БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
том 1 • №11 • 1975

УДК 547.756'455.623

СИНТЕЗ 1-ГЛЮКОЗИЛИЗАТИНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА ЖИВОТНЫХ С ПЕРЕВИВАЕМЫМИ ОПУХОЛЯМИ И В СИСТЕМАХ *IN VITRO*

Ярцева И. В., Эктова Л. В, Преображенская М. Н., Лесная И. А., Яворская Н. П., Платонова Г. Н., Софьина З. П.

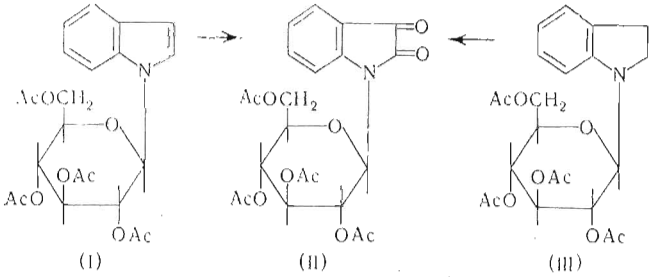
Институт экспериментальной и клинической онкологии Академии медицинских наук СССР, Москва

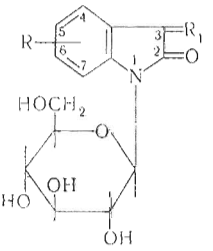
Предложен новый метод синтеза 1-гликозилизатинов, основанный на окислении соответствующих О-ацилированных 1-гликозилиндолов или 1-гликозилиндолинов хромовой кислотой. При окислении 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-тетра-О-ацетилглюкопиранозилиндола (I) или 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-тетра-О-ацетилглюкопиранозилиндолина (III) получен 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-тетра-О-ацетилглюкопиранозилизатин (II). Испытана противоопухолевая активность 1-β-*D*-глюкопиранозилизатина (IV), его 4-, 5- или 6-метилпроизводных (V) — (VII), а также их 3-тиосемикарбазонов (VIII) — (XI). Показано, что тиосемикарбазоны исследуемых 1-глюкозилизатинов стимулируют рост аденокарциномы АК-755 мышей.

В предыдущих сообщениях мы описали синтез 1-гликозилизатинов, основанный на достройке пятичленного кольца изатина конденсацией ацилированных N-ариламиногликозидов с оксалилхлоридом и $AlCl_3$ по методу Штолле [1, 2]. Однако возможности этого метода ограничены трудностью получения фуранозных производных N-ариламиногликозидов, невозможностью использовать производные, содержащие в ароматическом кольце заместители, неустойчивые в условиях конденсации, а также тем, что в эту реакцию не вступают N-ариламиногликозиды с электроноакцепторными заместителями в ароматическом ядре.

В настоящей работе мы предлагаем новый метод синтеза 1-гликозилизатинов, исходя из гликозилиндолов или гликозилиндолинов. Методы синтеза 1-гликозилиндолинов различного типа хорошо разработаны; эти соединения более стабильны, чем производные первичных ароматических аминов, переход от них к 1-гликозилиндолам осуществляется действием различных дегидрирующих агентов [3, 4]. Описано образование 6-нитроизатина при окислении 6-нитроиндола хромовой кислотой в уксусной кислоте [5]. Оказалось, что эта реакция может быть основой синтеза 1-гликозилизатинов. Окисление 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-тетра-О-ацетилглюкопиранозилиндола (I) раствором хромовой кислоты в уксусной кислоте привело к 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-тетра-О-ацетилглюкопиранозилизатину (II) с выходом 50%. Соединение (II) получается также при действии хромовой кислоты на 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-тетра-О-ацетилглюкопиранозилиндолин (III) с выходом 10%. Хроматографический контроль на силуфоле в системе бензол—ацетон (4 : 1) за ходом последней реакции, осуществляемый с помо-

щью реактива Эрлиха, показал, что она протекает через стадию образования индольного производного, которое затем превращается в соответствующий изатин. Низкий выход 1-глюкозилизатина (II) в этой реакции можно объяснить тем, что это соединение под действием хромовой кислоты окисляется дальше, давая, по-видимому, лабильные производные изатового ангидрида.





(IV) R = H; R_1 = O

(V) R = 5-CH_3; R_1 = O

(VI) R = 4-CH_3; R_1 = O

(VII) R = 6-CH_3; R_1 = O

(VIII) R = H; R_1 = N—NH—CS—NH_2

(IX) R = 5-CH_3; R_1 = N—NH—CS—NH_2

(X) R = 4-CH_3; R_1 = N—NH—CS—NH_2

(XI) R = 6-CH_3; R_1 = N—NH—CS—NH_2

Сравнение физико-химических характеристик (УФ-, ИК- и ПРМ-спектров) производных изатина, полученных окислением глюкозилиндола (I) или глюкозилиндолина (III), показало, что они идентичны ранее синтезированному нами [1] по методу Штолле 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-тетра-О-ацетилглюкопиранозилизатину (II).

В плане работ по поиску противоопухолевых веществ среди аналогов нуклеозидов различного типа, а также в связи с данными о высокой противовирусной активности тиосемикарбазонов 1-замещенных изатинов [6] было проведено изучение противоопухолевой активности на животных с перевиваемыми опухолями и в системах *in vitro* 1-β *D*-глюкопиранозилизатина (IV), его 3-тиосемикарбазона (VIII), а также их аналогов — 1-β-*D*-глюкопиранозил-5-метилизатина (V), смеси 1-β-*D*-глюкопиранозил-4-метилизатина (VI) и 1-β-*D*-глюкопиранозил-6-метилизатина (VII), соответствующих 3-тиосемикарбазонов — (IX) и смеси (X) и (XI), полученных нами ранее [1].

Цитотоксическая активность *in vitro* была исследована в системах первичных стационарных суспендированных культур опухолевых клеток саркомы 37, опухоли Эрлиха, опухоли NK/Ly и лимфобластного лейкоза L5178y [7]. Ранее Н. П. Яворской было установлено, что в этих системах известные активные противоопухолевые препараты подавляют прирост суммы нуклеиновых кислот на 50% при дозах ниже 100 мкг/мл [8].

Соединения (IV), (V) и смесь (VI) и (VII) не действуют на синтез нуклеиновых кислот, а соединения (VII), (IX) и смесь (X) и (XI) подавляют синтез нуклеиновых кислот в более высоких дозах, чем 100 мкг/мл (табл. 1).

В связи с тем, что тиосемикарбазоны (VIII), (IX) и смесь (X) и (XI) показали слабый эффект на клетках саркомы 37 и опухоли NK/Ly, эти вещества были также изучены на мышах с перевиваемыми опухолями — лимфобластным лейкозом L-1210, раком легкого Льюис (LL), аденокарциномой молочной железы АК-755 и асцитной опухолью NK/Ly.

Лечение животных с опухолями L-1210 и NK/Ly начинали через 24 ч, а с опухолями АК-755 и LL — через 48 ч после трансплантации опухоли

Таблица 1

Доза (мкг/мл), подавляющая синтез суммы нуклеиновых кислот на 50%

Соединение	Саркома 37	L5178y	Опухоль Эрлиха	NK/Ly
(VIII)	500—200	*	500—250	500—250
(X) + (XI)	250—100	500	500—250	500—250
(IX)	500—250	250	*	500—250

* Препарат не подавляет синтез нуклеиновых кислот в концентрации 500 мкг/мл.

Таблица 2

Влияние β-тиосемикарбазонов глюкопиранозилизатинов на АК-755

Группа, соединение	Доза, мг/кг		Средний вес опухоли, г	Стимуляция роста опухоли, % *	Критерий достоверности P *
	разовая	курс			
Контроль	—	—	4,3	—	—
(VIII)	300	1500	7,3	70	0,16
(IX)	200	1000	7,4	72	0,08
(X) + (XI)	400	2000	6,9	60	0,17
Контроль	—	—	4,7	—	—
(X) + (XI)	400	2000	7,0	49	0,04

* Результаты достоверны при $P < 0{,}05$.

и продолжали в течение 5 сут. Забивали животных на седьмые сутки после последней инъекции препарата. О противоопухолевой активности судили по процентам торможения роста опухолей для АК-755 и LL и по увеличению продожительности жизни для L-1210, NK/Ly и LL.

На L-1210 все препараты применялись в дозах 100, 200, 400 мг/кг. Для соединения (IX) доза 400 мг/кг оказалась летальной и соответствовала приблизительно $ЛД_{100}$. Тиосемикарбазоны (VIII), (IX) и смесь (X) и (XI) не обнаружили противолейкозного действия в максимально переносимых дозах 200, 300, 400 мг/кг. Опухоли Льюис и NK/Ly также оказались нечувствительны к данным соединениям.

Изучение тиосемикарбазонов (VIII), (IX) и смеси (X) и (XI) на АК-755 показало, что смесь тиосемикарбазонов (X) и (XI) вызывает реальную стимуляцию роста этой опухоли на 49% (табл. 2). Тенденция к стимуляции роста АК-755 наблюдалась и при применении двух других соединений этого ряда (VIII) и (IX).

Препараты, стимулирующие рост экспериментальных опухолей, могут представлять интерес в комбинации с цитотоксическими веществами, поскольку они могут повысить чувствительность клеток к этим соединениям за счет уменьшения числа покоящихся и увеличения числа интенсивно делящихся клеток, более чувствительных к действию ингибиторов синтеза ДНК и РНК.

Экспериментальная часть

1-β-D-2′,3′,4′,6′-Тетра-О-ацетилглюкопиранозилизатин (II). а) К раствору 500 мг 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-тетра-О-ацетилглюкопиранозилиндола (I) в 20 мл ледяной уксусной кислоты при 50° и постоянном перемешивании добавляли по порциям в течение 1,5 ч 0,8 мл 3М раствора хромовой кислоты. Реакционную смесь вылили в воду (60 мл) и экстрагировали хлороформом (3 × 50 мл). Хлороформные экстракты промывали водой до

нейтральной реакции, сушили, растворитель упаривали. Остаток (540 мг) хроматографировали на колонке (20 × 700) с силикагелем марки ЛС 5/40 μ в системе бензол — ацетон (10 : 1). Из зоны с R_f 0,45—0,50 (силуфол, бензол — ацетон, 4 : 1) выделили 250 мг (48%) соединения (II). б) К раствору 500 мг 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-тетра-О-ацетилглюкопиранозилиндолина (III) в 15 мл ледяной уксусной кислоты при 60° и постоянном перемешивании добавляли по порциям в течение 2 ч 1,5 мл 3 М раствора хромовой кислоты. Далее реакцию обрабатывали, как в предыдущем опыте. Выделили 50 мг (10%) соединения (II); т. пл. 159—160° (из спирта), $[\alpha]_D^{25}$ —80° (*c* 1 в хлороформе). Найдено, %; С 55,54; Н 5,12; N 3,39. $C_{22}H_{23}NO_{11}$. Вычислено %; С 55,37; Н 4,87; N 2,93.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преображенская М. Н., Ярцева И. В., Эктова Л. В. (1974) Докл. АН СССР **215**, 873—876.
2. Ярцева И. В., Эктова Л. В., Преображенская М. Н. (1975) Биоорган. химия, **1**, 189—194.
3. Преображенская М. Н. (1967) Успехи химии, **36**, 1760—1798.
4. Толкачев В. Н., Преображенская М. Н. (1975) Ж. орган. химии, **11**, 702, 703.
5. Терентьев А. П., Преображенская М. Н., Бобков А. С., Сорокина Г. А. (1959) Ж. общ. химии, **29**, 2541—2550.
6. Галегов Г. А. (1973) Ж. Всес. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, XVIII, 200—207.
7. Иваницкая Л. И., Макухо Л. В. (1973) Вопр. онкологии, **19**, 67—71.
8. Яворская Н. П. (1974) Проблемы химиотерапии злокачественных опухолей, Тезисы докладов, стр. 180—182, Москва — Киев.

Поступила в редакцию
14.IV.1975

SYNTHESIS OF 1-GLUCOSYLISATINS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY ON THE ANIMALS WITH THE TRANSPLANTABLE TUMORS AND *IN VITRO*

YARTSEVA I. V., EKTOVA L. V., PREOBRAZHENSKAYA M. N., LESNAYA N. A., YAVORSKAYA N. P., PLATONOVA G. N., SOFINA Z. P.

Institute of Experimental and Clinical Oncology, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

A new method of the synthesis of 1-glycosylisatins by oxidation of O-acylated 1-glycosylindoles or 1-glycosylindolines by chromic acid is proposed. The oxidation of 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-tetra-O-acetylglucopyranosylindole or 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-tetra-O-acetylglucopyranosylindoline has furnished 1-β-*D*-2′,3′,4′,6′-tetra-O-acetylglucopyranosylisatin. The thioseticarbazones of 1-glucopuranosylisatin or 1-glycopyranosylmethylisatins stimulate the growth of mouse tumor adenocarzinoma AC-755.