

М. Икауникс, М. Мадре

АНАЛОГИ ПУРИННУКЛЕОЗИДОВ

12*. СИНТЕЗ НОВЫХ 8,9-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИНА
S-АЛКИЛИРОВАНИЕМ
2-АЦЕТАМИДО-9-(2-АЦЕТОКСИЭТОКСИМЕТИЛ)-6-ОКСО-8-ТИОКСОПУРИНА

S-Алкилированием 2-ацетамидо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-6-оксо-8-тиоксопурина синтезированы его новые S- и N₍₇₎-замещенные производные. Установлено влияние структуры алкилирующего агента на условия проведения реакции и ее региоселективность. Показана возможность дальнейшего модифицирования синтезированных производных гуанина.

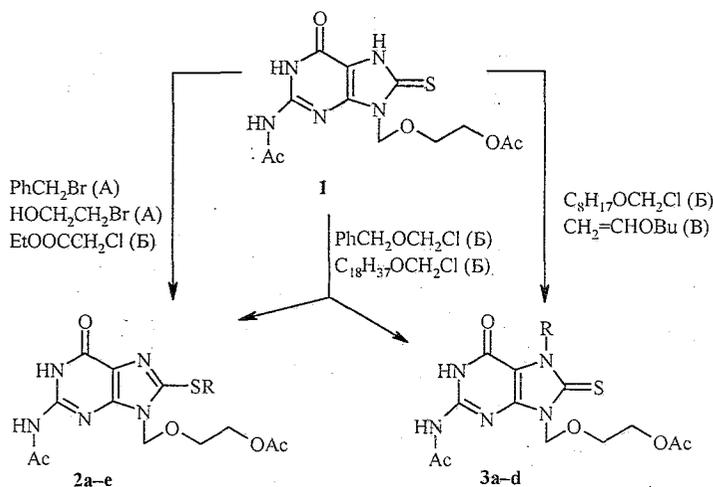
Ключевые слова: 2-ацетамидо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-6-оксо-8-тиоксопурин, S-алкилирование, региоселективность.

Ациклические аналоги гуанозина являются уникальным классом гетероциклических соединений и представляют интерес как потенциально биологически активные вещества [2], а также как модели для исследования молекулярных взаимодействий в искусственных системах [3]. В соответствии с данными работ [4, 5], наличие дополнительного заместителя в положении 8 гуанинового цикла часто улучшает как фармакокинетические, так и биологические характеристики соединений указанного класса. Настоящая работа, продолжающая наши исследования по синтезу и изучению полифункциональных производных пуринов, посвящена получению мало исследованных 8-алкилтио-9-алкоксиалкилгуанинов, причем особое внимание в ней уделяется введению в положение 8 цикла длинных ациклических липофильных заместителей, или групп, способных к дальнейшему удлинению в результате последующих химических превращений. Наличие подобных заместителей в гуанине может способствовать улучшению растворимости соединений, что облегчает их более подробное исследование и практическое применение.

Из всех возможных способов синтеза 8-алкилтио-9-алкоксиалкилпроизводных гуанина нами было выбрано, как наиболее рациональное, S-алкилирование синтезированного ранее 2-ацетамидо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-6-оксо-8-тиоксопурина (1) [6]. Его N- и O-ацетильные группы введены для облегчения выделения и очистки продуктов реакций. Известны примеры S-алкилирования некоторых 8-тио-9-замещенных гуанинов, в основном метилиодидом и пропенилбромидом [7–9], однако, диацетат 1 для этой цели не использовался.

Возможности S-алкилирования соединения 1 были изучены нами на примерах его взаимодействия с 2-бромэтанолом и бензилбромидом, этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, бензил-, октадецил- и октилхлорметилловыми эфирами, а также винилбутиловым эфиром. Стабильность и

* Сообщение 11 см. [1].



2 a R = CH₂Ph, **b** R = CH₂CH₂OH, **c** R = CH₂COOEt; **2d**, **3a** R = CH₂OCH₂Ph;
2e, **3b** R = CH₂OC₁₈H₃₇; **3c** R = CH₂OC₈H₁₇; **3d** R = CHMeOBu

реакционная способность алкилирующего агента определяли условия проведения реакции. S-Алкилирование производных пурина чаще всего проводится в водно-щелочных растворах. Однако в этих условиях (методика А) нам удалось осуществить реакции лишь с бензилбромидом и 2-бромэтанолом. Процессы протекали региоселективно, и при этом были получены 2-ацетидами-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-8-бензилтио-6-оксопурин (**2a**) и 2-ацетидами-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-8-(2-гидроксиэтил)тио-6-оксопурин (**2b**) с выходами 52 и 64% соответственно. Несмотря на щелочную среду реакции, в продуктах **2a,b** сохранялись как N-, так и O-ацетильные группы. Поскольку остальные алкилирующие агенты оказались в водно-щелочном растворе неактивными (например, октилбромид) или нестабильными (хлорметилловые эфиры), алкилирование с их участием проводилось в системе ДМФА–K₂CO₃ (методика Б). В этих условиях процесс часто протекал неселективно и целевые соединения **2** получены с меньшими выходами (11–28%). Региоселективность процесса определялась структурой алкилирующего агента. Так, в случае этилового эфира хлоруксусной кислоты образовался лишь продукт реакции по атому серы – 2-ацетидами-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-6-оксо-8-(этоксикарбонилметилтио)пурин (**2c**). Из бензил- и октадецилхлорметилловых эфиров получены продукты как S-алкилирования – 2-ацетидами-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-8-(бензилоксиметил)тио-6-оксопурин (**2d**) и 2-ацетидами-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-6-оксо-8-(октадецилоксиметил)тиопурин (**2e**), так и N-алкилирования – 2-ацетидами-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-7-бензилоксиметил-6-оксо-8-тиоксопурин (**3a**) и 2-ацетидами-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-6-оксо-7-октадецилоксиметил-8-тиоксопурин (**3b**). Реакция с октилхлорметилловым эфиром происходила главным образом по атому N(7) и образовался 2-ацетидами-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-6-оксо-7-октил-оксиметил-8-тиоксопурин (**3c**) с небольшой примесью 2-ацетидами-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-6-оксо-1,7-ди(октил-оксиметил)-8-тиоксопурина, структура которого предположена на основании его спектра ЯМР ¹H.

Данные спектров ЯМР ^1H синтезированных соединений 2–6

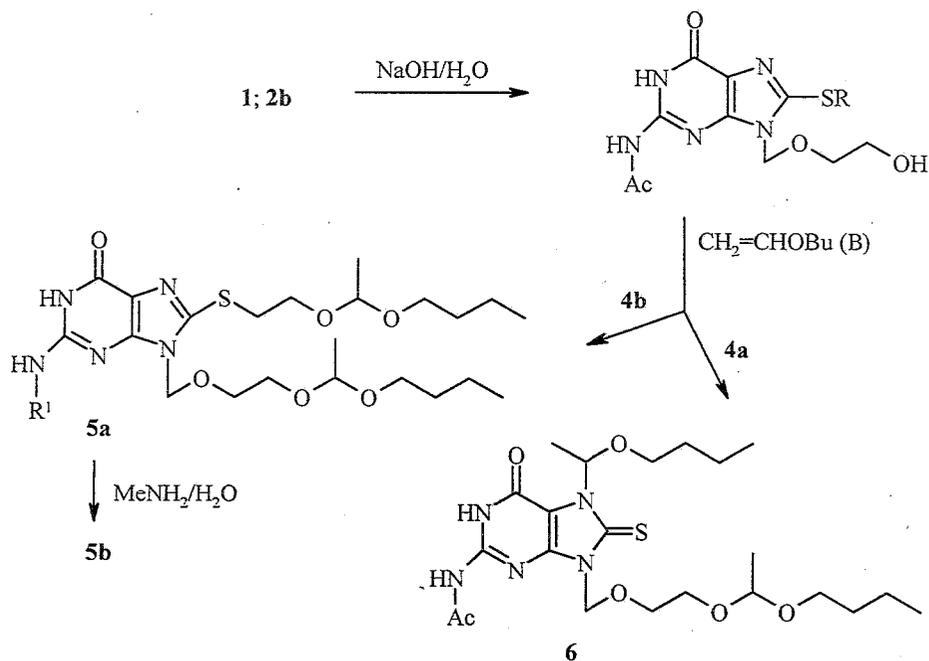
Соединение	Химические сдвиги, ДМСО- d_6 , δ , м. д. (КССВ, J, Гц)*					
	NH (1H, c)	SCH ₂ (2H, c) [N(7)CH ₂]	N(9)CH ₂ (2H, c)	OCH ₂ CH ₂ O (4H, два м)	NC(=O)CH ₃ O(=C)CH ₃ (3H, c)	Другие протоны
2a	12.21, 11.81	4.49	5.31	4.05; 3.63	2.16, 1.94	7.36 (5H, м, C ₆ H ₅)
2b	12.12, 11.81	3.33	5.41	4.12; 3.69** (6H, два м)	2.16, 1.94	5.05 (1H, т, J = 5.0, OH)
2c	12.09, 11.81		5.43	4.16***; 3.70 (8H, м)	2.16, 1.95	1.17 (3H, т, J = 7.0, CH ₂ CH ₃)
2d	12.12, 11.81	5.43	5.52	4.06; 3.72	2.17, 1.93	7.32 (5H, м, C ₆ H ₅); 4.67 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅)
2e*	11.95, 8.61	5.44	5.51	4.21; 3.72	2.29, 2.03	3.57 (2H, т, J = 6.2, OCH ₂ (CH ₂) ₁₆); 1.22 (32H, м, OCH ₂ (CH ₂) ₁₆); 0.87 (3H, т, J = 4.9, (CH ₂) ₆ CH ₃)
3a	12.29, 12.03	[5.83 (2H, c)]	5.56	4.11; 3.85	2.16, 1.94	7.21 (5H, м, C ₆ H ₅); 4.74 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅)
3b*	12.07, 8.98	[5.85 (2H, c)]	5.67	4.24; 3.85	2.27, 2.05	3.67 (2H, т, J = 6.2, OCH ₂ (CH ₂) ₁₆); 1.27 (32H, м, OCH ₂ (CH ₂) ₁₆); 0.85 (3H, т, J = 4.8, (CH ₂) ₁₆ CH ₃)
3c	12.34, 12.05	[5.72 (2H, c)]	5.58	4.07; 3.85	2.17, 1.94	3.61 (2H, т, J = 5.8, OCH ₂ (CH ₂) ₆); 1.16 (12H, м, OCH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃); 0.83 (3H, т, J = 4.6, (CH ₂) ₆ CH ₃)
3d	12.23, 11.98	[6.52 (к, 1H, J = 6.0, CH)]	5.60	4.09; 3.87	2.19, 1.95	3.36 (2H, м, OCH ₂ (CH ₂) ₂); 1.74 (3H, д, J = 6.0, CHCH ₃); 1.34 (4H, м, OCH ₂ (CH ₂) ₂); 0.77 (3H, т, J = 6.4, (CH ₂) ₂ CH ₃)
4a	12.32, 11.98		5.56	3.63; 3.52	2.18	13.46 (1H, с, SH); 4.61 (1H, т, J = 4.8, OH)
4b	12.05, 11.80	3.32	5.41	3.51 (4H, с)	2.16	5.04 (1H, т, J = 4.8, OH); 4.65 (1H, т, J = 5.0, OH); 3.69 (2H, м, SCH ₂ CH ₂ OH)
5a	11.96 (2H, уш. с)		5.39	3.60–3.29* ⁴ (12H, м)	2.17	4.66 (2H, м, 2OCH); 1.36 (8H, м, 2CH ₂ (CH ₂) ₂); 1.12 (3H, д, J = 5.0, CHCH ₃); 1.19 (3H, д, J = 5.0, CHCH ₃); 0.83 (6H, м, 2CH ₃)
5b*	11.74		5.44	3.69–3.42* ⁴ (12H, м)	–	6.68 (2H, с, NH ₂); 4.76 (2H, м, 2OCH); 1.49 (8H, м, 2CH ₂ (CH ₂) ₂); 1.27 (6H, м, 2CH ₃); 0.87 (6H, м, 2CH ₃)
6	12.25, 12.05	[6.54 (1H, к, J = 5.4, CH)]	5.61	3.78; 3.52	2.19	4.61 (1H, к, J = 5.2, OCH); 3.43 (4H, м, 2CH ₂ (CH ₂) ₂); 1.72 (3H, д, J = 5.4, NCHCH ₃); 1.34 (8H, м, 2(CH ₂) ₂ CH ₃); 1.15 (3H, д, J = 5.2, OCHCH ₃); 0.82 (6H, м, 2(CH ₂) ₂ CH ₃)

* Спектры ЯМР ^1H соединений **2e**, **3b** и **5b** получены в CDCl₃, остальных соединений – в ДМСО- d_6 .** Сигнал перекрывается сигналом CH₂OH.*** Перекрываются сигналы SCH₂, CH₂CH₃ и OCH₂CH₂O.*⁴ Перекрываются сигналы SCH₂CH₂, OCH₂CH₂O и 2xOCH₂(CH₂)₂.

На основании данных [7, 8], можно предположить, что в случае хлорметилвых эфиров первоначальное алкилирование по атому серы сопровождалось частичной или полной миграцией S→N₍₇₎ алкоксиалкильного заместителя. В отличие от аналогичного перемещения аллильной группы (ДМФА, 130 °С, 6–9 дней [7, 8]) в нашем случае процесс протекал легко, так как температура при реакции и выделении продуктов не превышала 40 °С. Возможность миграции подтверждена экспериментально превращением S-алкилированного продукта **2d** при его нагревании в ДМФА в соответствующее 7-замещенное производное **3a** (выход 82%).

Реакция гуанина **1** с винилбутиловым эфиром проводилась в присутствии кислотного катализатора TsOH в ДМФА [10] (методика В) и при этом был получен 2-ацетидамо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-7-(1-бутоксиптил-1)-6-оксо-8-тиоксопурин (**3d**). Продукт S-алкилирования в реакционной смеси не был обнаружен.

Более успешным оказалось применение винилбутилового эфира для дальнейшего модифицирования некоторых синтезированных производных гуанина **1**. Так, взаимодействие 2-ацетидамо-9-(2-гидроксиэтоксиметил)-8-(2-гидроксиэтил)тио-6-оксопурина (**4b**), полученного O-деацетилизацией производного **2b**, с избытком винилбутилового эфира привело к 2-ацетидамо-8-[2-(1-бутоксиптил)этил]тио-9-[2-(1-бутоксиптил)этоксиметил]-6-оксопурина (**5a**). Последующим удалением ацетильной защитной группы синтезирован 2-амино-8-[2-(1-бутоксиптил)этил]тио-9-[2-(1-бутоксиптил)этоксиметил]-6-оксопурин (**5b**) – новое производное, содержащее длинные липофильные заместители в положениях 8 и 9 пуринового цикла.



4 a R = H, **b** R = CH₂CH₂OH; **5 a** R¹ = COMe, **b** R¹ = H

Характеристики синтезированных соединений 2-6

Соединение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	<u>52.73</u>	<u>4.78</u>	<u>16.59</u>	143-145	63
		52.89	4.91	16.23		
2b	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₆ S	<u>43.37</u>	<u>4.94</u>	<u>18.00</u>	156-158	54
		43.63	4.97	18.17		
2c	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₇ S•H ₂ O	<u>43.19</u>	<u>5.12</u>	<u>15.69</u>	169-171	11
		43.14	5.20	15.72		
2d	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	<u>52.10</u>	<u>5.03</u>	<u>14.99</u>	135-138	21
		52.05	5.02	15.18		
2e	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₆ S	<u>59.47</u>	<u>8.61</u>	<u>11.14</u>	105-109	28
		59.68	8.56	11.23		
3a	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	<u>52.33</u>	<u>4.93</u>	<u>14.82</u>	142-143	12
		52.05	5.02	15.18		
3b	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₆ S•H ₂ O	<u>58.64</u>	<u>8.75</u>	<u>10.64</u>	98-100	19
		58.61	8.64	10.91		
3c	C ₂₁ H ₃₃ N ₅ O ₆ S	<u>52.18</u>	<u>6.87</u>	<u>14.52</u>	109-110	30
		52.16	6.88	14.48		
3d	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₆ S	<u>49.40</u>	<u>6.14</u>	<u>15.67</u>	148-151	33
		48.97	6.16	15.86		
4a	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	<u>40.10</u>	<u>4.24</u>	<u>23.53</u>	>250 (разл.)	95
		40.13	4.38	23.40		
4b	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₅ S	<u>42.00</u>	<u>4.94</u>	<u>20.37</u>	216-217	69
		41.98	4.99	20.40		
5a	C ₂₄ H ₄₁ N ₅ O ₇ S				Масло*	30
5b	C ₂₂ H ₃₉ N ₅ O ₆ S	<u>52.25</u>	<u>7.89</u>	<u>13.62</u>	43-46	72
		52.68	7.84	13.96		
6	C ₂₂ H ₃₇ N ₅ O ₆ S	<u>52.71</u>	<u>7.39</u>	<u>14.02</u>	148-150	30
		52.89	7.46	14.02		

* Соединение использовано дальше без кристаллизации.

При взаимодействии с винилбутиловым эфиром 2-ацетамидо-9-(2-гидроксиэтоксиметил)-6-оксо-8-тиоксопурина (4a), полученного из соединения 1, одновременно протекало алкилирование пуринового цикла и удлинение ациклического заместителя, что привело к 2-ацетамидо-7-(1-бутоксипропил)-9-[2-(1-бутоксипропилокси)этоксиметил]-8-тиоксопурина (6). Образование в ходе реакции некоторых побочных производных снижало в данном случае выход целевого продукта 6.

Состав и строение синтезированных производных гуанина подтверждены спектральными характеристиками, а также данными элементного анализа (табл. 1, 2). Так, в спектрах ЯМР ¹N продуктов 2, 3, 5, 6 (табл. 1) наряду с сигналами протонов исходного соединения 1 имеются дополнительные сигналы протонов соответствующих введенных алкильных или алкоксиалкильных заместителей. Места их присоединения к гуаниновому циклу определены на основании данных спектров ЯМР ¹H. В соответствии с ранее установленными закономерностями [1, 11], двухпротонные синглеты, смещенные в слабое поле от сигнала группы N₍₉₎CH₂ (совпадающего с сигналом аналогичной группы исходного

соединения 1), отнесены к фрагментам $N_{(7)}CH_2$, а смещенные в более сильное поле — к фрагментам SCH_2 . Возможному альтернативному замещению в положении 1 гуанинового цикла противоречит отсутствие в спектрах ЯМР 1H синтезированных соединений сигнала протонов группы $N_{(1)}CH_2$ [1]. Не обнаружен также синглет протона экзоциклической функции $NHAc$ в области 10.4 м. д., характерный для O^6 -алкилированных производных гуанина [1].

Таким образом, в результате проведенных исследований показана возможность применения реакции S-алкилирования 8-тиозамещенных производных гуанина для синтеза новых полифункциональных ациклических аналогов гуанозина. Условия проведения реакции, а также ее регионаправленность (S- или N-алкилирование) определялись структурой алкилирующего агента. При использовании в качестве алкилирующих агентов соединений, содержащих дополнительные функциональные группы, синтезированы производные гуанина, пригодные для дальнейшего модифицирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H записаны на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на приборе Voetiüs и не корректировались. Элементные анализы выполнены с помощью анализатора Carlo Erba 1108. Продукты очищены на хроматографической колонке (25 × 300 мм), заполненной силикагелем G 60 (0.063–0.200 мм) фирмы Merck, элюент хлороформ (для соединений 2a, d, e и 3a, c, d), хлороформ–этанол, 40 : 0.5 (для соединения 3b) и 40:1 (для 2c). Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ в системе хлороформ–этанол, 10 : 1.

Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

2-Ацетамидо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-8-бензилтио-6-оксопурин (2a). А. К суспензии 0.61 г (1.7 ммоль) соединения 1 в 13 мл воды и 5 мл 0.4 н. NaOH добавляют по каплям 0.22 мл (1.7 ммоль) бензилбромида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 36 ч. Выпавший осадок продукта 2a отфильтровывают, промывают на фильтре небольшим количеством воды и перекристаллизовывают из этанола.

Продукт 2b получают аналогично из соединения 1 и β-оксиэтилбромида, но реакционную смесь перемешивают 36 ч при 40 °С.

2-Ацетамидо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-6-оксо-8-(этоксикарбонилметилтио)пурин (2c). Б. К раствору 0.40 г (1.1 ммоль) соединения 1 и 0.15 г (1.1 ммоль) безводного K_2CO_3 в 20 мл ДМФА добавляют по каплям 0.13 г (1.3 ммоль) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 72 ч, затем фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме при температуре ниже 40 °С. Из остатка колоночной хроматографией выделяют продукт 2c, который перекристаллизовывают из этанола.

Аналогично реакцией соединения 1 с бензилхлорметилловым эфиром получают смесь продуктов 2d и 3a, с октадецилхлорметилловым эфиром — смесь продуктов 2e и 3b, с октилхлорметилловым эфиром — продукт 3c. Индивидуальные соединения 2d, e, 3a–c выделяют с помощью колоночной хроматографии.

Превращение 8-(бензилоксиметил)тиопроизводного 2d в 7-бензилоксиметил-8-тиоксопроизводное 3a. Раствор 0.10 г (0.2 ммоль) соединения 2d в 15 мл ДМФА перемешивают 3 ч при температуре 90 °С. Растворитель упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.08 г (82%) соединения 3a, идентичного образцу, синтезированному по методике Б (отсутствие депрессии т. пл. смешанной пробы).

2-Ацетамидо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-7-(1-бутоксизтил-1)-6-оксо-8-тиоксопури (**3d**). В. К раствору, содержащему 1.0 г (2.9 ммоль) соединения **1** и 0.11 г (0.6 ммоль) TsOH в 12 мл ДМФА, добавляют по каплям 1.52 мл (11.7 ммоль) винилбутилового эфира. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Затем добавляют 0.08 г (0.6 ммоль) NaHCO₃, перемешивают 20 мин и осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме при температуре ниже 40 °С. Из остатка колоночной хроматографией выделяют продукт **3d**, который перекристаллизовывают из этанола.

2-Ацетамидо-9-(2-гидроксиэтоксиметил)-6-оксо-8-тиоксопури (**4a**) и **2-ацетамидо-9-(2-гидроксиэтоксиметил)-8-(2-гидроксиэтил)тио-6-оксопури** (**4b**) получают деацетилированием соединений **1** и **2b**, соответственно, по методике работы [10].

2-Ацетамидо-8-[2-(1-бутоксизтокси)этил]тио-9-[2-(1-бутоксизтокси)этоксиметил]-6-оксопури (**5a**) и **2-ацетамидо-7-(1-бутоксизтил-1)-9-[2-(1-бутоксизтокси)этоксиметил]-8-тиоксопури** (**6**) получают аналогично производному **3d** из соединений **4b** и **4a**, соответственно, используя 8 экв. винилбутилового эфира.

2-Амино-8-[2-(1-бутоксизтокси)этил]тио-9-[2-(1-бутоксизтокси)этоксиметил]-6-оксопури (**5b**) получают деацетилированием соединения **5a** по методике работы [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Madre, N. Panchenko, A. Golbraikh, R. Zhuk, U. K. Pandit, J. Geenevasen, G.-J. Koomen, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **64**, 685 (1999).
2. C. Simons, *Nucleoside Mimetics: Their Chemistry and Biological Properties*, Gordon and Breach, Sci. Publ., Amsterdam, 2001, 155.
3. W.-V. Meister, S. Lindau, A. L. Hauser, C. Bohley, U. Gromann, S. Naumann, M. Madre, L. Kovalenko, G. Bischoff, R. Zhuk, S. Hoffmann, *J. Biomol. Struct. & Dyn.*, **18**, 385 (2000).
4. M. J. Robins, P. W. Hatfield, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **27**, 1486 (1984).
5. T.-Sh. Lin, J.-Ch. Cheng, K. Ishiguro, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **28**, 1194 (1985).
6. M. Ikaunieks, M. Madre, *J. Chem. Res. (S)*, **5**, 226 (2002).
7. M. A. Michael, H. B. Cottam, D. F. Smee, R. K. Robins, G. D. Kini, *J. Med. Chem.*, **36**, 3431 (1993).
8. A. B. Reitz, M. G. Goodman, B. L. Pope, D. C. Argentieri, S. C. Bell, L. E. Burr, E. Chourmouzis, J. Come, J. H. Goodman, D. H. Klaubert, B. E. Maryanoff, M. E. McDonnell, M. S. Rampulla, M. R. Schott, R. Chen, *J. Med. Chem.*, **37**, 3561 (1994).
9. M. Madre, R. Zhuk, B. Golankiewicz, *Polish J. Chem.*, **72**, 2242 (1992).
10. M. A. Madre, P. A. Жук, М. Ю. Лидакс, *Биоорганич. химия*, **17**, 1516 (1991).
11. M. Ubasawa, H. Takashima, K. Sekiya, *Nucleosides & Nucleotides*, **17**, 2241 (1998).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: ikaunieks@osi.lv

Поступило в редакцию 07.01.2002
После доработки 18.09.2002