9-(2-羟基乙基)-6-烷氨基-8-甲氧基-2-烷硫基嘌呤的合成及其
抗血小板凝集活性

汪 韬 杜洪光*

(北京化工大学理学院 北京 100029)

摘要 以6-氯鸟嘌呤(1)为原料,与乙酸-2-溴-乙酯反应得到9-乙酰氧基乙基-2-氨基-6-氯嘌呤(2),2经溴代得到9-乙酰氧基乙基-2-氨基-6-氯-8-溴嘌呤(3),3在甲醇中与甲醇钠反应得到9-(2-羟基乙基)-2-氨基-8-甲氧基-6-氯嘌呤(4),对4的羟基进行乙酰化保护得到9-乙酰氧基乙基-2-氨基-8-甲氧基-6-氯嘌呤(5),5经重氮化反应后再与二烷基二硫醚反应得到9-乙酰氧基乙基-8-甲氧基-2-烷硫基-6-氯嘌呤(6),6与胺进行亲核取代反应得到9-乙酰氧基乙基-6-烷氨基-8-甲氧基-2-烷硫基嘌呤(7),7的羟基脱保护后得到9-(2-羟基乙基)-6-烷氨基-8-甲氧基-2-烷硫基嘌呤(8).合成了24个未见报道的化合物3~8,它们的结构经¹H NMR, ¹³C NMR, IR及HRMS等手段得到表征,并对9个目标化合物8进行了抗血小板凝集活性测试.

关键词 嘌呤衍生物;合成;结构表征;抗血小板凝集

Synthesis of 6-Alkylamino-2-alkylthio-9-(2-hydroxyethyl)-8-methoxy-purines and Their Anti-platelet Aggregation Activities

Wang, Tao Du, Hongguang*

(College of Science, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029)

Abstract 2-Amino-6-chloropurine (1) was reacted with 2-bromoethyl acetate to yield 9-acetoxyethyl-2-amino-6-chloropurine (2), which was treated with NBS to afford 9-acetoxyethyl-2-amino-8-bromo-6-chloropurine (3). 3 was reacted with sodium methanol to afford 2-amino-6-chloro-9-(2-hydroxyethyl)-8-methoxypurine (4), and then 4 was treated with acetic anhydride to yield 9-acetoxyethyl-2-amino-6-chloro-8-methoxypurine (5). After that 5 was diazotized and reacted with dialkyl disulfide to yield 9-acetoxyethyl-2-alkylthio-6-chloro-8-methoxypurine (6) and 6 was treated with amine to afford 9-acetoxyethyl-6-alkylamino-2-alkylthio-8-methoxypurine (7). Deprotection of hydroxyl group in compound 7 provided target compound 8. All 24 novel compounds 3~8 were acquired and their structures were identified by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and HRMS techniques. Besides, the anti-platelet aggregation activities of the nine target compounds were tested.

Keywords purine derivatives; synthesis; characterization; anti-platelet aggregation

血小板聚集是动脉硬化和血栓形成的重要原因^[1],当血小板被激活时,其中包含的二磷酸腺苷(ADP)立即释放,作用于血小板的ADP受体,加快血小板的聚集^[2].结构上属于ADP类似物的嘌呤衍生物,会与ADP竞争受体,产生竞争性抑制作用,从而达到抗血小板凝集的作用,这是嘌呤衍生物具有抗血小板凝集药物潜力的理论依据.目前,已有许多这类化合物被发现具有抗血小板凝集活性,其中AR-C69931MX(Cangrelor)^[3,4],AZD-6140(Ticagrelor)^[5,6],AR-C67085^[7,8]和AR-C78511^[9,10]等

(如Scheme 1所示)已处于临床研究阶段或进入市场.

早在1973年,Kikugawa等^[11]就报道了在嘌呤环6-位引入烷氨基以及在2-位引入硫原子^[12]可以使其抗血小板凝集活性提高.在之后的几十年间,涌现出许多关于由对嘌呤环的2-位、6-位、9-位三个位置进行结构改造所得到的嘌呤衍生物的合成及其抗血小板凝集活性的报道,这其中也包括本课题组吴兆军^[13]和何琦文等^[14]的工作.但有关在嘌呤环8-位有取代基的嘌呤衍生物的报道较为少见,在该位置上引入取代基对化合物抗

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

Received March 12, 2013; revised April 11, 2013; published online April 24, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272022).

国家自然科学基金(No. 21272022)资助项目.

Scheme 1

血小板凝聚活性的影响也尚不明确。因此, 本文设计了一类新型的在 2-位、6-位、8-位和 9-位四个位置上有取代基的嘌呤衍生物(化合物 **8**), 对其合成及抗血小板凝集活性进行研究。合成路线如 Scheme 2 所示。

1 结果与讨论

1.1 化合物 4 的合成

对化合物 **4** 的合成进行研究发现, 反应过程中首先生成了中间体 **4a**, 随着反应的进行, 出现了中间体 **4b** 和 **4c**, 之后中间体 **4a** 消失, 最后中间体 **4c** 也逐渐消失, 只剩中间体 **4b**。结构鉴定表明中间体 **4a** 为化合物 **3** 中

乙酰基保护脱除产物 [^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.35 (t, $J=4.77$ Hz, 1H, OH); 5.13 (s, 2H, NH_2); 4.31 (t, $J=5.08$ Hz, 2H, CH_2O); 3.72 (t, $J=5.65$ Hz, 2H, NCH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 159.03, 155.36, 149.52, 129.13, 124.61, 57.51, 47.92; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.9601, found 291.9607], 中间体 **4b** 为目标产物 **4**, 中间体 **4c** 为中间体 **4a** 分子内亲核取代的产物 [^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.18 (t, $J=7.69$ Hz, 2H, CH_2O); 4.92 (s, 2H, NH_2); 4.31 (t, $J=7.76$ Hz, 2H, NCH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 59.07, 155.72, 154.02, 147.64, 124.21, 64.32, 50.84; HRMS (ESI)

Scheme 2

calcd for $C_7H_7ClN_5O$ $[M + H]^+$ 212.0339, found 212.0337). 反应历程如 Scheme 3 所示。

Scheme 3

1.2 化合物 8 的波谱分析

以化合物 **8a₁** 为例, 1H NMR 谱图中 δ 5.42 处的一质子的单峰归属于 6-位烷氨基的 NH, δ 5.04 处一质子的单峰归属于 9-位碳链末端的 OH, δ 4.09 处三质子的单峰归属于 8-位 OCH_3 , δ 4.11~3.97 处四质子的两个三重峰归属于 9-位碳链上的 CH_2CH_2 , δ 3.58~3.57 处两质子的四重峰归属于与 6-位正丙氨基氮原子相连的第一个 CH_2 , δ 3.14~3.08 处两质子的四重峰归属于 CH_2-S , δ 1.70~1.65 处两质子的六重峰归属于与 6-位正丙氨基氮原子相连的第二个 CH_2 , δ 1.40 处三质子的三重峰归属于 2-位乙硫基的 CH_3 , δ 1.00 处三质子的三重峰归属于 6-位正丙氨基的 CH_3 . ^{13}C NMR 谱图中 δ 162.66, 153.92, 152.44, 150.45, 112.43 代表了嘌呤环碳骨架, δ 61.24, 42.54 代表了 9-位直链碳骨架, δ 56.83 代表 8-位甲氧基碳, δ 45.82, 23.18, 11.56 代表 6-位正丙氨基碳骨架, δ 32.17, 14.52 代表 2-位乙硫基碳骨架. IR 谱图中, 3603 和 3304 cm^{-1} 处的峰分别为 OH 和 NH 的伸缩振动, 2925, 2863 cm^{-1} 以及 1462, 1417 cm^{-1} 处的峰表明甲基和亚甲基的存在, 1615 cm^{-1} 为嘌呤环内碳碳双键的伸缩振动, 1319 和 1039 cm^{-1} 处的峰进一步证实了 9-位直链末端的羟基, 1146 cm^{-1} 表明 8-位甲氧基的存在, 784 和 755 cm^{-1} 处的峰分别为乙基和丙基的面内摇摆振动. HRMS 测量值与计算值的吻合更加验证了该化合物的结构。

1.3 化合物 8 的抗血小板凝集活性

进行抗血小板凝集活性测试所用的方法为 WP (Washed Platelet) 测试法. 本测试选用 DMSO 为阴性对

照物, AR-C69931MX 为阳性对照物, 通过获得的血小板凝集率数据来评估化合物对 ADP 诱导血小板凝集的拮抗作用。

首先, 将抗凝剂(每 100 mL 水中加入 2.5 g 柠檬酸钠, 1.5 g 柠檬酸, 2 g 葡萄糖)与新鲜血液按体积比 1:6 配制并在 37 $^{\circ}C$ 预热, 之后在 1500 r/min 离心 20 min. 取上层血浆于 4000 r/min 再次离心 8 min, 体系由上至下分为血浆、血小板、红细胞(微量)三层. 抽去血浆, 加入等体积的苔氏液(含 1/2000 的腺苷二磷酸酶, 用于除 ADP, 避免血小板提前对 ADP 产生耐受性), 小心搅匀, 避免扰动红细胞层. 抽取上层体系, 于 37 $^{\circ}C$ 下静置 10 min, 之后抽取 400 μL 置于血小板凝集仪样品管中, 待基线平稳后, 加入 5 μL 纤维蛋白原溶液, 2 μL 用 DMSO 配制的 2 mmol/L 样品溶液, 3 min 后加入 4 μL ADP (1 mmol/L), 直至基线再次水平, 如此完成一个样品的测试. 将样品谱图与空白对照物 DMSO 的谱图对比, 即可算出该样品在浓度为 10 $\mu mol/L$ 时的血小板凝集率。

9 个化合物的抗血小板凝集活性测试结果见表 1. 测试结果显示, 在嘌呤环 6-位取代基相同的情况下, 2-位取代基的活性顺序为正丙硫基 > 正丁硫基 > 乙硫基. 而在 2-位取代基相同的情况下, 6-位取代基的活性顺序为对氟苯乙氨基 > 正丁氨基 > 正丙氨基。

表 1 化合物 **8a₁~8c₃** 的抗血小板凝集活性数据

Table 1 Anti-platelet aggregation activities of compounds **8a₁~8c₃**

样品名称	R ¹	R ²	血小板凝集率/%
8a₁	Et	<i>n</i> -Pr	93.48
8a₂	Et	<i>n</i> -Bu	82.61
8a₃	Et	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	76.22
8b₁	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	71.74
8b₂	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	50.02
8b₃	<i>n</i> -Pr	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	43.48
8c₁	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	78.26
8c₂	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	65.22
8c₃	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	47.83

2 结论

本文以 6-氯鸟嘌呤为原料, 合成出包括 9 个目标化合物在内的 24 个未见报道的化合物. 抗血小板凝集活性测试表明目标化合物具有一定的药理活性, 但均与阳性对照物 AR-C69931MX 相差较大(注: 阳性对照物 AR-C69931MX 在 10 $\mu mol/L$ 时的血小板凝集率为 0)。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

XT-4A 型显微熔点测定仪, 上海精密科学仪器有限公司; 岛津-4000 型傅里叶变换红外光谱仪, 日本岛津

公司; Bruker 400 MHz 核磁共振仪; Agilent TOF-6210 型高分辨质谱仪, 美国安捷伦公司; TDZ5-WS 型低速离心机, 湘仪离心机仪器有限公司; Model 400vs 型血小板聚集仪, 美国 Chrono-Log 公司。

实验所用 6-氯鸟嘌呤为工业级, 其余原料如 2-溴乙醇、NBS、甲醇钠、乙酸酐、二烷基二硫醚、亚硝酸异戊酯、伯胺以及各类溶剂等均为分析级。乙酸-2-溴-乙酯和 9-乙酰氧基乙基-6-氯-2-氨基嘌呤(2)按文献[14]方法制备。

3.2 实验方法

3.2.1 9-乙酰氧基乙基-2-氨基-6-氯-8-溴嘌呤(3)的合成

在装有冷凝管的三口圆底烧瓶中加入 1 g (3.9 mmol) 化合物 2, 1.4 g (7.8 mmol) NBS 和 60 mL 乙腈, 氮气保护下加热回流 2 h。用 10% 硫代硫酸钠溶液洗涤, 再用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤后用柱层析色谱分离[展开剂为 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:1$], 减压蒸出溶剂得到 1.1 g 白色固体, 产率 85%。m.p. 104~106 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.17 (s, 2H, NH_2), 4.43~4.37 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.02 (s, 3H, COCH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.75, 159.11, 154.73, 150.18, 129.58, 125.30, 61.23, 43.34, 20.75; IR (KBr) ν : 3334, 2923, 2863, 1707, 1616, 1449, 1357, 1236, 1054 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.9706, found 333.9700。

3.2.2 9-(2-羟基乙基)-2-氨基-8-甲氧基-6-氯嘌呤(4)的合成

在装有冷凝管的单口圆底烧瓶中加入 1 g (3.0 mmol) 化合物 3, 0.35 g (6.6 mmol) 甲醇钠和 50 mL 甲醇, 加热回流 2 h。冷却至室温, 用稀盐酸调节 pH 至中性。水洗, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤后用柱层析色谱分离(展开剂为乙酸乙酯)。减压蒸出溶剂得到 660 mg 白色固体, 产率 90%。m.p. 84~86 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.91 (s, 2H, NH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 2.74 (s, 1H, OH), 2.69~2.52 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 159.01, 156.46, 154.06, 147.43, 123.10, 60.54, 58.06, 43.53; IR (KBr) ν : 3603, 3347, 2935, 2867, 1632, 1465, 1381, 1341, 1138, 1046 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244.0601, found 244.0596。

3.2.3 9-乙酰氧基乙基-2-氨基-8-甲氧基-6-氯嘌呤(5)的合成

在单口圆底烧瓶中加入 1 g (4.1 mmol) 化合物 4, 0.5 g (4.9 mmol) 乙酸酐, 0.5 g (4.9 mmol) 三乙胺, 催化量的 DMAP 和 60 mL 二氯甲烷, 室温搅拌 1 h。水洗, 并用饱

和碳酸氢钠溶液调至中性, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸出溶剂得到 1.1 g 白色固体, 产率 94%。m.p. 115~117 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.11 (s, 2H, NH_2), 4.36 (t, $J=5.39$ Hz, 2H, CH_2O), 4.22 (s, 3H, OCH_3), 4.18 (t, $J=5.39$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.99 (s, 3H, COCH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.71, 157.94, 156.83, 154.40, 146.31, 121.97, 61.24, 57.58, 40.28, 20.69; IR (KBr) ν : 3308, 2941, 2866, 1712, 1628, 1451, 1356, 1234, 1139, 1048 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286.0707, found 286.0710。

3.2.4 9-乙酰氧基乙基-8-甲氧基-2-烷硫基-6-氯嘌呤(6)的合成

在装有冷凝管的三口圆底烧瓶中加入化合物 1 g (3.5 mmol) 化合物 5, 2.14 g (17.5 mmol) 二乙基二硫醚, 4.10 g (35 mmol) 亚硝酸异戊酯和 50 mL 乙腈, 氮气保护下 70 °C 加热回流 2 h。水洗, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤后用柱层析色谱分离[展开剂为 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=2:1$], 减压蒸出溶剂得到化合物 6a。参照上述方法用二正丙基二硫醚、二正丁基二硫醚分别代替二乙基二硫醚可制得化合物 6b 和 6c。

9-乙酰氧基乙基-8-甲氧基-2-乙硫基-6-氯嘌呤(6a): 白色固体, 产率 27%。m.p. 84~85 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.39 (t, $J=5.27$ Hz, 2H, CH_2O), 4.28 (t, $J=5.27$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.27 (s, 3H, OCH_3), 3.22~3.16 (q, $J=7.33$ Hz, 2H, SCH_2), 1.98 (s, 3H, COCH_3), 1.42 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.60, 163.32, 157.84, 153.30, 145.99, 125.87, 61.17, 57.94, 40.62, 25.83, 20.65, 14.37; IR (KBr) ν : 2959, 2873, 1745, 1613, 1484, 1411, 1230, 1142, 1058, 778 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.0632, found 331.0638。

9-乙酰氧基乙基-8-甲氧基-2-正丙硫基-6-氯嘌呤(6b): 白色固体, 产率 25%。m.p. 86~87 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.40 (t, $J=5.30$ Hz, 2H, CH_2O), 4.29 (t, $J=5.30$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.27 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (t, $J=7.13$ Hz, 2H, SCH_2), 1.98 (s, 3H, COCH_3), 1.83~1.74 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.06 (t, $J=7.33$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.55, 163.41, 157.81, 153.24, 145.84, 125.79, 61.14, 57.92, 40.62, 33.40, 22.52, 20.62, 13.46; IR (KBr) ν : 2960, 2869, 1745, 1612, 1484, 1347, 1229, 1141, 1059, 735 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.0788, found 345.0790。

9-乙酰氧基乙基-8-甲氧基-2-正丁硫基-6-氯嘌呤

(**6c**): 白色固体, 产率 22%. m.p. 89~90 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.39 (t, $J=5.16$ Hz, 2H, CH_2O), 4.28 (t, $J=5.16$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.27 (s, 3H, OCH_3), 3.18 (t, $J=7.29$ Hz, 2H, SCH_2), 1.98 (s, 3H, COCH_3), 1.78~1.70 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.54~1.45 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.96 (t, $J=7.29$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.59, 163.51, 157.82, 153.27, 145.95, 125.84, 61.17, 57.93, 40.62, 38.88, 31.24, 22.00, 20.65, 13.67; IR (KBr) ν : 2956, 2869, 1745, 1612, 1486, 1347, 1229, 1142, 1058, 726 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.0945, found 359.0948.

3.2.5 9-乙酰氧基乙基-6-烷氨基-8-甲氧基-2-烷硫基嘌呤(**7**)的合成

在装有冷凝管的单口圆底烧瓶中加入 1 g (3.0 mmol) 化合物 **6a**、0.21 g (3.6 mmol) 正丙胺、0.37 g (3.6 mmol) 三乙胺和 40 mL 乙醇, 加热回流 2 h. 水洗, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤后用柱层析色谱分离(展开剂为乙酸乙酯), 减压蒸出溶剂得到化合物 **7a₁**. 参照上述方法分别用正丁胺和对氟苯乙胺代替正丙胺制得化合物 **7a₂** 和 **7a₃**. 同理, 用化合物 **6b** 分别和上述胺反应可制得化合物 **7b₁~7b₃**. 用化合物 **6c** 分别和上述胺反应可制得化合物 **7c₁~7c₃**.

9-乙酰氧基乙基-6-正丙氨基-8-甲氧基-2-乙硫基嘌呤(**7a₁**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 124~125 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.31 (s, 1H, NH), 4.36 (t, $J=5.34$ Hz, 2H, CH_2O), 4.20 (t, $J=5.26$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.12 (s, 3H, OCH_3), 3.60~3.55 (q, $J=6.52$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.17~3.11 (q, $J=7.32$ Hz, 2H, CH_2S), 1.98 (s, 3H, COCH_3), 1.71~1.61 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.40 (t, $J=7.29$ Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1.00 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.72, 163.21, 156.01, 154.43, 145.94, 112.48, 61.53, 56.82, 45.92, 40.01, 33.12, 23.16, 22.08, 13.83, 11.54; IR (KBr) ν : 3369, 2928, 2866, 1742, 1615, 1457, 1411, 1235, 1142, 1057, 782, 745 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.1600, found 354.1600.

9-乙酰氧基乙基-6-正丁氨基-8-甲氧基-2-乙硫基嘌呤(**7a₂**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 127~128 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.29 (s, 1H, NH), 4.36 (t, $J=5.45$ Hz, 2H, CH_2O), 4.19 (t, $J=5.45$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 3.63~3.58 (q, $J=6.65$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.17~3.11 (q, $J=7.36$ Hz, 2H, CH_2S), 1.98 (s, 3H, COCH_3), 1.67~1.60 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.48~1.38 (m, 5H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, SCH_2CH_3), 0.96 (t,

$J=7.36$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.77, 162.53, 154.27, 152.51, 150.05, 112.56, 61.68, 56.77, 40.54, 39.93, 32.11, 25.54, 20.74, 20.11, 14.99, 13.85; IR (KBr) ν : 3377, 2929, 2866, 1743, 1615, 1457, 1412, 1234, 1140, 1056, 781, 727 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.1756, found 368.1756.

9-乙酰氧基乙基-6-对氟苯乙氨基-8-甲氧基-2-乙硫基嘌呤(**7a₃**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 143~144 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.18~7.01 (m, 4H, Ph), 5.34 (s, 1H, NH), 4.32 (t, $J=5.44$ Hz, 2H, CH_2O), 4.19 (t, $J=5.43$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.08 (s, 3H, OCH_3), 3.89~3.83 (q, $J=6.77$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.17~3.12 (q, $J=7.35$ Hz, 2H, CH_2S), 2.96 (t, $J=7.21$ Hz, 2H, CH_2Ph), 1.94 (s, 3H, COCH_3), 1.43 (t, $J=7.22$ Hz, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.86, 164.02, 160.11, 155.02, 152.55, 151.08, 135.11, 130.28, 130.21, 124.07, 115.41, 115.21, 62.68, 56.80, 45.13, 43.14, 35.03, 31.05, 20.01, 13.80; IR (KBr) ν : 3371, 2946, 2867, 1741, 1616, 1461, 1403, 1231, 1141, 1051, 806, 776 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.1662, found 434.1660.

9-乙酰氧基乙基-6-正丙氨基-8-甲氧基-2-正丙硫基嘌呤(**7b₁**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 126~127 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.31 (s, 1H, NH), 4.35 (t, $J=5.43$ Hz, 2H, CH_2O), 4.19 (t, $J=5.41$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 3.59~3.55 (q, $J=6.46$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.09 (t, $J=7.28$ Hz, 2H, CH_2S), 1.99 (s, 3H, COCH_3), 1.83~1.76 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.74~1.66 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.05 (t, $J=7.33$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.00 (t, $J=7.54$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.74, 163.31, 156.04, 154.52, 146.02, 112.54, 61.54, 56.86, 45.94, 40.04, 33.14, 29.70, 23.21, 22.98, 13.57, 11.45; IR (KBr) ν : 3382, 2926, 2861, 1742, 1618, 1461, 1392, 1241, 1151, 1049, 740 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.1756, found 368.1754.

9-乙酰氧基乙基-6-正丁氨基-8-甲氧基-2-正丙硫基嘌呤(**7b₂**): 白色固体, 产率 95%. m.p. 132~133 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.30 (s, 1H, NH), 4.35 (t, $J=5.41$ Hz, 2H, CH_2O), 4.19 (t, $J=5.41$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 3.63~3.58 (q, $J=6.67$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.11 (t, $J=7.29$ Hz, 2H, CH_2S), 1.98 (s, 3H, COCH_3), 1.81~1.75 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.68~1.60 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 1.46~1.41 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),

1.04 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.96 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.61, 162.24, 154.05, 152.43, 150.02, 112.34, 62.85, 56.73, 40.52, 39.91, 36.75, 31.61, 24.13, 20.71, 20.02, 14.04, 13.83; IR (KBr) ν : 3394, 2923, 2859, 1730, 1618, 1457, 1381, 1266, 1178, 1048, 733, 726 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.1913, found 382.1913.

9-乙酰氧基乙基-6-对氟苯乙氨基-8-甲氧基-2-正丙硫基嘌呤(**7b₃**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 147~148 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.20~6.93 (m, 4H, Ph), 5.32 (s, 1H, NH), 4.36 (t, $J=5.41$ Hz, 2H, CH_2O), 4.20 (t, $J=5.34$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 3.86~3.81 (q, $J=6.77$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.13 (t, $J=7.22$ Hz, 2H, CH_2S), 2.94 (t, $J=7.22$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.99 (s, 3H, COCH_3), 1.85~1.72 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.04 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.76, 163.94, 160.13, 154.82, 152.52, 151.04, 135.10, 130.20, 124.14, 115.41, 115.21, 64.06, 56.80, 43.47, 43.35, 39.52, 34.02, 22.76, 20.06, 13.73; IR (KBr) ν : 3332, 2922, 2857, 1737, 1616, 1458, 1373, 1257, 1149, 1035, 804, 747 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.1819, found 448.1817.

9-乙酰氧基乙基-6-正丙氨基-8-甲氧基-2-正丁硫基嘌呤(**7c₁**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 136~137 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.29 (s, 1H, NH), 4.37 (t, $J=5.46$ Hz, 2H, CH_2O), 4.22 (t, $J=5.45$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 3.58~3.56 (q, $J=6.44$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.10 (t, $J=7.49$ Hz, 2H, SCH_2), 1.99 (s, 3H, COCH_3), 1.77~1.65 (m, 4H, SCH_2CH_2 , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.53~1.43 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.00 (t, $J=7.35$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.95 (t, $J=7.29$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.71, 162.51, 154.14, 152.50, 150.01, 112.51, 61.31, 56.84, 45.87, 41.54, 31.67, 30.91, 29.70, 23.21, 22.14, 13.74, 11.44; IR (KBr) ν : 3385, 2921, 2860, 1741, 1615, 1460, 1385, 1252, 1153, 1042, 742, 727 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.1913, found 382.1916.

9-乙酰氧基乙基-6-正丁氨基-8-甲氧基-2-正丁硫基嘌呤(**7c₂**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 138~139 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.26 (s, 1H, NH), 4.35 (t, $J=5.41$ Hz, 2H, CH_2O), 4.19 (t, $J=5.46$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 3.63~3.58 (q, $J=6.68$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.13 (t, $J=7.44$ Hz, 2H, SCH_2), 1.98 (s, 3H,

COCH_3), 1.78~1.59 (m, 4H, SCH_2CH_2 , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.52~1.48 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.96 (t, $J=7.35$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.75, 162.53, 154.25, 152.51, 150.02, 112.54, 61.68, 56.77, 40.54, 39.93, 34.17, 32.25, 32.11, 21.53, 20.74, 20.11, 14.09, 13.85; IR (KBr) ν : 3353, 2924, 2860, 1738, 1615, 1458, 1398, 1260, 1175, 1037, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.2069, found 396.2066.

9-乙酰氧基乙基-6-对氟苯乙氨基-8-甲氧基-2-正丁硫基嘌呤(**7c₃**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 153~154 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.22~6.97 (m, 4H, Ph), 5.34 (s, 1H, NH), 4.36 (t, $J=5.41$ Hz, 2H, CH_2O), 4.20 (t, $J=5.49$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 3.87~3.81 (q, $J=6.77$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.15 (t, $J=7.44$ Hz, 2H, CH_2S), 2.94 (t, $J=7.29$ Hz, 2H, CH_2Ph), 1.99 (s, 3H, COCH_3), 1.78~1.70 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.52~1.45 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.94 (t, $J=7.44$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.73, 163.22, 160.13, 154.52, 152.14, 150.51, 135.11, 130.27, 130.18, 124.10, 115.41, 115.19, 64.36, 56.79, 43.52, 42.46, 39.94, 35.48, 31.84, 22.15, 20.03, 13.73; IR (KBr) ν : 3385, 2924, 2863, 1729, 1616, 1457, 1384, 1263, 1178, 1047, 803, 727 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.1975, found 462.1972.

3.2.6 9-(2-羟基乙基)-6-烷氨基-8-甲氧基-2-烷硫基嘌呤(**8**)的合成

在单口圆底烧瓶中加入 1 g (2.8 mmol) 化合物 **7a₁**、0.17 g (3.1 mmol) 甲醇钠和 40 mL 甲醇, 室温搅拌 2 h. 用稀盐酸调节 pH 至中性, 水洗, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂得到化合物 **8a₁**. 参照上述方法分别用化合物 **7a₂~7c₃** 代替化合物 **7a₁** 制得化合物 **8a₂~8c₃**.

9-(2-羟基乙基)-6-正丙氨基-8-甲氧基-2-乙硫基嘌呤(**8a₁**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 115~116 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.42 (s, 1H, NH), 5.04 (s, 1H, OH), 4.11~4.08 (m, 5H, CH_2O , OCH_3), 3.97 (t, $J=5.11$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.58~3.57 (q, $J=6.41$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.14~3.08 (q, $J=7.27$ Hz, 2H, CH_2S), 1.70~1.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1.40 (t, $J=7.22$ Hz, 3H, SCH_2CH_3), 1.00 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 162.66, 153.92, 152.44, 150.45, 112.43, 61.24, 56.83, 45.82, 42.54, 32.17, 23.18, 14.52, 11.56; IR (KBr) ν : 3603, 3304, 2925, 2863, 1615,

1462, 1417, 1319, 1146, 1039, 784, 755 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.1494, found 312.1492.

9-(2-羟基乙基)-6-正丁氨基-8-甲氧基-2-乙硫基嘌呤(**8a₂**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 118~119 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.57 (s, 1H, NH), 5.31 (s, 1H, OH), 4.08 (t, $J=5.25$ Hz, 2H, CH_2O), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (t, $J=5.25$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.61~3.56 (q, $J=6.54$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.14~3.08 (q, $J=7.29$ Hz, 2H, CH_2S), 1.67~1.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1.46~1.37 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, SCH_2CH_3), 0.96 (t, $J=7.33$ Hz, 3H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 162.47, 153.99, 152.49, 149.62, 112.42, 61.13, 56.81, 45.72, 40.50, 29.70, 25.44, 20.08, 14.72, 13.84; IR (KBr) ν : 3451, 3293, 2924, 2861, 1618, 1464, 1419, 1317, 1143, 1062, 775, 728 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1651, found 326.1650.

9-(2-羟基乙基)-6-对氟苯乙氨基-8-甲氧基-2-乙硫基嘌呤(**8a₃**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 134~135 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.18~6.97 (m, 4H, Ph), 5.42 (s, 1H, NH), 5.02 (s, 1H, OH), 4.08 (t, $J=5.24$ Hz, 2H, CH_2O), 4.09 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (t, $J=5.24$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.87~3.82 (q, $J=6.61$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.15~3.10 (q, $J=7.29$ Hz, 2H, CH_2S), 2.94 (t, $J=6.81$ Hz, 2H, CH_2Ph), 1.41 (t, $J=7.21$ Hz, 3H, SCH_2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.06, 160.13, 155.07, 152.58, 151.26, 135.10, 130.28, 130.20, 124.14, 115.42, 115.21, 61.65, 56.81, 46.52, 43.51, 35.54, 32.01, 13.82; IR (KBr) ν : 3482, 3307, 2926, 2858, 1616, 1451, 1405, 1332, 1148, 1053, 829, 781 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.1556, found 392.1554.

9-(2-羟基乙基)-6-正丙氨基-8-甲氧基-2-正丙硫基嘌呤(**8b₁**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 119~120 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.42 (s, 1H, NH), 5.06 (s, 1H, OH), 4.08 (t, $J=5.26$ Hz, 2H, CH_2O), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (t, $J=5.25$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.59~3.55 (q, $J=6.37$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.08 (t, $J=7.22$ Hz, 2H, SCH_2), 1.82~1.73 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.70~1.63 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1.05 (t, $J=7.29$ Hz, 3H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.00 (t, $J=7.52$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 162.60, 153.99, 152.50, 112.48, 61.24, 56.81, 45.84, 42.57, 33.15, 23.20, 23.01, 13.57, 11.45; IR (KBr) ν : 3609, 3317, 2924, 2863, 1616, 1462, 1414, 1319, 1146, 1037, 755 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1651, found 326.1651.

9-(2-羟基乙基)-6-正丁氨基-8-甲氧基-2-正丙硫基嘌呤(**8b₂**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 123~124 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.57 (s, 1H, NH), 5.48 (s, 1H, OH), 4.09~4.07 (m, 5H, CH_2O , OCH_3), 3.96 (t, $J=5.24$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.63~3.58 (q, $J=6.47$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.08 (t, $J=7.22$ Hz, 2H, CH_2S), 1.82~1.73 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.67~1.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1.50~1.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1.04 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.96 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.54, 154.56, 152.52, 150.06, 112.57, 61.68, 56.79, 43.56, 39.94, 33.24, 29.70, 23.23, 20.06, 13.86, 11.56; IR (KBr) ν : 3472, 3312, 2925, 2861, 1617, 1461, 1415, 1321, 1144, 1045, 741, 726 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1807, found 340.1810.

9-(2-羟基乙基)-6-对氟苯乙氨基-8-甲氧基-2-正丙硫基嘌呤(**8b₃**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 140~141 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.22~6.97 (m, 4H, Ph), 5.32 (s, 1H, NH), 5.01 (s, 1H, OH), 4.34 (t, $J=5.27$ Hz, 2H, CH_2O), 4.32 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (t, $J=5.22$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.87~3.81 (q, $J=6.62$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.11 (t, $J=7.13$ Hz, 2H, CH_2S), 2.92 (t, $J=6.82$ Hz, 2H, CH_2Ph), 1.82~1.76 (m, 2H, SCH_2CH_2), 1.04 (t, $J=7.37$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 164.04, 160.16, 155.02, 152.56, 151.23, 135.10, 130.20, 124.20, 115.42, 115.21, 61.66, 56.81, 46.57, 43.53, 40.02, 34.07, 23.16, 13.63; IR (KBr) ν : 3664, 3333, 2924, 2860, 1614, 1455, 1411, 1319, 1156, 1069, 825, 747 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.1713, found 406.1712.

9-(2-羟基乙基)-6-正丙氨基-8-甲氧基-2-正丁硫基嘌呤(**8c₁**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 128~129 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.40 (s, 1H, NH), 4.97 (s, 1H, OH), 4.08 (m, 5H, CH_2O , OCH_3), 3.97 (t, $J=5.24$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.58~3.56 (q, $J=6.31$ Hz, 2H, CH_2NH), 3.10 (t, $J=7.37$ Hz, 2H, CH_2S), 1.77~1.65 (m, 4H, SCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1.53~1.44 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.00 (t, $J=7.29$ Hz, 3H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.94 (t, $J=7.22$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 162.65, 154.01, 152.44, 149.94, 112.39, 61.08, 56.79, 45.66, 42.56, 31.71, 30.92, 29.93, 23.18, 22.15, 13.75, 11.45; IR (KBr) ν : 3449, 3299, 2925, 2862, 1618, 1463, 1415, 1324, 1143, 1060, 753, 727 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1807, found 340.1805.

9-(2-羟基乙基)-6-正丁氨基-8-甲氧基-2-正丁硫基嘌呤(**8c₂**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 131~132 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.35 (s, 1H, NH), 4.94 (s, 1H, OH), 4.09~4.07 (m, 5H, CH₂O, OCH₃), 3.96 (t, J =5.24 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 3.63~3.59 (q, J =6.37 Hz, 2H, CH₂NH), 3.10 (t, J =7.29 Hz, 2H, CH₂S), 1.77~1.60 (m, 4H, SCH₂CH₂, CH₂CH₂NH), 1.51~1.40 (m, 4H, SCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂NH), 0.98~0.92 (m, 6H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, SCH₂CH₂CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 162.64, 154.02, 152.54, 149.96, 112.35, 61.33, 56.84, 46.88, 45.89, 31.66, 30.91, 22.14, 20.09, 13.84, 13.75; IR (KBr) ν : 3361, 3229, 2923, 2860, 1621, 1461, 1414, 1322, 1172, 1039, 728 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₈N₅O₂S [M+H]⁺ 354.1964, found 354.1963.

9-(2-羟基乙基)-6-对氟苯乙氨基-8-甲氧基-2-正丁硫基嘌呤(**8c₃**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 145~146 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.11~6.99 (m, 4H, Ph), 5.35 (s, 1H, NH), 5.13 (s, 1H, OH), 4.39 (t, J =5.26 Hz, 2H, CH₂O), 4.29~4.27 (m, 5H, NCH₂CH₂O, OCH₃), 3.71~3.66 (q, J =6.61 Hz, 2H, CH₂NH), 3.18 (t, J =7.29 Hz, 2H, CH₂S), 2.91 (t, J =6.88 Hz, 2H, CH₂Ph), 1.78~1.70 (m, 2H, SCH₂CH₂), 1.52~1.45 (m, 2H, SCH₂CH₂-CH₂), 0.96 (t, J =7.39 Hz, 3H, SCH₂CH₂CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.24, 160.15, 154.62, 152.18, 150.53, 135.12, 130.27, 130.19, 124.10, 115.41, 115.20, 61.66, 56.82, 46.52, 42.48, 39.98, 35.51, 31.91, 22.18, 13.76; IR (KBr) ν : 3482, 3346, 2934, 2865, 1620,

1467, 1416, 1330, 1151, 1053, 824, 727 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₇FN₅O₂S [M+H]⁺ 420.1869, found 420.1868.

References

- [1] Jennings, L. K. *Am. J. Cardiol.* **2009**, 103(3), 4.
- [2] Camaioni, E.; Boyer, J. L.; Mohanram, A. *J. Med. Chem.* **1998**, 41(2), 183.
- [3] Ingall, A. H.; Dixon, J.; Bailey, A. *J. Med. Chem.* **1999**, 42(2), 213.
- [4] Fox, S. C.; Behan, M. W. H.; Heptinstall, S. *Cell Calcium* **2004**, 35(1), 39.
- [5] Owen, T. R.; Serradell, N.; Bolos, J. *Drugs Future* **2007**, 32(10), 845.
- [6] Springthorpe, B.; Bailey, A.; Barton, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17(21), 6013.
- [7] Eltayeb, A.; Griessmeier, K. J.; Mueller, C. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15(24), 5450.
- [8] Mateos, T. G.; Evans, R. J.; Heath, M. F. *Res. Vet. Sci.* **2002**, 73(2), 171.
- [9] Vasiljev, K. S.; Uri, A.; Laitinen, J. T. *Neuropharmacology* **2003**, 45(1), 145.
- [10] Zhang, Y.; Ye, J.; Hu, L. *J. Thromb. Haemostasis* **2012**, 10(10), 2149.
- [11] Kikugawa, K.; Iizuka, K.; Ichino, M. *J. Med. Chem.* **1973**, 16(4), 358.
- [12] Kikugawa, K.; Suehiro, H.; Ichino, M. *J. Med. Chem.* **1973**, 16(12), 1381.
- [13] Wu, Z. J.; Li, S. L.; Ding, Z. R.; Du, H. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31(10), 1618 (in Chinese). (吴兆军, 李顺来, 丁忠仁, 杜洪光, 有机化学, **2011**, 31(10), 1618.)
- [14] He, Q. W.; Du, H. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32(9), 1678 (in Chinese). (何琦文, 杜洪光, 有机化学, **2012**, 32(9), 1678.)

(Li, L.; Lu, Z.)