

УДК 547.857

НОВЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ N-МЕТИЛИРОВАННЫХ
ОКСОПУРИНОВ*Е. С. Головчинская*

Описаны реакции взаимодействия N-метилированных оксопуринов с хлористыми соединениями фосфора, в результате которых происходит образование амидохлоридных соединений (амидохлоридов или аддуктов), обладающих высокой реакционной способностью. Из них могут быть получены два изомерных ряда C₍₂₎- или C₆-замещенных производных оксопуринов, а также C₆- или C₂-иминопурины. Рассмотрены свойства и особенности полученных соединений, их строение, а также реакции деметилирования амидохлоридов и аддуктов, сопровождающиеся отщеплением хлористого метила.

Библиография — 76 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2226
II. Производные 3,7-диметилмонооксигидропуринов	2227
III. Амидохлоридные соединения пуринового ряда	2234

I. ВВЕДЕНИЕ

Синтез различных производных N-метилированных ксантинов (2,6-диоксопуринов) из природных пуриновых алкалоидов — теобромина, теофиллина и кофеина — издавна является одним из популярных направлений поисков новых лекарственных средств, главным образом сердечно-сосудистого действия, в ряду пурина.

Чаще всего, вплоть до настоящего времени, с этой целью осуществлялась замена различными группами протонов у N₁- или у N₇-атомов в 3,7-диметил- или 1,3-диметилксантинах (теобромине или теофиллине)¹, а также водорода, связанного с углеродом C₈ имидазольного кольца у всех трех названных пуриновых алкалоидов².

Замещение у кольцевых атомов азота и углерода не влечет за собой изменения ксантиновой структуры. Поэтому новые, иногда весьма ценные качества, появившиеся в результате введения дополнительных заместителей, всегда проявляются на фоне разносторонней, свойственной исходным пуриновым алкалоидам, фармакологической активности, хотя отдельные стороны этой активности могут варьировать в довольно широких пределах.

Такие исследования были начаты уже 60—70 лет тому назад. Тем не менее их нельзя считать исчерпанными: в литературе последнего десятилетия содержится немало примеров синтеза ранее неизвестных производных теобромина, теофиллина и кофеина, а также некоторых моно-метилксантинов, которые, не отличаясь принципиально от ранее описанных, содержат заместители более сложного строения, притом часто одновременно в 1-, 7- и 8-положениях.

Давно известны и такие превращения N-метилированных ксантинов, которые приводят к утрате ксантиновой структуры, а следовательно, и характерного для этой структуры набора фармакологических свойств. Одним из наиболее наглядных примеров этому может служить впервые описанное Э. Фишером еще в конце прошлого столетия взаимодействие теобромина с хлорокисью фосфора в закрытой системе при высокой температуре, которое приводит к отщеплению метильной группы в третьем положении и к образованию 2,6-дихлор-7-метиллурона, из которого далее легко могут быть получены различные производные 7-метилгипоксантина и бескислородного пурина, а также параксантии, его производные и многие другие соединения^{1, 3, 4}.

Несмотря на то, что химизм этой реакции был мало изучен и продолжал оставаться неясным до последнего времени, положенные в ее основу принципы приобрели впоследствии большую препаративную ценность, так как с помощью подобных реакций удалось значительно расширить синтетические возможности в ряду пурина⁵.

Начиная с 1962 г. в печати начали появляться работы, посвященные реакциям взаимодействия теобромина с хлористыми соединениями фосфора, осуществленным в более мягких условиях, чем это было описано Э. Фишером. Такие реакции приводят к образованию различных производных моно-6 (или 2) оксодигидропуринов, сохранивших обе метильные группы в 3 и 7 положениях,— соединений, существенно отличающихся по структуре, а также по своим химическим и физическим свойствам, не только от метилированных ксантинов, но и от всех ранее описанных производных пурина. Эти весьма реакционноспособные соединения могут представить значительный интерес в качестве нового потенциального источника для поиска биологически активных соединений.

Настоящий обзор посвящен вопросам их синтеза и строения, а также некоторым аспектам химизма их образования.

II. ПРОИЗВОДНЫЕ 3,7-ДИМЕТИЛМОНООКСОДИГИДРОПУРИНОВ

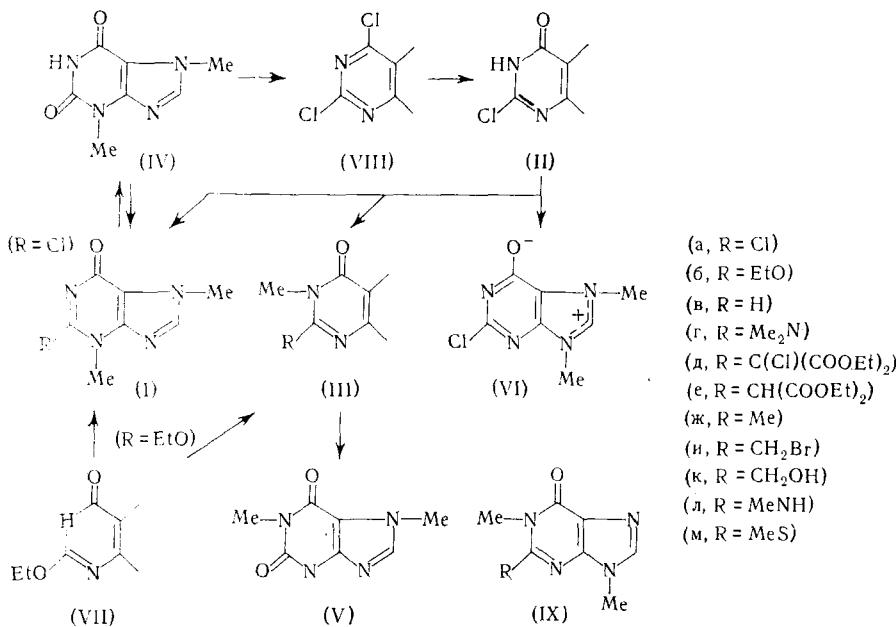
1. Синтез C₂-замещенных производных 3,7-диметилгипоксантина (3,7-диметил-6-оксо-3,6-дигидропурина)

Первый представитель ряда 3,7-диметилгипоксантина (I), а именно 2-хлор-3,7-диметилгипоксантин (Ia) был выделен недавно⁶ в качестве одного из побочных веществ при метилировании 2-хлор-7-метилгипоксантина (II) до 2-хлор-1,7-диметилгипоксантина (IIIa), являющегося, как и II, промежуточным продуктом давно известного превращения теобромина (IV) в параксантин (1,7-диметилксантин) (V)^{3, 4}. Еще одним побочным продуктом реакции метилирования II диметилсульфатом (ДМС) в водно-щелочной среде оказался устойчивый к нагреванию с минеральными кислотами 2-хлор-6-оксо-7,9-диметилпуриний-бетаин (VI)⁷, который образуется в качестве основного продукта при проведении реакции в диметилформамиде (ДМФ)⁸.

2-Хлор-3,7-диметилгипоксантин (Ia), легко гидролизующийся в теобромин, дает при действии этилата натрия 2-этоксипроизводное (Ib), идентичное с побочным веществом, выделенным в небольшом количестве из аналогичной реакции метилирования 2-этокси-7-метилгипоксантина (VII)⁹.

Несколько позднее был найден препаративный одностадийный способ получения ключевого хлорида (Ia) непосредственно из теобромина, заключающийся в нагревании теобромина с POCl_3 (1 : 10) до его растворения, отгонки избытка POCl_3 и обработки остатка льдом в присутствии

NaHCO_3 . Кроме хлорида (Ia), из такой реакции может быть выделено $\sim 10\%$ 2,6-дихлор-7-метилпурина (VIII)⁵. Если обработку льдом осуществляют в отсутствии NaHCO_3 , т. е. при низких рН, весь образовавшийся хлорид гидролизуется и регенерирует исходный теобромин (IV), см. схему.



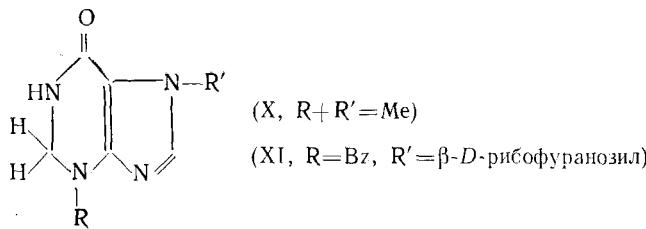
Такой доступный способ получения хлорида (Ia) и высокая подвижность в нем хлора обеспечили возможность синтеза многих производных 3,7-диметилгипоксантина, замещенных в положении 2 различными группировками [например, соединений (Iб—м) и многих других]^{10, 11}, в которых наличие метильной группы в третьем положении фиксирует одну из двойных связей пуринового кольца в положении 1,2. По-видимому, благодаря созданной расположением заместителей *p*-хиноидной структуре ядра, весь упомянутый ряд соединений (I) иногда довольно существенно отличается по свойствам от соединений рядов 2-R-1,9-диметилгипоксантина (IX) и (III) с теми же заместителями (R)^{12—14}, т. е. от изомерных 2-замещенных производных N,N-диметилгипоксантинов с «нормальным» распределением связей.

Особенности соединений (I), которые определяются высокой электрофильностью второго кольцевого углеродного атома, отмечены во многих реакциях. Они проявляются в повышенной реакционной способности заместителей у этого углерода, что особенно наглядно видно на некоторых реакциях хлорида (Ia): он не только чрезвычайно легко гидролизуется с отщеплением хлора при низких рН, но и вступает в реакции нуклеофильного замещения при действии на него алкоголятов, аммиака, первичных и вторичных аминов, а также других нуклеофильных реагентов, значительно более активно, чем изомерные 2-хлор-1,9- и 1,7-диметилгипоксантины (IXa) и (IIIa). Такие реакции для Ia чаще всего не требуют нагревания и, наоборот, протекают с выделением тепла.

Высокой реакционной способностью обладает и система (I) в целом. Об этом свидетельствует, в частности, то, что в результате катализитического дегалоидирования Ia в присутствии Pd/C или Ni-Ренея образуется

смесь ожидаемого соединения (Ів) и его дигидропроизводного — 3,7-диметил-1,2,3,6-тетрагидро-6-оксопурина (X)¹⁰.

Аналогично, при катализитическом дебензилировании 3-бензил-7- β -D-рибофуранозилгипоксантина, т. е. соединения, не отличающегося от **Ів** расположением двойных связей в пиримидиновом кольце, была получена смесь 7- β -D-рибофуранозилгипоксантина с дигидропроизводным исходного соединения, которое на основании результатов исследования спектров ПМР следует считать 3-бензил)- β -D-рибофуранозил-1,2,3,6-тетрагидро-6-оксопурином (XI)¹⁵.



Сравнение способности 2-этоксипроизводных трех N, N-диметил-(3,7-; 1,7-; 1,9-)гипоксантинов служить этилирующими агентами по отношению к малоновому эфиру, за счет расщепления своей этоксигруппы (подробнее см.²), еще раз доказывает, что изомер (Іб), содержащий N-метильные группы в положениях 3 и 7, обладает наиболее высокой реакционной способностью и образует этилмалоновый эфир с высоким выходом. Полученные с помощью квантово-химических расчетов данные об электронной структуре (Іб), изомерных (ІІб) и (ІХб), их 8-хлорпроизводных, а также трех незамещенных у C₂ и у C₈ диметилмонооксупуринов — (Ів, ІІв и ІХв) — подтверждают, что у 3,7-диметил-6-оксопуринов заметно понижены электронная плотность и индекс свободной валентности на C₂ атоме и что, следовательно, соединение (Іб) и его 8-хлорпроизводное действительно должны обладать наибольшей алкилирующей способностью¹⁶. Отмечено также, что находящаяся во втором положении dialkylaminогруппа у соединений типа (Іг) легко подвергается гидролизу в присутствии минеральных кислот с регенерацией теобромина^{2,17}.

Замена хлора в соединении (Іа) dialkylaminогруппой и последующее ее гидролитическое отщепление на последнем этапе может быть использовано в синтезе C₈—C производных теобромина, в качестве способа защиты протона у первого атома азота¹⁸.

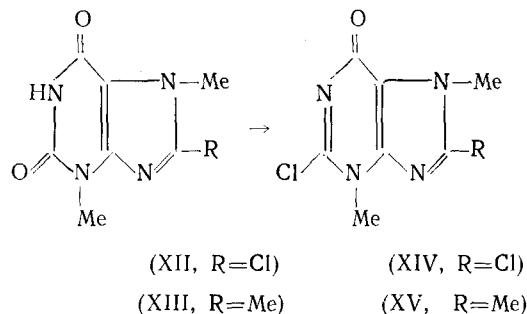
Гидролитическому расщеплению в соединениях (І) могут легко подвергаться не только связи Cl—C₂ и N—C₂, но и связь C—C₂. Примером такого превращения является образование теобромина в результате нагревания 2-хлормалоната (Ід) с минеральными кислотами¹⁹.

Интересно, что в 1,7- и 1,9-диметилгипоксантинах с хлормалоновыми группировками (ІІд и ІХд) связь C₂—C не подвергается расщеплению, и основными продуктами реакции оказываются соответствующие 2-оксимили-(ІІк) или 2-хлорметил-(ІХк) диметилгипоксантины^{13, 14}.

У производных (І) связь C₂—C не подвергается расщеплению в том случае, если малоновый остаток не содержит хлора: в соединении (Іе) происходит только омыление сложноэфирных групп и декарбоксилирование. Так был получен 2,3,7-триметилгипоксантин (Іж), который действием диоксандибромида был превращен в монобромид (Іи). Из последнего, путем замены брома различными заместителями (в том числе и группировками сложного строения) могут быть получены самые разнообразные соединения. При действии на пуринилмалонат (Іе) этилового спирта в

присутствии катализитических количеств хлористого водорода происходит отщепление лишь одной карбэтоксильной группы. Из образовавшегося этилового эфира 3,7-диметилгипоксантин-2-уксусной кислоты, действием аммиака и аминов получены амиды этой кислоты¹⁹.

Ряд соединений со структурой (I), синтез которых основан на взаимодействии теобромина с POCl_3 , может быть значительно расширен путем введения второго заместителя по C_8 атому имидазольного кольца. С этой целью, вместо теобромина, действию хлорокиси фосфора могут быть подвергнуты его 8-замещенные — 8-хлортеобромин (XII) или 8-метилтеобромин (XIII), которые этим способом превращают в дихлорид (XIV) или в 2-хлор-3,7,8-триметилгипоксантин (XV)²⁰⁻²². Наиболее широкие возможности открывает использование первого из них: путем последовательного замещения атомов хлора, сперва у C_2 , а потом у C_8 атомов можно варьировать характер заместителей у кольцевых углеродов обоих колец пуриновой молекулы.



Приведенная схема превращений 8-хлортеобромина и синтеза из него 2,8-дизамещенных производных 3,7-диметилгипоксантина предоставляет достаточную свободу действия в отношении строения заместителей у C_8 , тогда как конструирование заместителя у C_2 иногда сталкивается с ограничениями, обусловленными упомянутыми выше особенностями системы, связанными, по-видимому, с ее *p*-хиноидным строением.

Наоборот, синтезы из 8-метилтеобромина открывают широкую возможность получения 3,7,8-триметилгипоксантинов с самыми различными заместителями во втором положении, но попытки после этого модифицировать заместитель у C_8 путем замещения одного из двух водородов метильной группы галоидом (см.²), не привели к успеху. Не всегда удается также использовать в качестве исходных соединений 8-замещенные производные теобромина с заранее заданным строением заместителя у C_8 , связанного с циклом посредством связи $\text{C}-\text{C}$; такие соединения сильно осмоляются при нагревании с хлорокисью фосфора^{17, 22}.

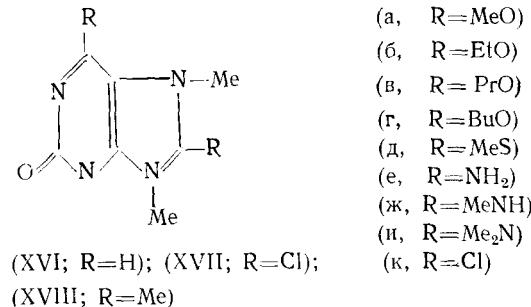
Производные 3,7-диметилгипоксантина отличаются от изомерных им 1,7- и 1,9-диметилгипоксантинов не только химическими, но и физическими свойствами¹⁰. Например, УФ-спектр Ia показывает наличие батохромного сдвига длинноволнового максимума на 8 нм, сопровождающегося повышением ϵ , по сравнению с УФ-спектром хлорида (IIa), причем такой же сдвиг характерен для большинства I, полученных из хлорида (Ia) путем замены в нем хлора другими заместителями. При сопоставлении ИК-спектров изомерных 3,7- и 1,7-диметилгипоксантинов у последнего отчетливо обнаруживается сдвиг характеристических полос амидного карбонила в длинноволновую область, что вполне согласуется с данными²³ о снижении частот колебания $\text{C}-\text{O}$ у пуринов *p*-хиноидного строения, по сравнению с остальными пуринами.

Некоторые особенности соединений типа (I), вытекающие из их строения, не являются характерными лишь для этого ряда (ср. ²⁴⁻²⁶). В большей или меньшей степени они оказались свойственными многим пуринам, в том числе замещенным по атомам азота пиримидинового кольца, но незамещенным в имидазольном кольце 6- или 2-аминопуринам. Такие аминопурины были получены разными способами, например путем прямого алкилирования или глюкозидирования аденина ²⁷⁻³¹, N₆-бензоиладенина или 6-диметиламинопурина ³², синтетически из соответствующих 4,5-диаминопиримидинов ³³⁻³⁵ или из 3-метилгуанина, путем его взаимодействия с P₂S₅, последующего алкилирования полученного 2-амино-3-метил-6-тио-3,6-дигидропурина и замены алкилмеркаптогруппы в шестом положении различными группировками ^{26, 32}.

С помощью УФ- и ПМР-спектров убедительно показано, что эти соединения существуют в амино-, а не в имино-форме и, что, следовательно, замещение у N₁ или у N₃ должно сопровождаться переносом протона из имидазольного кольца аминопуринов в пиримидиновое и перемещением двойных связей, в результате чего создается *o*- или *p*-хиноидная структура пурина, стабилизированная наличием заместителя у кольцевого атома азота. Упомянутые, а также многие другие пуриновые соединения с фиксированным необычным расположением двойных связей, отличаются от производных пурина «классической» структуры по своему химическому поведению и спектральным характеристикам. Особенно отчетливо выражены эти отклонения, если имеет место замещение по N₃-атому и, в большинстве случаев, они оказываются весьма сходными с упомянутыми выше отличиями, характерными для соединений ряда I. Само собой разумеется, что замещение у атомов азота имидазольного кольца аминопуринов не отражается на состоянии системы, поскольку оно исчерпывается простой заметной протонации и не влечет за собой изменений в распределении двойных связей ³⁶.

2. Синтез C₆-замещенных производных 3,7-диметил-2-оксо-2,3-дигидропурина

Область применения процесса взаимодействия теобромина с хлорокисью фосфора не ограничивается синтезом соединений ряда I. Эта реакция используется также для синтеза некоторых изомерных этому ряду 6-R-3,7-диметил-2-оксо-2,3-дигидропуринов (XVI). Соответственно, из 8-хлор- и 8-метил-производных теобромина (XII) и (XIII) могут быть получены 8-хлор- и 8-метилпроизводные (XVI) — соединения (XVII) и (XVIII).



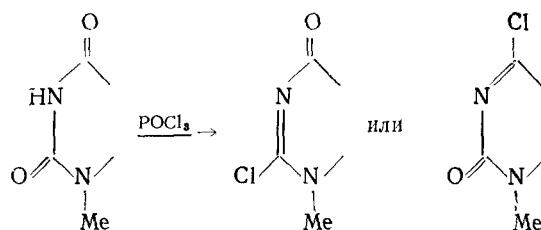
6-Алкоксипурины (XVI, а—г) получены обработкой соответствующими спиртами продукта взаимодействия теобромина с хлорокисью фосфора с последующим гидролизом раствором NaHCO₃ ³⁷.

Строение этих соединений подтверждено многими реакциями, а структура (XVI β) однозначно доказана идентификацией с соединением, полученным действием этилата натрия на ранее известный под тривиальным названием «6-метилмеркаптотеобромин» — 6-метилмеркапто-3,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидропурин (XVI δ)^{38, 39}. При нагревании XVI β с аммиаком, метиламином и диметиламином были получены соответствующие 6-амино производные — (XVI ϵ), (XVI ζ) и (XVI η), из которых два последних оказались идентичными с соединениями, приготовленными действием тех же аминов на XVI δ ⁴⁰.

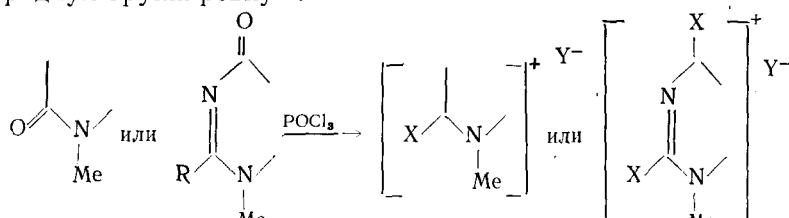
Следует отметить, что свойства XVI α полностью совпадают со свойствами, описанными для метоксиоксигидро-3,7-диметилпурина, полученного метанолизом тетрацетата теобромин- β -D-глюкозида⁴¹.

Указанные синтезы имеют не только препаративное значение. Они проливают свет на сущность тех реакций, которые происходят при нагревании N-метилоксопуринов с хлорокисью фосфора, а также на некоторые вопросы строения первичных продуктов этих реакций (подробнее см. главу III).

В зависимости от способа обработки остатка, полученного после отгонки избытка хлорокиси фосфора от реакционной массы (действие раствора NaHCO_3 или действие спирта и, только после этого, раствора NaHCO_3), из IV могут быть получены либо хлорид (Ia)¹⁰, либо одно из соединений типа (XVI а—г)⁴⁰, притом каждый с выходом, превышающим 50%. Это, несомненно, указывает на то, что представители обоих изомерных рядов — (I) и (XVI) — имеют общего предшественника, который образуется в результате взаимодействия обеих карбонильных групп с хлорокисью фосфора. Одна из них (вероятно, любая), благодаря наличию протона у соседнего кольцевого азота, должна реагировать с хлорокисью фосфора по общей схеме превращения в соответствующие хлориды 2- и 4-оксо(окси)-пиридинов⁴², α -оксо(окси)-пуринов¹, а также оксо(окси)-производных других азотистых гетероциклических систем:



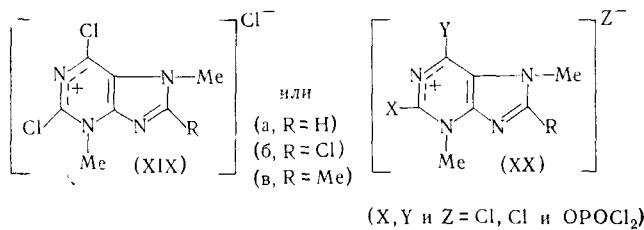
Второй карбонил, по-видимому, реагирует с хлорокисью фосфора в качестве N-замещенного циклического амида, в результате чего может образоваться более или менее устойчивое соединение, содержащее амидохлоридную группировку⁴³:



(где X и Y = Cl и Cl^- или Cl^- и OPOCl_2^-)

Каждая из двух карбонильных групп теобромина или его производных (XII) и (XIII), по-видимому, способна реагировать по обоим вариантам,

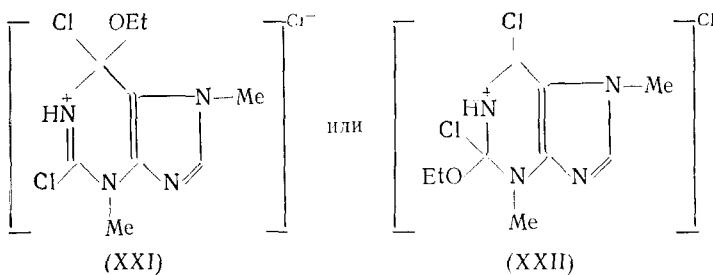
а первичные продукты их взаимодействия с хлорокисью фосфора, следовательно, представляют собой соединения (XIX) или (XX):



(X, Y и Z = Cl, Cl⁻ и OPOCl₂)

Наличие в них амидохлоридных группировок подтверждается многими реакциями⁴³ и прежде всего способностью присоединять молекулу спирта с образованием хлоргидратов амидоэфирохлоридов.

В данном случае таковыми являются кристаллические вещества, которые образуются при действии спиртов на продукты взаимодействия (IV), (XII) или (XIII) с хлорокисью фосфора. Суммарная формула — C₉H₁₃N₄Cl₃O — кристаллического соединения, полученного из (IV) после действия этилового спирта, позволяет приписать ему строение хлоргидрата 2,6-дихлор-6(или 2)-этокси-3,6(или 2,3)-дигидропурина (XXI) или (XXII).



Многие реакции этого соединения — гидролитическое расщепление при низких значениях pH, аминолиз, взаимодействие с тиомочевиной и др. — не противоречат ни структуре (XXI), ни структуре (XXII), и не дают оснований для выбора между ними, поскольку в любом случае должны быть получены одни и те же соединения — теобромин, хлоргидрат 6(2)-амино-2(6)-имино-3,7-диметил-3,6(3,2)-дигидропурина и 2,6-дитиоэтобромин⁴⁴. Зато упомянутое выше образование из него 6-этокси-2-оксо-2,3-дигидро-3,7-диметилпурина (XVI⁶) при гидролизе в нейтральной среде, бесспорно, указывает на положение этоксильной группы у C₆, т. е. дает основание приписать ему структуру (XXI). Об этом же свидетельствует и другая, свойственная амидоэфирохлоридам реакция, а именно термическое расщепление эфирохлоридной группировки, сопровождающееся выделением хлористого алкила и регенерацией исходного амида⁴³.

Нагревание упомянутого амидоэфирохлорида приводит к выделению хлористого этила и образованию хлорида (Ia) с высоким выходом. Поскольку предшественником карбонила должен служить фрагмент — C(Cl)(OEt)[—], получение хлорида (Ia) в результате термического расщепления служит еще одним подтверждением наличия этоксильной группы в амидоэфирохлориде у C₆, а не у C₂ атома, т. е. структуры (XXI), а не (XXII).

С другой стороны, факт образования амидоэфирохлорида (XXI) из амидохлоридного соединения (XIXa) или (XXa) дает основание считать,

что в последнем кольцевой углерод C_6 обладает более высокой электрофильностью, чем углерод C_2 , и что, следовательно, заместители в шестом положении у **XIX** и **XX** должны в первую очередь подвергаться гидролитическому отщеплению с регенерацией карбонильной группы. Поэтому вполне естественно, что в результате гидролиза при pH 7 промежуточного вещества, полученного из теобромина при его нагревании с хлорокисью фосфора, главным продуктом реакции оказывается монохлормонооксопурин (**Ia**) и только в более жестких условиях (pH 2—3), гидролитическому отщеплению подвергаются оба заместителя — у C_6 и у C_2 атомов.

Такое представление о последовательности гидролитического расщепления промежуточного вещества не исключает, однако, вероятности параллельного образования в процессе гидролиза и некоторых количеств второго монооксопурина, а именно изомерного 6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-3,7-диметилпурина (**XVIк**). Практически выделить такое соединение из реакционной массы не удалось (см. ниже), но изучение аналогичных реакций с 8-замещенными производными теобромина — (**XII**) и (**XIII**) — показало, что 2-хлор-6-оксопурины (**XIV**) и (**XV**) являются не единственными продуктами гидролитического расщепления при $pH \sim 7$ промежуточных веществ (**XIXб**, в) или (**XXб**, в) и что образование небольших количеств изомерных 6-хлор-2-оксопроизводных (**XVIIл**) и (**XVIIIл**) действительно имеет место^{20, 22}.

6,8-Дихлор-6-оксопурин (**XVIIл**) тоже не удалось выделить в индивидуальном состоянии после проведения гидролиза, но его присутствие в неочищенном дихлориде (**XIV**) было установлено хроматографически и подтверждено образованием 6-этоксипроизводного (**XVIIб**) в реакции с этилатом натрия. Оно было идентифицировано с образцами соединения (**XVIIб**), полученными двумя путями: действием сульфурилхлорида на **XVIб**⁴⁵ и гидролизом 8-хлорпроизводного амидоэфирохлорида (**XXI**)²⁰. И только из реакции 8-метилтеобромина (**XIII**) с хлорокисью фосфора сравнительно легко удалось выделить оба изомерных монохлороксо-3,7-диметилпурина — $C_8H_8ClN_4O$ — с выходами 43 и 9%. Первый был охарактеризован как 2-хлор-6-оксопроизводное (**XV**), второй оказался 6-хлор-2-оксопурином (**XVIIIл**). Из них, в результате замены хлора другими заместителями были получены два ряда соединений, 8-метилпроизводных (**I**) и (**XVIII**).

УФ-спектры соединений (**I**) и 8-метил-1 с одинаковыми заместителями R оказались очень сходными, так же как сходны УФ-спектры **XVI** и **XVIII**, которые отличаются от первых батохромным сдвигом длинноволнового максимума. Возможно, это объясняется наличием в них прямой цепи сопряжения $O=C_2—N=C_6R—C_5=C_4—N=C_8$ ²⁰. Исследование УФ-спектра неочищенного **Ia**, непосредственно выделенного из реакции гидролиза при $pH \sim 7$ продукта взаимодействия теобромина с хлорокисью фосфора, позволяет предположить, что и в этом случае образование небольшого количества второго изомера, т. е. (**XVIк**), все же происходит в процессе гидролиза. По-видимому, выделить из реакционной массы изомер (**XVIк**) не удается только потому, что он образуется в сравнительно малых количествах и, обладая высокой реакционной способностью, нацело гидролизуется до теобромина⁴⁶.

III. АМИДОХЛОРИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПУРИНОВОГО РЯДА

1. Дихлорфосфаты и их строение

Способность теобромина и его 8-замещенных производных превращаться при нагревании с хлорокисью фосфора в соединения амидохло-

ридного типа* не является отличительной особенностью 3,7-диметилдиоксопуринов. Она свойственна и другим метилированным по N_1 или N_3 атомам оксопуринам, реагирующими с хлористыми соединениями фосфора в качестве циклических N-метиламидов⁴⁷⁻⁴⁹.

Свойства амидохлоридов и аддуктов амидохлоридного типа сравнительно подробно изучены только в последнее время. В начале объектом этих исследований были ДМФ и амиды других жирных кислот^{50, 51}, а затем и циклические N-замещенные лактамы — 1-метилпиридон, 1-метилхинолон и др.⁵². В 1966 г. появилось описание аддукта, полученного из 4-диметиламино-1,3-диметилурацила⁵³. Несколько ранее⁴⁷ было высказано предположение об образовании циклических амидохлоридов или аддуктов в результате действия хлорокиси фосфора на N-метилоксопурины и приведены первые экспериментальные данные, подтверждающие это предположение.

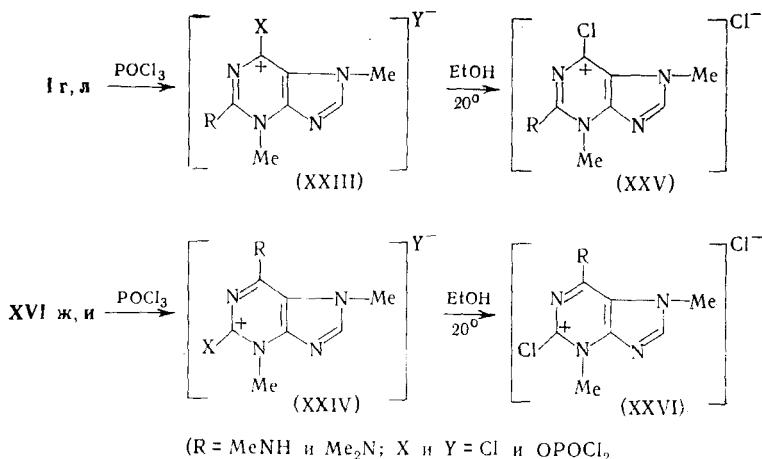
В зависимости от природы исходного N-метилированного оксопурина, продуктами реакций с хлорокисью фосфора, выделенными из реакционной массы при ее охлаждении или частичной отгонке хлорокиси фосфора, могут оказаться амидохлориды, либо, как это имеет место в большинстве случаев, дихлорфосфаты $[-N(Me)-C(X)-]^+Y^-$ или $[-N(Me)-CR=N-C(X)-]^+Y^-$ (X и $Y=Cl$ и $OPOCl_2$). Иногда продукт реакции представляет собой смесь амидохлорида и дихлорфосфата^{48, 49, 54}.

Превращение в дихлорфосфаты 1,9- и 3,7-диметилксантинов (2,6-диоксопуринов), их 8-замещенных производных, а также 2-хлорпроизводных 1,9- и 3,7-диметилгипоксантинов (IX, $R=Cl$) и Ia, требует достаточно продолжительного кипячения с хлорокисью фосфора. Для других монооксопуринов, например для 6-R-3,7-диметил-2-оксо-2,3-дигидропуринов (XVI), оказывается достаточным нагревание при 50—60° в течение 5—30 мин., тогда как большинство изомерных 2-R-3,7-диметилгипоксантинов (I), за исключением хлорида (Ia), активно реагирует с хлорокисью фосфора при 20°, причем реакции во многих случаях идут с саморазогреванием⁵⁴.

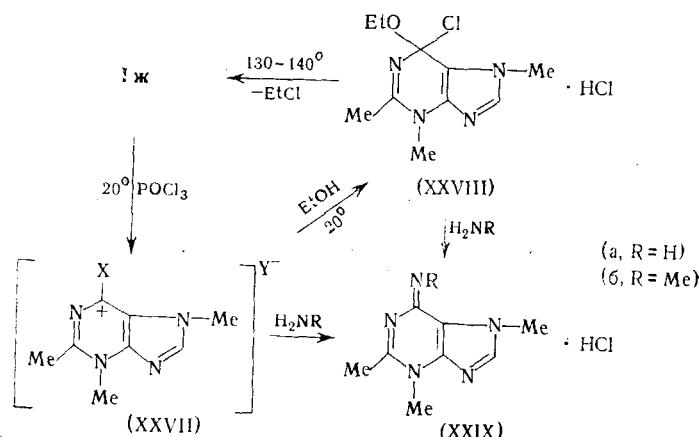
Пуриновые дихлорфосфаты и амидохлориды представляют собой кристаллические вещества, практически нерастворимые в неполярных растворителях, большей частью удовлетворительно, а иногда и очень хорошо растворимые в хлорокиси фосфора. Поэтому выделение дихлорфосфатов из реакционных растворов, полученных в результате кипячения N-метилоксопуринов с хлорокисью фосфора, часто сопряжено со значительными трудностями. В частности, дихлорфосфат (XXa), образующийся при кипячении теобромина с хлорокисью фосфора, не удается выделить из реакционного раствора. Его приходится превращать, путем пропускания через раствор хлористого водорода, в менее растворимый амидохлорид (XIXb), который выкристаллизовывается из раствора. С целью получения дихлорфосфата (XXa) в индивидуальном состоянии и его характеристики, очищенный хлорид (Ia) был подвергнут кратковременному взаимодействию с небольшим количеством хлорокиси фосфора при умеренном нагревании (60—80°)⁴⁶. Выделившийся кристаллический аддукт (XXa) превращается в результате гидролиза при $pH \sim 7$ в исходный хлорид (Ia), точно так же как суммарный продукт взаимодействия (IV) с хлорокисью фосфора, полученный после ее отгонки от реакционного раствора.

* В последующем изложении амидохлоридами будут называться только истинные амидохлориды общего строения $[>N-C(Cl)-]^+Cl^-$, например (XIX), а все амидохлоридные продукты присоединения хлорангидридов кислот к N-метилоксопуринам будут обобщенно называться аддуктами. В том числе, следовательно, аддуктами являются и дихлорфосфаты $[>N-C(X)-]^+Y^-$ (X и $L=Cl$ и $OPOCl_2$), образующиеся в результате присоединения хлорокиси фосфора к N-метилоксопуринам, например (XX)⁴³.

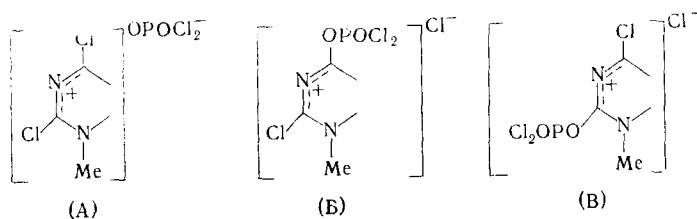
Дихлорфосфаты, так же как другие аддукты пуринового ряда, обладают свойствами амидохлоридов. Одно из этих свойств — способность присоединять молекулу спирта и превращаться при этом в хлоргидраты амидоэфирохлоридов распространяется, однако, не на все пуриновые дихлорфосфаты. Например, те из них, которые были получены из изомерных 2- и 6-метиламинопроизводных 3,7-диметилоксопуринов (I_г, л или XVI_ж, и), т. е. дихлорфосфаты (XXIII) и (XXIV), медленно реагируют со спиртом при комнатной температуре и превращаются в соответствующие амидохлориды (XXV) или (XXVI), но не присоединяют спирт по амидохлоридной группе.



В отличие от них, дихлорфосфат (XXVII), полученный из 2-метилпроизводного (I_ж), легко превращается при действии спирта в хлоргидрат амидоэфирохлорида (XXVIII), которому оказались свойственны все реакции этого класса соединений. Так, под действием аммиака илиmonoалкиламинов он превращается в хлоргидраты 6-амино- (или алкилиамино)-2,3,7- trimетил-2,6-дигидропурина (XXIX_а, б), а его эфирохлоридная группировка при нагревании подвергается расщеплению, которое сопровождается выделением хлористого этила и образованием хлоргидрата исходного оксопурина (I_ж)⁵⁴.



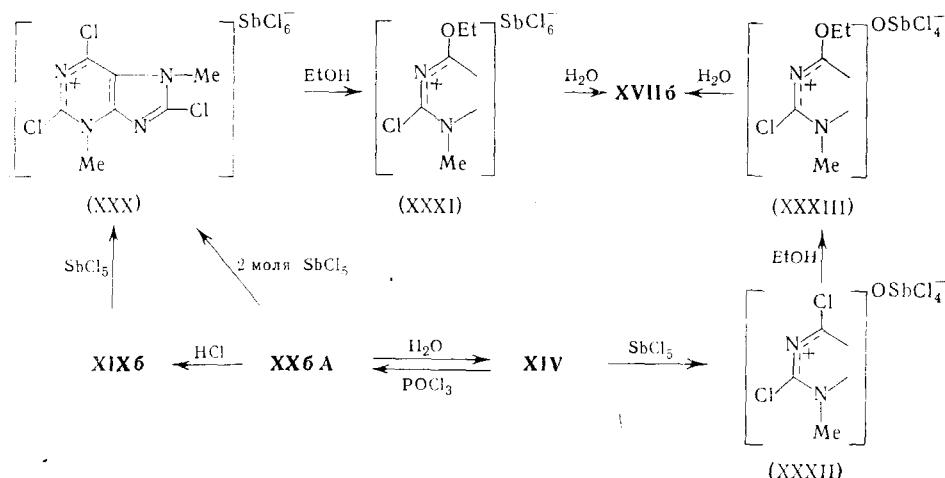
С целью выбора между тремя возможными структурами дихлорфосфатов (XX)—(A), (Б) и (В)—было изучено взаимодействие **ХХб** с пятихлористой сурьмой⁵⁵.



Реакция с двумя молями пятихлористой сурьмы привела с почти количественным выходом к получению гексахлорантимоната (XXX), т. е. к замене остатка OPOCl_2 на остаток SbCl_6 . При действии спирта на аддукт (XXX), один из атомов хлора обменивается на этоксигруппу, а образовавшийся при этом гексахлорантимонат этоксипроизводного, т. е. аддукт (XXXI) превращается в результате гидролиза в нейтральной среде в уже известное соединение (XVIIб). Эти две последние реакции тоже проходят с высокими выходами.

Анализ количественной стороны упомянутых реакций — теоретический выход гексахлорантимоната (XXX) и высокие выходы полученных из него (XXXI) и (XVIIб) — позволили сделать вывод, что исходный дихлорфосфат (XXб) представляет собой индивидуальное соединение, а не смесь изомеров (А), (Б) и (В) и что остаток $SbCl_6$ в XXX, следовательно, и остаток $OPOCl_2$ в исходном дихлорфосфате (XXб) составляют анионную часть молекул этих аддуктов, а не фрагмент их катионной части. На основании этих выводов для дихлорфосфата (XXб) предложено считать наиболее вероятным строение (А), что вполне согласуется с существующим представлением о строении аддукта, полученного действием хлорокиси фосфора на диметилформамид $[-NC(Cl)NMe_2]_nOPOCl_2^{56}$.

Аддукт (XXX) образуется также в результате присоединения одного моля птияхлористой сурьмы к амидохлориду (XIXб), полученному в свою очередь действием хлористого водорода на раствор дихлорфосфата (XXб) в хлорокиси фосфора⁵⁵. Еще один содержащий сурьму пуриновый аддукт, с остатком $OSbCl_4$ (XXXII), образуется при взаимодействии с



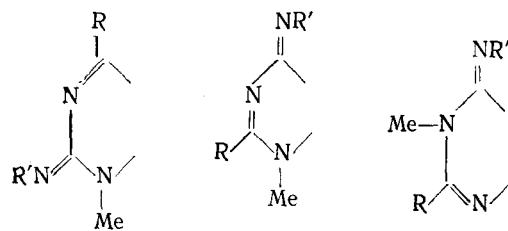
пятихлористой сурьмой 2,8-дихлормонооксопурина (XIV), по аналогии со способом получения из него дихлорfosфата (XXб) в реакции с хлорокисью фосфора (см. ⁴⁶). Так же как аддукт (XXX), он реагирует со спиртом, превращаясь в этоксипроизводное (XXXIII), в котором положение этоксигруппы у C₆ подтверждено образованием из него **XVIIб**. Вся упомянутая серия реакций укладывается в приведенную ниже схему ^{53, 57}:

Дихлорfosфаты, другие пуриновые аддукты, амидохлориды, а также амидоэфирохлориды в отсутствие влаги — сравнительно устойчивые соединения, но быстро гидролизуются водой с регенерацией исходных оксопуринов. Особенно характерна для них высокая активность в реакциях с нуклеофильными реагентами — аммиаком и аминами, алкоголятами и др. (см. ²).

2. С-иминопурины

Известно, что амидохлоридные соединения разных классов — жирные, ароматические и гетероароматические — реагируют с аммиаком и первичными аминами с образованием амидинов ^{50, 52, 58, 59}.

У амидинов, полученных из пуриновых амидохлоридов, аддуктов и амидоэфирохлоридов ⁵⁴, один из атомов азота входит в пиридиновое кольцо пуриновой системы.

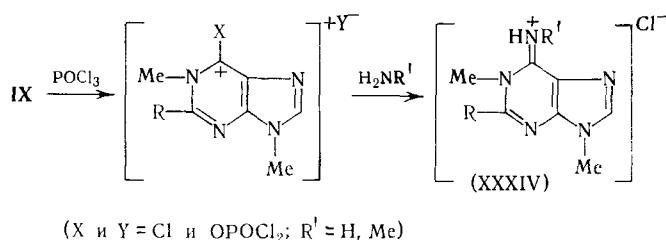


Следовательно, эти амидины представляют собой C₂- или C₆-иминопурины, которые отличаются от C-аминопуринов своей высокой основностью (pK_a 10—12, вместо 3—4).

Первые иминопурины, алкилированные у атомов азота обоих колец пуриновой системы, а именно N₁-алкил-6-иминопурины, были описаны около 30 лет назад. Они были получены из 1-метил-4-амино-5-цианимидазола ⁶⁰ или алкилированием аденоцина, адениловой кислоты и других замещенных у азота имидазольного кольца производных аденина ^{61—66}.

Способ получения С-иминопуринов из N,N-диметилоксопуринов, основанный на промежуточном образовании амидохлоридных соединений и обработке последних аммиаком илиmonoалкиламины ⁶⁷, открыл новые возможности в синтезе этой своеобразной группы производных пурина. Он позволяет варьировать строение заместителей у экзоциклического азота путем использования широкого круга первичных аминов, а также вводить дополнительные группировки по второму кольцевому углероду пиридиновой части молекулы.

Первая серия полученных таким способом иминопуринов — хлоргидраты 2-R-1,9-диметил-6-амино-1,6-дигидропуринов (XXXIV) — были синтезированы из соединений (IX) по схеме ^{48, 49}:

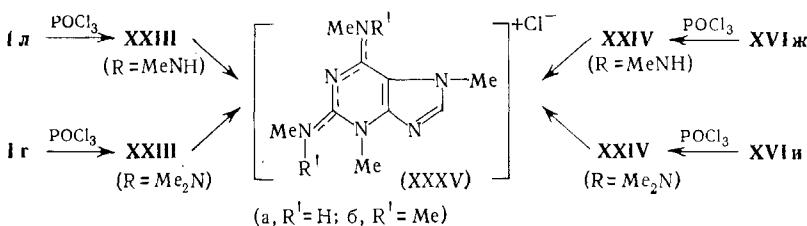


Аналогично, из 2-R- или 6-R-3,7-диметилоксопуринов (I) и (XVI) — были синтезированы хлоргидраты C₆- и C₂-имино-(или алкилимино)-3,7-диметилдигидро(3,6 и 2,3)-пуринов, в том числе упомянутого выше 2,3,7- trimетил-6- иминопурина (XXIXa, б)⁵⁴.

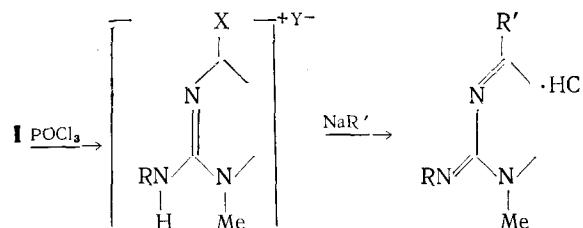
Если заместитель R в XXIII и XXIV амино- илиmonoалкиламиногруппа, можно прийти к одному и тому же аминоиминопурину исходя из соответствующих представителей двух разных рядов — I и XVI. Например: из I_a и XVI_a действием метиламина был получен хлоргидрат 2,6-бис(метиламино)-3,7-диметилпурина (XXXVa)⁶⁷.

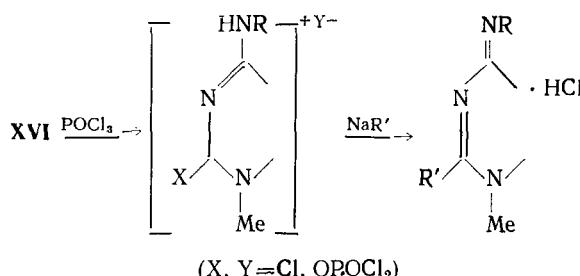
Вопрос о том, какой из экзоциклических атомов азота (у C₂ или у C₆) в этом случае подвергается протонированию, остается открытым.

В аналогичных условиях два изомерных дихлорфосфата, полученные из I_a и XVI_a, образуют с диметиламином 2,6-бис-(диметиламино)-3,7-диметилпуринийхлорид (XXXVb).



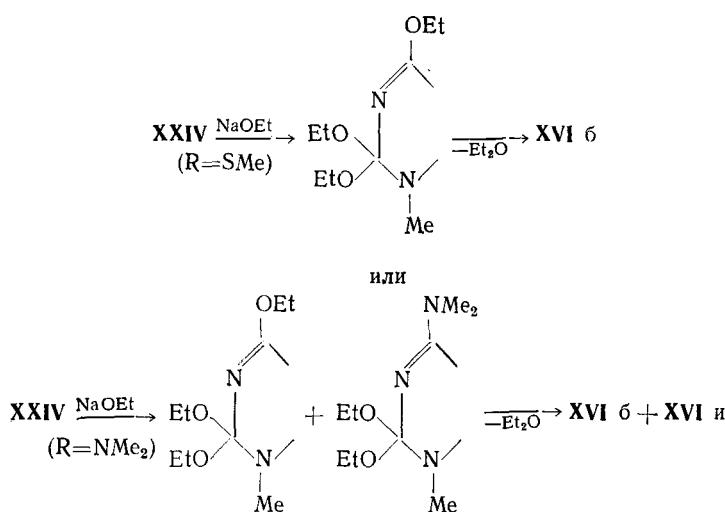
Этот способ получения C-иминопуринов нецелесообразно применять для синтеза соединений, замещенных у второго кольцевого углерода (C₂ или C₆) алcoxигруппами или иными группировками, способными реагировать с хлоркисью фосфора или замещаться аминами. Мешает проведению процесса и C-метильная группа, так как ее присутствие влечет за собой осмоление реакционной массы во время нагревания с хлоркисью фосфора. В этих случаях синтез может быть осуществлен по другой, более универсальной схеме, основанной на применении в качестве исходных веществ C-амино- или monoалкиламинооксопуринов. В образовавшихся из них дихлорфосфатах или амидохлоридах аминогруппа играет роль потенциальной иминогруппы, тогда как лабильный заместитель вводят в последнюю очередь действием таких нуклеофильных реагентов как алкоголяты, натриймалоновый эфир, сульфиды и др.





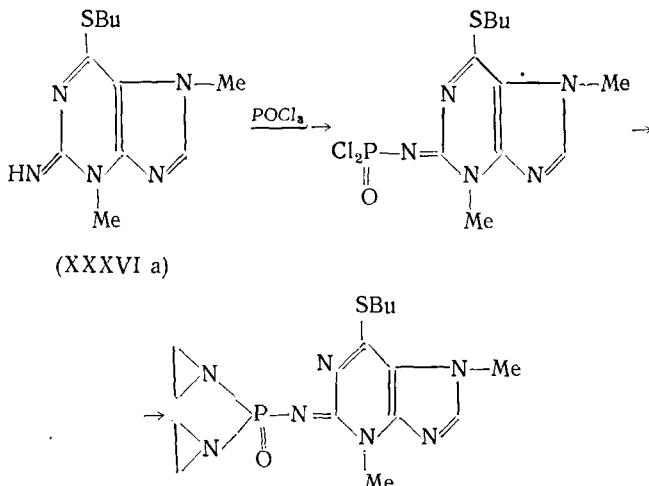
Если подвергать действию алкоголята пуриновый амидохлорид или дихлорфосфат, у которого заместитель R представляет собой алкилмеркапто-, диалкиламино- или другую группировку, не содержащую водорода, способного мигрировать с образованием таутомера, конечным продуктом реакции оказывается исходный оксопурин. Его образование из амидохлоридного соединения сопровождается выделением диалкилового эфира, по-видимому, за счет расщепления промежуточного неустойчивого ацетала (ср. ⁶⁸).

В таких реакциях одновременно может происходить и замена остатка R, связанного с C₆, на алкоксигруппу, например:

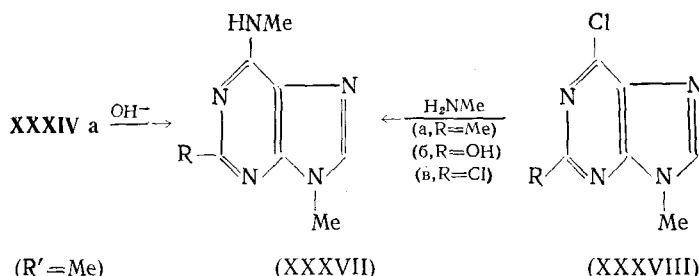


Как и следовало ожидать, C-иминопурины, близкие по своей основности к алифатическим аминам, гораздо активнее ацилируются и, в частности, взаимодействуют с хлорокисью фосфора, чем C-аминопурины, значительно уступающие им по основности. Если образование дихлорангидридов 6-фосфамидо-7 (или 9)-метилпуринов требует длительного нагревания исходных C₆-аминопуринов с избытком хлорокиси фосфора ⁶⁹, то основания иминопуринов, например, (XXIX), (XXXIVa) (R=Me) и два изомерных C₆- и C₂-бутилмеркапто-2- и 6-имино-3,7-диметилпурина (XXXVIa и б) реагируют с рассчитанным количеством хлорокиси фосфора в среде хлористого метиlena уже при 15—20°. Из полученных таким образом дихлорангидридов N,N-диметилпуриниламидофосфорных кислот, взаимодействием с этиленимином в присутствии акцепторов хлористого водорода, был синтезирован для биологического изучения ряд ди- этиленимидов N,N-диметилпуриниламидофосфорных кислот ⁷⁰.

Ниже приведена схема этих превращений на примере соединения (XXXVIa):



Нагревание 6-амино-1,9-диметилпуринов (XXXIV) с раствором щелочи приводит к различным превращениям, на которые оказывает значительное влияние характер заместителя R во втором положении. Соединение (XXXIVa) подвергается в щелочной среде перегруппировке Димрота, т. е. превращается в 2,9-диметил-6-метиламинопурин (XXXVIIa), идентичный соединению, полученному из 2,9-диметил-6-хлорпурина (XXXVIII) и монометиламина.



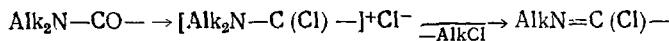
Вmonoалкиламинопроизводных (XXXIV, R = NHMe) при действии щелочи частично происходит гидролитическое отщепление 6-иминогруппы и конечный продукт реакции состоит из смеси исходных иминопуринов с 2-моноалкиламино-1,9-диметилгипоксантиными.

Если же в положении 2 имеется диметиламиногруппа, продуктом реакции оказывается 2-окси-6-монометиламино-9-метилпурин (XXXVIIb), так как в этом случае, по-видимому, имеют место два процесса: перегруппировка Димрота и гидролитическое отщепление диметиламиногруппы⁴⁹.

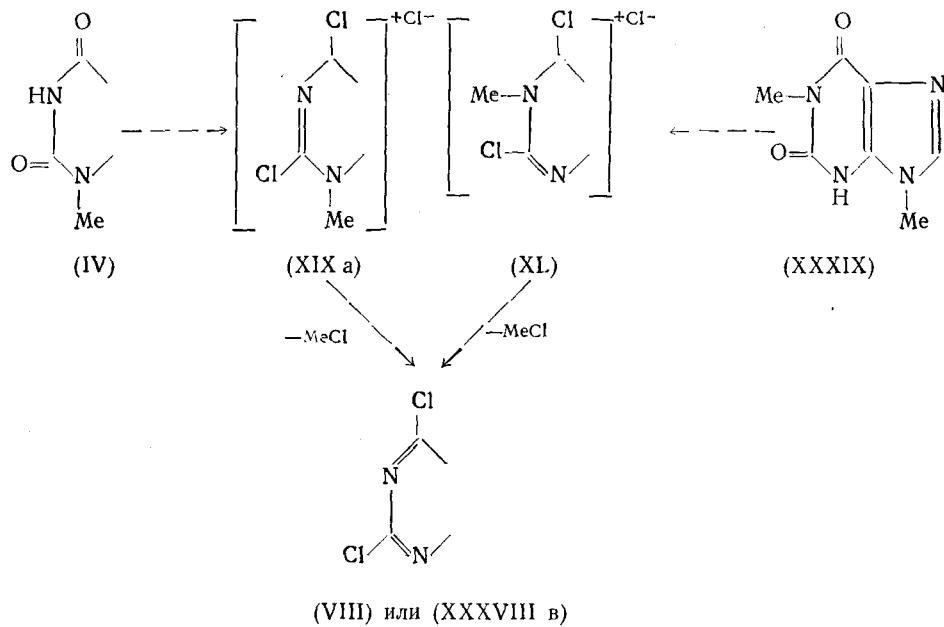
3. Расщепление пуриновых аддуктов и амидохлоридов

Другой особенностью N,N-диалкиламидохлоридов, которая наряду с реакциями нуклеофильного замещения, имеет большое препаративное значение, является их способность расщепляться с выделением хлористо-

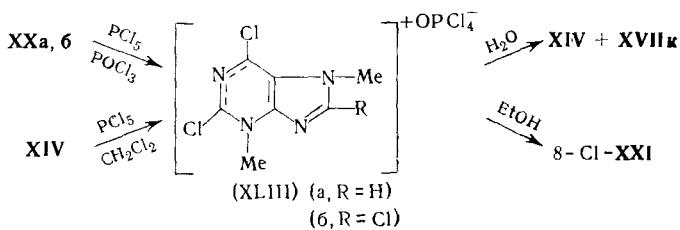
го алкила и превращаться при этом в имидохлориды:



т. е. реакция, на которой основан давно известный способ дезалкилирования диалкиламинов¹¹. Соответственно, превращение теобромина в 2,6-дихлор-7-метилпуурин (VIII), а также аналогичное превращение изомерного 1,9-диметилксантина (XXXIX) в 2,6-дихлор-9-метилпуурин (XXXVIII¹²) можно представить как деметилирование циклических N-метиламидов, которое приводит к образованию циклических имидохлоридов и протекает с образованием промежуточных амидохлоридов (XIXa) и (XL).



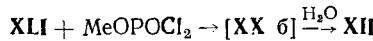
Амидохлориды (XIX^{a, b}) легко расщепляются при нагревании с хлористым фосфором с выделением хлористого метила⁵⁷ и превращаются при этом с высокими выходами в 2,6-дихлор-7-метилпуурины (VIII) и его 8-хлорпроизводное (XL¹). В отличие от них дихлорфосфаты (XX^{a, b}) лишь в очень малой степени подвергаются такому расщеплению даже при длительном кипячении с хлористым фосфором.



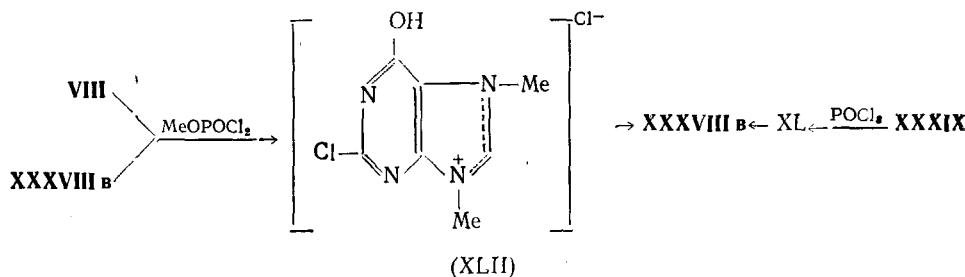
Причина такого различия может заключаться в том, что расщепляясь, дихлорфосфаты выделяют не легкий летучий хлористый метил, а высококипящий эфир дихлорфосфорной кислоты — MeOPOCl_2 , который, остав-

ваясь в сфере реакции, алкилирует имидохлориды, образовавшиеся в результате расщепления.

Предположение о способности этого эфира служить алкилирующим агентом (ср. ⁷²) по отношению к 2,6-дихлорпуринам было подтверждено получением 8-хлортеобромина (XII) в результате нагревания трихлорида (XL) с MeOPOCl₂ в хлорокиси фосфора и гидролитического расщепления продукта реакции.



В тех же условиях метилированию может подвергаться кольцевой азот не только пиримидиновой, но и имидазольной части молекулы: при взаимодействии MeOPOCl₂ с двумя изомерными N₇-метил- (VIII) и N₉-метил (XXXVIIb) производными 2,6-дихлорпурина, после обработки продуктов реакции водой, было выделено одно и то же соединение — 2-хлор-7,9-диметилгипоксантийхлорид (XLII).



Этот же хлорид (XLII) был обнаружен в продуктах реакции после нагревания 1,9-диметилксантинина (XXXIX) с хлорокисью фосфора (ср. ^{73, 74}).

Получение 2,6-дихлор-7-метилпуринов из дихлорфосфатов (XX) может быть облегчено не только действием хлористого водорода, которое приводит к их превращению в легко расщепляющиеся амидохлориды (XIX). В таких реакциях принято также использовать третичные амины. Известно, например, что в результате нагревания с хлорокисью фосфора в присутствии N,N-диметиланилина ⁷⁵, теобромин превращается в дихлорид (VIII) с выходом 25% вместо 10—15%. По поводу этой реакции было высказано предположение, что третичные амины могут отчасти содействовать протеканию процессов потому, что они препятствуют выделению из сферы реакции хлористого водорода, способствующего превращению дихлорфосфата (XXa) в легко расщепляющийся амидохлорид (XIXa). И действительно, применение хлоргидрата диметиланилина вместо основания, позволило повысить выход VIII до 35—40%. Тем не менее, очевидно из-за побочных процессов пара-конденсации промежуточных амидохлорида и аддукта с диметиланилином, выходы в этой реакции или в аналогичных реакциях получения XLII или XXXVIIb продолжали оставаться достаточно низкими ^{2, 76}.

Чтобы исключить возможность протекания побочного процесса пара-конденсации, хлоргидрат диметиланилина был заменен хлоргидратом триэтиламина — третичного амина, не способного блокировать промежуточные дихлорфосфаты. Такая замена сразу привела к значительному повышению выходов: 2,6-дихлор-7-метилпурин (VIII) и его 8-хлорпроизводное (XLIII) были получены с выходами 90—95%, а выход 2,6-дихлор-9-метилпурина из 1,9-диметилксантинина (XXXIX) составил 75% ⁷⁶.

Наиболее эффективным способом получения 7- или 9-монометил-2,6-дихлорпуринов (VIII), (XL) и (XXXVIIb) из соответствующих N₃- или

N_1 -метилоксопуринов является превращение промежуточных дихлорфосфатов в более легко расщепляющиеся фосфорсодержащие аддукты, отличающиеся от дихлорфосфатов тем, что анионом в них служит остаток OPOCl_2 ⁵⁷.

Получение этих новых аддуктов, для краткости названных тетрахлорфосфатами, достигается действием пятихлористого фосфора на раствор дихлорфосфатов в хлорокиси фосфора. Будучи значительно менее растворимыми в ней, чем исходные дихлорфосфаты, тетрахлорфосфаты сравнительно быстро выкристаллизовываются из раствора. Таким способом из дихлорфосфатов (XXa, б) были получены в индивидуальном состоянии тетрахлорфосфаты (XLIIIa, б)*, а тетрахлорфосфат (XLIIIb) был, кроме того, получен действием пятихлористого фосфора на 2,8-дихлор-6-оксопурин (XIV) в хлористом метилене.

Способность легко расщепляться с образованием 2,6-дихлорпуринов является наиболее существенным отличием тетрахлорфосфатов от дихлорфосфатов. Их расщепление сопровождается выделением хлорокиси фосфора и хлористого метила. Оно происходит сравнительно быстро при нагревании не только в среде хлорокиси фосфора, но и в хлорбензоле, а также без растворителя при температуре плавления и обеспечивает получение хороших выходов 2,6-дихлорпуринов⁵⁷. Примером использования принципа перехода от дихлорфосфатов к тетрахлорфосфатам являются препаративные методы получения 2,6-дихлор-7-метилпуринов (VIII) и (XLI) из теобромина^{5, 20, 21}.

По остальным своим свойствам тетрахлорфосфаты очень сходны с дихлорфосфатами и обладают всеми признаками, типичными для пуриновых аддуктов и амидохлоридов. Например, гидролиз тетрахлорфосфата (XLIIIb) в нейтральной среде приводит к получению смеси 2,8- и 6,8-дихлор-3,7-диметилмонооксопуринов (XIV) и (XVIIk), а в реакции с этиловым спиртом он превращается в амидоэфирохлорид (8-хлор-XXI)⁵⁷.

Можно предположить, что тетрахлорфосфаты являются не последним звеном в длинной цепи превращений, которым подвергаются диметилксантини при действии на них хлористых соединений фосфора и которые завершаются отщеплением N_3 - или N_1 -метильных групп и образованием 2,6-дихлорпуринов (VIII), (XLI) или (XXXVIIIb). Представляется наиболее вероятным, что расщепление тетрахлорфосфатов является двухступенчатым, последовательно протекающим процессом, и что подлинным предшественником 2,6-дихлор-7- или 9-метилпуринов являются термически неустойчивые амидохлориды, образующиеся в результате отщепления хлорокиси фосфора от тетрахлорфосфатов.

Основные этапы процесса, выраженные приведенными схемами, удалось проследить экспериментально на примере 3,7-диметилксантинов. Тем не менее нельзя утверждать, что этим исчерпывается химизм сложной реакции превращения N,N -диметилксантинов в соответствующие 2,6-дихлормонометилпурины. Вполне вероятно, что этот процесс включает и дополнительные, еще не обнаруженные звенья, которым предстоит стать предметом дальнейших исследований.

* Превращение дихлорфосфатов в тетрахлорфосфаты является, по-видимому, результатом хлорирования пятихлористым фосфором аниона OPOCl_2 , а не обмен его фосфорсодержащей части — POCl_2 на остаток — PCl_4 . Такое представление вытекало из опыта получения тетрахлорфосфата (XLIIIb) путем действия на дихлорфосфат (XXb) $^{32}\text{PCl}_5$ при 20° (в хлорокиси фосфора): выход полученного тетрахлорфосфата составил 92—94%, а его молярная радиоактивность едва достигала 5% от молярной радиоактивности исходного $^{32}\text{PCl}_5$.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. H. Lister, Purines, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Ed. A. Weisberger, E. C. Taylor, Fused Pyrimidines, Part II, Ed. D. J. Brown, 1971.
2. E. C. Головчинская, Усп. химии, 42, 941 (1973).
3. E. Fischer, Ber., 30, 2400 (1897).
4. E. Fischer, Ber., 32, 345 (1899).
5. Л. А. Гуторов, Авт. свид. СССР 207918; Бюлл. изобр., 1968, № 3, 18.
6. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1967, № 3, 32.
7. H. Bredereck, G. Kupsch, H. Wieland, Ber., 92, 566 (1959).
8. J. W. Jones, R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc., 85, 193 (1963).
9. Л. А. Николаева, М. Я. Эбеб, Е. С. Головчинская, ЖОХ, Сб. Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов, 1965, стр. 245.
10. И. М. Овчарова, Л. А. Николаева, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1968, № 2, 18.
11. И. М. Овчарова, Л. А. Николаева, Е. С. Головчинская, Авт. свид. СССР, 202153; Бюлл. изобр., 1967, № 19, 36.
12. И. М. Овчарова, Л. А. Николаева, Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, ЖОХ, 32, 2010 (1962).
13. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, ЖОХ, 34, 3254 (1964).
14. И. М. Овчарова, Л. Н. Бабенко, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1967, № 3, 37.
15. H. Y. Thomas, J. A. Montgomery, J. Org. Chem., 31, 1413 (1966).
16. Т. Н. Ульянова, Г. Г. Дворянцева, Н. П. Костюченко, Ю. Н. Шейнкер, ХГС, 1971, 265.
17. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1972, № 7, 13.
18. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Там же, 1972, № 8, 20.
19. И. М. Овчарова, Л. Н. Бабенко, Е. С. Головчинская, Там же, 1970, № 7, 26.
20. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Там же, 1971, № 6, 13.
21. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Там же, 1973, № 8, 6.
22. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Там же, 1969, № 7, 4.
23. D. J. Brown, S. F. Mason, J. Chem. Soc., 1957, 682.
24. F. Bergman, G. Levin, A. Kalmus, H. Kwenty-Gorvin, J. Org. Chem., 26, 1504 (1961).
25. R. W. Balsiger, A. L. Fikes, T. P. Johnston, J. A. Montgomery, Там же, 26, 3446 (1961).
26. F. Bergmann, Z. Neiman, M. Kleiner, J. Chem. Soc. (C), 1966, 10.
27. N. J. Leonard, J. A. Deyrup, J. Am. Chem. Soc., 84, 2148 (1962).
28. J. W. Jones, R. K. Robins, Там же, 84, 1914 (1962).
29. C. Pal. Biochemistry, 1, 558 (1962).
30. N. J. Leonard, R. A. Laursen, J. Am. Chem. Soc., 85, 2026 (1963).
31. K. R. Darnell, L. B. Thowsend, J. Heterocycl. Chem., 3, 371 (1966).
32. B. C. Pal, C. A. Horton, J. Chem. Soc., 1964, 400.
33. B. Roth, J. M. Smith, M. E. Huldquist, J. Am. Chem. Soc., 73, 2864 (1951).
34. R. K. Robins, K. J. Dille, C. H. Willits, B. E. Christensen, Там же, 75, 263 (1953).
35. L. B. Thowsend, R. K. Robins, Там же, 84, 3008 (1962).
36. L. B. Thowsend, R. K. Robins, J. Heteroc. Chem., 3, 241 (1966).
37. Е. С. Головчинская, Л. А. Николаева, И. М. Овчарова, Авт. свид. СССР, 201415; Бюлл. изобр., 1967, № 18, 37.
38. A. Kalmus, F. Bergmann, J. Chem. Soc., 1960, 3679.
39. K. R. H. Wooldridge, R. Slack, Там же, 1962, 1863.
40. Л. А. Николаева, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1968, № 4, 32.
41. C. E. Ballou, K. P. Link, J. Am. Chem. Soc., 71, 3743 (1949).
42. D. J. Brown, The Pyrimidines, London, 1962, стр. 162.
43. H. Eilingsfeld, H. Seefelder, H. Weidinger, Angew. Chem., 30, 836 (1960).
44. А. М. Халецкий, М. С. Эшман, ЖОХ, 20, 1246 (1950).
45. В. С. Корсунский, О. В. Козлова, Т. Д. Первачева, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1969, № 11, 20.
46. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Там же, 1972, № 4, 26.
47. Е. С. Головчинская, Л. А. Николаева, И. М. Овчарова и др., Пути синтеза и изыскания противопухолевых препаратов, Медгиз, М., 1962, стр. 134.
48. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, ЖОХ, 34, 2472 (1964).
49. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1973, № 1, 3.
50. H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm, Ber., 92, 837 (1959).
51. H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm, Ber., 92, 1456 (1959).
52. H. Bredereck, K. Bredereck, Chem. Ber., 94, 2278 (1961).
53. H. Bredereck, S. Hamburger, Там же, 99, 3227 (1966).
54. Л. А. Николаева, И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1969, № 8, 21.
55. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Там же, 1971, № 7, 14.
56. Z. Arnold, A. Holy, Collect. czechosl. chem. Commun., 27, 2886 (1962).
57. Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1971, № 12, 17.
58. J. W. Braun, Ber., 37, 2678 (1904).

59. *H. C. Дроздов, А. Ф. Бехли, ЖОХ, 14, 472 (1944).*
60. *E. C. Taylor, P. K. Loeffler, J. Am. Chem. Soc., 82, 3147 (1960).*
61. *J. W. Jones, R. K. Robins, Там же, 85, 193 (1963).*
62. *H. Bredereck, G. Müller, E. Berger, Ber., 73, 1059 (1940).*
63. *H. Bredereck, H. Haas, A. Martini, Там же, 81, 307 (1948).*
64. *A. Wacker, H. Böhme, Naturforsch., 14B, 709 (1959).*
65. *P. Brooks, P. D. Lawley, J. Chem. Soc., 1960, 539.*
66. *H. G. Windmiller, N. Kaplan, J. Biolog. Chem., 236, 2716 (1961).*
67. *Е. С. Головчинская, О. В. Козлова, Л. А. Николаева, И. М. Овчарова, Авт. свид. СССР, 251582; Бюлл. изобр., 1969, № 28, 20.*
68. *H. Eilingsfeld, M. Seefelder, H. Weidinger, Chem. Ber., 96, 2671 (1963).*
69. *В. С. Корсунский, Е. С. Чаман, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1972, № 3, 10.*
70. *И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, Там же, 1973, № 4, 17.*
71. *J. V. Braun, Angew. Chem., 47, 611 (1934).*
72. *Б. П. Луговкин, Б. А. Арбузов, ЖОХ, 22, 2041 (1952).*
73. *W. Pfleiderer, Lieb. Ann. Chem., 647, 161, 167 (1961).*
74. *Л. А. Гуторов, Кандид. диссерт., Хим.-фарм. ин-т. им. С. Орджоникидзе, М., 1971.*
75. *Г. Я. Урецкая, Е. И. Рыбкина, Г. П. Меньшиков, ЖОХ, 30, 327 (1960).*
76. *Л. А. Гуторов, Е. С. Головчинская, Хим.-фарм. ж., 1973, № 5, 27.*

Всесоюзный научно-исследовательский
Химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе,
Москва