



УДК 547.857.7'455.5'118.057

СИНТЕЗ 1-β-D-АРАБИНОФУРАНОЗИДОВ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛО(3,4-d)ПИРИМИДИНОВ

*Горбух И. А., Гараева Л. Д., Якунина Н. Г.,
Кашутина Э. А.*, Преображенская М. Н.*

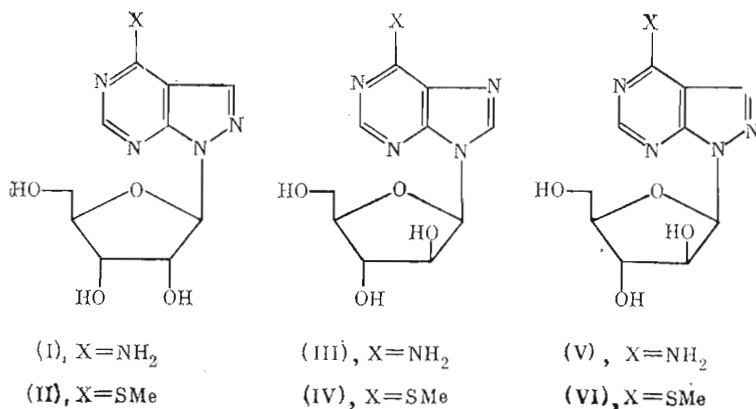
*Всероссийский онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва;*

**Институт элементоорганических соединений Академии наук СССР, Москва*

1-β-D-Арабинофуранозиды 4-метилмеркапто- и 4-аминопипразоло(3,4-d)пиримидинов синтезированы: 1) путем непосредственного гликозилирования 4-метилмеркаптопипразоло(3,4-d)пиримидина при каталитическом сплавлении с 1-O-ацетил-2,3,5-три-O-бензил-D-арабинофуранозой; 2) с помощью обращения конфигурации при C2' в 1-β-D-рибофуранозил-4-метилмеркаптопипразоло(3,4-d)пиримидине при реакции его 2'-О-трифторметансульфонил-3',5'-O-добензоильного производного с ацетатом натрия или при окислении 3',5'-O-тетраизопропилдисилоксандиольного производного уксусным ангидридом в DMSO с последующим восстановлением боргидридом натрия. Структура синтезированных соединений подтверждена данными УФ-, ПМР-, КД- и масс-спектров.

Модифицированные в гетероциклическом основании аналоги аденозина — 1-β-D-рибофуранозиды 4-амино- и 4-метилмеркаптопипразоло(3,4-d)пиримидинов (I), (II) [1—3] обладают цитотоксическим и противоопухолевым действием [4—6]. В свою очередь 9-β-D-арабинофуранозиладенин (III), отличающийся от аденозина заменой остатка β-D-рибофуранозы на остаток β-D-арабинофуранозы, проявляет как противовирусную, так и противоопухолевую активность; биологическое действие обнаружено также у 9-β-D-арабинофуранозил-6-метилмеркаптопурина (IV) [4]. Представлялось интересным для поиска ингибиторов обмена нуклеиновых кислот синтезировать 1-β-D-арабинофуранозиды 4-амино- и 4-метилмеркаптопипразоло(3,4-d)пиримидинов (V) и (VI) (схема 1), в которых сочетаются указанные выше модификации гетероциклического основания и углеводного остатка природного нуклеозида.

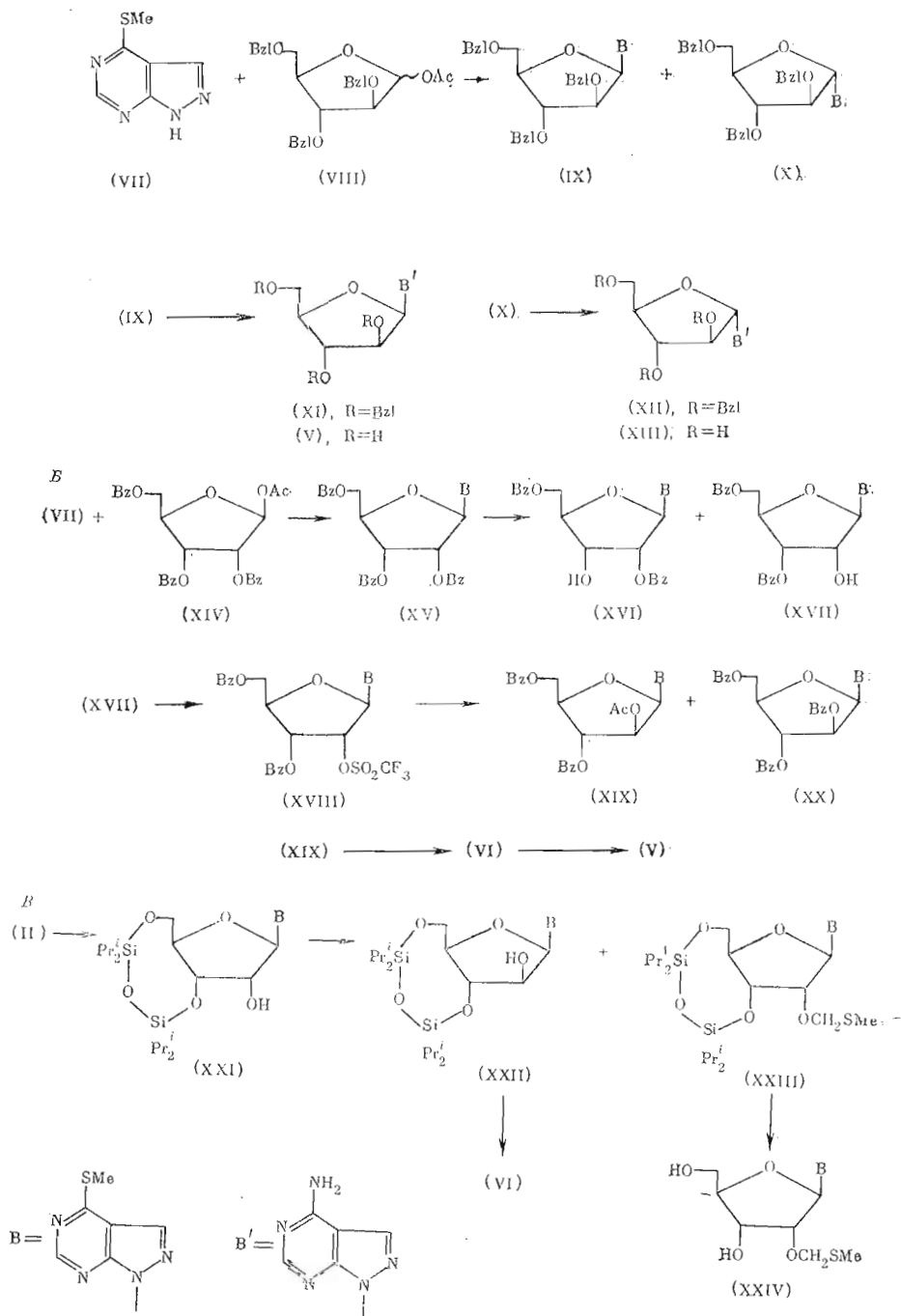
Схема 1



Для получения арабинозидов (V) и (VI) нами использованы три синтетических подхода. В первом из них (способ А) осуществлено непосред-

Сокращения: DMSO — диметилсульфоксид, DMAP — 4-N,N-диметиламинопиридин, трифлат — трифторметансульфонат, THF — тетрагидрофуран, Bzl — бензил.

венное гликозилирование 4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пириимидина (VII) взаимодействием с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензил-*D*-арабинофуранозой (VIII). В двух других подходах (способы *B* и *B'*) проведено обращение конфигурации при С2' в рибозиде (II), исходя из его 3',5'-О-защищенных производных (см. схему 2):



В способе *A* в качестве гликозилирующего агента мы выбрали 2,3,5-три-О-бензильное производное арабинозы (VIII), чтобы исключить возможность образования при гликозилировании 1,2-ацетоксониевого иона, контролирующего стереоспецифичность реакции. Такой контроль в случае осуществленного нами ранее гликозилирования соединения (VII) взаимодействием с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-*D*-арабинофуранозой.

привел исключительно к α -арабинозиду [7]. Гликозилирование пиразолопиримидина (VII) взаимодействием с арабинозой (VIII) проводили методом каталитического сплавления в найденных нами ранее условиях, обеспечивающих преимущественное образование термодинамически более устойчивых N1-нуклеозидов пиразолопиримидинов [3]: температура реакции 175° С и использование катализатора — бис(*n*-нитрофенил)фосфата в количестве 10 — 15% в расчете на соединение (VII). В этих условиях остаток арабинозы избирательно присоединялся к N1 пиразолопиримидинового цикла: продукт реакции представлял собой смесь аномерных арабинозидов (IX) и (X) в соотношении 1 : 4. Таким образом, использованные условия реакции сплавления, обеспечившие преимущественное образование термодинамически более устойчивого позиционного изомера, одновременно благоприятствовали образованию и термодинамически более устойчивого стереоизомера — α -арабинозида (X). После разделения продукта реакции с помощью адсорбционной хроматографии на силикагеле выход α -арабинозида (X) составил 40 — 50%, а выход целевого β -арабинозида (IX) не превышал 10—15%.

Амиширование соединения (IX) действием метанольного раствора аммиака в автоклаве при 150° С привело к защищенному аминокпроизводному (XI), из которого после удаления бензильных групп каталитическим гидрированием в присутствии хлористого палладия получен β -арабинозид (V). Аналогично из соединения (X) осуществлен последовательный синтез α -арабинозидов (XII) и (XIII). Характеристики соединений (XII) и (XIII) сходны с указанными для них в работе [8], а аминокпроизводное (XIII) оказалось идентичным соединению, полученному нами ранее из 1- α -D-арабинофуранозил-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидина (XXV) [7].

Неблагоприятное соотношение аномеров, образующихся при реакции гликозилирования, и сложность их разделения делают способ А мало пригодным для препаративного получения арабинозидов (V) и (VI). Это побудило нас применить известные методы обращения конфигурации C2' нуклеозидов [9, 10] для превращения доступного рибозида (IV) в β -арабинозид (VI) после предварительной избирательной защиты 3'- и 5'-гидроксильных групп.

В способе В в качестве такого избирательно защищенного производного использован дибензоат (XVII). Для его получения мы провели гликозилирование соединения (VII) каталитическим сплавлением с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил- β -D-рибофуранозой (XIV) и с выходом 70% получили трибензоат (XV), который затем подвергли частичному дебензоилированию действием ацетата гидроксилamina в пиридине. В ряду производных пурина такая обработка в сочетании с последующей хроматографией на силикагеле дает преимущественно 2'-дезацелированный нуклеозид [11]. Частичное дебензоилирование пиразолопиримидина (XV) протекало с образованием смеси 2',5'-О- и 3',5'-О-дибензоатов (XVI) и (XVII) в соотношении 1 : 2. Перекристаллизацией полученной смеси из спирта выделен индивидуальный 3',5'-О-дибензоат (XVII). Индивидуальный 2',5'-О-дибензоат (XVI) и дополнительное количество дибензоата (XVII) выделяли из маточного раствора перекристаллизацией препаративной хроматографией на силикагеле, при этом 2',5'-О-дибензоат частично изомеризовался в 3',5'-О-дибензоат. Последующее превращение рибозида (XVII) в арабинозид включало предварительное введение по незащищенной 2'-гидроксильной группе трифлатной группы и затем нуклеофильное замещение трифлилоксигруппы с обращением конфигурации при C2'. Трифлатное производное (XVIII) получено с выходом более 70% действием на дибензоат (XVII) ангидрида трифторметансульфокислоты в присутствии DMAP и триэтиламина. При проведении этой реакции ангидрид необходимо прибавлять непосредственно после добавления триэтиламина, так как в присутствии триэтиламина 3',5'-О-дибензоат (XVII) изомеризуется в 2',5'-О-дибензоат (XVI). Нуклеофильное замещение трифлилоксигруппы осуществили взаимодействием соединения (XVIII) с ацетатами натрия или калия в DMSO, при этом в качестве основных

продуктов реакции были получены защищенные арабинозиды (XIX) и (XX). Реакция протекает медленно при 20° С, нагревание или добавление краун-эфира ускоряло реакцию без увеличения выхода основных продуктов. Дезацилирование соединения (XIX) действием метанольного раствора аммиака при 20° С привело к арабинозиду (VI) с выходом ~80%. Арабинозид (VI) образуется и при аналогичной обработке трибензоата (XX).

Последующим аминированием в концентрированном водном аммиаке при 100° С метилмеркаптопроизводное (VI) превращено в аминопроизводное (V).

В способе В избирательная защита 3'- и 5'-гидроксильных групп в рибозиде (IV) осуществлена его превращением в тетраизопропилдисилоксандиильное производное (XXI) при взаимодействии с 1,1,3,3-тетраизопропил-1,3-дихлордисилоксаном в пиридине [12]. В присутствии триэтиламина это превращение протекало с выходом более 80%, без добавления триэтиламина выход соединения (XXI) значительно уменьшался. Обращение конфигурации при С2' в рибозиде (XXI) было осуществлено его окислением уксусным ангидридом в DMSO с последующим восстановлением боргидридом натрия промежуточно образующегося кетопроизводного. При этом в качестве основного продукта получено тетраизопропилдисилоксандиильное производное арабинозида (XXII) и, кроме того, образуется также 2'-О-метилмеркаптометильное производное рибозида (XXIII). После удаления тетраизопропилдисилоксандиильной защитной группы действием фтористого тетра-*n*-бутиламмония из соединения (XXII) получен арабинозид (VI), а из соединения (XXIII) — рибозид (XXIV). Общий выход арабинозида (VI) из рибозида (II) по способу В составляет 50%, а по способу В из дибензоата (XVII) — 25%. Таким образом, оба эти способа являются доступными методами препаративного получения арабинозидов (V) и (VI).

Структура синтезированных N1-нуклеозидов пиразоло(3,4-*d*)пиримидинов следует из схемы взаимных превращений и образования известного N1-рибозида (II) при дебензоилировании соединений (XV) — (XVII). Положения максимумов поглощения в УФ-спектрах синтезированных соединений совпадают с положениями максимумов поглощения N1-рибозидов (I) и (II) (см. [7]). В спектрах ПМР (см. таблицу) соединений (XI), (XII), (XV) — (XVII) величина $\Delta\delta = \delta_{\text{DMSO}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$ для протона H3, равная ~0,4 м. д., соответствует значению этой величины для N1-замещенных пиразоло(3,4-*d*)пиримидинов [3]. β -Конфигурация арабинозидов (V), (VI), (IX), (XI) подтверждается сопоставлением данных их спектров ПМР с данными спектров ПМР для соответствующих α -аномеров (XIII), (XXV), (X), (XII). Во всех случаях сигнал аномерного протона β -арабинозидов (1', 2'-*цис*-нуклеозидов) расположен в более слабом поле по сравнению с α -аномерами (1', 2'-*транс*-нуклеозидами). У β -арабинофуранозидов (V), (IX), (XI) константа спин-спиновой взаимодействия $J_{\text{H1}, \text{H2}'}$ больше, чем у их α -аномеров. В спектрах кругового дихроизма β -рибозида и β -арабинозида 4-аминопиразоло(3,4-*d*) пиримидина (I) и (V) наблюдаются отрицательные значения эффекта Коттона: $\Delta\epsilon_{270} = -0,3$ и $\Delta\epsilon_{270} = -1,3$, в то время как для соответствующего α -арабинозида (XIII) характерен положительный эффект Коттона: $\Delta\epsilon_{260} = +0,5$. Аналогично для β -рибозида и β -арабинозида 4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидина (II) и (VI) наблюдаются отрицательные эффекты Коттона: $\Delta\epsilon_{295} = -0,5$ и $\Delta\epsilon_{285} = -1,1$ соответственно, в то время как у α -арабинозида (XXV) положительный эффект Коттона: $\Delta\epsilon_{290} = +0,4$. Идентификация промежуточных продуктов (XVI) и (XVII) как 2',5'-О-дибензоата и 3',5'-О-дибензоата проведена на основании сильнополюсного смещения сигнала протона у атома углерода с неацилированной гидроксильной группой в спектрах ПМР.

Авторы выражают благодарность А. А. Жданову (ИНЭОС АН СССР) за содействие выполнению данной работы, И. В. Ярцевой (ВОНЦ АМН СССР) за съемку спектров ПМР, Ю. Ю. Володину (ВОНЦ АМН СССР) за съемку спектров КД.

Спектры ПМР синтезированных соединений

Химический сдвиг, δ , м. д. (J, Гц)

Соединение	Растворитель	H ₆	H ₃	H _{1'} (J _{1',2'})	H _{2'} (J _{2',3'})	H _{3'} (J _{3',4'})	H _{4'}	H _{5'a, H_{5'b}}	СН ₃
(V)	DMSO-d ₆	8,16; 8,13	8,38	6,33 (6,3)	4,35-4,44		3,78	3,63-3,74	
(VI)	DMSO-d ₆	8,77	(J _{3,4} 0,5)	6,49 (5,9)	4,33-4,42		3,80	3,63-3,72	2,72
(IX)	CDCl ₃	8,68	8,05	6,77 (6,3)	4,58	4,78	4,26	3,75; 3,88	2,73
(X)	CDCl ₃	8,71	8,07	6,51 (4,6)	5,13 (5,8)	4,32 (7,7)	4,57	3,60; 3,68	2,73
(XI)	DMSO-d ₆	8,19; 8,15		6,71 (5,5)	4,57-4,71		4,13	3,74; 3,81	
	CDCl ₃			6,75 (6,5)				3,77; 3,91	
(XII)	DMSO-d ₆	8,32	7,93	6,28 (4,6)	4,97 (5,5)	4,22 (7,8)	4,38	3,59; 3,65	
	CDCl ₃	8,21	8,21	6,49 (4,1)	5,11 (6,1)	4,29 (7,9)		3,60; 3,70	
(XIII)	DMSO-d ₆	8,34	7,93	6,02 (5,5)	4,84 (6,4)	3,93-4,02		3,44; 3,59	
(XIV)	DMSO-d ₆	8,19	8,19	6,83 (2,8)	6,35 (5,1)			4,55-4,71	2,73
(XV)	CDCl ₃	8,81	8,50	6,87 (3,2)	6,42 (5,7)		4,93	4,61; 4,78	2,73
	DMSO-d ₆	8,74	8,10	6,76 (1,3)	5,94 (5,1)		4,63	4,38-4,48	2,73
(XVI) *	CDCl ₃	8,81	8,47	6,64 (2,6)	6,08 (5,1)		4,50	4,53; 4,70	2,71
	DMSO-d ₆	8,75	7,99	6,43 (3,9)	5,12 (5,3)		4,73	4,48-4,63	2,74
(XVII) **	CDCl ₃	8,79	8,48	6,61 (4,2)	5,42		4,75	4,58; 4,67	2,72
	DMSO-d ₆	8,73	8,06	6,87 (2,2)	6,10 (4,8)		4,80	4,72; 4,53	2,73
(XVIII)	CDCl ₃	8,74	8,00	7,02 (6,6)	5,90 (7,8)		4,60	4,88; 4,76	2,73
(XIX) **	CDCl ₃	8,75	8,11	7,15 (6,6)	6,14 (7,9)		4,68	4,93; 4,81	2,68
(XX)	CDCl ₃	8,69	8,10	6,48 (0,9)	4,64 (5,5)		4,41	3,98; 3,94	2,72
(XXI) **	CDCl ₃	8,72	8,05	6,58 (7,1)	4,71 (7,6)			3,86-3,94	2,72
(XXII)	CDCl ₃	8,73	8,12	6,43	4,79 (4,9)		4,11	4,02; 3,97	2,72; 2,44
(XXIII) **	CDCl ₃	8,71	8,04	6,31 (5,1)	4,91 (4,8)			4,00-3,85	2,73; 1,87
(XXIV) **	CDCl ₃	8,81	8,46	6,13 (5,9)	4,87			3,61; 3,44	2,73
(XXV) **	DMSO-d ₆	8,81	8,46			4,02-3,96			

* 3-OH 2,50; ** 2-OH 2,56; *** COCH₃ 1,73; ** OCH₃ 3,18; ** OCH₂SCH₃ 4,91; ** OCH₂SCH₃ 4,71; ** [7].

Экспериментальная часть

Спектры ПМР снимали на спектрометре Bruker WH 360 (рабочая частота 360 МГц, внутренний стандарт — тетраметилсилан), УФ-спектры — на спектрометре Cary 219 (Varian) в воде. Удельное вращение определяли с помощью поляриметра Perkin — Elmer 241. Спектры кругового дихроизма измеряли на спектрополяриметре Mark III (Jobin-Yvon). Аналитическую ТСХ проводили на пластинках Kieselgel H60 F_{254} (Merck) и Silufol 254 (ЧССР), препаративную — на пластинках с незакрепленным слоем силикагеля или на колонках с силикагелем LL 5/40 (ЧССР), а также на препаративном хроматографе Perer 10 (Jobin-Yvon, Франция) с колонкой (50 × 4 см) на силикагеле (150 г) H 60 (Merck). Чистоту синтезированных соединений контролировали с помощью ВЭЖХ, которую проводили на хроматографе Hewlett-Packard 1084 В (США) на колонках с обращенно-фазовым сорбентом или с силикагелем, используя в качестве подвижной фазы соответственно водный ацетонитрил или смеси гептана с хлороформом. Для соединений (V), (VI), (XVI), (XVII), (XXI) — (XXIII) получены удовлетворительные результаты элементного анализа.

1-О-Метил-2,3,5-три-О-бензил- α -D-арабинофураноза. Это соединение, являющееся исходным продуктом в синтезе арабинозы (VIII), получено бензилированием хлористым бензилом в присутствии порошкообразного КОН 1-О-метил- α -D-арабинофуранозы [13] или 1-О-метил-2,3,5-три-О-бензоил- α -D-арабинофуранозы [14]. ПМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 3,38 (OCH_3), 3,56—3,61 (H5a, H5b), 3,89 (H3, $J_{\text{H}_3, \text{H}_1}$ 6,6 Гц), 3,97 (H2, $J_{\text{H}_2, \text{H}_1}$ 1,1 Гц, $J_{\text{H}_2, \text{H}_3}$ 2,9 Гц), 4,19 (H4), 4,43—4,58 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 4,93 (H1), 7,2—7,4 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$).

1-О-Ацетил-2,3,5-три-О-бензил- α -D-арабинофураноза получена с примесью β -аномера ацетилированием 2,3,5-три-О-бензил-D-арабинофуранозы уксусным ангидридом в пиридине [15]. ПМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2,07 (COCH_3), 3,58—3,62 (H5a, H5b), 3,96 (H3), $J_{\text{H}_3, \text{H}_4}$ 5,5 Гц), 4,06 (H2, $J_{\text{H}_2, \text{H}_1}$ 0,8 Гц, $J_{\text{H}_2, \text{H}_3}$ 2,0 Гц), 4,35 (H4), 4,48—4,60 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6,23 (H1), 7,2—7,4 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$).

1-(2,3,5-Три-О-бензил- β -D-арабинофуранозил)-4-метил-меркаптопиразоло(3,4-d)пириимидин (IX) и 1-(2,3,5-три-О-бензил- α -D-арабинофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-d)пириимидин (X). Сплавляли 1,66 г (10 ммоль) пиразолопириимидина (VII), 5,1 г (41 ммоль) арабинозы (VIII) и 0,25 г бис(*n*-нитрофенил)фосфата при 180° С и вакууме 20 мм рт. ст. в течение 20 мин, полученный сплав растворяли в хлороформе и наносили на колонку с силикагелем, элюируя хлороформом и контролируя фракции с помощью ВЭЖХ. Выделили 2,0 г (35%) соединения (X), 0,6 г смеси соединений (IX) и (X) и 0,5 г (9%) соединения (IX).

1-(2,3,5-Три-О-бензил- β -D-арабинофуранозил)-4-аминопиразоло(3,4-d)пириимидин (XI). Нагревали в ампуле 0,17 г (0,3 ммоль) соединения (IX) в 30 мл метанольного раствора аммиака при 150° С в течение 5 ч. Упарили, из остатка препаративной хроматографией на пластинке с силикагелем, элюируя смесь хлороформ — метанол, 19 : 1, выделили 0,09 г (54%) соединения (XI) в виде масла.

1-(2,3,5-Три-О-бензил- α -D-арабинофуранозил)-4-аминопиразоло(3,4-d)пириимидин (XII). Аналогично соединению (XI) из 0,15 г соединения (X) получили 0,07 г (49%) маслообразного соединения (XII).

1- β -D-Арабинофуранозил-4-аминопиразоло(3,4-d)пириимидин (V). а. Нагревали в ампуле 0,6 г (2 ммоль) соединения (VI) в 35 мл конц. водного аммиака при 100° С в течение 8 ч. Упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола, получили 0,45 г (84%) соединения (V), т. пл. 212—214° С. $[\alpha]_D^{20}$ —60,9° (с 0,3; этанол). б. Гидрировали при 20° С 0,2 г хлористого палладия в 50 мл метанола, добавили 0,2 г (0,37 ммоль) соединения (XI) и продолжали гидрирование до прекращения поглощения водорода, фильтровали, фильтрат нейтрализовали углекислым серебром, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали и из остатка препаративной хроматографией на пластинках с силикагелем, элюируя смесь хлороформ — метанол, 9 : 1, выделили 0,06 г (61%) соединения (V), иден-

тичного полученному по методу *a*. УФ-спектр: λ_{\max} (нм, в скобках ϵ): 259 (9800), 274 (10 800), 283 плечо (7400).

*1- α -D-Арабинофуранозил-4-аминопиразоло(3,4-*d*)пиримидин (XIII)*. Аналогично соединению (V) гидрированием 0,1 г (0,19 ммоль) соединения (XII) получили 0,025 г (50%) соединения (XIII), идентичного продукту, полученному ранее [7, 8].

*1-(2,3,5-Три-*O*-бензоил- β -D-рибофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидин (XV)*. Сплавляли 3,32 г (20 ммоль) пиразолопиримидина (VII), 11,0 г (22 ммоль) ацилрибозы (XIV) и 0,5 г бис(*n*-нитрофенил)-фосфата при 180° С и вакууме 20 мм рт. ст. в течение 25 мин. Полученный сплав растворили в хлороформе и нанесли на колонку с силикагелем, элюировали хлороформом, контролируя по поглощению в УФ-свете. Выделили 8,6 г (70%) соединения (XV), т. пл. 74—78° С.

*1-(2,5-Ди-*O*-бензоил- β -D-рибофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидин (XVI)* и *1-(3,5-ди-*O*-бензоил- β -D-рибофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидин (XVII)*. К раствору 1,22 г (2 ммоль) три-*O*-бензоата (XV) в 15 мл пиридина добавили 0,74 г ацетата гидроксилamina и перемешивали 10 ч при 20° С. Добавили 3 мл ацетона и упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя хлороформом. Фракции элюата, содержащие, по данным ВЭЖХ, смесь соединений (XVI) и (XVII) в соотношении 1 : 2, упарили и остаток перекристаллизовали из этанола. Получили 0,26 г (25,8%) 3',5'-ди-*O*-бензоата (XVII), т. пл. 151—152° С. Из маточника кристаллизации препаративной хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью гептан — хлороформ, 4 : 1, выделили дополнительно 0,15 г (14,9%) соединения (XVII) и 0,18 г (17,8%) 2',5'-ди-*O*-бензоата (XVI), т. пл. 137—138° С (этанол).

*1-(2-*O*-Трифторметансульфонил-3,5-ди-*O*-бензоил- β -D-рибофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидин (XVIII)*. К раствору 0,306 г (0,6 ммоль) 3',5'-ди-*O*-бензоата (XVII) и 0,01 г DMAP в 4 мл безводного хлористого метилена быстро прибавляли при —5° С, перемешивая, 0,12 мл триэтиламина и затем по каплям 0,17 мл (1 ммоль) ангидрида трифторметансульфонокислоты. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 0° С, затем выливали на лед и экстрагировали хлороформом (3 \times 15 мл). Объединенный экстракт упаривали в вакууме, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя хлороформом. Получили 0,276 г (72%) трифлатного производного (XVIII) в виде бесцветного масла.

*1-(2-*O*-Ацетил-3,5-ди-*O*-бензоил- β -D-арабинофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидин (XIX)* и *1-(2,3,5-три-*O*-бензоил- β -D-арабинофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидин (XX)*. *a*. К раствору 0,321 г (0,5 ммоль) соединения (XVIII) в 1,5 мл DMSO прибавляли 0,123 г (1,5 ммоль) прокаленного ацетата натрия и перемешивали 14 сут при 20° С. Реакционную массу выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали и подвергали хроматографическому разделению на пластинках с силикагелем в системах: хлороформ — этанол, 97 : 3, и затем хлороформ (трехкратное пропускание растворителя). Из менее подвижной зоны выделили 0,12 г (45%) ацетата (XIX) в виде бесцветного масла, а из более подвижной зоны — 0,04 г (15%) трибензоата (XX) в виде кристаллического продукта с т. пл. 179—181° С, масс-спектр: m/z 610 (M^+). *б*. К раствору 0,064 г (0,1 ммоль) трифлатного производного (XVIII) в 1,2 мл DMSO прибавляли 0,02 г (0,2 ммоль) прокаленного ацетата калия и 0,015 г дибензо-18-краун-6 и перемешивали 25 ч при 20° С, затем обрабатывали как в методе «*a*» и получили 0,02 г (36%) ацетата (XIX) и 0,018 г (29%) бензоата (XX).

*1- β -D-Арабинофуранозил-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-*d*)пиримидин (VI)*. *a*. Раствор 0,15 г (0,28 ммоль) ацетильного производного (XIX) в 10 мл безводного метанола, насыщенного аммиаком при 0° С, выдерживали в закрытой колбе 18 ч при 20° С. Упаривали в вакууме, остаток очищали хроматографией на пластинках с силикагелем, элюируя хлороформом и смесью хлороформ — этанол, 9 : 1, дважды пропуская систему через пластинку. Получили 0,063 г (78%) арабинозида (VI) в виде кристал-

лического продукта с т. пл. 205—207° С (этанол), $[\alpha]_D^{20}$ —51,0° (с 0,5, этанол), УФ-спектр (λ_{\max} , нм, в скобках ϵ): 293 (15 500), 302 плечо (12 200).

6. К раствору 3,3 г (6,1 ммоль) соединения (XXII) в 20 мл THF прибавляли 12,2 мл 1 М раствора фторида тетра-*n*-бутиламмония в THF и перемешивали 2 ч при 20° С. После этого растворитель отгоняли в вакууме, остаток промывали эфиром и кристаллизовали из воды, затем перекристаллизовывали из этанола, получили 1,22 г арабинозида (VI). Из маточных растворов выделяли хроматографией на пластинках в системе хлороформ—этанол (9 : 1) 0,20 г соединения (VI). Общий выход 1,42 г. Масс-спектр: m/z 298 (M^+).

1-(3,5-О-Тетраизопропилдисилоксандиил-β-D-рибофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-d)пиримидин (XXI). К раствору 4,48 г (15 ммоль) рибозида (II) в 75 мл безводного пиридина и 13,5 мл триэтиламина прибавляли 5,1 мл (16,5 ммоль) 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксана. Смесь перемешивали 5 ч при 20° С, после чего растворитель отгоняли в вакууме. Остаток распределяли между хлороформом и водой. Органическую фазу промывали последовательно холодной 1 н. HCl (2 × 100 мл), водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке, элюируя хлороформом. Получили 6,97 г (86%) соединения (XXI) в виде светло-желтого масла. Масс-спектр: M^+ , m/z 540 (M^+).

1-(3,5-О-Тетраизопропилдисилоксандиил-β-D-арабинофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-d)пиримидин (XXII) и 1-(3,5-О-тетраизопропилдисилоксандиил-2-О-метилмеркаптометил-β-D-рибофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-d)пиримидин (XXIII). К раствору 6,92 г (12,8 ммоль) соединения (XXI) в 48 мл безводного DMSO приливали 6 мл уксусного ангидрида и перемешивали 40 ч при 20° С, затем добавляли 60 мл абсолютного этанола и дважды при 0° С по 0,6 г боргидрида натрия. После завершения реакции через 2 ч (ТСХ в хлороформе) постепенно приливали 40 мл холодного насыщенного раствора NaCl, смесь трижды экстрагировали этилацетатом, объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток разделяли хроматографией на колонке, элюируя хлороформом. Получили 5,09 г (73,5%) защищенного арабинозида (XXII) и 1,4 г (18,2%) рибозида (XXIII).‡

1-(2-О-Метилмеркаптометил-β-D-рибофуранозил)-4-метилмеркаптопиразоло(3,4-d)пиримидин (XXIV). Смесь 0,131 г (0,2 ммоль) рибозида (XXIII) и 0,4 мл 1 М раствора фторида тетра-*n*-бутиламмония в THF перемешивали в 3 мл THF 1,5 ч при 20° С. Растворитель отгоняли в вакууме и остаток очищали хроматографией на пластинках в системах хлороформ—этанол, 9 : 1, затем хлороформ, получили 0,06 г (84%) соединения (XXIV), УФ-спектр (этанол): λ_{\max} 289 нм (ϵ 11 300).

ЛИТЕРАТУРА

1. Davoll J. A., Kerridge K. A. J. Chem. Soc., 1961, p. 2589—2591.
2. Бланко Ф. Ф., Корбух И. А., Преображенская М. Н. Журн. орган. химии, 1976, т. 12, № 5, с. 1132—1133.
3. Корбух И. А., Якунина Н. Г., Преображенская М. Н. Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 11, с. 1632—1638.
4. Преображенская М. Н., Мельник С. Я. Итоги науки и техники. Биоорган. химия. М.: ВИНТИ, 1984, т. 1.
5. Корбух И. А., Горюнова О. В., Стукалов Ю. В., Иванова Т. П., Добрынин Я. В., Преображенская М. Н. Биоорган. химия, 1984, т. 10, № 7, с. 963—969.
6. Иванова Т. П., Корбух И. А., Парамонова Т. Д., Стукалов Ю. В., Якунина Н. Г., Горюнова О. В., Лесная Н. А., Софьина Э. П., Добрынин Я. В., Преображенская М. Н. Хим.-фармацевт. журн., 1985, № 1, с. 26—30.
7. Корбух И. А., Якунина Н. Г., Преображенская М. Н. Биоорган. химия, 1985, т. 11, № 12, с. 1656—1660.
8. Schmidt R. R., Guilliard W., Heermann D., Hoffman M. J. Heterocycl. Chem., 1983, v. 20, № 6, p. 1447—1451.
9. Hansske F., Madej D., Robins M. J. Tetrahedron, 1984, v. 40, № 1, p. 125—135.
10. Suguwara T., Ishikura T., Itoh T., Mizuno Y. Nucleosides, Nucleotides, 1982, v. 1, № 3, p. 239—251.

11. Nobuo S., Ischiro H., Yoshia Z., Yoshiharu I. Nucleosides, Nucleotides, 1983, v. 2, № 3, p. 221—229.
12. Markiewicz W. T. J. Chem. Res. (S), 1979, p. 24.
13. Glaudemans C. P. J., Fletcher H. G. In: Synthetic procedures in nucleic acid chemistry/Eds Zorbach W. W., Tipson R. S. N. Y.: Wiley-Intersci., 1968, v. 1, p. 126—131.
14. Barker R., Fletcher H. G. J. Org. Chem., 1961, v. 26, № 11, p. 4605—4609.
15. Makabe O., Yajima J., Umezawa S. Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, v. 49, № 12, p. 3552—3557.

Поступила в редакцию
3.IX.1985

SYNTHESIS OF 1- β -D-ARABINOFURANOSIDES OF 4-SUBSTITUTED PYRAZOLO(3,4-*d*)PYRIMIDINES

KORBUKH I. A., GARAIEVA L. D., YAKUNINA N. G., KASHUTINA E. A. *,
PREOBRAZHENSKAYA M. N.

*All-Union Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences
of the USSR, Moscow; *Institute of Organo Element Compounds,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

1- β -D-Arabinofuranosides of 4-methylthio- and 4-aminopyrazolo(3,4-*d*)pyrimidines were obtained via two synthetic approaches. The first one utilized direct glycosylation of 4-methylthiopyrazolo(3,4-*d*)pyrimidine by catalytic fusion with 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranose. In the second approach the inversion of the C2'-atom configuration was performed in 1- β -D-ribofuranoside of 4-methylthiopyrazolo(3,4-*d*)pyrimidine by reaction of 2'-O-triflyl-3',5'-di-O-benzoyl derivative of the riboside with sodium acetate or by Ac₂O/DMSO oxidation and subsequent NaBH₄ reduction of 3',5'-O-tetra-isopropylidisiloxanediyl derivative of the riboside. The structures of the synthesized compounds were confirmed by UV, PMR, CD and mass-spectra.