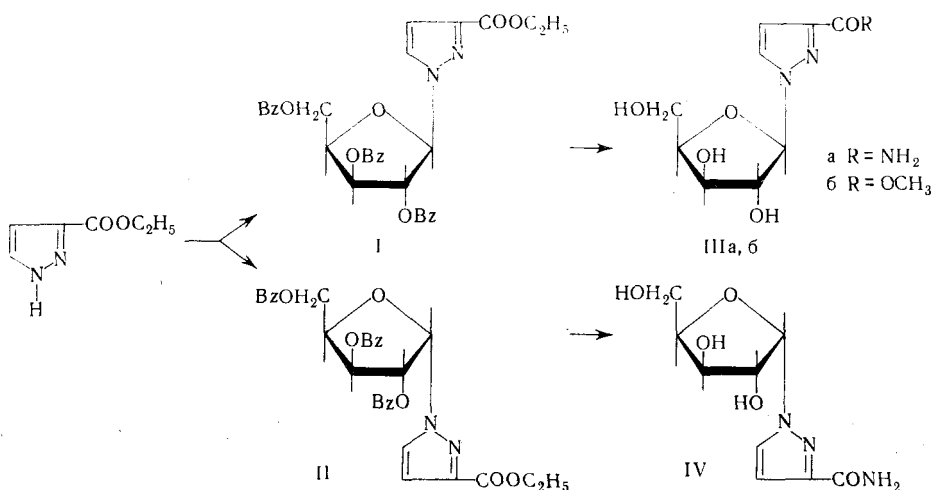


И. А. КОРБУХ, Л. Н. АБРАМОВА, Б. Н. СТЕПАНЕНКО,
М. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ

**СИНТЕЗ АНОМЕРНЫХ 1-D-КСИЛОФУРАНОЗИДОВ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРАЗОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

(Представлено академиком А. И. Опариным 27 IX 1974)

Изучение аналогов имидазольных предшественников пуриновых нуклеозидов представляет интерес в связи с тем, что некоторые из этих соединений являются антиметаболитами нуклеиновых кислот (¹). Нами получены ксилофуранозиды производных пиразол-3-карбоновой кислоты, в которых имидазольный цикл заменен на пиразольный, а остаток рибозы — на ксилофуранозу.



Для гликозирования использовался этиловый эфир пиразол-3-карбоновой кислоты (²), сплавлением которого с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил- α -D-ксилофуранозой (АТБК) (³) в вакууме при 160° в присутствии каталитических количеств пода получена смесь бензоатов β - и α -аномеров этилового эфира 1-D-ксилофуранозил-пиразол-3-карбоновой кислоты (I) и (II) (табл. 1). Аномеры были разделены хроматографией на колонке с силикагелем и дополнительно препаративной хроматографией на силикагеле. Действием метанола, насыщенного аммиаком при 0°, на индивидуальные бензоаты I и II получены, соответственно, β - и α -аномеры амида 1-D-ксилофуранозил-пиразол-3-карбоновой кислоты (IIIa) и (IV). Дебензоилирование β -аномера I действием метилата натрия в метаноле приводит к метиловому эфиру 1- β -D-ксилофуранозил-пиразол-3-карбоновой кислоты (IIIб).

Структура синтезированных ксилозидов производных пиразол-3-карбоновой кислоты установлена с помощью данных их спектров п.м.р. (табл. 2). Величина константы спин-спинового взаимодействия (*J*) vicинальных протонов пиразольного цикла в соединениях I—IV составляет 2,4 гц, что соответствует величине *J*_{H₄H₅} в 1,3-дизамещенных пиразолах и отличается от

величины $J_{\text{H}_3\text{N}_4}$ в 1,5-дизамещенных пиразолах, которая не превышает 2,0 гц (⁴⁻⁶). Положение сигнала протона C_5H в ксилозидах IIIa ($\delta=8,16$ м.д.) и IV ($\delta=7,96$ м.д.) сходно с положением сигнала протона C_3H в 1-рибозиде ($\delta=7,92$ м.д.) и 1-глюкозиде ($\delta=7,84$ м.д.) амида пиразол-3-карбоновой кислоты, в то время как сигнал протона C_3H в соответствующих производных пиразол-5-карбоновой кислоты расположен в более сильном поле ($\delta=7,67$ и $7,53$ м.д.).

Таблица 1

Ксилозиды производных пиразол-3-карбоновой кислоты

Соединения	Выход, %	Т. пл., °C	$[\alpha]_D^{25}$	Найдено, %			Формула брутто	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
I	46,6	55—60	+48,0 (1; хлороформ)	65,8	4,9	5,3	$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9$	65,7	4,8	4,8
II	9,0	52—55	+124,2 (1,1; хлороформ)	65,5	4,9		$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9$	65,7	4,8	4,8
IIIa	63,0	104—106	-31,9 (1,63; метанол)	41,9	5,8	16,1	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$	41,8	5,8	16,1
IIIb	90,0	Масло	-36,4 (1,1; метанол)	44,9	5,8		$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	45,0	5,6	9,6
IV	73,7	Масло	-4,72 (1,27; метанол)	43,8	5,8		$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$	44,4	5,4	17,3

Таблица 2

Данные спектров п.м.р. производных 1-D-ксилофуранозил-пиразол-3-карбоновой кислоты

Соединения	Растворитель	Химические сдвиги, δ , м.д.									J, гц.	
		C_5H	C_4H	C_1H	C_2H ; C_3H ; C_4H ; C_5H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$	$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$	H_4H_5	H_1H_2		
I	d-DMCO	8,40 *	7,00	6,60	6,30; 6,16; 5,26; 4,80	8,36—7,56	4,36	1,28	2,6	2,4		
	CDCl ₃	7,92 *	6,96	6,38	6,20; 6,08; 5,20—5,00; 4,96—4,70	8,28—7,30	4,48	1,30	2,4	1,2		
II	CDCl ₃	—	6,84	6,70	6,56—6,36; 6,16—6,00; 5,60—5,32; 4,80—4,60	8,24—7,32	4,40	1,32	2,4	5,0		
IIIa	CD ₃ OD	8,10	6,86	5,88	4,60—4,20; 4,08—3,88	—	—	—	2,4	0		
IIIb	CD ₃ OD	8,14	6,88	5,88	4,68—3,54	—	—	3,94	2,4	0,5		
IV	CD ₃ OD	7,96	6,89	6,24	4,70—4,30; 3,96—3,82	—	—	—	2,4	4,2		

* Положение сигналов определено методом двойного резонанса.

Сигнал протона C_5H в 1,3-дизамещенных пиразолах является более чувствительным к смене растворителей: величина $\Delta\delta = \delta d_{\text{DMCO}} - \delta d_{\text{CDCl}_3}$ находится в интервале 0,45—0,60 м.д., в то время как величина $\Delta\delta$ для протона при C_3 для 1,5-замещенных пиразола не превышает 0,25 м.д. (⁴⁻⁶). Для полученного нами бензоата I величина $\Delta\delta$ составляет 0,48 м.д.

Эти данные свидетельствуют о том, что синтезированные ксилозиды I—IV имеют структуру производных 1-D-ксилофуранозил-пиразол-3-карбоновой кислоты, т. е. при гликозильровании этилового эфира пиразол-3-карбоновой кислоты в наших условиях остаток ксилофуранозы присоеди-

няется к 1-му атому азота, более удаленному от заместителя в третьем положении пиразольного цикла.

Идентификация ксилозида I как β -аномера, а II как α -аномера этилового эфира 1-*D*-ксилофуранозил-пиразол-3-карбоновой кислоты проведена сравнением величин химических сдвигов аномерных протонов в этих соединениях. Сигналы аномерных протонов фуранозидов с транс-конфигурацией фрагмента C_1H-C_2H наблюдаются в более сильном поле по сравнению с сигналами их изомеров с цис-конфигурацией (7). В случае ксилофуранозидов β -аномер является транс-изомером, а α -аномер — цис-изомером. Поэтому ксилозиду I, сигнал аномерного протона которого расположен в более сильном поле ($\delta=6,38$ м.д.), следует приписать β -конфигурацию, а ксилозиду II ($\delta=6,70$ м.д.) — α -конфигурацию. Сигнал аномерного протона β -ксилозида IIIа, полученного из бензоата I, также находится в более сильном поле ($\delta=5,88$ м.д.) по сравнению с сигналом аномерного протона α -ксилозида IV ($\delta=6,24$ м.д.), полученного из бензоата II. β -Конфигурация метилового эфира IIIб следует из β -конфигурации бензоата I.

Этиловый эфир 1-(2',3',5'-три-*O*-бензоил- β -*D*-ксилофуранозил)-пиразол-3-карбоновой кислоты (I) и этиловый эфир 1-(2',3',5'-три-*O*-бензоил- α -*D*-ксилофуранозил)-пиразол-3-карбоновой кислоты (II). 0,7 г (5 ммол.) этилового эфира пиразол-3-карбоновой кислоты и 2,52 г (5 ммол.) 1-*O*-ацетил-2,3,5-три-*O*-бензоил- α -*D*-ксилофуранозы нагревают в вакууме в присутствии воды (0,15 г) при температуре 170° С в течение 30 мин. Сплав кипятят в метаноле с активированным углем. Уголь отфильтровывают, метанол отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя системой растворителей бензол : метанол (95 : 5). Собирают фракции по 10 мл. Из фракций №№ 22—52 после дополнительной очистки препаративной хроматографией на силикагеле с элюированием смесью растворителей бензол : метанол (95 : 5) выделяют 0,85 г β -аномера I. R_f на силуфоле в системе бензол : метанол (95 : 5) 0,51, в хлороформе 0,19. Из фракций №№ 53—106 препаративной хроматографией на силикагеле с элюированием хлороформом выделяют 0,51 г β -аномера I и 0,26 г α -аномера II. Для последнего R_f на силуфоле в системе бензол : метанол (95 : 5) 0,51, в хлороформе 0,16.

Амид 1- β -*D*-ксилофуранозил-пиразол-3-карбоновой кислоты (IIIа). 0,65 г I растворяют в 20 мл абсолютного метанола, насыщенного аммиаком при 0° С, и оставляют при комнатной температуре на 72 час. Остаток после отгонки растворителя в вакууме многократно промывают хлороформом (порциями по 10 мл) для отделения бензамида, а затем очищают препаративной хроматографией на силикагеле в системе хлороформ : метанол (4 : 1). Получают 0,17 г кристаллического амида (IIIа). R_f на силуфоле в системе хлороформ : метанол (4 : 1) 0,16.

Амид 1- α -*D*-ксилофуранозил-пиразол-3-карбоновой кислоты (IV). Из 0,23 г II аналогично III получают 0,07 г α -амида (IV). R_f на силуфоле в системе хлороформ : метанол (4 : 1) 0,12.

Метилловый эфир 1- β -*D*-ксилофуранозил-пиразол-3-карбоновой кислоты (IIIб). К раствору 0,81 г I в 25 мл абс. метанола добавляют 4 мл 0,25 *N* раствора метилата натрия в метаноле и кипятят 1 час. Охлаждают, добавляют 3 мл дистиллированной воды, нейтрализуют дауэксом-50 (H^+ -форма). Смолу отфильтровывают, раствор упаривают в вакууме. Остаток очищают препаративной хроматографией на силикагеле в системе растворителей хлороформ : метанол (4 : 1). Получают 0,16 г метилового эфира (IIIб). R_f на силуфоле в системе хлороформ : метанол (4 : 1) 0,21.

Спектры п.м.р. снимались на приборе JNM-MH-100, стандарт — тетраметилсилан, удельное вращение определено на приборе АГ-ЕПЛ.

Институт экспериментальной и клинической онкологии
Академии медицинских наук СССР

Поступило
27 IX 1974

Институт биохимии им. А. Н. Баха
Академии наук СССР
Москва

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ J. T. Witkowski, R. K. Robins et al., J. Med. Chem., v. 15, 1150 (1972). ² R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc., v. 71, 3994 (1949). ³ Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина, ДАН, т. 180, № 4, 882 (1968). ⁴ J. Elguero, R. Jacquier, J. chim. phys., v. 63, 85 (1966). ⁵ И. А. Корбух, М. Н. Преображенская, О. Н. Юдина, Журн. орг. хим., т. 10, 1887 (1974). ⁶ I. A. Korbukh, M. N. Preobrazhenskaya, O. N. Yudina, J. Carbohydrate Nucleosides, Nucleotides, № 4 (1974). ⁷ L. B. Townsend, Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, v. 2, N. Y., 1973, p. 333.