



УДК 547.964.4:542.95:615.779.9

ЛИГАНДЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ СРОДСТВОМ К ОПРЕДЕЛЕННЫМ ПАРАМ ОСНОВАНИЙ ДНК

I. СИНТЕЗ ДИСТАМИЦИНА А И ЕГО АНАЛОГОВ
С РАЗЛИЧНЫМ ЧИСЛОМ N-МЕТИЛ- И N-ПРОПИЛПИРРОЛЬНЫХ
ОСТАТКОВ В МОЛЕКУЛЕ*

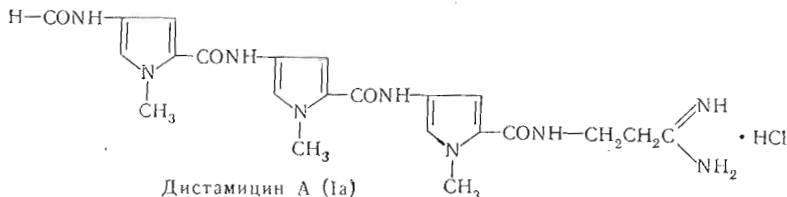
Гроховский С. Л., Жузе А. Л., Готтих Б. П.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

С целью исследования взаимодействия антибиотика дистамицина А с двухспиральной ДНК осуществлен синтез дистамицина А и его структурных аналогов, содержащих в молекуле от одного до трех остатков 1-пропил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты и от одного до двух остатков 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты.

В настоящее время ведется интенсивное изучение молекулярных механизмов белково-нуклеиновых взаимодействий ввиду их огромного биологического значения. Для каждого белка, способного взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами, характерен определенный, часто уникальный эффект биологического действия. Такая уникальность обусловлена, как правило, спецификой стереохимии образующегося комплекса.

В качестве модели белково-нуклеиновых взаимодействий мы выбрали комплекс между антибиотиком дистамицином А и двухспиральной ДНК. Дистамицин А является основным антибиотиком, выделенным из культуры *Streptomyces distallicus* [1]. Он обладает значительной антивирусной активностью по отношению к некоторым ДНК-содержащим вирусам [2—5]. Дистамицин А ингибирует ДНК-зависимый синтез РНК и ДНК [6—9]. Это ингибирование обусловлено чрезвычайно высоким сродством антибиотика к матричной ДНК. Было обнаружено [10], что дистамицин А



* Принятые сокращения: Npc(Me) — остаток 1-метил-4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты; Npc(Pr) — остаток 1-пропил-4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты; Apc(Me) — остаток 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты; Apc(Pr) — остаток 1-пропил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты.

обладает четко выраженной специфичностью к обогащенным (А·Т)-парами участкам ДНК при образовании комплекса с двухспиральной ДНК *in vitro*.

Структура дистамицина А (Ia) представлена на рис. 1. Она характеризуется наличием трех последовательно расположенных остатков 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты и двух концевых групп — формильной и пропиоамидиновой. Часто употребляемое определение этого антибиотика как олигопептидного объясняется присутствием в его молекуле трех остатков γ -аминокислоты и одного остатка β -аминокислоты, связанных между собой амидными связями. Наличие в структуре дистамицина А четырех монотонно расположенных амидных связей дает возможность рассматривать его как своеобразную полипептидную структуру.

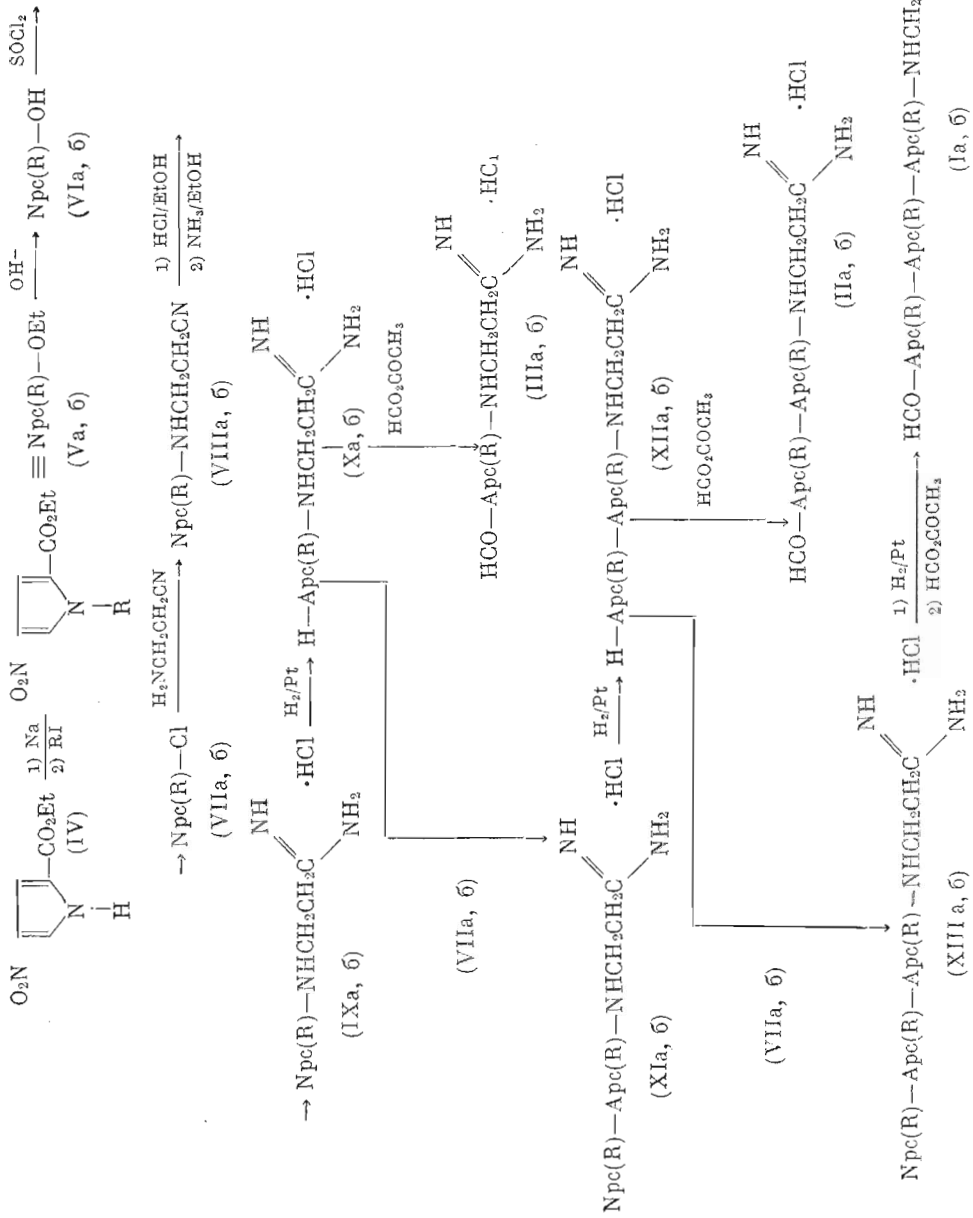
Для понимания механизма ингибирования дистамицином А матричной активности ДНК необходимо иметь ясное представление о структуре комплекса этого антибиотика с ДНК. Кроме того, установление структуры комплекса дистамицина А с ДНК позволило бы выяснить факторы, определяющие избирательность взаимодействия этого лиганда с (А·Т)-парами двойной спирали ДНК.

С этой целью нами был предпринят синтез ряда аналогов этого антибиотика путем модификации его различных структурных элементов.

Синтез дистамицина А по методу, предложенному ранее [11], оказался неудовлетворительным ввиду того, что при гидрировании соединения $\text{Nrc (R)} - \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN(VIII)}$ на палладиевом катализаторе (5% Pd/C)ряду с восстановлением нитрогруппы происходило частичное восстапвление нитрильной группы, что приводило к трудноразделимой смеси продуктов.

Синтез дистамицина А (Ia) и его аналогов с двумя (IIa) и с одним (IIIa) N-метилпиррольным остатком был осуществлен по приведенной схеме. Как видно из схемы, после алкилирования йодистым метилом пирролнатрия, полученного из этилового эфира 4-нитро-пиррол-2-карбоновой кислоты (IV), соответствующее N-метильное производное (Va) гидролизовали в водно-спиртовом растворе и полученную кислоту (VIa) переводили в хлорангидрид (VIIa) кипячением с SOCl_2 . Хлорангидрид (VIIa) конденсировали с β -аминопропионитрилом в присутствии водного раствора бикарбоната натрия и полученное соединение (VIIIa) после обработки хлористым водородом в этаноле переводили в соответствующий хлоргидрат иминоэфира, который без выделения превращали в хлоргидрат амидина (IXa) обработкой аммиаком в этаноле. При гидрировании хлоргидрата нитроамидина (IXa) над катализатором Адамса образуется хлоргидрат аминамидина (Xa), из которого без выделения получали после формилирования аналог дистамицина А (IIIa), содержащий в молекуле только один остаток 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты. При конденсации хлорангидрида (VIIa) с хлоргидратом аминамидина (Xa) в этаноле в присутствии триэтиламина был получен хлоргидрат нитроамидина (XIa), который затем восстанавливали над катализатором Адамса до хлоргидрата аминамидина (XIIa). Формилирование последнего приводит к «укороченному» аналогу дистамицина А (IIa), содержащему в молекуле два остатка 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты. Сам дистамицин А (Ia) был получен при ацилировании соединения (XIIa) хлорангидридом (VIIa) в присутствии триэтиламина и последующем гидрировании и формилировании образующегося хлоргидрата нитроамидина (XIIIa). Синтезированный антибиотик по своим физико-химическим характеристикам (ИК- и УФ-спектр, ТСХ, электрофоретическая подвижность) был идентичен дистамицину А фирмы «Calbiochem» (США).

По аналогичной схеме были синтезированы аналоги дистамицина А, содержащие в молекуле от одного до трех N-пропилпиррольных остатков (Ib), (IIb), (IIIb).



* Соединению, включающему в шифр букву а, соответствует R = Me; буквы б — R = Pr.

Связывание дистамицина А и его аналогов с ДНК и синтетическими полидезоксирибонуклеотидами изучалось методом КД и УФ-спектроскопии. Ранее было показано [12], что при образовании комплекса с ДНК антибиотик локализуется в узкой бороздке двухспиральной ДНК (антибиотик взаимодействует только с В-формой ДНК). При рассмотрении моделей комплекса антибиотика с ДНК существовали две возможности локализации дистамицина А в узкой бороздке ДНК: в первом случае N-метильные группы пиррольных ядер направлены внутрь этой бороздки к основаниям ДНК, во втором случае они выступают из нее наружу. Для выбора между этими двумя моделями и был осуществлен синтез N-пропильного аналога (Iб). Если верна первая модель, то увеличение размеров радикалов у атомов азота пиррольных ядер привело бы к выведению антибиотика из узкой бороздки ДНК и, следовательно, резко понизило бы экранирование узкой бороздки ДНК таким аналогом. Результаты использования метода неравновесного метилирования свободной ДНК и ДНК в комплексе с дистамицином А (Iа) и его N-пропильным аналогом (Iб) свидетельствуют в пользу второй модели, поскольку оказалось, что N-пропильный аналог дистамицина А (Iб) экранирует узкую бороздку ДНК от метилирования диметилсульфатом практически так же, как и сам антибиотик [12].

В настоящее время нами осуществляется синтез некоторых аналогов дистамицина А для выяснения роли других элементов структуры антибиотика при образовании им комплекса с ДНК.

Экспериментальная часть

Растворы веществ в органических растворителях высушивали над Na_2SO_4 , растворители упаривали в вакууме (при 15 мм рт. ст. или 1 мм рт. ст. в зависимости от растворителя) при температуре 20—25°. Гидрирование проводили при комнатной температуре и атмосферном давлении до поглощения трех эквивалентов водорода над катализатором Адамса, восстановленным непосредственно перед добавлением соответствующего нитросоединения. Чистоту синтезированных веществ контролировали методом ТСХ на пластинках силуфол с флуоресцентным индикатором в следующих системах: А — *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4 : 1 : 1); Б — 1 М ацетат аммония (рН 7,6) — 96%-ный этанол (3 : 7); В — изопропанол — конц. водный аммиак — вода (7 : 1 : 3); Г — хлороформ — абс. этанол (95 : 5). Гомогенность соединений, содержащих заряженные группы, проверяли электрофоретически (обнаружение в УФ-свете). Электрофорез проводили в приборе типа аппарата Даррема [13] на бумаге ватман № 1 в 1М уксусной кислоте (рН 2,4) в течение 1 ч при градиенте потенциала 20 В/см. Электрофоретическую подвижность (E) измеряли по отношению к глицину — E_{Gly} или гистидину — E_{His} . Для элементного анализа вещества высушивали над P_2O_5 в течение 8 ч при 1 мм рт. ст. и 60—100°. Температуру плавления определяли на приборе фирмы «Electrothermal» (Англия) (не исправляли). УФ-спектры снимали на УФ-спектрофотометре «Specord UV-Vis» (ГДР). Контроль элюатов при колоночной хроматографии осуществлялся с помощью УФ-регистрирующего проточного денситометра «Uvicord LKB-4701A» (Швеция).

Npc(Pr)-OEt (Vб). К раствору 0,15 моль алкоголята натрия в 100 мл абс. этанола прибавляли 20,0 г (0,109 моль) этилового эфира 4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты (IV) [14] и слегка подогрели до полного растворения вещества. После прибавления 40 мл йодистого пропила раствор кипятили 20 ч и оставляли на ночь при -10° . Осадок отфильтровывали и промывали холодным этанолом. Выход соединения (Vб) 20,6 г (84%), т. пл. 68—70°. После перекристаллизации из гексана т. пл. 68,5—70°, R_f (0,92) (А), 0,78 (Б), 0,71 (Г). Найдено, %: С 53,50; Н 6,21; N 12,71. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено, %: С 53,09; Н 6,24; N 12,38.

Npc(Me)-OEt (Va) получали по предыдущей методике, только кипячение с йодистым метилом проводили 1 ч. Выход соединения (Va) 96%, т. пл. 113—114°; R_f 0,81 (A), 0,74 (B), 0,87 (B); 0,65 (Г) (данные работы [15]: т. пл. 113—114°).

Npc(Pr)-OH (VIb). К раствору 14,0 г (62 ммоль) эфира (Vb) в 130 мл 80% водного этанола прибавляли 50 мл 5н. NaOH, перемешивали при 50° в течение 1 ч и упаривали досуха. Остаток растворяли в 200 мл воды и добавляли конц. HCl до pH 2. Выпавший продукт экстрагировали эфиром, высушивали, упаривали и остаток перекристаллизовывали из водного этанола. Выход соединения (VIb) 11,4 г (95%), т. пл. 222—223°, R_f 0,92 (A), 0,72 (B), 0,76 (B), 0,18 (Г). Найдено, %: C 48,52; H 5,07; N 14,30. $C_8H_{10}O_4N_2$. Вычислено, %: C 48,48; H 5,09; N 14,14.

Npc(Me)-OH (VIa) получали по предыдущей методике с выходом 96%, т. пл. 195—197°, R_f 0,81 (A), 0,69 (B), 0,14 (Г) (данные работы [15]: т. пл. 195—197°).

Npc(Pr)-NHCH₂CH₂CN (VIIIb). К 5,0 г (25 ммоль) кислоты (VIb) добавляли 20 мл $SOCl_2$ и смесь кипятили до полного растворения (30—45 мин), избыток $SOCl_2$ отгоняли в вакууме и остаток упаривали несколько раз с сухим бензолом. Полученный хлорангидрид 1-пропил-4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты (VIIb) растворяли в 50 мл бензола, прибавляли к раствору 5,0 г (75 ммоль) β-аминопропионитрила [16] в 50 мл воды, содержащей 4 г $NaHCO_3$, и перемешивали в течение 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали бензолом и эфиром. Выход соединения (VIII b) 5,4 г (86%), т. пл. 118—119°, после перекристаллизации из метанола т. пл. 120,5—121°, R_f 0,78 (B), 0,90 (B), 0,20 (Г). Найдено, %: C 52,19; H 5,78; N 22,73. $C_{11}H_{14}O_3N_4$. Вычислено, %: C 52,79; H 5,64; N 22,39.

Npc(Me)-NHCH₂CH₂CN (VIIa) получали по предыдущей методике с выходом 93%, т. пл. 135—136°, R_f 0,70 (B), 0,86 (B), 0,13 (Г) (данные работы [11]: т. пл. 135—137°).

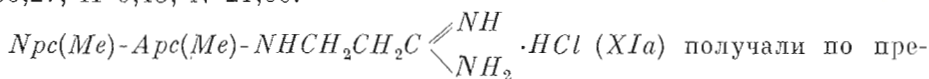
Npc(Pr)-NHCH₂CH₂C $\begin{matrix} \diagup NH \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$.HCl (IXb). 5,0 г (20,0 ммоль) нитрила

(VIIIb) суспендировали в 100 мл абс. этанола и насыщали HCl (по мере насыщения вещество растворялось и потом снова начинал выпадать осадок). Взвесь оставляли при 0° на ночь и упаривали. Остаток дважды упаривали с абс. эфиром, суспендировали в 100 мл. абс. этанола и через суспензию при 0° пропускали сухой NH_3 до насыщения. Реакционную смесь оставляли при 0° на ночь и упаривали досуха. Остаток упаривали дважды с абс. эфиром и перекристаллизовывали из водного этанола. Выход соединения (IXb) 5,4 г (89%), т. пл. 215—216°, R_f 0,33 (A), 0,48 (B), 0,12 (B); E_{Gly} 1,18, E_{His} 0,75. Найдено, %: C 43,60; H 6,14; N 22,76; Cl 11,61. $C_{11}H_{18}O_3N_5Cl$. Вычислено, %: C 43,49; H 5,97; N 23,05; Cl 11,67.

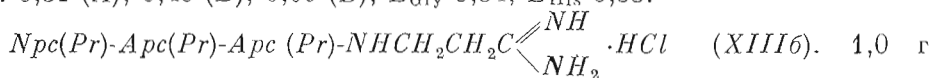
Npc(Me)-NHCH₂CH₂C $\begin{matrix} \diagup NH \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$.HCl (IXa) получали по предыдущей методике с выходом 90%, т. пл. 268—272° (с разложением), R_f 0,25 (A), 0,43 (B), 0,06 (B); E_{Gly} 1,34, E_{His} 0,85 (данные работы [17]: т. пл. 267—270°).

Npc(Pr)-Arc(Pr)-NHCH₂CH₂C $\begin{matrix} \diagup NH \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$.HCl (XIb). 1,44 г (4,75 ммоль) нитроамидина (IXb), растворенного в смеси 15 мл этанола и 1,5 мл бн. HCl, гидрировали над 0,3 г катализатора. Катализатор отфильтровывали и раствор упаривали досуха. Остаток упаривали несколько раз с сухим бензолом и растворяли в 15 мл абс. этанола, содержащего 2,1 мл (15 ммоль) абс. триэтиламина. Хлорангидрид, полученный из 1,40 г (7 ммоль) кислоты (VIb) кипячением с $SOCl_2$ (см. методику получения нитрила (VIIb)), растворяли в 5 мл. абс. этанола. Растворы смешивали и оставляли при 20°. Через 1 ч реакционную смесь упаривали, остаток суспендировали в небольшом количестве воды, суспензию 3 раза экстрагировали

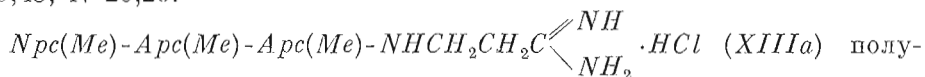
эфиром, охлаждали до 0° и осадок отфильтровывали. Выход соединения (XIб) 1,53 г (71%), R_f : 0,40 (А), 0,52 (Б), 0,21 (В); E_{Gly} 0,73, E_{His} 0,47. Найдено, %: С 50,53; Н 6,16; N 21,61. $C_{19}H_{28}O_4N_7Cl$. Вычислено, %: С 50,27; Н 6,13; N 21,60.



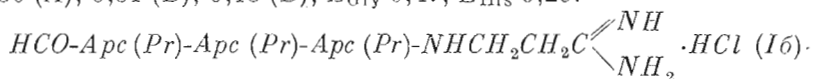
дыдущей методике, за исключением того, что гидрирование проводили в 80%-ной водной уксусной кислоте. Выход соединения (XIа) 50%, R_f : 0,31 (А), 0,46 (Б), 0,09 (В); E_{Gly} 0,84, E_{His} 0,53.



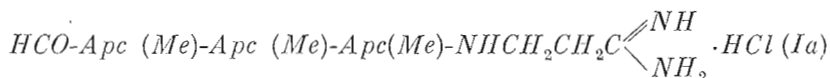
(2,2 ммоль) соединения (XIб), растворенного в смеси 15 мл этанола и 1 мл бн. HCl, гидрировали над 0,4 г катализатора. Катализатор отфильтровывали, раствор упаривали досуха. Остаток упаривали несколько раз с абс. этанолом и затем растворяли в 15 мл абс. этанола, содержащего 10 ммоль триэтиламина. Хлорангидрид (VIIб), полученный из 0,6 г (3,0 ммоль) соединения (VIб) кипячением с $SOCl_2$ (см. методику получения (VIIб)), растворяли в 5 мл абс. этанола. Растворы смешивали и оставляли при 20° на 3 ч. Реакционную смесь упаривали, образующееся масло растворяли в 5 мл метанола и раствор наносили на колонку (3 × 150 см) с сефадексом LH-20. Элюцию проводили метанолом со скоростью 20 мл/ч. Фракции, содержавшие соединение (XIIIб), упаривали, остаток растворяли в небольшом объеме воды и лиофилизовали. Выход соединения (XIIIб) 1,1 г (82%), R_f : 0,50 (А), 0,65 (Б), 0,34 (В); E_{Gly} 0,41, E_{His} 0,26. Найдено, %: С 51,85; Н 6,53; N 20,26. $C_{27}H_{38}O_5N_9Cl \cdot H_2O$. Вычислено, %: С 52,12; Н 6,48; N 20,26.



чали по предыдущей методике, за исключением того, что гидрирование проводили в 80%-ной водной уксусной кислоте. Выход соединения (XIIIа) 50%, R_f : 0,30 (А), 0,51 (Б), 0,13 (В); E_{Gly} 0,47, E_{His} 0,29.



0,20 г (0,33 ммоль) нитроамидина (XIIIб), растворенного в смеси 5 мл этанола и 0,13 мл бн. водной HCl, гидрировали над 0,1 г катализатора. Катализатор отфильтровывали, к раствору добавляли 0,4 ммоль триэтиламина и раствор упаривали досуха. К остатку добавляли формилуксусный ангидрид, полученный из 1,1 мл 99,5%-ной муравьиной кислоты и 2,6 мл уксусного ангидрида (2 ч, 55°), раствор оставляли на 2 ч при 20° и затем упаривали. Остаток упаривали несколько раз с абс. этанолом, растворяли в 1 мл метанола и наносили на колонку (2 × 115 см) с сефадексом LH-20. Элюцию проводили метанолом при 4° со скоростью 10 мл/ч. Фракции, содержавшие соединение (Iб), упаривали, остаток растворяли в небольшом количестве воды и лиофилизовали. Выход соединения (Iб) 0,13 г (65%), R_f 0,40 (А), 0,54 (Б), 0,25 (В); E_{Gly} 0,36, E_{His} 0,23. Найдено, %: С 55,60; Н 6,92; Cl 6,05. $C_{28}H_{40}O_4N_9Cl$. Вычислено, %: С 55,85; Н 6,69; Cl 5,89.



получали по предыдущей методике, за исключением того, что гидрирование проводили в 80%-ной водной уксусной кислоте. Выход дистамицина А (Iа) 54%, R_f 0,24 (А), 0,51 (Б), 0,09 (В); E_{Gly} 0,40, E_{His} 0,25. По данным ИК- и УФ-спектроскопии, ТСХ и по электрофоретической подвижности синтезированное вещество идентично препарату дистамицина А фирмы «Calbiochem» (США).

$HCO-Arc(Pr)-Arc(Pr)-NHCH_2CH_2C \begin{matrix} \nearrow NH \\ \searrow NH_2 \end{matrix} \cdot HCl$ (IIб). 0,50 г (1,1 ммоль)

соединения (XIб), растворенного в смеси 20 мл этанола и 0,3 мл 6 н. водной HCl, гидрировали над 0,2 г катализатора. Катализатор отфильтровывали, к раствору добавляли 2 ммоль триэтиламина и раствор упаривали досуха. К остатку добавляли формилуксусный ангидрид, полученный из 1,7 мл 99,5%-ной муравьиной кислоты и 3,9 мл уксусного ангидрида (2 ч, 55°), раствор оставляли на 2 ч при 20° и затем упаривали. Остаток упаривали несколько раз с абс. этанолом, растворяли в 3 мл метанола и наносили на колонку (2 × 115 см) с сефадексом LH-20. Элюцию проводили метанолом при 4° со скоростью 10 мл/ч. Фракции, содержавшие соединение (IIб), упаривали, остаток растворяли в небольшом количестве воды и лиофилизировали. Выход аналога дистамицина (IIб) 0,38 г (76%), R_f 0,35 (А); 0,48 (Б); 0,14 (В); E_{Gly} 0,62, E_{His} 0,40. Найдено, %: С 53,64; Н 6,35; N 21,57. $C_{20}H_{30}O_3N_7Cl$. Вычислено, %: С 53,12; Н 6,69; N 21,69.

$HCO-Arc(Me)-Arc(Me)-NHCH_2CH_2C \begin{matrix} \nearrow NH \\ \searrow NH_2 \end{matrix} \cdot HCl$ (IIа) получали по

предыдущей методике, за исключением того, что гидрирование проводили в 80%-ной водной уксусной кислоте. Выход аналога дистимицина (IIа) 54%, R_f 0,21 (А), 0,44 (Б), 0,06 (В); E_{Gly} 0,68, E_{His} 0,44.

$HCO-Arc(Pr)-NHCH_2CH_2C \begin{matrix} \nearrow NH \\ \searrow NH_2 \end{matrix} \cdot HCl$ (IIIб). 1,0 г (3,3 ммоль) соеди-

нения (IXб), растворенного в смеси 15 мл этанола и 0,5 мл конц. HCl гидрировали над 0,3 г катализатора. Катализатор отфильтровывали, к раствору добавляли 0,84 мл триэтиламина и раствор упаривали досуха. К остатку добавляли формилуксусный ангидрид, полученный из 3,3 мл 99,5% муравьиной кислоты и 7,8 мл уксусного ангидрида (2 ч, 55°), раствор оставляли на 2 ч при 20° и затем упаривали. Остаток упаривали несколько раз с абс. этанолом, растворяли в 5 мл метанола и наносили на колонку (3 × 150 см) с сефадексом LH-20. Элюцию проводили метанолом при 4° со скоростью 20 мл/ч. Фракции, содержавшие соединение (IIIб), упаривали, растворяли в небольшом объеме воды и лиофилизировали. Выход аналога дистамицина (IIIб) 0,59 г (58%), R_f 0,27 (А), 0,46 (Б), 0,07 (В), E_{Gly} 1,13, E_{His} 0,72. Найдено, %: С 48,13; Н 6,39; N 23,65; Cl 11,21. $C_{12}H_{20}O_2N_5Cl$. Вычислено, %: С 47,75; Н 6,68; N 23,21; Cl 11,75.

$HCO-Arc(Me)-NHCH_2CH_2C \begin{matrix} \nearrow NH \\ \searrow NH_2 \end{matrix} \cdot HCl$ (IIIа) получали по предыду-

щей методике, за исключением того, что гидрирование проводили в 80%-ной водной уксусной кислоте. Выход аналога (IIIа) 55%, R_f 0,18 (А), 0,40 (Б), 0,04 (В); E_{Gly} 1,23, E_{His} 0,78.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arcamone F., Penco S., Orezzi P., Nicoletta V., Pirelli A. (1964) Nature, 203, 1064—1065.
2. Werner G. H., Ganter P., de Ratuld Y. (1964) Chemotherapia, 9, 65—79.
3. Casazza A. M., Ghione M. (1964) Chemotherapia, 9, 80—87.
4. Verini M. A., Ghione M. (1964) Chemotherapia, 9, 144—157.
5. Casazza A. M., Fioretti A., Ghione M., Soldati M., Verini A. M. (1965) Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 593, Am. Soc. for Microbiology ed.
6. Puschendorf B., Grunicke H. (1969) FEBS Lett., 4, 355—357.
7. Chandra P., Zimmer C., Thrum H. (1970) FEBS Lett., 7, 90—94.
8. Zimmer C., Puschendorf B., Grunicke H., Chandra P., Venner H. (1971) Eur. J. Biochem., 21, 269—278.
9. Müller W. E. G., Obermeier J., Maidhof A., Zahn R. K. (1974) Chem.- Biol. Interactions, 8, 183—192.
10. Zimmer C., Reinert K. E., Luck G., Wahnert U., Löber G., Thrum H. (1971) J. Mol. Biol., 58, 329—348.

11. Penco S., Redaelli S., Arcamone F. (1967) Gazz. Chem. Ital., 97, 1110—1115.
12. Колчинский А. М., Мирзабеков А. Д., Заседателев А. С., Гурский Г. В., Гроховский С. Л., Жузе А. Л., Готтих Б. П. (1975) Молекуляр. биология, 9, 19—27.
13. Durrum E. L. (1950) J. Amer. Chem. Soc., 72, 2943—2948.
14. Hale W. J., Hoyt W. V. (1915) J. Amer. Chem. Soc., 37, 2538—2552.
15. Weiss M. J., Webb J. S., Smith J. M., Jr. (1957) J. Amer. Chem. Soc., 79, 1266.
16. Синтезы органических препаратов (1953) 4, стр. 46—47, И. Л., М.
17. Arcamone F., Nicoletta V., Penco S., Redaelli S. (1969) Gazz. Chim. Ital., 99, 632—640.

Поступила в редакцию
21.III.1975

**DNA BASE PAIR SPECIFIC LIGANDS. I. SYNTHESIS
OF DISTAMYCIN A AND ITS ANALOGS WITH DIFFERENT NUMBER
OF N-METHYL-AND N-PROPYLPYRROLE RESIDUES**

GROKHOVSKY S. L., ZHUZE A. L., GOTTIKH B. P.

*Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

To investigate the interaction of distamycin A with double-helix DNA, the anti-biotic distamycin A and its five structural analogs were synthesized. The analogs contain one, two and three residues of 1-propyl-4-aminopyrrole-2-carboxylic acid respectively, as well as one and two residues of 1-methyl-4-aminopyrrole-2-carboxylic acid.
