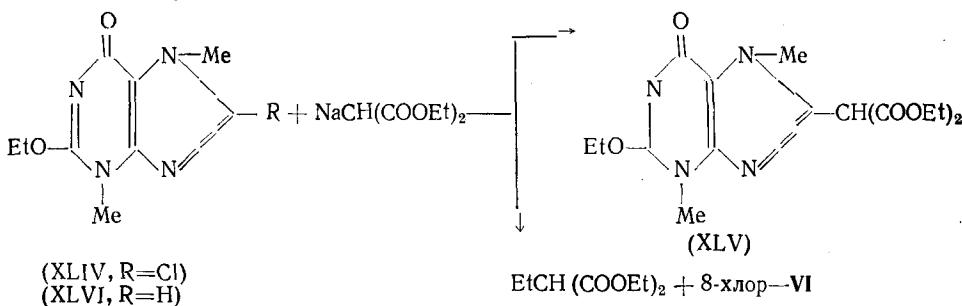
В отличие от этих реакций, конденсация с натриймалоновым эфиром 8-хлорпроизводных N,N-диметилксантинов и N-монометилксантинов значительно осложняется по сравнению с такой же конденсацией N,N,N- trimетилксантинов, т. е. 8-хлоркофеина и 8-хлоризокофеина, поскольку она требует предварительного введения защитных группировок. С этой целью чаще всего используют N-бензилирование или введение C-аллоксигрупп. Для снятия бензильной группы используют каталитическое восстановление<sup>62, 72, 89, 105, 106</sup>, а аллоксигруппу удаляют гидролитическим путем<sup>71–73, 88</sup>.

Оба способа защиты могут быть наглядно иллюстрированы на примере синтеза теобромин-8-уксусной кислоты (XL) и ее производных из 1-бензил-8-хлортеобромина (XLII) и из 6-этокси-8-хлор-3,7-диметилгипоксантина (XLIII).<sup>72, 107</sup>

В последнее время найден еще один способ синтеза теобромин-8-уксусной кислоты из теобромина (VI), основанный на том, что диалкиламиногруппы, связанные с  $C_{(2)}$  3,7-диметилгипоксантина, легко отщепляются при нагревании с минеральными кислотами<sup>108</sup>. Поэтому такие группы у  $C_{(2)}$  с успехом могут быть использованы вместо алcoxигрупп у  $C_{(6)}$  в качестве защитных в реакции конденсации 8-хлортеобромина с натриймалоновым эфиром. Они элиминируются, с регенерацией ксантиновой структуры, одновременно с гидролитическим расщеплением малополового остатка<sup>109</sup>:



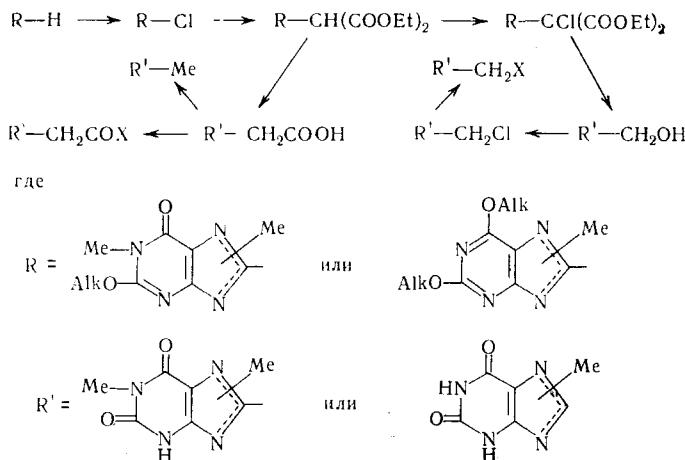
Интересный факт обнаружен при попытке синтеза кислоты (XLI) из 2-этокси-8-хлортеобромина или 2-этокси-8-хлор-3,7-диметилгипоксантина<sup>110–111</sup> (XLIV), т. е. из изомера (XLIII). Выход продукта конденсации, 2-этокситеобромин-8-малонового эфира (XLV), оказался заметно сниженным по сравнению с выходом продукта конденсации из 6-этоксипроизводного (50% вместо 80%) из-за того, что реакция конденсации (XLIV) сопровождалась параллельным процессом этилирования малонового эфира за счет расщепления этоксигруппы у  $\text{C}_{(2)}$ . В этом случае конечными продуктами реакции оказались, кроме (XLV), еще этилмалоновый эфир (выход 42%) и 8-хлортеобромин.



Выход этилмалонового эфира возрастает и достигает 92%, если исключить возможность протекания конкурирующей реакции конденсации, а именно, если подвергать взаимодействию с натриймалоновым эфиром 2-этокситеобромин, не содержащий хлора у  $\text{C}_{(8)}$  (XLVI). Способность **XLIV** и **XLVI** служить этилирующим средством подтверждена и в других реакциях<sup>112</sup>.

Изомерные 2-этокси-1,9-диметил- (XLVII) и 2-этокси-1,7-диметилгипоксантины (XLVIII), их 8-хлорпроизводные (XLIX) и (L)<sup>113–116</sup>, также алкилируют малоновый эфир, однако в качестве главных продуктов реакции образуются соответствующие 2-этоксипуринил-8-малоновые эфиры<sup>112</sup>. Благодаря этому из обоих 2-алкоксидиметилгипоксантинов (XLVII и XLVIII), а также из 2,6-диалкокси-7-метил- (LI) и 2,6-диалко-

кси-9-метил-(LII)-пуринов (см. дальше), были с удовлетворительными выходами синтезированы ряды производных 1,7- и 1,9-диметил-, а также 7- и 9-монометилксантинов, замещенных различными группировками в положении 8<sup>72, 113</sup>:



Было высказано предположение, что причина, по которой 2-этокситеобромин (XLVI) и его 8-хлорпроизводное (XLIV) являются более активными этилирующими агентами чем (XLVII—L), связана с *p*-хиноидным строением пиримидиновой части молекулы, которое влечет за собой дополнительное уменьшение электронной плотности на C<sub>(2)</sub> и, как следствие этого, расщепление связи кислорода этоксильной группы с углеродным атомом алкильного радикала.

Что же касается упомянутого выше 6-этокси-8-хлортеобромина (XLIII), то реальной причиной его неспособности алкилировать малоновый эфир, по-видимому, является стерическое влияние N<sub>(7)</sub>-метильной группы, находящейся в пери-положении к реакционному центру C<sub>(6)</sub><sup>112</sup>.

В результате расчета методом МО ЛКАО с использованием параметров системы Пюльман, соединений (XLVI), (XLIV), XLVII—L), 1,7-, 1,9- и 3,7-диметилгипоксантинов и 3,7-диметил-2-оксо-2,3-дигидропурина<sup>67-69</sup>, а также изучения их спектров ПМР, была получена удовлетворительная качественная корреляция между экспериментальными и расчетными данными, характеризующими реакционные способности заместителей (этоксигруппы у C<sub>(2)</sub> и хлора у C<sub>(8)</sub>) в рассмотренных выше реакциях (см.<sup>117</sup>).

В заключение этого раздела следует отметить, что различия между  $\alpha$ - и  $\beta$ -ксантинами проявляются в перечисленных выше реакциях лишь в очень незначительной степени.

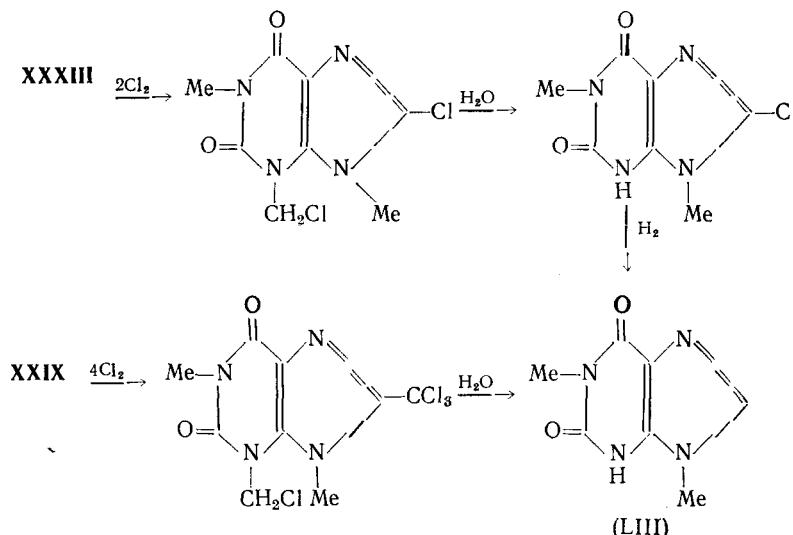
## 2. Производные 9-метилпурина, замещенные в пиримидиновом кольце

### а. Получение 1,9-диметилксантина из 8-метилизокофеина

Замещение хлором в C<sub>(8)</sub>-метильной группе тетраметилксантинов, а также непосредственно у C<sub>(8)</sub> в N,N,N-три- и N,N-диметилксантинах, протекает в  $\alpha$ - и  $\beta$ -рядах без существенных различий, тогда как при замещении хлором в N-метильных группах,— реакции, требующие более высокой температуры<sup>18, 25, 118-121</sup> и применения избытка хлорирующего агента,— наблюдаются определенные отличия.

Замена хлором одного из водородов в N-метильных группах 8-хлоркофеина<sup>118–120</sup> и 8-трихлорметилкофеина<sup>18, 24, 25</sup> с последующим гидролитическим элиминированием N-монохлорметильной группы лежит в основе давно известных способов промышленного синтеза теофиллина (VII) из кофеина<sup>122</sup> или из мочевой кислоты.

При хлорировании изокофеина (XXXIII) и его 8-метильного производного (XXIX) и последующем гидролизе были получены 8-хлордиметилксантин и диметилксантин, содержащие N-метильные группы в положении 9; элиминированию же подверглись хлорметильные группы у третьего атома азота пиримидинового ядра<sup>53, 123–129</sup>.



Обнаруженная разница в порядке замещения хлором водородов N-метильных групп в N,N,N-триметилксантинах  $\alpha$ - и  $\beta$ -рядов открыла сравнительно простой и короткий путь превращения XXIX в 1,9-диметилксантин (LIII)<sup>130</sup>, синтез которого осуществлялся ранее по более длинным схемам<sup>127, 128, 131</sup>. Благодаря доступности найденного нового способа получения LIII он стал исходным веществом для синтеза многих производных 1,9-диметилгипоксантина, замещенного у C<sub>(2)</sub>, а также 9-метилпурина, замещенного у C<sub>(2)</sub> и у C<sub>(6)</sub>.

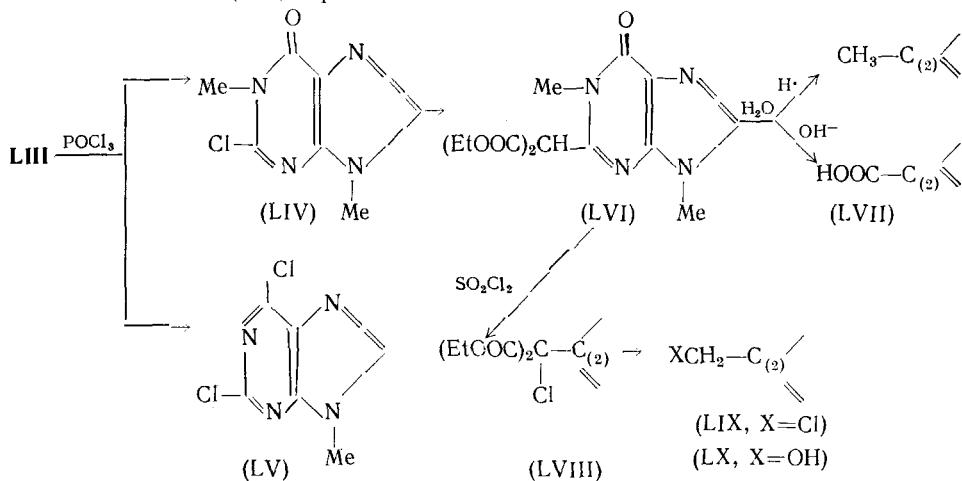
#### б. Синтез производных 1,9-диметилгипоксантина, замещенных у C<sub>(2)</sub>

При нагревании 1,9-диметилксантина с хлоркисью фосфора образуется с выходом 55% 2-хлор-1,9-диметилгипоксантин (LIV) с примесью (~ 10%) 2,6-дихлор-9-метилпурина (LV)<sup>128</sup>. Нагреваниеmonoхлорида (LIV) с водными растворами аммиака, первичных и вторичных аминов, а также со спиртовыми растворами тиомочевины и алкоголятов натрия при температурах ниже 100°, сравнительно легко обеспечивает получение производных 1,9-диметилгипоксантина, замещенного у C<sub>(2)</sub> различными группировками через гетероатомы — N, S и O<sup>113</sup>. 2-Амино-1,9-диметилгипоксантин был ранее получен путем метилирования 9-метилгуанина<sup>51</sup>.

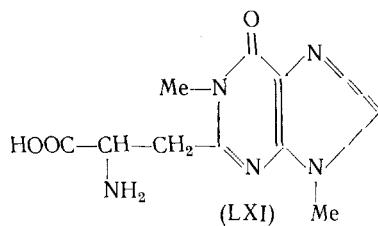
Высокая реакционная способность хлора в 2-хлор-1,9-диметилгипоксантина (LIV) была использована для проведения малонового синтеза<sup>76</sup>.

Полученный при этом диэфир (LVI), также, как упомянутые выше N,N,N- trimетилксантин-8-, а также N,N-диметил- и N-монометилгипоксантин-8-малоноевые эфиры, обладают сравнительно высокой константной кислотности и поэтому для получения высокого выхода диэфира применяют на один моль LIV два моля натриймалонового эфира. В результате гидролитического расщепления LVI в щелочной среде получена 1,9-гипоксантин-2-уксусная кислота (LVII), ее эфиры и амиды. В отличие от ксантина-8-уксусных кислот эта кислота легко отщепляет CO<sub>2</sub> при низких pH и поэтому гидролиз диэфира в присутствии минеральных кислот приводит к образованию 1,2,9- trimетилгипоксантина.

При действии сульфурилхлорида на диэфир (LVI) получается 1,9-диметилгипоксантин-2-хлормалононый эфир (LVIII), который, в зависимости от условий, может гидролизоваться до хлорметильного (LIX) или оксиметильного (LX) производных:



Действием различных нуклеофильных реагентов на хлорид (LIX) синтезирована группа производных 1,9-диметилгипоксантина, замещенных у C<sub>(2)</sub> через связь C—C, в том числе  $\beta$ -(1,9-диметилгипоксантин-2)- $\alpha$ -аланин (LXI), аналог  $\beta$ -(пуринил-8)- $\alpha$ -аланинов, упомянутых выше<sup>76</sup>:

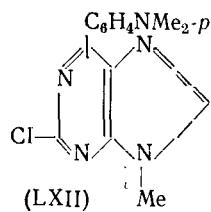


#### в. Синтез производных 9-метилпурина, замещенных у C<sub>(2)</sub> и у C<sub>(6)</sub>

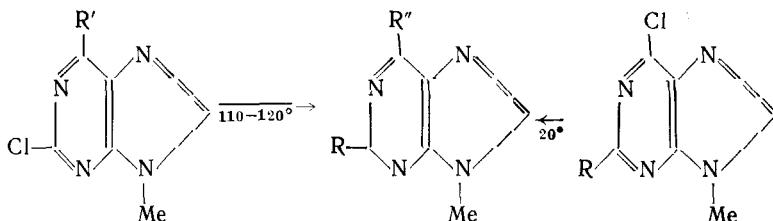
Производные 9-метилпурина, замещенные у C<sub>(2)</sub> (R) и у C<sub>(6)</sub> (R') были получены из 1,9-диметилксантина по двум схемам: с промежуточным образованием 2,6-дихлор-9-метилпурина (LV) или из LIV, путем замещения хлора у C<sub>(2)</sub> с последующим превращением 2-R-1,9-диметилгипоксантина в 2-R-6-хлор-9-метилпурин и, далее заменой хлора нужным заместителем R'<sup>114</sup>.

Получение 2,6-дихлор-9-метилпурина (LV) <sup>128</sup>, в качестве главного продукта из **LIII** является сложным процессом, требующим нагревания с хлорокисью фосфора при высокой температуре ( $\sim 160^\circ$ ) <sup>132</sup>, либо добавления таких реагентов, как третичные амины или пятихлористый фосфор.

Диметилксантин (**LIII**) может быть превращен в дихлорпурин (**LV**) путем нагревания с хлорокисью фосфора в присутствии диметиламилинина, по аналогии со способом получения 2,6-дихлор-7-метилпурина из теобромина <sup>133</sup>, но выход дихлорида не превышает 30—32 %. При этом образуется вещество ярко желтого цвета (**LXII**) идентифицированное с помощью ПМР-спектра, с веществом, которое получено также взаимодействием 2-хлор-1,9-диметилгипоксантина (**LIV**) с  $\text{POCl}_3$  и диметиламилином <sup>134—136</sup>.

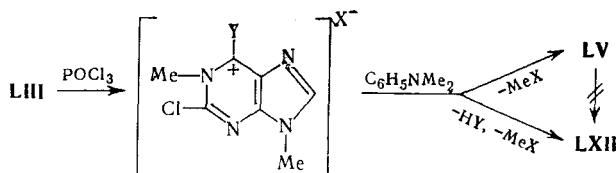


Строение **LXII** подтверждается и сходством его с 2-хлор-6-R'-9-метилпуринами, в которых R' представляют собой диметиламино- или бензиламиногруппы (для замещения хлора аминами требуется длительное нагревание при 110—120°). По реакционной способности **LXII** резко уступал весьма реакционноспособным 2-R-6-хлор-9-метилпуринам, которые вступают в реакции нуклеофильного обмена уже при комнатной температуре <sup>137</sup>:



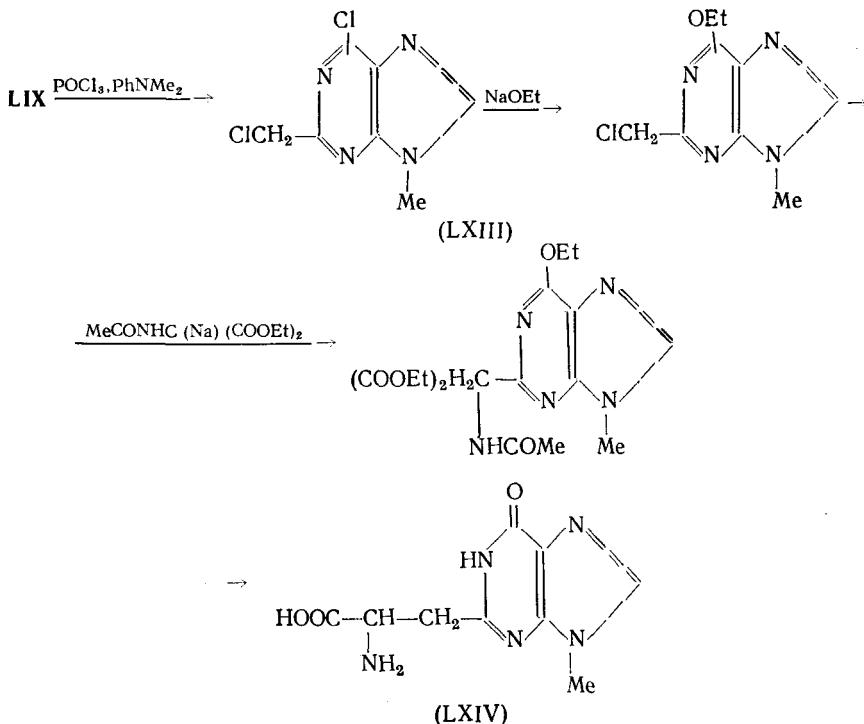
Конденсация с диметиламилином оказалась побочной параллельно протекающей реакцией, а не вторичным процессом, в котором участвовал бы уже образовавшийся конечный дихлорид (**LV**). Сравнительно высокая реакционная способность хлора у C<sub>(6)</sub> в этом дихлориде оказывается все же недостаточной для того, чтобы обеспечить осуществление реакции пара-конденсации с диметиламилином, как показали опыты нагревания **LV** с диметиламилином в среде хлорокиси фосфора.

Очевидно, в реакции пара-конденсации принимает участие пуриновое соединение, у которого C<sub>(6)</sub> обладает более высокой электрофильностью. Было выдвинуто предположение, что ответственным за образование продукта пара-конденсации следует считать промежуточное соединение амидохлоридного типа <sup>138—140</sup>, которое частично расщепляется с образованием дихлорида, а частично конденсируется с диметиламилином и только после этого отщепляет N<sub>(1)</sub>-метильную группу. Первичный продукт такой пара-конденсации является предшественником выделенного соединения (**LXII**) <sup>138</sup>.



Закономерность такого толкования процесса отчасти подтверждается аналогией с изомерным диметилксантином  $\alpha$ -ряда, а именно с теобромином: из реакции его взаимодействия с диметиланилином и хлорокисью фосфора был выделен, кроме 2,6-дихлор-7-метилпурина, первичный продукт пара-конденсации, сохранивший N<sub>(3)</sub>-метильную группу в пуриновом кольце<sup>141</sup>.

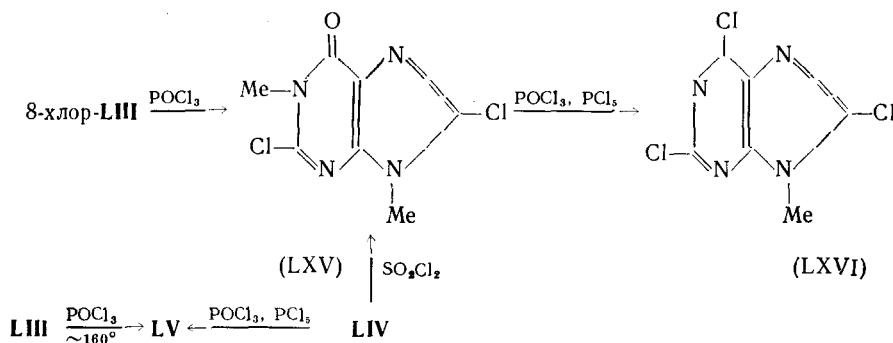
Некоторые производные 1,9-диметилгипоксантина, содержащие у C<sub>(2)</sub> заместители, связанные с пуриновой молекулой посредством гетероатома, сравнительно легко отщепляют N<sub>(1)</sub>-метильную группу и превращаются в соответствующие 2-R-6-хлор-9-метилпурины в результате нагревания их с хлорокисью фосфора, без добавления третичных аминов или пятихлористого фосфора<sup>142</sup>. Но если у C<sub>(2)</sub> имеется углерод-углеродная связь, то реакция требует присутствия диметиланилина и протекает с осмолением. Например из 2-хлорметил-1,9-диметилгипоксантина (LIX) получено не более 40% 2-хлорметил-6-хлор-9-метилпурина (LXIII) — соединения, из которого был синтезирован еще один пуринилаланин (LXIV) по схеме<sup>143</sup>:



Замена диметиланилина другими третичными аминами (ср., например,<sup>144</sup>), с целью устранения рассмотренного выше параллельного про-

цесса пара-конденсации, приводит к значительному повышению выхода дихлорида (LV). Так, в результате нагревания диметилксантина (LIII) с хлорокисью фосфора и хлоргидратом триэтиламина, LV был получен с выходом 70—75%<sup>109</sup>. С удовлетворительным выходом (60—65%) это соединение может быть получено и при применении пятихлористого фосфора вместо третичных аминов.

Если пятихлористый фосфор присутствует в реакционной массе с самого начала процесса нагревания LIII с хлорокисью фосфора, то имеет место параллельный процесс электрофильного замещения хлором у C<sub>(8)</sub>, причем образовавшийся (8-хлор-LIII) далее подвергается таким же превращениям, как исходный LIII. Поэтому в конечном итоге одновременного действия хлорокиси фосфора и пятихлористого фосфора на LIII, из реакционной массы, после ее обработки водой, получается трудноразделимая смесь, состоящая изmonoхлорида (LIV), дихлорида (LV), 2,8-дихлор-1,9-диметилгипоксантина (LXV) и 2,6,8-трихлор-9-метилпурина (LXVI)<sup>145,146</sup>. Хлориды (LXV) и (LXVI) оказались идентичными с образцами тех же соединений, синтезированными другими способами:



С другой стороны, производные 9-метилпурина, содержащие хлор в пиридиновом кольце, а именно хлориды (LIV) и (LV) неспособны, в отличие от исходного ксантина (LIII), замещаться хлором у C<sub>(8)</sub> при действии на них PCl<sub>5</sub> и, следовательно, не могут служить исходными веществами для образования соединений (LXV) и (LXVI) в рассматриваемой реакции.

Эти наблюдения согласуются с общими правилами электрофильного галоидирования пуриновой системы в положении 8, по которым оно возможно только при наличии в молекуле электронодонорных групп, способных компенсировать акцепторное влияние пиридинового кольца по отношению к имидазольному<sup>147</sup>. В соответствии с этим правилом, наличие в пиридиновом кольце хлора уменьшает нуклеофильность кольцевого углерода C<sub>(8)</sub> и препятствует галоидированию у этого углерода. Превратить хлорид (LIV) в 8-хлорпроизводное (LXV) удается только в результате длительной реакции с SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (притом с выходом, не превышающим 25%), но не действием PCl<sub>5</sub>. Что же касается дихлорида (LV), то он не реагирует даже с SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

На таких закономерностях основан способ получения дихлорида (LV) из диметилксантина (LIII), который заключается в нагревании последнего с POCl<sub>3</sub> до исчезновения исходного ксантина из сферы реакции и последующего взаимодействия реакционной массы с PCl<sub>5</sub><sup>133</sup>.

Замена атомов хлора в дихлориде (LV) одинаковыми или различными атомами или группировками позволяет получать производные 9-метилпурина с различным сочетанием заместителей у циклических углеродов пиридинового кольца.

Благодаря значительно более высокой реакционной способности хлора, связанного с C<sub>(6)</sub> в исходном хлориде, по сравнению с хлором у C<sub>(2)</sub> из него в очень мягких условиях образуются 6-R'-2-хлор-9-метилпурины (R'=OAlk, NHR'', SH и др.), после чего хлор у C<sub>(2)</sub> может быть восстановлен или заменен другими радикалами в более жестких условиях<sup>137, 148</sup>. Само собой разумеется, что если R=R', реакция замещения обоих хлоров осуществляется одновременно.

Неравнозначность атомов хлора в исходном соединении (LV) позволяет также получать из него C-замещенные производные 9-метилпурина по шестому положению<sup>149, 150</sup> по принятой схеме конденсации галоидопуринов с натриймалоновым эфиром (см. выше). В полученном таким образом 2-хлор-9-метилпуринил-6-малоновом эфире (LXVII) хлор у C<sub>(2)</sub> может быть восстановлен или заменен другим заместителем (например Me<sub>2</sub>N), с образованием соответствующих диэфиров (LXVIII) и (LXIX). Нагревание диэфиров (LXVII—LXIX) разбавленной минеральной кислотой приводит к получению 6,9-диметилпурина (LXX), (2-R-LXX) (LXXI, R=Cl) и (LXXXII, R=NMe<sub>2</sub>).

Диэфиры (LXVII—LXIX) превращаются при действии на них SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в соответствующие пуринил-6-хлормалоновые эфиры (LXXIII—LXXV), которые в результате гидролитического расщепления при низких pH образуют 6-хлорметилпурины (LXXVI—LXXVIII). В случае превращения LXXIV в LXXVII его выход не превышает 18%, так как главным продуктом реакции оказывается 6-окси-9-метилпурин (LXXIX)<sup>149</sup>, который образуется в результате расщепления связи C—C между C<sub>(6)</sub> молекулы 9-метилпурина и углеродом хлормалоновой группировки. Такое гидролитическое расщепление этой связи является, очевидно, результатом высокой электрофильности кольцевого углерода C<sub>(6)</sub>. Ею же, по-видимому, определяется и способность хлора, содержащегося в хлорметильных и хлормалоновых группировках соединений (LXXIII—LXXVIII), энергично реагировать в качестве галоид-катиона и, в частности, быстро восстанавливаться в растворе KI с выделением I<sub>2</sub> (см. схему 3).

Замещение хлора в 6-хлорметилпуринах (LXXVI—LXXVIII) осуществляется сравнительно легко и обеспечивает синтез самых разнообразных 6-C-производных 9-метилпурина, в том числе трех β-(9-метил-2-R-пуринил-6)-α-аланинов (R=Cl, H и NMe<sub>2</sub>).

Окислением дихлорида (LXXVI) в щелочной среде получена 2-хлор-9-метилпуринил-6-карбоновая кислота (LXXX), а из нее 2-диметиламино-9-метилпуринил-6-карбоновая кислота (LXXXI). Она декарбоксилируется только при достаточно интенсивном нагревании, в отличие от соответствующих 2-R-9-метилпуринил-6-уксусных кислот (R=Cl, H и NMe<sub>2</sub>), которые чрезвычайно легко отщепляют CO<sub>2</sub>. Вполне устойчивые эфиры последних были получены из диэфиров (LXVII—LXIX) путем омыления NaOH в водно-спиртовой среде<sup>150</sup>, а один из них (R=NMe<sub>2</sub>) образуется также в процессе конденсации 2-диметиламино-6-хлор-9-метилпурина с Na-малоновым эфиром, поскольку эта реакция сопровождается отщеплением карбетоксильной группы:

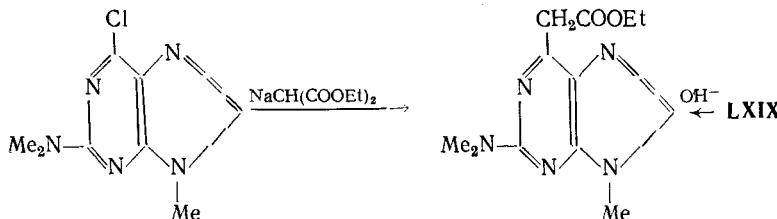
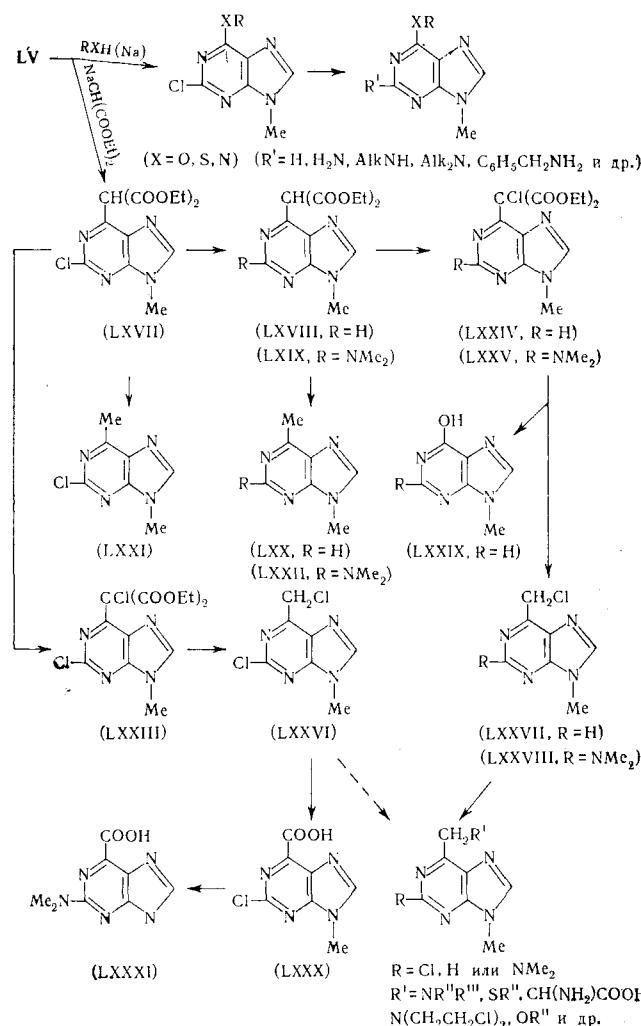
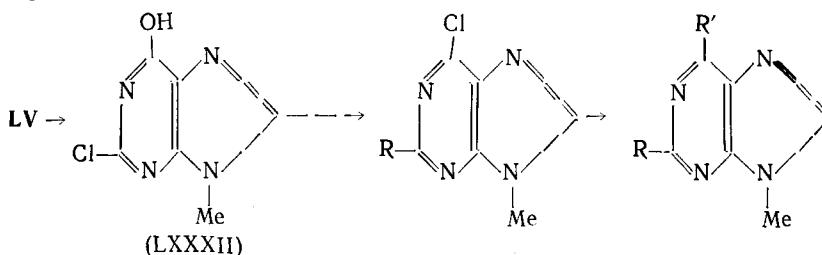


Схема 3



2,6-Дизамещенные 9-метилпурины, с различными заместителями у  $C_{(2)}$  и у  $C_{(6)}$  могут быть синтезированы из дихлорида (LV) и по другой схеме, с промежуточным образованием 2-хлор-6-окси-9-метилпурина (LXXXII). Замена в нем хлора у  $C_{(2)}$  на различные группировки, затем введение хлора у  $C_{(6)}$  действием  $\text{POCl}_3$  и его последующее замещение, обеспечивает получение 2,6-дизамещенных производных 9-метилпурина, содержащих у  $C_{(6)}$  любые, в том числе и самые реакционноспособные группировки.<sup>113</sup>



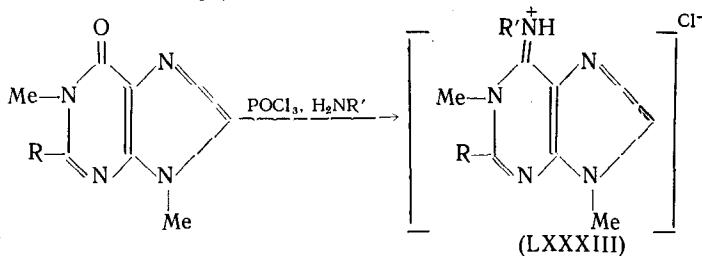
Хлорид (LXXXII) образуется с выходом 82% при пятичасовом нагревании дихлорида (LV) с 1*N* кислотой. Более длительное нагревание или применение более концентрированной кислоты приводит к гидролитическому отщеплению и второго атома хлора, т. е. к регенерацииксантиновой структуры.

\* \*

\*

Приведенные в настоящей главе превращения 1,9-диметилксантинова не исчерпывают полностью все разнообразие реакций, которым может быть подвергнуто это соединение и все возможности его использования для синтетических работ. В нее не включены, в частности, некоторые аспекты взаимодействия 1,9-диметилксантинова с хлористыми соединениями фосфора, которые требуют отдельного рассмотрения и не укладываются в рамках данного обзора.

Здесь же, следует кратко упомянуть о синтезе 1,9-диметил-6-имино (или алкиламино-) пуринов (LXXXIII) — аналогов 1-алкил-6-иминопуринов, которые были впервые получены в 60-х годах либо алкилированием аденоцина<sup>151—154</sup>, либо синтетическим путем из 1-метил-2-цианоаминоимидазола<sup>155</sup>. Хлориды (LXXXIII) образуются в результате обработки водными растворами аммиака или аминов соединений амидохлоридного типа, полученных в результате действия хлорокиси фосфора на 1,9-диметилксантин (LIII) или на 2-R-1,9-диметилгипоксантины (*R*=Cl, CH<sub>3</sub>, NHAlk и др.)<sup>156</sup>:



Такая схема синтеза обеспечивает, в отличие от ранее описанных, широкую возможность варьирования заместителей в экзоциклической иминогруппе (LXXXIII) и у C<sub>(2)</sub> (ср. <sup>157</sup>).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. J. H. Lister, Rev. Pure Appl. Chem., **11**, 178 (1961).
2. J. H. Lister, Там же, **13**, 30 (1963).
3. H. Bredereck, F. Effenberger, G. Rainier, H. P. Schosser, Ann., **659**, 133 (1962).
4. Гетероциклические соединения, «Мир», М., 1969, 8, стр. 130.
5. J. Montgomery, H. I. Hewson, Adv. Carbohydrate Chem., **17**, 301 (1962).
6. H. Bredereck, O. Christmann, W. Kosel, Ber., **93**, 1206 (1960).
7. W. Pfleiderer, Lieb. Ann., **647**, 167 (1961).
8. D. Akkerman, P. H. List, Hoppe-Seyler's Ztschr. physiol. Chem., **323**, 192 (1961).
9. Е. С. Головчинская, О. Ю. Магидсон, Авт. свид. СССР, 64625, Бюлл. изобр., **1945**, № 3—4, 35.
10. E. Fischer, Untersuchungen in der Puringruppe, Berlin, 1904.
11. H. Bredereck, H. G. Schuh, A. Martini, Ber., **83**, 201 (1950).
12. H. Bredereck, R. Sommer, H. G. Schuh, G. Theilig, Angew. Chem., **71**, 753 (1959).
13. Герм. пат. 121224, Frdl., VI, 1182 (1902).
14. Герм. пат. 128212, Frdl., VI, 1187 (1902).
15. Герм. пат. 534907, Frdl., XVIII, 2896 (1933).
16. Герм. пат. 146714, Frdl., VII, 670 (1904).
17. Герм. пат. 151133, Frdl., VII, 672 (1904).
18. Герм. пат. 146715, Frdl., VII, 672 (1904).

19. Е. С. Головчинская, ЖПХ, **19**, 1173 (1946).
20. Е. С. Головчинская, Авт. свид. СССР, 63603; Бюлл. изобр., **1944**, № 4—5.
21. И. Т. Струков, Л. С. Дискина, Авт. свид. СССР, 67605, Бюлл. изобр., **1947**, № 1, 8.
22. Е. С. Головчинская, Авт. свид. 104833; Бюлл. изобр., **1956**, № 12, 13.
23. Е. С. Головчинская, ЖПХ, **30**, 1347 (1957).
24. Е. С. Головчинская, Р. Г. Глушков, А. А. Чемерисская, ЖПХ, **30**, 1806 (1957).
25. Е. С. Головчинская, О. Ю. Магидсон, Т. Н. Кудинова, Авт. свид. 66308; Бюлл. изобр., **1948**, № 5, 15.
26. Е. С. Головчинская, ЖПХ, **31**, 918 (1958).
27. В. М. Федосова, О. Ю. Магидсон, Авт. свид. 99992; Бюлл. изобр., **1954**, № 2, 8.
28. Е. С. Головчинская, В. М. Федосова, А. А. Черкасова, ЖПХ, **31**, 1241 (1958).
29. Е. С. Головчинская, В. М. Федосова, А. А. Черкасова, Авт. свид. СССР, 105279; Бюлл. изобр., **1957**, № 2, 15.
30. В. И. Хмелевский, Мед. промышл. СССР, **12**, (4), 11 (1958).
31. В. И. Хмелевский, Авт. свид. СССР 102848; Бюлл. изобр., **1956**, № 3, 10.
32. В. И. Хмелевский, Авт. свид. СССР 106606; Бюлл. изобр., **1957**, № 6, 26.
33. В. И. Хмелевский, Авт. свид. СССР 106378, Бюлл. изобр., **1957**, № 3, 26.
34. И. Т. Струков, Л. С. Дискина, Фармация, **6**, 16 (1945).
35. Герм. пат. 126797; Frdl., VI, 1165 (1902).
36. Н. Bredegeck, J. Nennig, W. Pfleiderer, Ber., **86**, 321 (1953).
37. H. Biltz, W. Schmidt. Lieb. Ann., **431**, 94 (1923).
38. H. Bredegeck, J. Nennig, W. Pfleiderer, G. Weber, Ber., **86**, 333 (1953).
39. H. Bredegeck, J. Nennig, W. Pfleiderer, O. Müller, Ber., **86**, 850 (1953).
40. Е. С. Головчинская, ЖОХ, **24**, 136 (1954).
41. Е. С. Головчинская. Там же, **24**, 146 (1954).
42. Е. С. Головчинская, Там же, **29**, 1213 (1959).
43. Е. С. Головчинская, Ф. Л. Колодкин, Там же, **29**, 1650 (1959).
44. W. Tgaube, Ber., **33**, 1380, 3041 (1900).
45. Герм. пат. 144761; Frdl., VII, 681 (1904).
46. H. Biltz, I. Sauer, Ber., **64**, 765 (1931).
47. В. И. Хмелевский, О. И. Дурицына, ЖОХ, **26**, 755, 867 (1956).
48. В. И. Хмелевский, ЖОХ, **31**, 3123 (1961).
49. Е. С. Головчинская, Ф. Л. Колодкин, Авт. свид. СССР 11370; Бюлл. изобр., **1958**, № 6, 27.
50. H. Biltz, I. Sauer, Ber., **64**, 752 (1931).
51. W. Pfleiderer, Lieb Ann., **647**, 161, 167 (1961).
52. Е. С. Головчинская, О. А. Калганова, Л. А. Николаева, Е. С. Чаман, ЖОХ, **33**, 1650 (1963).
53. Е. С. Головчинская, Е. С. Чаман, ЖОХ, **30**, 1873 (1960).
54. W. Pfleiderer, G. Nubel, Lieb. Ann., **647**, 155 (1961).
55. Е. С. Головчинская, О. Ю. Магидсон, Авт. свид. СССР 89103; Бюлл. изобр., **1950**, № 2, 13.
56. Е. С. Головчинская, ЖОХ, **18**, 2129 (1948).
57. Е. С. Головчинская, Там же, **26**, 2367 (1956).
58. Е. С. Чаман, А. А. Черкасова, Е. С. Головчинская, Там же, **30**, 1878 (1960).
59. Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, Там же, **32**, 2015 (1962).
60. Е. С. Головчинская, М. Эбед, Е. С. Чаман, Авт. свид. СССР 163185, Бюлл. изобр., **1964**, № 12, 23.
61. Е. С. Головчинская, М. Эбед, Е. С. Чаман, ЖОХ, **32**, 4097 (1962).
62. H. Bredegeck, E. Siegel, B. Föhlisch, Ber., **95**, 403 (1962).
63. Е. С. Головчинская, Е. С. Чаман, ЖОХ, **32**, 3245 (1962).
64. Fischer, L. Rees, Lieb. Ann., **221**, 336 (1884).
65. Е. С. Головчинская, ЖОХ, сб. статей по общей химии, т. I, 692 (1953).
66. М. Эбед, Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, ЖОХ, сб. статей. Пробл. орг. синтеза, 1965, стр. 198.
67. Е. С. Головчинская, И. М. Овчарова, Е. С. Чаман, Авт. свид. СССР 135084, Бюлл. изобр., **1961**, № 2, 16.
68. Е. С. Головчинская, И. М. Овчарова, Е. С. Чаман, Авт. свид. СССР 135085, Бюлл. изобр., **1961**, № 2, 17.
69. Е. С. Головчинская, Е. С. Чаман, ЖОХ, **30**, 3628 (1960).
70. Е. С. Головчинская, Авт. свид. СССР 93548, Бюлл. изобр., **1952**, № 4, 7.
71. Л. А. Николаева, Е. С. Головчинская, ЖОХ, **34**, 1137 (1964).
72. Л. А. Николаева, М. Эбед, Е. С. Головчинская, ЖОХ, сб. статей. Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов, 1965, стр. 245.

73. В. Б. Калчева, Е. С. Головчинская, ХГС, сб. I, 469 (1967).
74. Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, ЖОХ, 33, 3342 (1963).
75. Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, Там же, 36, 1608 (1966).
76. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, Там же, 34, 3254 (1964).
77. И. М. Овчарова, Л. Н. Бабенко, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1967, № 3, 37.
78. И. М. Овчарова, Л. Н. Бабенко, Е. С. Головчинская, Там же, 1970, № 7, 26.
79. Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, ЖОХ, 31, 2645 (1961).
80. Е. С. Головчинская, ЖОХ, сб. статей по общей химии, т. I, 702, (1953).
81. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1971, № 6, 13.
82. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Там же, 1972, № 7, 13.
83. G. Bargioni, C., 1936, I, 2096.
84. Е. С. Головчинская, Е. С. Чаман, ЖОХ, 22, 528 (1952).
85. М. Эбед, Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, ХГС, сб. I, 462 (1967).
86. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1967, № 7, 45.
87. Е. С. Головчинская, Е. С. Чаман, ЖОХ, 22, 2220 (1952).
88. Л. А. Николаева, Е. С. Головчинская, ЖОХ, сб. статей. Проблемы органического синтеза, 1965, стр. 192.
89. М. Эбед, Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, ЖОХ, 36, 816 (1966).
90. Е. С. Головчинская, Е. С. Чаман, ЖОХ, 22, 2225 (1952).
91. Е. С. Головчинская, Е. С. Чаман, Там же, 22, 535 (1952).
92. И. М. Овчарова, Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, ХГС, 1967, 1129.
93. Р. Г. Глушков, Е. С. Головчинская, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, 29, 3742 (1959).
94. Г. М. Бородина, Химическая наука и промышл., 3, № 5, 681 (1958).
95. Е. С. Головчинская, Авт. свид. СССР 93549, Бюлл. изобр., 1952, № 4, 8.
96. Б. П. Луговкин, ЖОХ, 27, 1524 (1957).
97. Б. П. Луговкин, Е. С. Чаман, см. <sup>72</sup>, стр. 278.
98. Б. П. Луговкин, ЖОХ, 30, 2427 (1960).
99. Б. П. Луговкин, Там же, 31, 3406 (1961).
100. Б. П. Луговкин, ХГС, 1969, 900.
101. Б. П. Луговкин, ЖОХ, 32, 452 (1962).
102. Б. П. Луговкин, Там же, 33, 2942 (1963).
103. Б. П. Луговкин, Там же, 33, 3205 (1963).
104. Б. П. Луговкин, ХГС, 1969, № 4, 61.
105. Пат. ФРГ, 1140581, 1963, С. А., 58, 10217 (1963).
106. Н. Я. Велькина, Е. С. Чаман, М. Эбед, ЖОХ, 37, 50 (1967).
107. Л. А. Николаева, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1968, № 4, 32.
108. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Там же, 1971, № 6, 13.
109. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Авт. свид. СССР 311917; Бюлл. изобр., 1971, № 25, 99.
110. И. М. Овчарова, Л. А. Николаева, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1968, № 2, 18.
111. Е. С. Головчинская, Л. А. Николаева, И. М. Овчарова, Авт. свид. СССР 202153, Бюлл. изобр., 1967, № 19, 36.
112. В. С. Корсунский, О. В. Козлова, Т. Д. Первачева, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1969, № 11, 20.
113. И. М. Овчарова, Л. А. Николаева, Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, ЖОХ, 32, 2010 (1962).
114. E. Fischer, Berg., 30, 2400 (1897).
115. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1967, № 3, 32.
116. Е. С. Головчинская, Л. А. Николаева, Авт. свид. 162851; Бюлл. изобр. СССР, 1964, № 11, 19.
117. Т. Н. Ульянова, Г. Г. Дворянцева, Н. П. Кострюченко, Ю. Н. Шейнкер, ХГС, 1971, № 2, 265.
118. Герм. пат. 153122, Frdl., VII, 677 (1904).
119. J. H. Lister Purines The Chemistry of Heterocyclic Compounds, bd. A. Weissberger, E. C. Taylor, Fused Pyrimidines, Part II, Ed. D. J. Brown, 1971.
120. Герм. пат. 151190; Frdl., VII, 676 (1904).
121. Герм. пат. 105050; Frdl., V, 850 (1901).
122. Герм. пат. 145880; Frdl., VII, 676 (1904).
123. Е. С. Головчинская, И. М. Овчарова, А. А. Черкасова, ЖОХ, 30, 3332 (1960).
124. W. Schwabe, Arch. Pharm., 245, 398 (1907).
125. W. Pfeiderer, Berg., 90, 2272 (1957).
126. К. А. Чхиквадзе, О. Ю. Магидсон, Мед. промышленность СССР, 1958, № 9, 16.

127. H. Biltz, K. Strufe, E. Torr, M. Neup, R. Robl, Lieb. Ann., **423**, 200 (1921).
128. Y. M. Gulland, L. F. Story, J. Chem. Soc., **1938**, 692.
129. Герм. пат. 120437, Frdl., VI, 1180 (1902).
130. Е. С. Головчинская, И. М. Овчарова, Е. С. Чаман, А. А. Черкасова, Авт. свид. СССР, 129658; Бюлл. изобр., **1960**, № 13, 23.
131. A. N. Cook, J. D. Downer, I. Neilson, J. Chem. Soc., **1949**, 1069.
132. Л. А. Николаева, И. М. Овчарова, Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, Авт. свид. СССР 141870; Бюлл. изобр., **1961**, № 20, 19.
133. Г. Я. Урецкая, Е. И. Рыбкина, Г. П. Меньшиков, ЖОХ, **30**, 327 (1960).
134. F. Bergel, H. Döring, Chem. Ber., **61**, 844 (1928).
135. O. Hess, Там же, **18**, 685 (1885).
136. S. Kawai, T. Miyoshi, Sci. Paper Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo) **16**, 20 (1951) С. А., **25**, 5676 (1931).
137. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, ЖОХ, **34**, 3247 (1964).
138. Е. С. Головчинская, Л. А. Николаева, И. М. Овчарова, Е. С. Чаман, сб. Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов. Медгиз, М., 1962 г., стр. 134.
139. H. Ellingsfeld, M. Seefelder, H. Weidinger, Angew. Chem., **72**, 836 (1960).
140. H. H. Basshard, H. Zollinger, Helv. Chem. Acta, **42**, 1659 (1959).
141. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж. (в печати).
142. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, Там же (в печати).
143. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, Там же (в печати).
144. R. K. Robins, B. E. Christensen, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3625 (1952).
145. Y. Satcliff, P. K. Robins, J. Org. Chem., **28**, 1662 (1963).
146. E. Fischer, Ber., **31**, 2658 (1898).
147. Y. H. Lister, Adv. in Heteroc. Chem., **6**, 30 (1966).
148. В. С. Корсунский, Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., **1972**, № 3, 10.
149. Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, ЖОХ, **33**, 3342 (1963).
150. Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, Там же, **34**, 1608 (1964).
151. P. Brooks, P. D. Lawley, J. Chem. Soc., **1960**, 539.
152. H. G. Windqueller, N. O. Kaplan, J. Biol. Chem., **236**, 2716 (1961).
153. J. W. Jones, R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc., **85**, 193 (1963).
154. H. Bredereck, H. Hass, A. Martini, Ber., **81**, 307 (1948).
155. E. C. Taylor, P. K. Loffler, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3147 (1960).
156. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, ЖОХ, **34**, 2472 (1964).
157. Л. А. Николаева, И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., **1969**, № 8, 21.

Всес. научно-исслед.  
Химико-фармацевтический ин-т  
им. С. Орджоникидзе, Москва.