

## 6-烷氧基-2-甲硫基嘌呤衍生物的合成

萨 德 于明武 杜洪光\*  
(北京化工大学 理学院, 北京 100029)

**摘 要:** 6-烷氧基-2-甲硫基嘌呤是一类潜在的具有生理功能和药理活性的化合物。本文以 2-氨基-6-氯嘌呤(1)为原料,与烯丙基溴反应得 9-烯丙基-2-氨基-6-氯嘌呤(2);随后和醇钠反应,合成相应的 6-位芳香亲核取代产物(3);再进一步与亚硝酸异戊酯和二甲二硫醚发生重氮-烷硫化反应,生成 9-烯丙基-6-烷氧基-2-甲硫基嘌呤(4);最后经硼氢化-氧化反应可得 9-(3-和 2-羟基丙基)-6-烷氧基-2-甲硫基嘌呤化合物(5 和 6)。经过 4 步反应,共合成了 13 种新化合物,其结构经  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  和 HRMS 等表征确证。

**关键词:** 嘌呤;重氮-烷硫化;芳香亲核取代;硼氢化-氧化

**中图分类号:** O626

### 引 言

嘌呤类化合物因其特殊的生理功能和药理作用,在临床上作为抗病毒、抗肿瘤和抗血栓等药物已经得到了广泛的应用<sup>[1]</sup>。在嘌呤环上引入一些适当的基团后可使其活性得到极大改善。嘌呤核苷核糖类化合物,即腺苷衍生物,是一类重要的药物中间体,广泛存在于生命体中,具有重要的生理作用。1977 年,Elion 等<sup>[2]</sup>将嘌呤环 9-位的核糖环换成开链取代基,得到化合物阿昔洛韦,已作为抗疱疹病毒药物,在临床有广泛的应用。随后,其类似物更昔洛韦和喷昔洛韦也相继被开发并应用于临床<sup>[3-4]</sup>。此外,在抗肿瘤和抗血栓等领域,这类无环嘌呤核苷类化合物同样被开发并引起了越来越多药物化学家们的关注<sup>[5]</sup>。

研究表明,在嘌呤环的 2, 6 和 9 位引入适当的取代基团可有效地改善活性。人们发现,与 ADP 和 ATP 结构相似的嘌呤核苷 2-位上含有硫原子的类似物具有较好的抗血小板聚集作用,如替卡格雷(AZD6140)和坎格雷拉(AR-C69931MX)等临床药物<sup>[6-8]</sup>。

近年来,本课题组致力于嘌呤核苷类化合物的合成及其药理活性研究,以腺苷为原料,在其 2-位

引入烷氧基,6-位引入烷氨基后取得了一定的抗血小板凝聚活性效果<sup>[9]</sup>。本文以 2-氨基-6-氯嘌呤为起始原料,经过 9-位烯丙基化反应、2-位重氮-烷硫化反应和 6-位芳香亲核取代反应得 9-烯丙基-6-烷氧基-2-甲硫基嘌呤,最后经硼氢化-氧化反应得 9-(3-羟基和 2-羟基丙基)-6-烷氧基-2-甲硫基嘌呤。并对反应过程中不同种类的溶剂,反应试剂等因素进行了分析。

### 1 实验部分

#### 1.1 试剂与仪器

2-氨基-6-氯嘌呤,新乡拓新生化科技有限公司;其他化学试剂,北京化学试剂公司。

XT-4A 型显微熔点测定仪,上海精密科学仪器有限公司,温度计未校正;Bruker 400 MHz 型核磁共振仪,德国 Bruker 公司,溶剂氯仿,内标 TMS;Agilent TOF-6210 型高分辨质谱仪,美国 Agilent 公司。

#### 1.2 合成方法

合成路线如图 1 所示。

##### 1.2.1 化合物 2 的合成

1.00 g 2-氨基-6-氯嘌呤(1) (5.7 mmol),无水碳酸钾 2.45 g (17.7 mmol)加入至 20 mL 丙酮中,滴加 1.0 mL (1.43 g, 11.7 mmol)烯丙基溴,室温反应 6 h,旋转蒸发除去溶剂并加入 20 mL 水,用乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机相,并用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,除去溶剂得初产品。以乙酸乙酯为洗脱剂,经硅胶柱色谱分离得纯化化合物 2。无色晶体,产率 73.8%。熔点 146 ~ 148  $^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.78

收稿日期: 2011-11-14

第一作者: 男,1984 年生,硕士生

\* 通讯联系人

E-mail: dhg@mail.buct.edu.cn

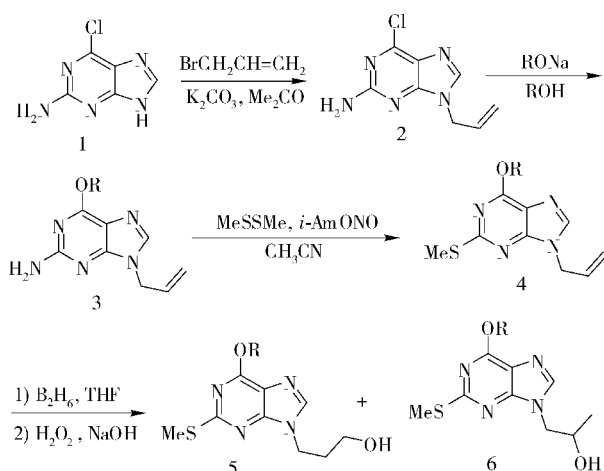


图1 嘌呤衍生物的合成路线

Fig. 1 General synthetic route for the purine derivatives (s, 1H, H-8), 6.07 ~ 5.97 (m, 1H), 5.33 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.20 (m, 3H), 4.71 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  159.29, 153.70, 151.29, 142.13, 131.34, 125.09, 119.19, 45.64; HRMS:  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 210.0546, 实测值: 210.0547。

### 1.2.2 化合物3的合成

将 10 mmol 化合物 2 溶于 50 mL 无水甲醇, 加入过量甲醇钠的甲醇溶液, 室温搅拌 1 h 后除去溶剂并加入水, 用醋酸调节 pH 至 5。经氯仿萃取后用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 减压蒸馏除去溶剂。经硅胶柱色谱分离 (洗脱剂,  $V_{\text{乙酸乙酯}}: V_{\text{石油醚}} = 1:1$ ) 得产品 3a ~ 3c。

9-烯丙基-6-甲氧基-2-氨基嘌呤 (3a), 无色晶体, 产率 90.0%。熔点  $130 \sim 132$   $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.57 (s, 1H, H-8), 6.08 ~ 5.96 (ddt, 1H,  $J = 17.0, 10.2, 5.4$  Hz,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.23 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.14 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 4.96 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.67 (d, 2H,  $J = 5.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.15 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161.66, 159.44, 153.78, 139.15, 132.06, 118.47, 115.58, 53.86, 45.36; HRMS:  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 206.1042, 实测值: 206.1037。

9-烯丙基-6-乙氧基-2-氨基嘌呤 (3b), 黄色固体, 产率 87.5%。熔点  $100 \sim 102$   $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.59 (s, 1H, H-8), 6.05 ~ 5.96 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.25 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.16 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 4.96 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.66 (d, 2H,  $J = 5.4$  Hz,

$\text{CH}_2$ ), 4.50 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 1.44 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161.40, 159.50, 153.82, 139.00, 132.09, 118.40, 115.50, 62.72, 45.31, 14.54; HRMS:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 220.1198, 实测值: 220.1201。

9-烯丙基-6-正丙氧基-2-氨基嘌呤 (3c), 无色晶体; 产率 80.0%。熔点  $76 \sim 79$   $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.59 (s, 1H, H-8), 6.05 ~ 5.96 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.25 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.16 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 4.96 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.66 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.89 (sextet, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161.71, 159.73, 153.21, 139.10, 131.86, 118.63, 115.14, 68.68, 45.60, 22.21, 10.40; HRMS:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 234.1355, 实测值: 234.1356。

### 1.2.3 化合物4的合成

将 2.4 mmol 化合物 3 溶于 20 mL 乙腈并加入 19.1 mmol 二甲二硫醚, 氮气保护下室温搅拌 20 min, 然后加入 2.51 g (21.5 mmol) 亚硝酸异戊酯, 继续搅拌 20 min 后, 移至  $65$   $^{\circ}\text{C}$  的油浴中反应 2 h。停止加热, 除去溶剂后经硅胶柱分离得化合物 4a ~ 4c (洗脱剂,  $V_{\text{乙酸乙酯}}: V_{\text{二氯甲烷}} = 1:2$ )。

9-烯丙基-6-甲氧基-2-甲硫基嘌呤 (4a), 无色晶体, 产率 22.7%。熔点  $61 \sim 63$   $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.77 (s, 1H, H-8), 6.06 ~ 5.95 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.32 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.19 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 4.80 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $=\text{CHCH}_2^*$ ), 4.16 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.62 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.34, 160.28, 152.90, 140.61, 131.74, 119.19, 118.56, 54.19, 45.81, 14.54; HRMS:  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_1\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 237.0810, 实测值: 237.0808。

9-烯丙基-6-乙氧基-2-甲硫基嘌呤 (4b), 无色晶体, 产率 19.7%。熔点  $51 \sim 53$   $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.76 (s, 1H, H-8), 6.08 ~ 5.98 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.32 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.24 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 4.79

(d, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.65 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 2.62 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 1.5 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.28, 160.03, 152.94, 140.51, 131.78, 119.14, 118.54, 63.17, 45.77, 14.54, 14.46; HRMS:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 251.0967, 实测值: 251.0966.

9-烯丙基-6-正丙氧基-2-甲硫基嘌呤(4c), 无色晶体, 产率 10.3%。熔点  $38 \sim 40^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.77 (s, 1H, H-8), 6.07 ~ 5.97 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.31 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.24 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 4.79 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 2.61 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 1.95 ~ 1.86 (sextet, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.5 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.28, 160.03, 152.91, 140.51, 131.71, 119.15, 118.42, 68.78, 45.78, 22.16, 14.54, 10.44; HRMS:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 265.1123, 实测值: 265.1124.

#### 1.2.4 化合物 5 和 6 的合成

$\text{N}_2$  保护下, 向三口烧瓶中加入 0.80 g 硼氢化钠 (18.5 mmol) 和 20 mL 无水四氢呋喃, 在室温搅拌下慢慢滴加 1 mL 三氟化硼乙醚 (0.88 g, 62.0 mmol), 滴加完毕后继续搅拌 40 min 得到白色悬浊液。直接加入 8.0 mmol 化合物 4, 室温下搅拌 9 h 后加入 1 mL 3M NaOH 溶液, 再加入 1 mL 30% 双氧水, 继续搅拌 6 h 之后加入 10 mL 饱和食盐水, 静置分层, 上层有机相用无水硫酸镁干燥并除去溶剂后, 用乙酸乙酯作洗脱剂, 经柱色谱分离, 得到化合物 5 和 6。

9-(3-羟基丙基)-6-甲氧基-2-甲硫基嘌呤(5a), 无色晶体, 产率 37.3%。熔点  $98 \sim 100^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.79 (s, 1H, H-8), 4.38 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.51 (t, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.63 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 2.02 ~ 2.08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.81, 160.34, 153.26, 141.22, 118.40, 57.71, 54.36, 39.93, 32.69, 14.50; HRMS:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 255.0916, 实测值: 255.0912.

9-(3-羟基丙基)-6-乙氧基-2-甲硫基嘌呤(5b), 无色晶体, 产率 32.7%。熔点  $73 \sim 75^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.78 (s, 1H, H-8), 4.67

(q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.37 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.52 (t, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.61 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 2.01 ~ 2.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.88, 160.11, 153.32, 141.05, 118.46, 63.38, 51.67, 39.85, 32.74, 14.49, 14.45; HRMS:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 269.1072, 实测值: 269.1077.

9-(3-羟基丙基)-6-正丙氧基-2-甲硫基嘌呤(5c), 无色晶体, 产率 23.4%。熔点  $66 \sim 68^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.78 (s, 1H, H-8), 4.56 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.37 (t, 2H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3.59 (s, 1H, OH), 3.53 (t, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.61 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 2.02 ~ 2.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.91 (sextet, 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.67, 160.30, 153.32, 141.04, 118.45, 68.99, 57.67, 39.84, 32.75, 22.15, 14.49, 10.45; HRMS:  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 283.1129, 实测值: 283.1223.

9-(2-羟基丙基)-6-甲氧基-2-甲硫基嘌呤(6a), 无色晶体, 产率 32.7%。熔点  $130 \sim 132^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.73 (s, 1H, H-8), 4.36 (ddq, 1H,  $J = 8.2, 2.3, 6.2$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 4.32 (dd,  $J = 14.0, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.12 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (dd,  $J = 14.0, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.62 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 1.33 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.25, 160.46, 152.50, 142.17, 117.88, 54.18, 52.16, 20.48, 14.54; HRMS:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$  计算值: 255.0916, 实测值: 255.0911.

9-(2-羟基丙基)-6-乙氧基-2-甲硫基嘌呤(6b), 无色晶体, 产率 27.9%。熔点  $118 \sim 120^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.72 (s, 1H, H-8), 5.12 (s, 1H, OH), 4.62 (dq,  $J = 10.4, 7.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.56 (dq,  $J = 10.4, 7.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.38 (ddq,  $J = 8.8, 2.4, 6.4$  Hz, 1H, CH), 4.33 (dd,  $J = 14.2, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.93 (dd,  $J = 14.2, 8.8$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.61 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 1.51 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.14, 160.16, 152.44, 142.02, 117.83, 65.59,

63.25, 52.19, 20.37, 14.53, 14.34; HRMS:  $C_{11}H_{16}N_4O_2S$   $[M + H]^+$  计算值: 269.1072, 实测值: 269.1072。

9-(2-羟基丙基)-6-正丙氧基-2-甲硫基嘌呤(6c), 无色晶体, 产率 18.7%。熔点 98 ~ 100 °C,  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.72 (s, 1H, H-8), 5.05 (s, 1H, OH), 4.49 ~ 4.45 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 4.38 ~ 4.41 (m, 1H, CH), 4.32 (dd, 1H,  $J$  = 14.0, 2.1 Hz,  $NCH_2$ ), 3.93 (dd, 1H,  $J$  = 14.0, 8.5 Hz,  $NCH_2$ ), 2.60 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 1.88 ~ 1.96 (sextet, 2H,  $J$  = 7.2 Hz,  $CH_2$ ), 1.34 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz,  $CH_3$ ), 1.09 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  165.15, 159.41, 152.51, 141.98, 117.89, 68.88, 65.70, 52.18, 22.12, 20.41, 14.54, 10.43; HRMS:  $C_{12}H_{18}N_4O_2S$   $[M + H]^+$  计算值: 283.1129, 实测值: 283.1233。

## 2 结果与讨论

### 2.1 溶剂对烷基化反应的影响

在嘌呤环 9-位引入烯丙基的反应中(图 2 中 1 生成 2 的反应), 首先对溶剂进行了筛选, 结果见表 1。结果表明非质子极性溶剂产率相对较高, 特别是以丙酮为溶剂时, 产率最高。

表 1 溶剂对烷基化反应的影响

Table 1 Influence of solvents in the alkylation process

溶剂	碱	产率/%
1,4-二噁烷	$K_2CO_3$	0
丙酮	$K_2CO_3$	73.8
$CH_3CN$	$K_2CO_3$	54.0
DMF	$K_2CO_3$	63.1

### 2.2 芳香取代反应亲核试剂对产率的影响

芳香取代反应式见图 2 中 2 生成 3 的反应。嘌呤具有和苯环类似的性质, 但受环上的氮原子影响, 其性质更类似于连有多个强吸电子基(如硝基)的苯环。故对于中间体 2 来说, 其 6-位上氯原子很容易被亲核试剂进攻而发生芳香亲核取代反应, 得到相应取代产物。分别使用了甲醇钠、乙醇钠、正丙醇钠作为亲核试剂, 合成了 3 个芳香亲核取代产物 3。考察了亲核试剂对产率的影响, 结果见表 2。可以看出, 产率都较高, 且随着 3 种亲核试剂中碳原子数的增多, 空间位阻增大, 反应产率略有降低。

表 2 亲核试剂对芳香取代反应产率的影响

Table 2 Effect of nucleophiles in the aromatic substitution

产物 3	亲核试剂	取代基 R	产率/%
3a	甲醇钠	Me	90.0
3b	乙醇钠	Et	87.5
3c	正丙醇钠	<i>n</i> -Pr	80.0

### 2.3 取代基对重氮-烷硫化反应的影响

在将杂芳环上的氨基转化成烷硫基的方法中, 由 Trivedi 等<sup>[10]</sup>提出使用亚硝酸异戊酯使其重氮化后, 再用二硫醚取代即可获得相应的烷硫基产物。此外, 本课题组也对这类反应进行了研究<sup>[11]</sup>。本文使用 1 倍量中间体, 3、9 倍量的亚硝酸异戊酯和 7 倍量的二甲二硫醚在 60 °C 下反应 2 h, 得到相应的化合物 4a ~ 4c(表 3)。结果表明, 随着取代基位阻的增大, 产率降低, 产物的熔点亦随之降低。

表 3 中间体 4 的合成

Table 3 Synthesis of intermediates 4

产物 4	取代基 R	产率/%	熔点/°C
4a	Me	22.7	61 ~ 63
4b	Et	19.7	51 ~ 53
4c	<i>n</i> -Pr	10.3	38 ~ 40

### 2.4 硼氢化-氧化反应的结果分析

在得到中间体 4 后, 对 9-位上烯丙基进行硼氢化-氧化反应, 目的在 9-位取代基上引入羟基, 以提高化合物极性和水溶性。

烯烃水合时, 条件不同得到不同的区域选择性的加成产物。众所周知, 采用 9-BBN 这种大位阻的硼烷试剂时, 可得到高区域选择性产物。然而, 在本实验中发现 9-BBN 无法参与硼氢化反应。有文献指出, 在硼氢化中, 当化合物结构含氮原子时, 硼原子很容易和氮原子配位, 从而降低硼氢化试剂的活性<sup>[12]</sup>。而嘌呤结构中, 含多个氮原子, 故直接导致 9-BBN 无法反应。故本实验中, 采用活性更高的乙硼烷进行反应, 结果如表 4 所示。活泼硼烷的区域选择性不好, 得到了 9-(2-或 3-羟基丙基)-6-烷氧基-2-烷硫基嘌呤的混和物。通过柱色谱和重结晶后, 可很好地对相应的加成产物 5 和 6 进行分离。

表 4 硼氢化-氧化反应结果

Table 4 Results of the hydroboration-oxidation reaction

取代基 R	产物 5	产率/%	产物 6	产率/%
Me	5a	37.3	6a	32.7
Et	5b	32.7	6b	27.9
<i>n</i> -Pr	5c	23.4	6c	18.7

### 3 结论

本文建立了 9-(3-和 2-羟基丙基)-6-烷氧基-2-甲基噻嘌呤化合物的合成方法。2-氨基-6-氯噻嘌呤经烯丙基化、芳香亲核取代、重氮-烷硫化和硼氢化-氧化一系列过程可制备目标化合物,共合成了 13 种新的噻嘌呤衍生物。

#### 参考文献:

- [1] Zhou W, Gumina G, Chong Y, et al. Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Drug Resistance of  $\beta$ -D-3'-Fluoro-2', 3'-Unsaturated Nucleosides as Anti-HIV Agents[J]. J Med Chem, 2004, 47: 3399-3408.
- [2] Elion G B, Furman P A, Fyfe J A, et al. Selectivity of Action of an Antiherpetic Agent, 9-(2-hydroxyethoxy methyl)Guanine[J]. J Proc Natl Acad Sci USA, 1977, 74: 5716-5720.
- [3] De Clercq E, Andrei G, Snoeck R, et al. Acyclic/ carbocyclic guanosine analogues as antiherpesvirus agents [J]. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20: 271-285.
- [4] Smith K O, Galloway K S, Kennell W L, et al. A New Nucleoside Analog, 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethoxy] methyl] Guanine, Highly Active in Vitro Against Herpes Simplex Virus Types 1 and 2[J]. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 1982, 22: 55-61.
- [5] Kim H S, Barak D, Harden T K, et al. Acyclic and Cyclopropyl Analogues of Adenosine Bisphosphate Antagonists of the P2Y<sub>1</sub> Receptor: Structure-Activity Relationships and Receptor Docking[J]. J Med Chem, 2001, 44: 3092-3108.
- [6] Owen T R, Serradell N, Bolos J, et al. AZD6140. Anti-platelet Therapy P2Y<sub>12</sub> (P2T) Receptor Antagonist [J]. Drugs Fut, 2007, 32(10): 845-853.
- [7] Springthorpe B, Bailey A, Barton P, et al. From ATP to AZD6140: the discovery of an orally active reversible P2Y<sub>12</sub> (P2T) receptor antagonist for the prevention of thrombosis[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(21): 6013-6018.
- [8] 张昌琳, 吕吉元. 抗血小板药物的临床应用进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(6): 526-528. Zhang C L, Lv J Y. Clinical Progress of the Antiplatelet Drugs [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease, 2007, 5(6): 526-528.
- [9] 吴兆军, 李顺来, 丁忠仁, 等. N<sup>6</sup>-烷基-2-烷氧基腺苷化合物的合成及抗血小板凝集活性[J]. 有机化学, 2011, 31(10): 1618-1623. Wu Z J, Li S L, Ding Z R, et al. Synthesis of 2-Alkoxy-N<sup>6</sup>-alkyl adenosine compounds and their anti-platelet aggregation activity[J]. Chin J Org Chem, 2011, 31(10): 1618-1623. (in Chinese)
- [10] Trivedi B K, Bruns R F. C<sup>2</sup>, N<sup>6</sup>-disubstituted adenosines: synthesis and structure-activity relationships[J]. J Med Chem, 1989, 32: 1667-1673.
- [11] Liu G C, Xu J X, Park K C, et al. Novel synthesis approach and antiplatelet activity evaluation of 6-alkylamino-2, 4-dialkyl-(aryl) thio-pyrimidines [J]. Tetrahedron, 2011, 67: 5156-5161.
- [12] 胡跃飞. 现代有机反应: 碳-杂原子键参与的反应[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008. Hu Y F. Current Organic Reaction: C-X Bond Involved Reaction [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2008. (in Chinese)

## Synthesis of 6-alkyloxy-2-methylthiopurine derivatives

Saad ALSHAHRANI YU MingWu DU HongGuang

(School of Science, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** 6-Alkyloxy-2-alkylthiopurine derivatives exhibiting potential pharmaceutical bioactivities have been synthesized using 2-amino-6-chloropurine as the starting material. After allyl substitution, azo-methylthionation, and then aromatic nucleophilic substitution, 2-amino-6-chloropurine can afford 6-alkyloxy-9-allyl-2-methylthiopurine. Further hydroboration-oxidation processes gave rise to 6-alkyloxy-9-(3- and 2-hydroxypropyl)-2-methylthiopurine derivatives. Thirteen new compounds were synthesized and all compounds were identified by <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy, and high-resolution mass spectrometry.

**Key words:** purine; azo-alkylthionation; aromatic nucleophilic substitution; hydroboration-oxidation

<http://www.journal.buct.edu.cn>