



УДК 547.857.3/7

© 1990 г.

Л. В. Цалмане, М. Ю. Лидак

СИНТЕЗ СОЛЕЙ БУНТЕ НА ОСНОВЕ ПУРИНОВ

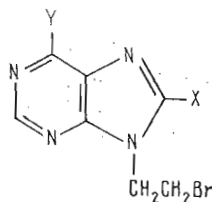
Институт органического синтеза АН ЛатвССР, Рига

В целях поиска химических радиопротекторов синтезированы 2-(пуририл)этилтиосульфаты — соли Бунте, а также их 8-бром- и 8-меркаптопроизводные из соответствующих 2-бромэтильных замещенных пуринов реакцией с тиосульфатом натрия. Соли Бунте — производное аденина — превращены в дисульфиды восстановлением боргидридом натрия или обработкой щелочью. Новые соли Бунте не обладают существенной радиопротекторной активностью.

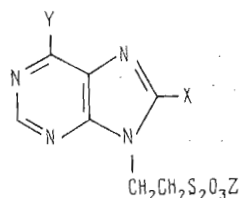
В 1967 г. было обнаружено, что соли Бунте обладают сильным радиопротекторным действием [1]. Это послужило важным толчком в развитии поиска химических средств защиты от ионизирующего излучения среди соединений этого ряда [2]. Было найдено, что наибольшим радиопротекторным действием обладают производные аминоэтилтиосерной кислоты $RNH_2CH_2CH_2SSO_3^-$, где R — алкил, арилалкил [2].

В ряду пуринов известны лишь две такие соли: 2-(8-аминоаденирил- N^8)-этилтиосульфат калия, полученный кипячением 8-(2-хлорэтил)аминоаденина с тиосульфатом калия в разбавленной соляной кислоте и использованный для синтеза потенциального радиопротектора N,N'-бис(8-аденирил)цистамина [3], и 2-(7-теофиллинил)этилтиосульфат натрия, синтезированный кипячением 7-(2-хлорэтил)теофиллина с тиосульфатом натрия в водном этаноле в течение суток и исследованный на ингибирование сульфирования мукополисахаридов [4].

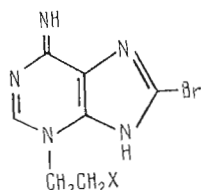
Нами синтезирован ряд новых солей Бунте на основе пуринов. Из соответствующих бромпроизводных аденина, гипоксантина, теофиллина (Ia — Iг, IIIa, IVa) и тиосульфата натрия получены 2-(пуририл)этилтиосульфаты — производные аминоэтилтиосерной кислоты (IIa — IIe, IIIб, IVб).



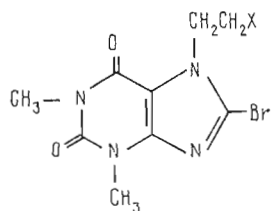
- (Ia) X = H, Y = NH₂
 (Iб) X = Br, Y = NH₂
 (Iв) X = H, Y = OH
 (Iг) X = Br, Y = OH



- (IIa) X = H, Y = NH₂ Z = H
 (IIб) X = Br, Y = NH₂ Z = H
 (IIв) X = SH, Y = NH₂ Z = H
 (IIг) X = H, Y = OH, Z = Na
 (IIд) X = Br, Y = OH, Z = Na
 (IIe) X = SH, Y = OH, Z = Na

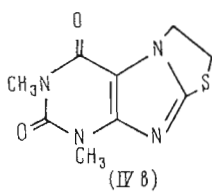
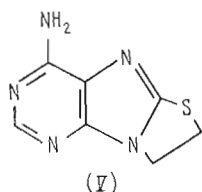


(IIIa) X = Br
 (IIIб) X = S₂O₃H



(IVa) X = Br
 (IVб) X = S₂O₃Na

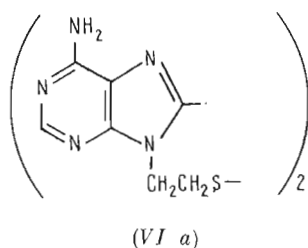
Ранее было нами установлено [5], что 8-бромпурииннуклеозиды и их ациклические аналоги реагируют с кипящим водным раствором тиосульфата натрия с образованием 8-меркаптопроизводных, причем для аденинпроизводных эта реакция существенно ускоряется в присутствии каталитических количеств хлорида алюминия, в случае же гипоксантиновых производных нуклеофильное замещение протекает довольно эффективно и в отсутствие катализатора. При сокращении времени реакции 8-бромадениновых производных (Iб) и (IIIa) с кипящим водным раствором тиосульфата натрия получены соли Бунте (IIб) и (IIIб). Напротив, проведение этой же реакции в присутствии хлорида алюминия приводит к трудноразделяемой смеси производных (IIб), (IIв) и (V).



При кипячении же замещенного гипоксантина (Iг) с водным раствором тиосульфата натрия в отсутствие хлорида алюминия уже получается смесь 8-бром- и 8-меркаптопроизводных (IIд) и (IIе). В присутствии катализатора образуется чистое 8-меркаптопроизводное (IIе).

В тех же условиях из замещенного теofilлина (IVa) в отсутствие хлорида алюминия образуется 2-(8-бромтеofilлинил-7)этилтиосульфат натрия (IVб), а в присутствии катализатора реакция протекает с образованием тиазолино-[2,3-*f*]-теofilлина (IVв).

Соль Бунте (IIa) при обработке щелочами легко превращалась в дисульфид (VIa), что согласуется с аналогичными превращениями алкилмеркаптанов [6]; это же производное получено и при обработке соединения (IIa) боргидридом натрия.



Структура полученных соединений подтверждена спектральными данными и элементарным анализом (таблица).

При изучении радиопротекторной активности синтезированных солей Бунте установлено, что они значительно уступают известным соединениям.

Характеристики исходных 2-бромэтильных производных пуринов (Ia-Ir, IIIa, IVa) и продуктов их реакции с тиосульфатом натрия и восстановления

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	ПМР, δ, м. д.					ТСХ, R _f в системах		УФ, λ _{max} , нм (ε · 10 ⁻³ , М ⁻¹ см ⁻¹ при рН)		ИК, см ⁻¹
			СН ₂ СН ₃	С6-NH ₂	С8-Н, С2-Н	N1-Н	Другие сигналы **	А	Б	1	1,3	
(Ia)	45,8	197-200 *	3,93г; 4,56г	7,24с	8,12с; 8,15с		0,25		259(13,65)	262(12,32)	640(ν ₃ SO); 1025(ν ₃ SO ₂); 1180-1235(ν _{as} SO ₂)	
(Iб)	38,5	222-223 *	3,93г; 4,51г	7,39с	8,09с		0,22		265(13,27)	268(13,66)		
(Iв)	50	282-283 *	3,91г; 4,60г		7,85с; 7,93с	12,35с			255(13,30)	257(10,20)		
(Iг)	53,3	190-192 *	3,97г; 4,62г		8,03с	12,45с			258(19,00)	280(16,80)		
(IИa)	88,7	266-267	3,27г; 4,60г		8,37с; 8,46с			0,0	0,85	259(15,00)		
(IИб)	79	223-225 *	3,29г; 4,52г		8,42с			0,0	0,83	267(14,00)		
(IИг)	85,2	190 *	3,21г; 4,56г		7,93с; 7,95с	10,70с			0,80	255(17,00)		
(IИe)	78	240 *	3,47г; 4,52г		8,04с	12,32с			0,80	288(19,50)		
(IIIa)	29,5	206-207	3,99г; 4,65г	8,23с	8,32с				0,84	280(16,73)		
(IIIб)	70,6	250-251	3,82г; 4,64г	8,02с	8,46с				0,84	282(11,50)		
(IVa)	80	174-175	3,87г; 4,62г						0,06	280(11,00)		
(IVб)	64	212-213 *	3,20г; 4,53г							282(10,50)		
(IVв)	81,4	240-243 *	3,99г; 4,36г						0,82	298(7,20)		
(VIa)	100	283-284	3,37г; 4,38г	7,15с	8,09с; 8,10с				0,0	262(21,60)		

* С разложением

** Где не указано — сигналы СН₂-группы (синглет)

Температуры плавления определены на нагревательном столике Вое-
tius (ГДР). Спектры ПМР сняты на спектрометре Bruker WH-90 (ФРГ)
для растворов в дейтерированном диметилсульфоксиде с применением
в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилана. Спектры УФ-погло-
щения сняты на приборе Unicam SP 1800 (Англия). Молярные коэффи-
циенты поглощения вычислены для водных растворов в 0,1 н. HCl (pH 1)
и 0,1 н. NaOH (pH 13). ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на при-
боре Perkin — Elmer 580 B (Швеция). ТСХ проводили на силуфольных
пластинках UV-254 (Kavalier, ЧССР) в системах: хлороформ — этанол,
9 : 1 (А), вода (Б). Данные элементного анализа хорошо соответствовали
расчетным.

9-(2-Бромэтил)аденин (Ia). Суспензию аденина (2,5 г, 18,5 ммоль)
в сухом диметилформамиде (80 мл) перемешивали 2 ч с гидридом натрия
(0,62 г), затем при охлаждении льдом прибавляли смесь 1,2-дибромэтана
(40 мл) и сухого диметилформамида (100 мл) и перемешивали 1 сут при
20° С. Раствор упаривали досуха в вакууме, остаток суспендировали
в воде, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из
воды. Выход бромпроизводного (Ia) 2,05 г (45,8%).

2-(Аденинил-9)этилтиосерная кислота (IIa). Бромпроизводное (Ia)
(3,13 г, 12,9 ммоль) в воде (110 мл) кипятили с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3,13 г,
12,6 ммоль) в течение 2,5 ч. Затем раствор охлаждали и отфильтровывали
примеси. Фильтрат подкисляли 1 н. HCl, образовавшийся осадок отфильт-
ровывали, промывали водой, сушили в вакууме над P_2O_5 при 50° С. Вы-
ход соединения (IIa) 3,15 г (88,7%).

Ди(аденинил-9,9'-этил)дисульфид (VIa). К суспензии 2-(аденинил-9)-
этилтиосерной кислоты (IIa) (0,5 г, 1,85 ммоль) в воде (20 мл) порциями
добавляли боргидрид натрия (2 г) и перемешивали 6 ч при 20° С. Затем
осадок отфильтровывали, промывали водой. Получили 0,37 г (100%) сое-
динения (VIa) · H_2O .

8-Бром-9-(2-бромэтил)аденин (Iб) и 8-бром-3-(2-бромэтил)аденин (IIIa).
8-Бромаденин (4,16 г, 19,45 ммоль) суспендировали в сухом диметилфор-
мамиде (110 мл), добавляли гидрид натрия (0,65 г), перемешивали 2 ч,
к полученному раствору приливали смесь 1,2-дибромэтана (45 мл) и ди-
метилформамида (110 мл) и оставляли на ночь. Затем реакционную смесь
упаривали досуха, остаток суспендировали в воде, осадок отфильтровы-
вали и перекристаллизовывали из воды. Получили 2,4 г (38,5%) соедине-
ния (Iб). Фильтрат упарили досуха, остаток перекристаллизовали из 50%
этанола. Получили 1,84 г (29,5%) соединения (IIIa).

2-(8-Бромаденинил-9)этилтиосерная кислота (IIб). К кипящему раство-
ру 8-бром-9-(2-бромэтил)аденина (Iб) (0,48 г, 1,50 ммоль) в воде (75 мл)
добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,75 г, 3,02 ммоль) и кипятили 1 ч. Для по-
лучения соединения (IIб) охлажденный раствор упаривали в вакууме
досуха, остаток экстрагировали смесью абс. этанол — ацетон (1 : 1,
400 мл), упаривали досуха, добавляли 1,5 н. HCl (10 мл), отфильтровывали
осадок и промывали водой. Получили 0,42 г (79%) соединения (IIб).

2-(8-Бромаденинил-3)этилтиосерная кислота (IIIб). 8-Бром-3-(2-бром-
этил)аденин (IIIa) (0,41 г, 1,28 ммоль) кипятили 2 ч с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
(0,32 г, 1,28 ммоль) в воде (50 мл). Раствор упаривали до 15—20 мл, под-
кисляли 1 н. HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали во-
дой. Получили 0,32 г (70,6%) соединения (IIIб).

9-(2-Бромэтил)гипоксантин (Iв). К смеси 9-(2-бромэтил)аденина (Ia)
(0,53 г, 2,19 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (20 мл) добавляли рас-
твор NaNO_2 (0,53 г) в воде (4 мл) и перемешивали 1 сут. Затем упаривали
досуха в вакууме, остаток суспендировали в воде, отфильтровывали
0,26 г (50%) соединения (Iв).

2-(Гипоксантинил-9)этилтиосульфат натрия (IIг). Смесь 9-(2-бром-
этил)гипоксантина (Iв) (0,23 г, 0,95 ммоль) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,24 г,
0,96 ммоль) в воде (10 мл) кипятили 1,5 ч. Раствор пропускали через дау-
экс (1 × 4, 20/50 меш, OH⁻), промывали смолу водой и элюировали 3 н.

HCl. Элюат нейтрализовали 3 н. NaOH, упаривали в вакууме досуха, экстрагировали абс. этанолом (300 мл), этанол упаривали. Получили 0,27 г (85,2%) соединения (IIг)·2H₂O.

8-Бром-9-(2-бромэтил)гипоксантин (Iг). К смеси 8-бром-9-(2-бромэтил)аденина (Iб) (2,0 г, 6,23 ммоль) в уксусной кислоте (80 мл) порциями приливали раствор NaNO₂ (2,0 г) в воде (15 мл) при перемешивании и оставляли на 1 сут. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток суспендировали в воде и осадок отфильтровывали. Получили 1,07 г (53,3%) соединения (Iг).

2-(8-Меркаптогипоксантинил-9)этилтиосульфат натрия (IIе). К кипящему раствору 8-бром-9-(2-бромэтил)гипоксантина (Iг) (0,25 г, 0,777 ммоль) в воде (20 мл) добавляли AlCl₃·6H₂O (12 мг, 0,05 ммоль) и Na₂S₂O₃·5H₂O (0,35 г, 1,41 ммоль). Раствор кипятили 1,5 ч, упаривали досуха, экстрагировали 90% ацетоном. Экстракт упаривали. Получили 0,20 г (78%) соединения (IIе).

8-Бром-7-(2-бромэтил)теофиллин (IVа). Смесь 8-бромтеофиллина (3,0 г, 11,55 ммоль), сухого диметилформамида (100 мл) и гидрида натрия (0,42 г) перемешивали 1 ч, добавляли 1,2-дибромэтан (7 мл) и перемешивали 1 сут. Реакционную смесь упаривали досуха в вакууме, остаток суспендировали в воде и осадок отфильтровывали. Получили 3,38 г (80%) соединения (IVа).

2-(8-Бромтеофиллинил-7)этилтиосульфат натрия (IVб). 8-Бром-7-(2-бромэтил)теофиллин (IVа) (0,34 г, 0,93 ммоль) в воде (50 мл) кипятили 1 ч с Na₂S₂O₃·5H₂O (0,75 г, 3,02 ммоль). Смесь упарили до небольшого объема осадок отфильтровывали и промывали водой. Получили 0,25 г (64%) соединения (IVб).

Тиазолино-[2,3-*f*]-теофиллин (IVв). Смесь 8-бром-7-(2-бромэтил)теофиллина (IVа) (0,34 г, 0,93 ммоль), AlCl₃·6H₂O (14,5 мг, 0,06 ммоль) и Na₂S₂O₃·5H₂O (0,75 г, 3,02 ммоль) в воде (50 мл) кипятили 1 ч. Реакционную массу упаривали до 15—20 мл, осадок отфильтровывали и промывали водой. Получили 0,18 г (81,4%) соединения (IVв).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Westland R. D., Holmes J. L., Mouk M. L. // J. Med. Chem. 1968. V. 11. № 6. P. 1190.
2. Яшунский В. Г. // Успехи химии. 1975. Т. 43. № 3. С. 531—574.
3. Shin-Hsi Chu, Mautner H. G. // J. Org. Chem. 1961. V. 26. № 12. P. 4498—4501.
4. Foye W. O., Lai-Chen J. L., Patel B. R. // J. Pharm. 1981. V. 70. № 1. P. 49—51.
5. Цалмане Л. В. // 5-я конференция молодых ученых конгресса по биоорганической химии. Тезисы докладов. Пущино, 1988. С. 143.
6. Distler H. // Angew. Chem. 1967. B. 6. № 4. S. 544—553.

Поступила в редакцию
11.IV.1989

После доработки
10.XI.1989

L. V. TSALMANE, M. J. LIDAK

THE SYNTHESIS OF THE BUNTE'S SALTS BASED ON THE PURINES

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR,
Riga*

In search for chemical radioprotectors, new Bunte's salts, viz. 2-(purinyl) ethylthio-sulphates and their 8-bromo- and 8-mercapto derivatives, were prepared from the corresponding 2-bromoethyl derivatives of purines by treatment with sodium thiosulphate. The Bunte's salt based on adenine was converted into disulphides by treatment with sodium borohydride or alkali. New Bunte's salts do not possess essential radioprotective activity.