



УДК 547.963.32.057

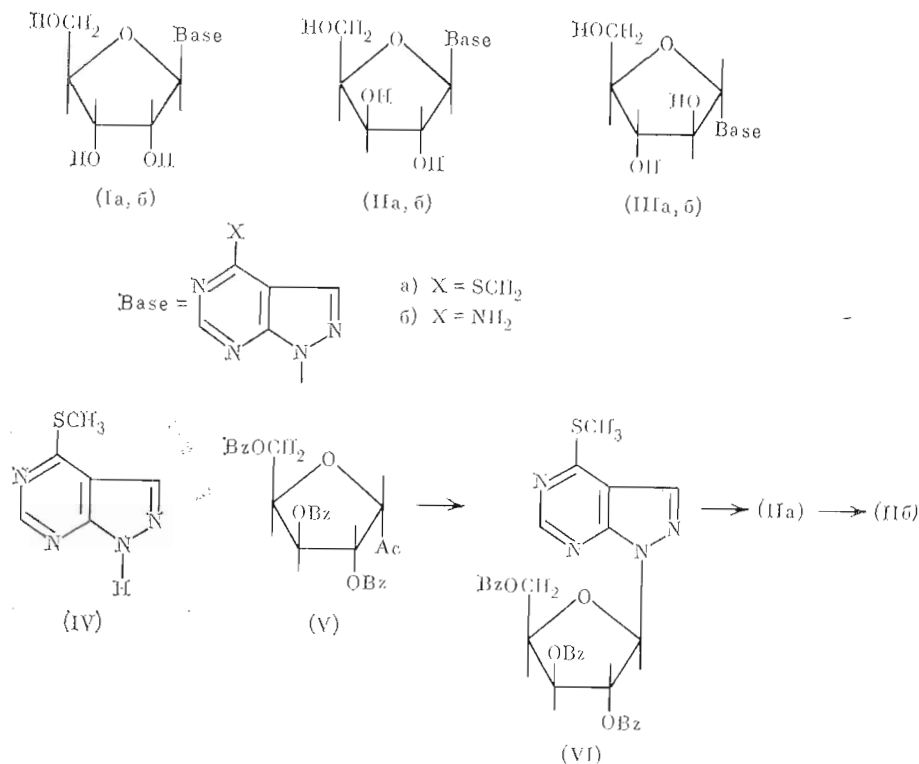
## СИНТЕЗ 1-β-D-КСИЛОФУРАНОЗИДОВ И 1-α-D-АРАБИНОФУРАНОЗИДОВ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛО(3,4-d)ПИРИМИДИНОВ

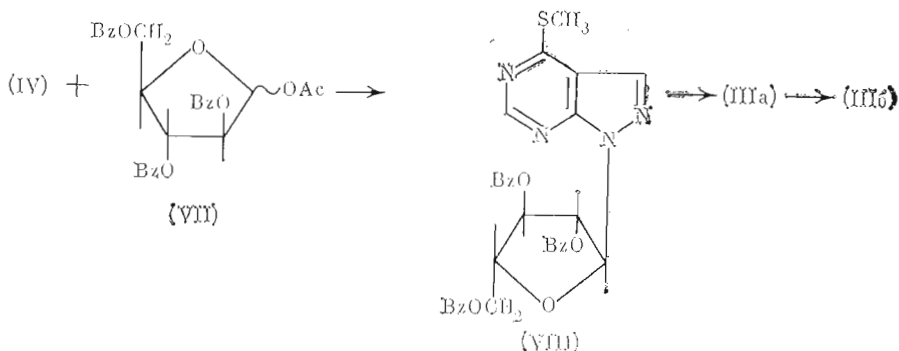
Корбух И. А., Якунина Н. Г., Преображенская М. Н.

Всесоюзный онкологический научный центр  
Академии медицинских наук СССР, Москва

Сплавлением 4-метилмеркаптопиразоло(3,4-d)пиримидина с ацильными производными D-ксилозы и D-арабинозы и последующим аммонолизом получены 1-β-D-ксилофуранозил- и 1-α-D-арабинофуранозил-4-метилмеркапто- и 4-аминопиразоло(3,4-d)пиримидины. Положение остатка сахара в синтезированных соединениях подтверждено данными УФ- и ПМР-спектроскопии.

Пиразолопиримидиновые аналоги аденозина — 1-β-D-рибофуранозил-4-аминопиразоло(3,4-d)пиримидин (Iб) [1–3] и соответствующее 4-метилмеркаптопроизводное (Iа) [3, 4] обладают цитотоксическим и противопухольным действием и активны против микроорганизмов *Leishmania* [5–9]. Аналоги аденозина, в которых остаток β-D-рибофуранозы заменен на остатки β-D-ксилофуранозы или α-D-арабинофуранозы также проявляют противоопухолевую или противовирусную активность [10, 11]. Представлялось интересным синтезировать 1-β-D-ксилофуранозиды и 1-α-D-арабинофуранозиды 4-амино- и 4-метилмеркаптопиразоло(3,4-d)пиримидинов (IIа, б) и (IIIа, б), в которых сочетаются отмеченные выше модификации гетероциклического основания и углеводного фрагмента природного нуклеозида.





Для получения соединений (IIa, б) и (IIIa, б) проводили гликозилирование 4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидина (IV) сплавлением с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил- $\alpha$ -*D*-ксилофуранозой (V) [12] или с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-*D*-арабинофуранозой (VII, смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров в соотношении 6 : 1) [13]. Сплавление осуществляли в разработанных нами ранее условиях, обеспечивающих преимущественное N1-гликозилирование соединения (IV) при взаимодействии с 1,2,3,5-тетра-О-ацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозой [3]: температура реакции 180°C и использование катализатора реакции бис-*n*-нитрофенилфосфата в количестве более 10 вес. % в расчете на соединение (IV). В этих условиях гликозилирование соединения (IV) взаимодействием с ацильными производными ксилофуранозы (V) или арабинофуранозы (VII) также протекало с высокой позиционной направленностью и стереоспецифичностью и привело к три-О-бензоильным производным (VI) и (VIII) соответственно с выходами 70%. Удаление защитных бензоильных групп в этих соединениях действием метанольного раствора аммиака при 20°C привело к 4-метилмеркаптопроизводным (IIa) и (IIIa) соответственно. Действием метанольного раствора аммиака при 150°C из соединений (IIa) или (IIIa) получены соответствующие аминопроизводные (IIб) и (IIIб). Свойства синтезированных соединений см. в табл. 1.

Присоединение остатка сахара в синтезированных соединениях к 1-у атому азота пиразолопиримидинового цикла установлено на основании данных спектров УФ (табл. 1) и ПМР (табл. 2). Положения максимумов поглощения в УФ-спектрах соединений (IIa, б) и (IIIa, б) совпадают с положениями максимумов поглощения соответствующих N1-рибозильных производных (Ia, б), отличающихся от положений максимумов их N2-изомеров [2]. В пользу присоединения остатка сахара к атому азота N1 в соединениях (VI) и (VIII) свидетельствует обнаружение в их спектрах ПМР дальнего спин-спинового взаимодействия аномерного протона сахара с протоном H3 гетероцикла, поскольку такое взаимодействие обычно удается наблюдать с измеряемой константой только в том случае, когда связи H3—C3=N2—N1—C1'—H1' образуют «двойной *транс-транс*-зигзаг», т. е. в случае N1-присоединения остатка сахара [14]. Кроме того, благодаря наличию дальнего спин-спинового взаимодействия удалось идентифицировать сигналы протонов H6 и H3 соединений (VI) и (VIII) в их спектрах ПМР, снятых в CDCl<sub>3</sub> и в DMSO-*d*<sub>6</sub>, и определить величину  $\Delta\delta = \delta_{\text{DMSO}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$  для сигналов протонов H3, составляющую 0,4 м.д. Такое значение величины  $\Delta\delta$  у соединений (VI) и (VIII) согласуется с величиной  $\Delta\delta$ , равной 0,41 м.д., для три-О-ацетильного производного рибозиды 4,6-диметилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидина [3] и отличается от величины  $\Delta\delta$ , равной 0,9 м.д. для соответствующего 2-изомера [3]. Это подтверждает структуру синтезированных нами нуклеозидов как N1-замещенных пиразоло(3,4-*d*)пиримидинов.  $\beta$ -Конфигурация остатка сахара в соединениях (IIa, б), (VI) и  $\alpha$ -конфигурация остатка сахара в соединениях (IIIa, б), (VIII) приняты нами на основании закономерности образования *транс*-нуклеозидов при гликозилировании 2'-О-ацильными производными сахаров.

Недавно в работе [15] описан синтез  $\alpha$ -арабинозида (IIIб) методом

Свойства 1-β-D-ксилофуранозидов и 1-α-D-арабинофуранозидов 4-замещенных пиразоло(3,4-d)пиримидинов

Соединение	Т.пл., °С	$[\alpha]_D^{22}$ (с, растворитель)	$R_f$ (система)	Выход, %	Спектр УФ*, λ, нм
(IIa)	134—136	—74,6 (1,0, MeOH)	0,5 (Б)	80	290, 300 (плечо)
(IIб)	219—220	—84,03 (0,8, DMSO)	0,2 (Б)	65	260, 275, 285 (плечо)
(IIIa)	136—137	+29,43 (0,7, MeOH)	0,5 (Б)	75	290, 300 (плечо)
(IIIб)	253—253,5	+80,71 (0,16, MeOH) +157,6 (0,7, DMSO)	0,2 (Б)	70	260, 275, 285 (плечо)
(VI)	124—128		0,5 (А)	70	
(VIII)	70—74		0,6 (А)	70	

\* Соответствующие полосы для 4-метилмеркапто- и 4-аминопроизводных рибонуклеозидов составляют 290 и 300 нм (для (Ia)) и 260, 275, 285 (плечо) нм для (Iб).

конструирования пиразолопиримидинового цикла из соответствующего нуклеозида замещенного пиразола. Характеристики соединения, описанного в работе [15] и синтезированного нами (величина температуры плавления и величина химического сдвига аномерного протона), совпадают.

Авторы выражают благодарность И. В. Ярцевой (ВОНЦ) за съемку спектров ПМР.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР снимали на спектрометре Bruker WH 360 (рабочая частота 360 МГц), внутренний стандарт — тетраметилсилан, УФ-спектры — на спектрофотометре Unicam SP-800 в этаноле. Удельное вращение определяли с помощью поляриметра Perkin — Elmer 241.

Аналитическую ТСХ проводили на пластинках Kieselgel H60 F<sub>254</sub> (Merck) в системах хлороформ (А), хлороформ — метанол, 4:1 (Б). Препаративную хроматографию проводили на хроматографе Prep 10 (Jobin Yvon, Франция) с использованием колонки (50×4 см) с силикагелем (150 г) H60 фирмы Merck.

1-(2,3,5-Три-О-бензоил-β-D-ксилофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-d)пиримидин (VI). Сплавляли 1,66 г (10 ммоль) соединения (IV), 5,5 г (11 ммоль) ацилксилозы (V) [12] и 0,2 г бис-*n*-нитрофенилфосфата при 180°С и 20 мм рт. ст. в течение 25 мин. Полученный сплав растворяли в хлороформе и наносили на колодку с силикагелем; элюируя хлороформом, выделяли соединение (VI).

1-(2,3,5-Три-О-бензоил-α-D-арабинофуранозил) - 4 - метилмеркаптопиразоло(3,4-d)пиримидин (VI) получали аналогично соединению (VI) из 1,66 г соединения (IV) и 5,5 г ациларабинозы (VII) [13].

1-β-D-Ксилофуранозил-4-метилмеркаптопиразоло (3,4-d) пиримидин (IIa). Раствор 0,8 г (2 ммоль) соединения (VI) в 50 мл метанольного раствора аммиака, насыщенного при 0°С, выдерживали в закрытой колбе при 20°С в течение 40 ч, затем упаривали в вакууме. Перекристаллизацией остатка из этанола получали соединение (IIa).

1-α-D-Арабинофуранозил-4-метилмеркаптопиразоло (3,4-d) пиримидин (IIIa) получали аналогично соединению (IIa) из соединения (VIII).

1-β-D-Ксилофуранозил-4-аминопиразоло(3,4-d)пиримидин (IIб). Раст-

Данные спектров ИМР 1-β-D-ксилофуранозидов (IIa, б) и (VI) и 1-α-D-арабинофуранозидов (IIIa, б) и (VIII) 4-замещенных пиразоло(3,4-d)пиримидинов

Соединение	Растворитель	Химический сдвиг, δ, м.д. (J, Гц)								
		H6	H3(J <sub>3,1'</sub> )	H1'(J <sub>1',2'</sub> )	H2'(J <sub>2',3'</sub> )	H3'(J <sub>3,4'</sub> )	H4'	H5 <sub>a</sub> ' и H5 <sub>b</sub> '	SCl <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO
(VIII)	DMSO-d <sub>6</sub>	8,83	8,60 (0,5)	6,89 (3,2)	6,46 (3,9)	5,99 (6,6)	4,98	4,72; 4,68	2,74	8,12—7,40
	CDCl <sub>3</sub>	8,75	8,20 (0,5)	6,84 (2,8)	6,52 (3,7)	6 (6,8)	5,03	4,77; 4,69	2,74	8,16—7,32
(VI)	DMSO-d <sub>6</sub>	8,74	8,51 (0,5)	6,75 (4,5)	6,44 (3,0)	6,07 (5,5)	5,07	4,70; 4,60	2,72	8,07—7,49
	CDCl <sub>3</sub>	8,69	8,11 (0,5)	6,70 (3,5)	6,56 (2,6)	6,01 (4,9)	4,99	4,77; 4,69	2,72	8,18—7,37
(IIIa)	DMSO-d <sub>6</sub>	8,81	8,46	6,13 (5,9)	4,87	4,02—3,96		3,61; 3,44	2,73	
(IIIб)	DMSO-d <sub>6</sub>	8,19	8,19	6,02 (5,5)	4,84 (6,4)	4,03—3,93		3,59; 3,44		
(IIa)	DMSO-d <sub>6</sub>	8,82	8,47	6,11 (4,1)	4,64	4,15—4,10		3,68; 3,57	2,73	
(IIб)	DMSO-d <sub>6</sub>	8,24	8,22	6,02 (2,9)	4,55 (2,7)	4,09 (4,5)	4,15	3,73; 3,58		

вор 0,6 г (2 ммоль) соединения (IIa) в 50 мл метанольного раствора аммиака, насыщенного при 0°С, нагревали в автоклаве при 150°С в течение 5 ч. Затем упаривали в вакууме, перекристаллизацией остатка из этанола получали соединение (IIб).

1- $\alpha$ -D-Арабинофуранозил-4-аминопиразоло(3,4-d)пиримидин (IIIб) получают аналогично соединению (IIб) из соединения (IIIa).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Davoll J. A., Kerridge K. A. J. Chem. Soc., 1961, p. 2589-2591.
2. Montgomery J. A., Clayton S. J., Fitzgibbon W. E. J. Heterocycl. Chem., 1964, v. 1, № 1, p. 215-216.
3. Корбух Н. А., Якунина Н. Г., Преображенская М. Н. Биоорг. химия, 1980, т. 6, № 11, с. 1632-1638.
4. Бланко Ф. Ф., Корбух Н. А., Преображенская М. Н. Журн. орган. химия, 1976, т. 12, № 5, с. 1132-1133.
5. Bhat G. A., Montero J.-L. G., Panzica R. P., Wolring L. L., Townsend L. B. J. Med. Chem., 1981, v. 24, № 10, p. 1165-1172.
6. Корбух Н. А., Горюнова О. В., Стукалов Ю. В., Иванова Т. П., Добрынин Я. В., Преображенская М. Н. Биоорг. химия, 1984, т. 10, № 7, с. 963-969.
7. Иванова Т. П., Корбух Н. А., Парамопова Т. Д., Стукалов Ю. В., Якунина Н. Г., Горюнова О. В., Лесная Н. А., Софьина З. П., Добрынин Я. В., Преображенская М. Н. Хим.-фарм. журн., 1985, № 1, с. 26-30.
8. Krenitsky T. A., Rideout J. L., Koszalka G. W., Inmon R. B., Chao E. Y., Elion G. B., Latter V. S., Williams R. R. J. Med. Chem., 1982, v. 25, № 1, p. 32-35.
9. Rideout J. L., Krenitsky T. A., Koszalka G. W., Cohn N. K., Chao E. Y., Elion G. B., Latter V. S., Williams R. R. J. Med. Chem., 1982, v. 25, № 9, p. 1040-1044.
10. Montgomery J. A., Shortnacy A. T., Arnett G., Shannon W. M. J. Med. Chem., 1977, v. 20, № 3, p. 401-404.
11. Suhadolnik R. Nucleoside antibiotics. N. Y.: Wiley Intersci., 1970. 442 p.
12. Стенаненко Б. Н., Казьмина Э. М. Докл. АН СССР, 1968, т. 180, № 4, с. 882-884.
13. Корбух Н. А., Абрамова Л. Н., Преображенская М. Н. Журн. орган. химия, 1977, т. 13, № 4, с. 731-737.
14. Корбух Н. А., Преображенская М. Н., Дори Х., Кондапова Н. Г., Костюченко Н. П. Журн. орган. химия, 1974, т. 10, № 5, с. 1095-1101.
15. Schmidt R. R., Guilliard W., Heerman D., Hoffman M. J. Heterocyclic Chem., 1983, v. 20, № 6, p. 1447-1451.

Поступила в редакцию  
28.V.1985

#### SYNTHESIS OF 1- $\beta$ -D-XYLOFURANOSIDES AND 1- $\alpha$ -D-ARABINOFURANOSIDES OF 4-SUBSTITUTED PYRAZOLO(3,4-d)PYRIMIDINES

KORBUXH I. A., YAKUNINA N. G., PREOBRAZHENSKAYA M. N.

All-Union Cancer Research Centre, Academy of Medical Sciences  
of the USSR, Moscow

1- $\beta$ -D-Xylofuranosides and 1- $\alpha$ -D-arabinofuranosides of 4-methylthio- and 4-aminopyrazolo(3,4-d)pyrimidines have been synthesized via glycosylation of 4-methylthiopyrazolo(3,4-d)pyrimidine by catalytic fusion with acylated D-xylofuranose or D-arabinofuranose and subsequent ammonolysis. Position of the sugar residue in the compounds synthesized was determined by UV and NMR spectroscopy.