



УДК 547.854.4'455.466.057

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(ИНДОЛ-3-ИЛ)ПРОПИОНОВОЙ, НИКОТИНОВОЙ И 1-НИТРОАНТРАХИНОН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТ С ПИРИМИДИНОВЫМИ НУКЛЕОЗИДАМИ И ИХ 5'-АМИНО-5'-ДЕЗОКСИАНАЛОГАМИ

© 1995 г. И. Л. Плихтяк, С. В. Макутова, Т. П. Иванова, И. В. Ярцева, С. Я. Мельник*

Онкологический научный центр им. акад. Н.Н. Блохина РАМН, 115478, Москва, ул. Профсоюзная, 24

Поступила в редакцию 23.06.94 г.

При взаимодействии 5'-амино-2',5'-дидезоксиуридина, 5'-амино-5'-дезоксидеокси-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридина с 3-(индол-3-ил)пропионовой или 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислотой в ТНФ в присутствии 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ) получены соответствующие амидопроизводные. Стандартные условия удаления О-алкилиденной защиты оказались слишком жесткими для 5'-N-ациламидопроизводных 6-азауридина. 5'-Дезокси-5'-[3-(индол-3-ил)пропионил-амино]-6-азауридин был синтезирован из 5'-амино-5'-дезоксидеокси-6-азауридина и 3-(индол-3-ил)пропионовой кислоты в ТНФ в присутствии EEDQ. Реакция 5'-О-тозил-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридина с 3-аминопропанолом привела к 3-(3-гидроксипропиламино)-2-(2',3'-О-этоксиметилиден-β-D-рибофуранозил)-ас-триазин-5(2H)-ону, структура которого подтверждена встречным синтезом из O²,5'-ангидронуклеозида и 3-аминопропанола, а также последующими химическими превращениями. В результате взаимодействия этого 3-(3-гидроксипропиламино)-производного с хлорангидридом никотиновой кислоты, полученным *in situ*, или с 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислотой в присутствии DCC с последующим деблокированием синтезированы 3-[(3-пиримидин-3-илкарбок-си)пропиламино]- и 3-[3-(1-нитроантрахинон-2-карбок-си)пропиламино]-2-β-D-рибофуранозил-ас-триазин-5(2H)-он. Строение полученных нуклеозидов изучено методом ¹H-ЯМР. Показано, что 2',5'-дидезокси-5'-(1-нитроантрахинон-2-карбониламино)уридин в концентрации 10⁻⁴ М тормозит включение тимидина в ДНК клеток на 72% (CE₅₀ 10⁻⁵ М).

Ключевые слова: 6-азауридин, 2'-дезоксидеоксиуридин, никотиновая кислота, индол-3-илпропионовая кислота, 1-нитроантрахинон-2-карбоновая кислота.

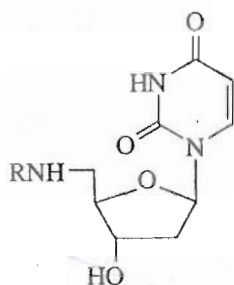
Ранее мы сообщили о первых результатах по синтезу производных пиримидиновых нуклеозидов и никотиновой кислоты в качестве потенциальных антималярийных цитотоксическими свойствами [1]. Было показано, что никотинамидопроизводное, полученное из 5'-амино-5'-дезоксидеокси-6-азауридина, обладает цитотоксической активностью *in vitro*. Для того чтобы оценить влияние структуры модифицирующей группы на цитотоксичность синтезированных соединений, мы расширили набор кислот, используемых для модификации углеводного остатка в нуклеозидах. Предполагая синтезировать аналоги нуклеозидов, сочетающие в себе свойства антималярийных и интеркаляторов, мы использовали в своих исследованиях 1-нитроантрахинон-2-карбоновую и 3-(индол-3-ил)пропионовую кислоты. Было

изучено взаимодействие 6-азауридина, 5'-амино-5'-дезоксидеокси-6-азауридина и 5'-амино-2',5'-дидезоксиуридина с производными этих кислот. С целью увеличения расстояния между модифицирующей группой и нуклеозидом предпринята попытка использовать 3-аминопропанол в качестве мостика между нуклеозидным фрагментом и ацильным остатком. Результаты этих исследований описаны в настоящем сообщении.

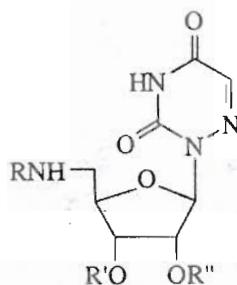
При взаимодействии 5'-амино-2',5'-дидезоксиуридина (I) [2] с 3-(индол-3-ил)пропионовой или 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислотой в ТНФ в присутствии EEDQ получены амидопроизводные (II) и (III) соответственно. В аналогичных условиях из 5'-амино-5'-дезоксидеокси-2',3'-этоксиметилиден-6-азауридина (IV) синтезированы 5'-N-ацилпроизводные (V) и (VI). Деблокирование нуклеозидов (V) и (VI) действием 80% уксусной кислоты при 20 - 22°C привело к сложной смеси соединений, которую не удалось разделить. 5'-Дезокси-5'-[3-(индол-3-ил)пропиониламино]-6-азауридин (VII) был синтезирован из 5'-амино-5'-дезоксидеокси-6-азауридина (VIII) [1]

Принятые сокращения: EEDQ - 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин; DBU - 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, ТНФ - тетрагидрофуран, DCC - дициклогексилкарбодимид.

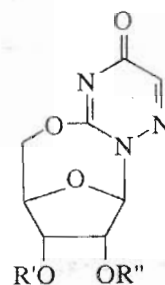
*Автор для переписки.



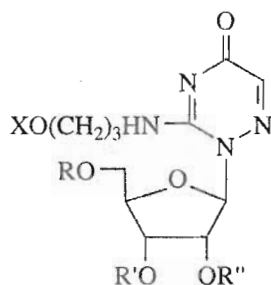
- (I) R = H
(II) R = Ind
(III) R = Ant



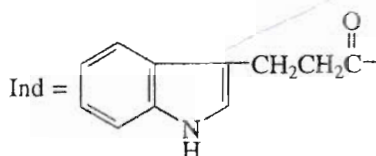
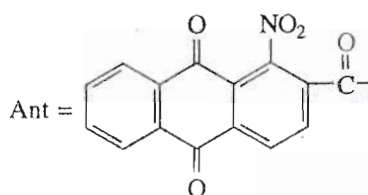
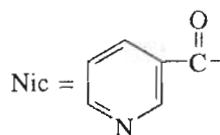
- (IV) R = H, R', R'' = >C(H)OC₂H₅
(V) R = Ant, R', R'' = >C(H)OC₂H₅
(VI) R = Ind, R', R'' = >C(H)OC₂H₅
(VII) R = Ind, R' = R'' = H
(VIII) R = Ind, R' = R'' = H



- (IX) R', R'' = >C(H)OC₂H₅



- (X) R = X = H, R', R'' = >C(H)OC₂H₅
(XI) R = R' = R'' = X = H
(XII) R = R' = R'' = X = Ac
(XIII) R = H, R', R'' = >C(H)OC₂H₅, X = Nic
(XIV) R = X = Nic, R', R'' = >C(H)OC₂H₅
(XV) R = R' = R'' = H, X = Nic
(XVI) R = H, R', R'' = >C(H)OC₂H₅, X = Ant
(XVII) R = R' = R'' = H, X = Ant
(XVIII) R = R' = R'' = Ac, X = Ant



и 3-(индол-3-ил)пропионой кислоты в THF в присутствии EEDQ. В этих условиях аминонуклеозид (VIII) не реагировал с 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислотой, по-видимому, вследствие низкой растворимости в THF обоих исходных веществ.

Для введения в молекулу нуклеозида аминопропильного мостика мы использовали методику, описанную в работе [3]. С этой целью 5'-О-тозил-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридин [1] нагревали с 3-аминопропанолом в ацетоне, однако вместо ожидаемого 5'-(3-гидроксипропиламино)-5'-дезоксид-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридина выделили соответствующее 3-(3-гидроксипропиламино)производное (X). По-видимому, в условиях реакции первоначально образуется O²,5'-ангидронуклеозид (IX), который затем превращается в соединение (X). Для подтверждения этого предположения из 5'-О-тозил-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридина и DBU в ацетонитриле синтезировали O²,5'-ангидронуклеозид (IX). Хроматографиче-

ски было показано, что из ангидропроизводного (IX) в условиях реакции с 3-аминопропанолом образуется соединение (X). Дополнительные доказательства структуры этого соединения получены в ходе его дальнейших химических превращений. После удаления 2',3'-О-этоксиметилиденовой защиты выделен нуклеозид (XI), последующая реакция которого с уксусным ангидридом в пиридине привела к тетраацетату (XII). В результате взаимодействия нуклеозида (X) с хлорангидридом никотиновой кислоты, полученным *in situ* [1], или с 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислотой в присутствии DCC синтезированы соответствующие O-ацильные производные (XIII) и (XVI). При реакции с никотиновой кислотой в минорных количествах выделено также соединение, которому на основании данных спектра ¹H-ЯМР приписана структура ди-O-ацильного производного (XIV). После удаления 2',3'-О-защитной группы в нуклеозидах (XIII) и (XVI) получены 3-(пиридин-3-илкарбокситпропиламино)- (XV) и 3-(1-нитроантрахинон-2-карбокситпропиламино)производное (XVII).

Таблица 1. Спектры ¹H-ЯМР синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ, м. д.													Растворитель
	Пиримидиновый цикл						Углеводный цикл						Прочие протоны	
	H5	H6	NH	N1'	H2'a	H2'b	H3	H4'	H5'a	H5'b				
II	7.61 дд	5.58 д	10.72 с	6.10 т	2.14 - 2.97 м	4.11 м	3.75 м	3.35 м	3.24 м	8.06 т (NHCH ₃), 7.52 д, 7.32 д, 0.9 уш. с (H2), 6.97 м (Ind), 2.92 т, 2.47 т (CH ₂ H ₂), 5.36 (3'-OH)	DMSO-d ₆			
III	7.68 д	5.59 д	11.28 с	6.13 т	2.22 м	2.11 м	2.41 м	3.54 м	3.44 м	9.17 т (NHCH ₂), 8.47 дд, 8.22 д, 8.16 д, 8.14 м, 7.96 м (2H) (Ant), 5.37 д (3'-OH)	DMSO-d ₆			
V	-	7.42 с	9.64 с	6.21 д	5.19 дд	-	4.81 дд	3.79 м	3.70 - 3.60* м	8.42 м, 8.38 м, 8.18 м (2H), 7.75, 7.95 м (2H) (Ant), 6.99 с (NH), 5.98 с (CH), 3.70 - 3.30* кв, 1.22 т (CH ₂ CH ₃)	CDCl ₃			
	-	7.45 с	9.64 с	6.13 д	5.23 дд	-	4.91 дд	3.70 - 3.60* м	8.02 м, 8.00 м, 8.11 м (2H), 7.75, 7.95 м (2H) (Ant), 6.91 с (NH), 6.00 с (CH), 3.59 кв, 1.26 кв (CH ₂ CH ₃)					
VI	-	7.19 с	-	6.14 д	4.60 дд	-	4.52 дд	3.65 - 3.50* м	8.41 с, 8.28 с (NH), 7.12 м, 7.11 м, 7.10 м, 7.10 - 7.00 м, 3.02 м, 2.47 м (Ind), 6.90 с (NH), 5.91 с (H), 3.65 - 3.50* м, 1.23 т, 1.19 м (CH ₂ CH ₃)	CDCl ₃				
	-	7.19 с	-	6.01 д	4.74 дд	-	4.43 дд	3.65 - 3.50* м	7.53 д, 7.30 д, 7.06 м, 6.98 м, 6.04 (Ind), 3.05 т, 2.55 т (CH ₂ CH ₂)					
VII	-	7.27 с	-	6.02 д	4.32 т	-	4.05 т	4.45 - 3.90 м	6.01 с (CH), 3.60 м, 1.27 т (Cl ₂ CH ₂)	CD ₃ OD				
IX	-	7.45 с	-	6.33 д	5.09 т	-	4.90 т	3.73 дд	6.05 с (CH), 3.67 м, 1.22 т (Cl ₂ CH ₂)	CDCl ₃				
	-	7.45 с	-	6.20 д	5.13 т	-	4.95 т	3.85 дд	7.56 с (NH), 6.01 с (CH), 3.66 м, 1.78 м, 3.53 м (CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.66* м, 1.26 т (CH ₂ CH ₃)					
X	-	7.33 с	-	5.97 д	5.18 дд	-	4.99 дд	3.89 м	7.56 с (NH), 6.03 с (CH), 3.66 м, 1.78 м, 3.53 м (CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.59 м, 1.21 т (H ₂ CH ₃)	CDCl ₃				
XI	-	7.34 с	-	5.78 д	5.33 дд	-	4.96 дд	3.80 дд	3.51 т, 1.81 м, 3.62 м (CH ₂ CH ₂)	CD ₃ OD				
	-	7.37 с	-	5.66 д	4.64 т	-	4.23 дд	3.75 дд	7.68 с (NH), 5.36 уш. с, 5.11 д, 0.1 д, 4.49 т (4OH)					
XII	-	7.43 с	-	5.71 д	5.87 дд	-	5.46 дд	4.40 дд	5.98 т (NH), 4.14 м, 1.95 м, 3. м (CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2.15 с, 2.12 с, 2.09 с, 2.02 с (A)	DMSO-d ₆				
	-	7.30 с	-	5.75 д	5.38 дд	-	5.01 дд	3.94 дд	9.13 с, 8.73 д, 8.30 д, 7.40 кв (с), 6.95 т (NH), 6.03 с (CH), 4.44 м, 4.10 м, 3.60 м (C ₂ CH ₂ CH ₂), 3.71 м, 1.22 т (CH ₂ CH ₃)					
XIII	-	7.31 с	-	5.97 д	5.25 дд	-	5.01 дд	3.87 дд	9.13 с, 8.73 д, 8.30 д, 7.40 кв (с), 7.02 т (NH), 6.03 с (CH), 4.44 м, 4.10 м, 3.60 м (C ₂ CH ₂ CH ₂), 3.71 м, 1.26 т (CH ₂ CH ₃)	CDCl ₃				

Таблица 1. Окончание

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ , м. д.											Растворитель
	Пиримидиновый цикл			Углеводный цикл						Прочие протоны		
	H5	H6	NH	H1'	H2'a	H2'b	H3'	H4'	H5'a	H5'b		
XIV	-	7.34 с	-	6.01 с	5.53 дд	-	4.95 дд	4.79 м	4.50 - 4.30 * м	H5'b	9.18 д, 8.78 м, 8.23 м, 7.39 м (2Niс), 6.08 с (NH), 6.03 с (CH), 4.50 - 4.30 * м, 2.06 м, 3.59 м (CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.70 кв, 1.27 т (CH ₂ CH ₃)	CDCl ₃
XV	-	7.34 с	-	5.88 с	5.59 дд	-	5.04 дд	4.60 м	4.50 - 4.30 * м		9.18 д, 8.78 м, 8.28 д, 7.39 м (2Niс), 6.08 с (NH), 6.05 с (CH), 4.50 - 4.30 * м, 2.06 м, 3.59 м (CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.61 м, 1.24 т (CH ₂ CH ₃)	DMSO-d ₆
XVI	-	7.34 с	-	5.65 д	4.40 дд	-	4.04 дд	3.90 м	3.55 дд	3.45* дд	9.10 д, 8.81 дд, 8.31 дд, 7.57 дд (NH), .80 уш. с (NH), 5.34 д, 5.08 д, 4.99 т (3OH), 4.34 м, 2.0 , .45* м (CH ₂ CH ₂ CH ₂)	CDCl ₃
XVII	-	7.33 с	-	5.74 д	5.32 дд	-	5.02 дд	4.40* м	3.90 - 3.85 м		8.54 д, 8.51 д, 8.28 м, 8.22 м, 7.86 м (-) (Ant), 7.19 т (NH), 6.01 с (CH), 4.42* м, 2.09 м, 3.59 м (CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.98 уш. с (5'-OH), 3.56 кв, 1.20 т (H ₂ CH ₃)	DMSO-d ₆
XVIII	-	7.34 с	-	5.96 д	5.17 дд	-	5.04 дд	4.32 м	3.67 дд	3.63 дд	8.54 д, 8.51 д, 8.28 м, 8.22 м, 7.86 (2H) (Ant), 7.30 т (NH), 5.99 с (CH), 4.42 м, 2.09 м, 3.56 м (CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.98 уш. с (5'-OH), 3.72 кв, 1.24 т (H ₂ CH ₃)	CDCl ₃
XIX	-	7.57 с	-	6.34 д	5.23 т	-	4.84 дд	4.54 м	4.16 дд	4.08 дд	8.62 д, 8.52 д, 8.22 м, 8.16 м, 7.97 т (2H) (Ant), 7.83 т (NH), 5.37 д, 5.12 д, 4.99 т (3OH), .35 м, 1.98 м, 3.70 - 3.20* м (CH ₂ CH ₂ CH ₂)	DMSO-d ₆
XX	-	7.43 с	-	5.84 м	5.86 м	-	5.44 м	4.47* м	4.40 дд	4.20 дд	8.72 д, 8.69 д, 8.31 м, 8.24 м, 7.74 м (Ant), 8.56 т (NH), 4.41 т, 2.10 м, 3.74 м (CH ₂ H ₂ CH ₂)	C ₃ D ₃ N

* Сигналы перекрываются.

Для подтверждения структуры последнего получен также триацетат (XVIII).

Структура синтезированных соединений изучена методом ¹H-ЯМР (табл. 1). В спектрах соединений (II) и (III) имеются сигналы 3'-ОН при ~5.3 м. д. Величина химического сдвига протона НЗ' у этих соединений характерна для 3'-О-незамещенных пиримидиновых дезокси-нуклеозидов [1]. 2',3'-О-Этоксиметилиденные производные 6-азауридина (V), (VI), (IX), (X), (XIII), (XIV) и (XVI) представляют собой смесь двух диастереомеров, о чем свидетельствует двойной набор сигналов в спектрах этих соединений. В соответствии со структурой нуклеозида (XI) в спектре наблюдаются сигналы четырех гидроксильных групп (при 5.36, 5.11, 5.01 и 4.49 м. д.); у соединения (XII) – четырех ацетоксильных групп (при 2.15, 2.12, 2.09 и 2.02 м. д.), при этом отмечен слабый сдвиг сигналов протонов Н2', НЗ', Н5а, Н5б и протонов одной из метиленовых групп в заместителе при С3 агликана по сравнению с соответствующими сигналами соединения (XI). Подобная схема доказательства применена и к нуклеозидам (XV) и (XVII), в спектрах которых имеются по три сигнала гидроксильных групп. В спектре соединения (XIV) по сравнению с (XIII) сигналы протонов Н5а и Н5б сдвинуты в слабое поле на ~0,6 м. д., что свидетельствует об ацилировании 5'-ОН; соотношение интегральных интенсивностей сигналов протонов остатка никотиновой кислоты и нуклеозида подтверждает наличие в молекуле соединения (XIV) двух никотиноильных групп.

Цитотоксические свойства синтезированных соединений изучались на культуре клеток карциномы яичника человека СаОv. Показано, что нуклеозид (III) в концентрации 10⁻⁴ М тормозит включение тимидина в ДНК клеток на 72% (СЕ₅₀ 10⁻⁵ М).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H-ЯМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WH-360 (ФРГ), внутренний стандарт – тетраметилсилан; при описании сигналов использованы следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультет, дд – дублет дублетов, уш. с – уширенный синглет. ИК-спектры снимали на приборе Perkin-Elmer IR-283 (США) в таблетке с KBr, приведены частоты характеристических колебаний (см⁻¹). УФ-спектры снимали на приборе Spereord UV VIS (ФРГ), длина оптического пути 1 см, растворитель – этанол, приведены значения λ_{max}, нм (ε, М⁻¹ см⁻¹). Для ТСХ использовали силуфол UV₂₅₄ (Kavalier, ЧР), препаративную хроматографию проводили на пластинах (20 × 20 см), используя силикагель LSL₂₅₄ 5 - 40 мкм (Chemapol, ЧР) с толщиной слоя 1 мм. Флеш-хроматографию осуществляли на силикагеле LL, 5 - 40 мкм (Chemapol, ЧР). Для хроматографии использовали смеси растворителей: хлороформ-метанол, 5 : 1 (А), 7 : 1 (Б), 8 : 1 (В), 9 : 1 (Г), 10 : 1 (Д), 16 : 1 (Е), 20 : 1 (Ж). В работе использовали DBU фирмы Merck (Германия) и EEDQ фирмы Fluka Chemie AG (Швейцария). Элементные анализы соединений (II), (III), (VI), (VII), (IX), (XVII) – на N, (V) – на C, H, N и (XI) – на C, H удовлетворительно совпадают с вычисленными значениями. Цитотоксические свойства синтезированных соединений изучали на культуре клеток СаОv, как описано в работе [4].

2',5'-Дидезокси-5'-[3-(индол-3-ил)пропионил-амино]уридин (II). Суспензию 114 мг (0.5 ммоль) 5'-амино-2',5'-дидезоксиуридина (I) [2], 95 мг (0.5 ммоль) 3-(индол-3-ил)пропионовой кислоты и 149 мг (0.6 ммоль) EEDQ в 5 мл THF перемешивали 10 сут при 20°C. Реакционную смесь фильтровали, растворитель упаривали в вакууме, из остатка препаративной ТСХ в системе В выделяли соединение (II) в виде аморфного бесцветного вещества. Выход 70 мг (35%). R_f 0.2 (В). УФ-спектр: 225 (12800), 260 (6400), 291 (2600). ИК-спектр: 1690.

2',5'-Дидезокси-5'-[(1-нитроантрахинон-2-карбонил)амино]уридин (III). Суспензию 178 мг (0.6 ммоль) 1-нитроантрахинон-2-карбонной кислоты, 140 мг (0.6 ммоль) 5'-амино-2',5'-дидезоксиуридина (I) и 179 мг (0.7 ммоль) EEDQ в 25 мл THF перемешивали 3 ч при 20°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток кристаллизовали из метанола. Получали соединение (III) в виде порошка оранжевого цвета. Выход 135 мг

Таблица 2. Константы спин-спинового взаимодействия (J, Гц) протонов углеводного цикла

Соединение	Соединение						Растворитель	Соединение	Соединение						Растворитель
	1'2'	2'3'	3'4'	4'5'a	4'5'b	5'a5'b			1'2'	2'3'	3'4'	4'5'a	4'5'b	5'a5'b	
V	2.4	7.0	3.3	6.6	6.6		CDCl ₃	XII	2.8	5.2	6.0				CDCl ₃
	1.5	6.2	3.3	6.6	6.6				XIII	3.4	6.4	3.4			
VII	3.5	5.5	5.5				CD ₃ OD	XIV	3.7	7.7					CDCl ₃
	2.9	7.0	3.6						XV	1.8	6.5	3.0			
IX	2.4	6.3	3.1				CDCl ₃	XVI	1.0	5.8	2.2				CDCl ₃
	3.8	7.4	3.6						XVII	3.8	6.1	2.6			
X	3.2	6.2	2.5				CDCl ₃	XVIII	4.0	7.5	3.6				CDCl ₃
	4.9	5.3	4.6	6.0	3.7	14.5			XIX	5.5	5.5	4.1	3.1	3.3	

(43%). Т. пл. 228 - 230°C. R_f 0.3 (В). УФ-спектр: 213 (29000), 260 (46000). ИК-спектр: 1680.

5'-Дезокси-5'-[(1-нитроантрахинон-2-карбонил)-амино]-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридин (V). К раствору 0.6 г (2.0 ммоль) 5'-амино-5'-дезоксиде-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридина (IV) [1] и 0.6 г (2.0 ммоль) 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислоты в 40 мл THF при 20°C и перемешивании добавляли 0.6 г (2.4 ммоль) EEDQ. Через 3 ч реакционную смесь фильтровали, растворитель упаривали в вакууме, из остатка препаративной ТСХ в системе В выделяли соединение (V) в виде порошка красного цвета. Выход 0.42 г (40%). Т. пл. 166 - 169°C. R_f 0.6 (два диастереомера) (В). УФ-спектр: 210 (37700), 261 (50400). ИК-спектр: 1680, 1700, 1730.

5'-Дезокси-5'-[3-(индол-3-ил)пропиониламино]-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридин (VI). К раствору 300 мг (1.0 ммоль) 5'-амино-5'-дезоксиде-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридина (IV) [1] и 189 мг (1 ммоль) 3-(индол-3-ил)пропионовой кислоты в 30 мл THF при 20°C и перемешивании добавляли 300 мг (1.2 ммоль) EEDQ в 30 мл этанола. Через 5 сут (контроль по ТСХ в системе В) реакционную смесь фильтровали, растворитель упаривали в вакууме. Из остатка препаративной ТСХ в системе В выделяли соединение (VI) в виде аморфного вещества желтого цвета. Выход 121 мг (26%). R_f 0.7 (два диастереомера) (В). УФ-спектр: 225 (13900), 269 (4900), 285 (3500). ИК-спектр: 1740, 1700, 1660.

5'-Дезокси-5'-[3-(индол-3-ил)пропиониламино]-6-азауридин (VII). Суспензию 168 мг (0.7 ммоль) 5'-амино-5'-дезоксиде-6-азауридина (VIII) [1], 130 мг (0.7 ммоль) 3-(индол-3-ил)пропионовой кислоты и 203 мг (0.8 ммоль) EEDQ в 15 мл THF перемешивали 7 сут при 20°C. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат хроматографировали на силикагеле в системе Б. Получали соединение (VII) в виде аморфного бесцветного вещества. Выход 60 мг (21%). R_f 0.4 (В). УФ-спектр: 225 (13300), 266 (5000), 290 (3300). ИК-спектр: 1690, 1640.

Идентичное соединение образуется при гидролизе 5'-дезоксиде-5'-[3-(индол-3-ил)пропиониламино]-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридина (VI) 80% уксусной кислотой при 20°C в течение 24 ч.

О²,5'-Ангидро-2-(2,3-О-этоксиметилиден-β-D-рибофуранозил)-ас-триазин-5(2Н)-он (IX). Смесь, состоящую из 150 мг (0.33 ммоль) 5'-О-тозил-2',3'-О-этоксиметилиден-6-азауридина [1] и 60 мг (0.4 ммоль) DBU в 2 мл ацетонитрила, перемешивали 3 сут при 20°C. Растворитель упаривали в вакууме, из остатка препаративной ТСХ в системе Г выделяли соединение (IX). Выход 25 мг (27%). R_f 0.3 (Д). УФ-спектр: 212 (6200), 260 (6600).

3-(3-Гидроксипропиламино)-2-(2,3-О-этоксиметилиден-β-D-рибофуранозил)-ас-триазин-5(2Н)-он (X). Раствор 2.53 г (5.56 ммоль) 5'-О-тозил-2',3'-

О-этоксиметилиден-6-азауридина [1] в 10 мл ацетона и 2 мл (26.0 ммоль) 3-аминопропанола нагревали 4 ч при кипении. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток очищали флеш-хроматографией. Соединение (X) элюировали смесью Е. Выход 1.35 г (68%). R_f 0.1 (Д). УФ-спектр: 220 (15400), 252 (7200).

В аналогичных условиях из О²,5'-ангидро-2-(2,3-О-этоксиметилиден-β-D-рибофуранозил)-ас-триазин-5(2Н)-она (IX) образуется соединение, идентичное нуклеозиду (X).

3-(3-Гидроксипропиламино)-2-β-D-рибофуранозил-ас-триазин-5(2Н)-он (XI). Раствор 250 мг (0.7 ммоль) соединения (X) в 2 мл 80% CF₃COOH в метаноле выдерживали 15 мин при 20°C. Реакционную массу упаривали в вакууме досуха, из остатка препаративной ТСХ в системе А выделяли соединение (XI). Выход 200 мг (количественный). Т. пл. 136 - 138°C.

3-(3-Ацетоксипропиламино)-2-(2,3,5-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-ас-триазин-5(2Н)-он (XII). К раствору 120 мг (0.4 ммоль) соединения (XI) в 2 мл пиридина при 20°C и перемешивании добавляли 0.1 мл (1.0 ммоль) уксусного ангидрида. Через 24 ч при 20°C реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток очищали препаративной ТСХ в системе В. Выход тетраацетата (XII) 116 мг (68%). R_f 0.6 (Д).

3-[3-(Пиридин-3-илкарбоксы)пропиламино]-2-(2,3-О-этоксиметилиден-β-D-рибофуранозил)-ас-триазин-5(2Н)-он (XIII). К раствору 155 мг (1.26 ммоль) никотиновой кислоты в 5 мл сухого пиридина при 20°C и перемешивании добавляли 0.06 мл (0.63 ммоль) хлорокси фосфора. Реакционную смесь нагревали 1 ч при 60°C, затем охлаждали до 40°C, добавляли 300 мг нуклеозида (X), перемешивали 5 ч при 40 - 45°C, после чего выливали в воду и экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт упаривали в вакууме, из остатка препаративной ТСХ в системе Д выделяли соединение (XIII) в виде желтого масла. Выход 55 мг (14%). R_f 0.3 (Д).

3-[3-(Пиридин-3-илкарбоксы)пропиламино]-2-β-D-рибофуранозил-ас-триазин-5(2Н)-он (XV). Раствор 55 мг (0.12 ммоль) соединения (XIII) в 0.5 мл 80% CF₃COOH в метаноле через 15 мин при 20°C упаривали в вакууме досуха, остаток хроматографировали на силикагеле в системе Б, выделяли соединение (XV) в виде бесцветного масла. Выход 25 мг (52%). R_f 0.1 (Б).

3-[3-(1-Нитроантрахинон-2-карбоксы)пропиламино]-2-(2,3-О-этоксиметилиден-β-D-рибофуранозил)-ас-триазин-5(2Н)-он (XVI). К раствору 300 мг (0.84 ммоль) соединения (X) и 275 мг (0.92 ммоль) 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислоты в 30 мл диоксана при 20°C и перемешивании прибавляли раствор 175 мг (0.84 ммоль) DCC в 3 мл диоксана. Через 24 ч отделяли осадок

дициклогексилмочевины, фильтрат упаривали в вакууме досуха, остаток очищали препаративной ТСХ в системе В. Выделяли соединение (XVI) в виде масла коричневого цвета. Выход 290 мг (55%). R_f 0.6 (B).

3-[3-(1-Нитроантрахинон-2-карбоксо)пропил-амино]-2-β-D-рибофуранозил-ас-триазин-5(2H)-он (XVII). Растворяли 290 мг (0.46 ммоль) соединения (XVI) в 1.0 мл 80% CF_3COOH в метаноле. Через 15 мин при 20°C реакцию смесь упаривали в вакууме досуха, остаток хроматографировали на пластинах с силикагелем в системе В, выделяли соединение (XVII). Выход 80 мг (31%). Для анализа вещество дважды осаждали эфиром из хлороформа. Т. пл. 149 - 151°C. R_f 0.4 (A). УФ-спектр: 219 (36300), 259 (46500).

3-[3-(1-Нитроантрахинон-2-карбоксо)пропил-амино]-2-(2,3,5-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-ас-триазин-5(2H)-он (XVIII). К раствору 40 мг (0.07 ммоль) нуклеозида (XVII) в 2 мл пиридина при 20°C и перемешивании добавляли 0.1 мл (1 ммоль) уксусного ангидрида. Через 16 ч при 20°C реакцию смесь выливали на лед и экстрагировали хлороформом. Хлороформный экс-

тракт упаривали в вакууме досуха, остаток очищали двукратной препаративной ТСХ в системе Ж, выделяли соединение (XVIII). Выход 30 мг (64%). R_f 0.9 (D).

Работа финансировалась Госбюджетом РФ и Государственной программой "Национальные приоритеты в биологии и медицине", грант 48.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макутова С.В., Плихтыак И.Л., Ярцева И.В., Иванова Т.П., Мельник С.Я. // Биоорганическая химия. 1995. Т. 21. № 4. С.
2. Horwitz J.P., Tomson A.J., Urbanski J.A., Chua J. // J. Org. Chem. 1962. V. 27. № 9. P. 3045 - 3048.
3. Talebian A.H., Schein P.S., Green D.C. // Nucleosides and Nucleotides. 1990. V. 9. № 5. P. 721 - 730.
4. Мельник С.Я., Бахмедова А.А., Недорезова Т.П., Ярцева И.В., Жукова О.С., Добрынин Я.В., Преображенская М.Н., Колесников С.П., Ли В.Я., Рогожин И.С., Нефедов О.М., Чекунова Э.В., Маренникова С.С. // Биоорганическая химия. 1985. Т. 11. № 9. С. 1248 - 1252.

Pyrimidine Nucleosides and Their 5'-Amino-5'-deoxyanalogs Modified with 3-Indolepropionic, Nicotinic, and 1-Nitroanthraquinon-2-carboxylic Acids

I. L. Plikhtyak, S. V. Makutova, T. P. Ivanova, I. V. Yartseva, and S. Ya. Mel'nik*

*Blokhin Oncology Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences,
Kashirskoe sh. 24, Moscow, 115478 Russia*

Abstract – The reaction of 5'-amino-2',5'-dideoxyuridine and 5'-amino-5'-deoxy-2',3'-O-ethoxymethylidene-6-azauridine with 3-(3-indolyl)propionic or 1-nitroanthraquinon-2-carboxylic acids in THF in the presence of 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ) resulted in the corresponding amide derivatives. The reaction conditions of the standard procedure for the removal of the O-alkylidene protecting group turned out to be too severe for the 5'-N-acylamide derivatives of 6-azauridine. 5'-Deoxy-5'-[3-(3-indolyl)propionyl-amino]-6-azauridine was synthesized from 5'-amino-5'-deoxy-6-azauridine and 3-(3-indolyl)propionic acid in THF in the presence of EEDQ. A reaction between 5'-O-tosyl-2',3'-O-ethoxymethylidene-6-azauridine and 3-aminopropanol gave 3-(3-hydroxypropylamino)-2-(2',3'-O-ethoxymethylidene-β-D-ribofuranosyl)-ас-триазин-5(2H)-он, the structure of which was confirmed also by synthesis from O²,5'-anhydronucleoside and 3-aminopropanol followed by further chemical transformations. A reaction of 3-(3-hydroxypropylamino) derivative obtained with nicotinoyl chloride prepared *in situ*, or with 1-nitroanthraquinon-2-carboxylic acid in the presence of DCC with subsequent deprotection, afforded 3-[(3-pyridin-3-ylcarboxy)propylamino]- or 3-[3-(1-nitroanthraquinon-2-carboxy)propylamino]-2-β-D-рибофуранозил-ас-триазин-5(2H)-он, respectively. Structures of the nucleosides prepared were examined by ¹H NMR spectroscopy. 2',5'-Dideoxy-5'-[(1-nitroanthraquinon-2-carboxyl)amino]uridine at a 10⁻⁴ M concentration was shown to inhibit thymidine incorporation into cell DNA (CE₅₀ 10⁻⁵ M) by 72%.

Key words: 6-azauridine, 2'-deoxyuridine, nicotinic acid, 3-indolepropionic acid, 1-nitroanthraquinon-2-carboxylic acid.

* To whom correspondence should be addressed.