БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, 1995, том 21, № 8, с. 617 - 624

УДК 547.963.3.057

АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ: СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3'(5')-АМИНО-3'(5')-ДЕЗОКСИ-2',3'-СЕКОАДЕНОЗИНА

© 1995 г. О. В. Горюнова, И. В. Ярцева, Т. П. Иванова, Н. А. Машалова, Б. С. Кикоть, С. Я. Мельник*

Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Поступила в редакцию 06.10.94 г.

В результате взаимодействия 3'-амино-3'-дезокси-2',3'-секоаденозина с N-оксисукцинимидным эфиром никотиновой или хинальдиновой кислоты, а также с 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислотой в присутствии 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина синтезированы соответствующие амидопроизводные. Для получения 5'-модифицированных аналогов 2',3'-секоаденозина 5'-дезокси-5'-(пиридин-3-карбониламино)-, 5'-дезокси-5'-(хинолин-2-карбониламино)- и 5'-дезокси-5'-(индол-3-илпропиониламино)аденозин были подвергнуты процедуре окисления-восстановления. Структура синтезированных соединений подтверждена данными спектров ^{1}H-ЯМР. Показано, что 2',3'-диамино-2',3'-дидезокси-, 3'-дезокси-3'-(хинолин-2-карбониламино)- и 5'-дезокси-5'-(индол-3-илпропиониламино)-2',3'-секоаденозин обладают цитотоксическими свойствами в отношении клеток CaOv in vitro (CE_{50} 10 - 30 мкМ).

Ключевые слова: 2',3'-секоаденозин, производные; никотиновая кислота, хинальдиновая кислота, 3-индол-3-илпропионовая кислота, 1-нитроантрахинон-2-карбоновая кислота, цитотоксическая активность.

Открытие высокой антигерпетической активности ацикловира [1] стимулировало исследования по синтезу и изучению противовирусных и цитотоксических свойств аналогов нуклеозидов, в которых углеводный остаток заменен на ациклический фрагмент [2]. Были синтезированы ациклические аналоги нуклеозидов, обладающие широким спектром противовирусной активности. Изучение биохимических основ их противовирусного действия показало, что в биоактивации аналогов участвуют ферменты нуклеинового обмена – кодируемые вирусом и клеточные. Эти данные послужили основанием для дальнейшего поиска антиметаболитов с ценными биологическими свойствами в ряду ациклонуклеозидов.

Ранее сообщалось о модификации пиримидиновых нуклеозидов и их 5'-амино-5'-дезоксианалогов с использованием производных арил- и гетероарилкарбоновых кислот [3, 4]. Было показано, что 2',5'-дидезокси-5'-(1-нитроантрахинон-2-карбониламино)уридин и 5'-дезокси-5'-(пиридин-3-карбониламино)-6-азауридин обладают цитотоксическими свойствами in vitro. В настоящей работе объектом исследований явились аналоги пуриновых нуклеозидов – 2',3'-секоаденозины. Осуществлен синтез амидопроизводных 3'-амино-3'-дезокси- и 5'-амино-5'-дезокси-2',3'-секоаденозина с никотиновой, хинальдиновой, индол-3-илпропионовой и 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислотами.

Для получения 3'-производных нуклеозидов использована схема, описанная в работе [5], с некоторыми усовершенствованиями. В качестве исходного соединения был выбран 5'-O-BMS-аденозин [6]. Окисление *цис*-диольной группы в этом соединении проводили действием иодат-аниона, иммобилизованного на анионите IRA-400 (CH_3COO^-) [7]. По сравнению со стандартной методикой окисления периодатом натрия [5] использование иммобилизованной иодной кислоты значительно облегчает выделение конечного продукта. Последующее восстановление $NaBH_4$ привело к 5'-O-BMS-2',3'-секоаденозину (I). Полученный из соединения (I) димезилат (II) нагревали 25 ч с азидом натрия в DMF при 55°C и выделяли

Сокращения: BMS – *трет*-бутилдиметилсилил, EEDQ – 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, DMF – диметилформамид, THF – тетрагидрофуран, Ms – метансульфонил, Pht>– фталоил.

* Автор для переписки.

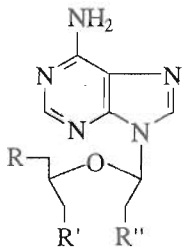
69% 3'-азидо-3'-дезокси-2'-О-мезил-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозина (III), а также 11% 2',3'-диазидо-2',3'-дидезоксипроизводного (IV). Соединение (III) нагревали с ацетатом калия или натрия в DMF при 95°C, образующийся 3'-азидо-2'-О-ацетил-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (V) дезацетилировали действием K_2CO_3 в метаноле и выделяли 3'-азидо-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (VI) с выходом 50%.

При дезацетилировании соединения (V) метилатом натрия в метаноле в ходе последующей обработки реакционной смеси происходило удаление также и 5'-О-BMS-группы; 3'-азидо-3'-дезокси-2',3'-секоаденозин (XI) выделяли с выходом 69%.

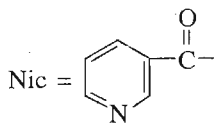
В препаративном отношении оказалось более удобным использовать смесь азидов (III) и (IV) без разделения. Последовательной обработкой ее ацетатом натрия в DMF при нагревании и метилатом натрия в метаноле получены моно- (XI) и диазидопроизводное (XII).

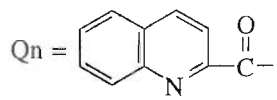
Восстановление азидогруппы в соединениях (VI), (XI) и (XII) проводили действием трифенилфосфина в пиридине, соответствующие аминопроизводные (VII), (XIII) и (XIV) получали с количественным выходом. Соединение (XIII) было получено также при деблокировании 3'-амино-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозина (VII) фторидом тетрабутиламмония в THF. По данным спектра ^{1}H-ЯМР, 3'-амино-3'-дезокси-2',3'-секоаденозин (XIII) идентичен соединению, описанному в работе [5]. Обнаружено, что при восстановлении трифенилфосфином полностью защищенного азида (V) наряду с 34% 3'-амино-2'-О-ацетил-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозина (VIII) образуется 15% его дезацетилированного аналога (VII).

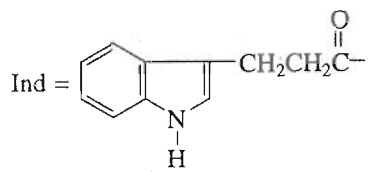
Изучена возможность нуклеофильного замещения 3'-О-мезильной группы в димезилате (II) фталимидом калия в DMF при нагревании. Полученное 3'-фталимидопроизводное (IX) обрабатывали последовательно ацетатом калия в DMF и гидразингидратом в этаноле с образованием 3'-амино-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозина (VII), идентичного соединению, полученному из азида (VI). Однако общий выход секоаденозина (VII) в расчете на димезилат (II) составил 8% в синтезе через 3'-фталимидопроизводное (IX) против 22% при использовании азида (III).

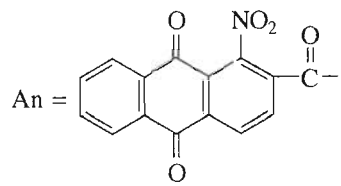


Соединение	R	R'	R''
(I)	BMS-O	OH	OH
(II)	BMS-O	OMs	OMs
(III)	BMS-O	N_3	OMs
(IV)	BMS-O	N_3	N_3
(V)	BMS-O	N_3	OAc
(VI)	BMS-O	N_3	OH
(VII)	BMS-O	NH_2	OH
(VIII)	BMS-O	NH_2	OAc
(IX)	BMS-O	Pht>N	OMs
(X)	BMS-O	Pht>N	OAc
(XI)	OH	N_3	OH
(XII)	OH	N_3	N_3
(XIII)	OH	NH_2	OH
(XIV)	OH	NH_2	NH_2
(XV)	OH	Nic-NH	OH
(XVI)	OH	Qn-NH	OH
(XVII)	BMS-O	Nic-NH	OAc
(XVIII)	OH	An-NH	OH
(XIX)	Nic-NH	OH	OH
(XX)	Qn-NH	OH	OH
(XXI)	Ind-NH	OH	OH









При взаимодействии 3'-аминопроизводного (XIII) с N-оксисукцинимидным эфиром никотиновой или хинальдиновой кислоты получали с высоким выходом 3'-(пиридин-3-карбониламино)- (XV) и 3'-(хинолин-2-карбониламино)производное (XVI) соответственно. В аналогичных условиях из 3'-амино-2'-О-ацетил-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозина (VIII) и N-оксисукцинимидного эфира никотиновой кислоты образуется лишь 58% защищенного амидопроизводного (XVII). Из соединения (XIII) и 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислоты в THF в присутствии EEDQ синтезировали амидопроизводное (XVIII).

Для получения аналогов 2',3'-секоаденозина, модифицированных по 5'-положению, в качестве исходных соединений использовали 5'-дезокси-5'-(пиридин-3-карбониламино)-, 5'-дезокси-5'-(хинолин-2-карбониламино)- и 5'-дезокси-5'-(индол-3-илпропиониламино)аденозин*. Окисление их иммобилизованным иодат-анионом с последующим восстановлением боргидридом натрия, как описано для соединения (I), привело к соответствующим 5'-амидо-5'-дезоксипроизводным (XIX) - (XXI).

Структура синтезированных соединений изучена спектральными методами. В ИК-спектрах ациклонуклеозидов (III) - (VI), (XI) и (XII) имеется полоса поглощения при 2100 $см^{-1}$, свидетельствующая о наличии в молекуле азидогруппы и исчезающая при трансформации ее в аминогруппу, – соединения (VII), (XIII), (XIV). В спектре ^{1}H-ЯМР (табл. 1, 2) 2'-О-ацетилпроизводного (V) вследствие дезэкранирующего влияния ацетоксильной группы сигналы протонов H2'а и H2'б смещены в слабое поле на 0.5 - 0.6 м. д. по сравнению с 2'-О-незамещенными ациклонуклеозидами (I), (VI), (XII) и др. Для аминосоединений (VII), (VIII), (XIII) и (XIV) характерен сильнопольный сдвиг сигналов протонов H3'а и H3'б на 0.8 м. д. по сравнению с соединением (I), что обусловлено экранирующим влиянием аминогруппы. Ацилирование ее сопровождается смещением сигналов протонов H3'а и H3'б в слабое поле – соединения (XV) - (XVIII).

Цитотоксические свойства синтезированных ациклонуклеозидов изучены на культуре клеток карциномы яичника человека CaOv: показано, что соединения (XIV), (XVI) и (XXI) в концентрации 10^{-4} М подавляют включение тимидина в ДНК на 65 - 100% (CE_{50} 20, 30 и 10 мкМ соответственно).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^{1}H-ЯМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WH-360 (ФРГ) в DMSO-d_6 (внутренний стандарт – тетраметилсилан); при описании формы сигналов использованы следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультиплет, дд – дублет дублетов. УФ-спектры получены на спектрофотометре Specord UV-VIS (ФРГ), длина оптического пути 1 см, растворитель – этанол; приведены значения λ_{max}, нм (ε, $М^{-1}$ $см^{-1}$). ИК-спектры записаны на приборе Perkin–Elmer 283 (США) в таблетках с KBr; приведены частоты характеристических колебаний ($см^{-1}$). Для ТСХ использовали силуфол UV_{254} (Kavalier, ЧР), препаративную хроматографию проводили на пластинах (20 × 20 см), используя силикагель LSL_{254} 5 - 40 мкм (Chemapol, ЧР) при толщине слоя 1 мм, флеш-хроматографию осуществляли на силикагеле L 5 - 40 мкм (Chemapol, ЧР). Для хроматографии использовали смеси растворителей: бензол–этилацетат, 4 : 1 (А), хлороформ–метанол, 19 : 1 (Б), 9 : 1 (В), 4 : 1 (Г), хлороформ–метанол–вода, 20 : 10 : 1 (Д), этанол–NH_4OH, 49 : 1 (Е), 7 : 1 (Ж), 1 : 1 (З). Образец для флеш-хроматографии растворяли в минимальном количестве более полярного растворителя, добавляли небольшое количество силикагеля, 10-кратный объем неполярного растворителя и наносили на слой силикагеля. В работе использовали Ph_3P (La Chema, CP), NaN_3 и хинальдиновую кислоту (Merck, ФРГ), BMS-Cl (Sigma, США). Элементные анализы синтезированных соединений удовлетворительно совпадают с вычисленными значениями. Цитотоксические свойства синтезированных нуклеозидов изучали на культуре клеток карциномы яичника человека CaOv по методике, описанной в работе [8].

5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (I). К защищенному от света раствору 7.96 г (34.9 ммоль) H_5IO_6 в 380 мл охлажденной льдом воды добавляли амберлит IRA-400 (CH_3COO^-) до pH 3 по универсальному индикатору. Смолу промывали водой до pH 6 и прибавляли к раствору 11.3 г (29.6 ммоль) 5'-О-BMS-аденозина [6] в 700 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 20 - 22°C, смолу отделяли, промывали этанолом, к фильтрату добавляли 11.0 г (290 ммоль) $NaBH_4$. Через 20 ч при 20 - 22°C нейтрализовали 2 н. HCl до pH 7, выпавший осадок отделяли, промывали этанолом, объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 500 мл этилацетата, промывали водой (4 × 250 мл), водные слои экстрагировали 200 мл этилацетата. После упаривания этилацетата в вакууме остаток очищали флеш-хроматографией, элюируя 1 л хлороформа, затем 2.2 л смеси Г. Выход 17.8 г (93%). Т. пл. 129 - 130°C.

2',3'-Ди-О-мезил-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (II) получали так же, как соответствующее 5'-О-*трет*-бутилдифенилсилильное производное [5], из 12.28 г (22.7 ммоль) 5'-О-BMS-2',3'-секоаденозина (I) и 7.56 мл (98.8 ммоль) метансульфохлорида в 250 мл безводного пиридина. Выход 16.21 г (85%). Т. пл. 125 - 127°C (вода).

* Синтез и свойства этих соединений будут описаны в отдельном сообщении.

Таблица 1. Спектры ^{1}H-ЯМР синтезированных соединений в DMSO-d_6 (соединений (XI), (XII), (XV), (XIX) и (XXI) – в CD_3OD, (XVII) – в $CDCl_3$)

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ, м. д.										
	Пуриновый цикл		Углеводный цикл								Прочие протоны
	H8	H2	H1'	H2'а	H2'б	H3'а	H3'б	H4'	H5'а	H5'б	
(I)	8.18 с	8.11 с	5.84 т	3.91 дд	3.86 дд	3.56 м	3.48 м	3.48 м	3.36 дд	3.22 дд	7.11 (с, 2H, NH_2), 0.71 (с, 9H, *t*BuSi), −0.17, −0.18 (2с, 6H, Me_2Si)
(II)	8.37 с	8.18 с	6.18 т	4.80 д		4.44 дд	4.29 дд	3.90 м	3.42 дд	3.32* м	7.36 (с, 2H, NH_2), 3.23, 3.18 (2с, 6H, 2Ms), 0.71 (с, 9H, *t*BuSi), −0.17, −0.18 (2с, 6H, Me_2Si)
(III)	8.36 с	8.16 с	6.19 т	4.82 дд	4.76 дд	3.43 дд	3.63 дд	3.77 м	3.37 дд	3.25 дд	7.22 (с, 2H, NH_2), 3.19 (с, 3H, Ms), 0.69 (с, 9H, *t*BuSi), −0.19, −0.20 (2с, 6H, Me_2Si)
(IV)	8.34 с	8.15 с	6.05 т	4.06 дд	3.98 дд	3.43 дд	3.70 дд	3.73 м	3.35 дд	3.24 дд	7.28 (с, 2H, NH_2), 0.70 (с, 9H, *t*BuSi), −0.18, −0.19 (2с, 6H, Me_2Si)
(V)	8.26 с	8.06 с	6.02 т	4.48 - 4.42 м		3.85 - 3.75 м			3.45 - 3.16* м		7.21 (с, 2H, NH_2), 1.78 (с, 3H, Ac), 0.70 (с, 9H, *t*BuSi), −0.20, −0.22 (2с, 6H, Me_2Si)
(VI)	8.26 с	8.13 с	5.85 дд	4.00 т	3.89 м	3.60 дд	3.42 - 3.25* м	3.69 м	3.42 - 3.25* м	3.18 дд	7.20 (с, 2H, NH_2), 5.17 (с, 1H, OH), 0.69 (с, 9H, *t*BuSi), −0.20, −0.21 (2с, 6H, Me_2Si)
(VII)	8.22 с	8.13 с	5.81 т	3.95 дд	3.85 дд	2.80 дд	2.68 дд	3.58 м	3.36 дд	3.26 дд	7.17 (с, 2H, NH_2), 0.69 (с, 9H, *t*BuSi), −0.20 (с, 6H, Me_2Si)
(VIII)	8.31 с	8.15 с	6.08 т	4.67 дд	4.53 дд	2.79 дд	2.66 дд	3.52 м	3.38* м	3.24 дд	7.25 (с, 2H, NH_2), 1.95 (с, 3H, Ac), 0.70 (с, 9H, *t*BuSi), −0.19 (с, 6H, Me_2Si)
(IX)	8.32 с	8.07 с	6.14 т	4.72 дд	4.63 дд	3.85 - 3.75 м			3.40 дд	3.25 дд	7.90 - 7.50 (м, 4H, Pht), 7.28 (с, 2H, NH_2), 3.09 (с, 3H, Ms), 0.68 (с, 9H, *t*BuSi), −0.21, −0.23 (2с, 6H, Me_2Si)
(X)	8.22 с	8.04 с	6.03 т	4.47 дд	4.40 дд	3.85 - 3.75 м			3.39 дд	3.26 дд	8.25 - 8.10 (м, 4H, Pht), 7.15 (с, 2H, NH_2), 1.79 (с, 3H, Ac), 0.71 (с, 9H, *t*BuSi), −0.19, −0.20 (2с, 6H, Me_2Si)
(XI)	8.34 с	8.22 с	6.04 т	4.07 дд	4.02 дд	3.61 дд	3.45 дд	3.67 м	3.40 - 3.20* м		
(XII)	8.36 с	8.17 с	6.06 т	4.03 дд	3.95 дд	3.69 дд	3.42 м	3.63 м	3.18 - 3.11 м		7.31 (с, 2H, NH_2), 4.70 (т, 1H, 5'OH)
(XIII)	8.24 с	8.14 с	5.82 т	3.93 дд	3.83 дд	2.80 дд	2.61 дд	3.55 м	3.20 м	3.14 м	7.16 (с, 2H, NH_2)
(XIV)	8.36 с	8.17 с	6.18 т	3.92 м		3.10 - 2.90 м		*	3.30 - 3.15 м		7.32 (с, 2H, NH_2)

Таблица 1. Окончание

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ, м. д.										
	пуриновый цикл		углеводный цикл								прочие сдвиги
	H8	H2	H1'	H2'а	H2'б	H3'а	H3'б	H4'	H5'а	H5'б	
(XV)	8.24 с	8.11 с	5.89 т	3.89 дд	3.84 дд	3.65 м	3.58 м	3.67 м	3.25* м	3.18* м	9.03, 8.70, 8.21, 7.51 (4м, 4H, Nic), 7.14 (с, 2H, NH_2)
(XVI)	8.28 с	8.12 с	5.93 т	3.92 м		3.80 м	3.67 м	3.60 - 3.20* м			9.01 (т, 1H, NH), 8.57д, 8.16д, 8.14д, 8.08д, 7.88м, 7.72м (6H, Qn), 7.19 (с, 2H, NH_2)
(XVII)	8.32 с	8.04 с	6.22 т	4.61 дд	4.48 дд	3.79 м	3.58 м	3.99 м	3.47 дд	3.58 дд	9.07, 8.75, 8.19, 7.41 (4м, 4H, Nic), 7.06 (т, 1H, NH), 5.83 (с, 2H, NH_2), 1.97 (с, 3H, Ac), 0.79 (с, 9H, *t*BuSi), −0.08, −0.07 (2с, 6H, Me_2Si)
(XVIII)	8.27 с	8.15 с	5.89 т	3.92 м		3.85 - 3.25* м					9.12 (т, 1H, NH), 8.51д, 8.25д, 8.24м, 8.15м, 7.97м (2H), (6H, An), 7.22 (с, 2H, NH_2), 5.25, 4.72 (2м, 2H, 2OH)
(XIX)	8.20 с	8.06 с	5.96 т	4.08 дд	4.04 дд	3.47 дд	3.24 дд	3.92 м	3.82 дд	3.68 дд	8.71м, 8.64м, 7.86м, 7.46м (4H, Nic)
(XX)	8.26 с	8.04 с	5.94 т	3.94 м		3.75 - 3.10* м					8.57 (т, 1H, NH), 8.50д, 8.11д, 8.05д, 8.00д, 7.88м, 7.71м (6H, Qn), 7.02 (с, 2H, NH_2), 5.20м, 4.92м (2H, 2OH)
(XXI)	8.19 с 8.20 с		5.78 т	3.96 д		3.28* дд	2.99 дд	3.50 м	3.47 м	3.66 дд	7.46 д, 7.28д, 7.02м, 6.92м, 6.97с (5H, Ind), 2.90м, 2.35м (4H, CH_2CH_2)

* Сигнал перекрывается сигналом растворителя.

Таблица 2. Абсолютные значения констант спин-спинового взаимодействия (J, Гц) протонов углеводного цикла

Соединение	1', 2'а	1', 2'б	2'а, 2'б	3'а, 3'б	3'а, 4'	3'б, 4'	4', 5'а	4', 5'б	5'а, 5'б
(II)	5.9	5.9		10.9	3.5	5.3	5.5		10.7
(III)	6.1	6.1	10.7	13.0	4.0	5.2	5.4	5.4	10.8
(IV)	5.9	5.9	13.0						
(VI)	4.9	6.9	11.8	13.0	3.8		5.5		10.8
(VII)	6.0	6.0	11.4	13.4	4.1	7.1	5.3	5.7	10.6
(VIII)	5.9	5.9	11.4	13.4	4.6	5.8		5.6	10.8
(IX)	5.8	5.8	10.7						
(X)	5.9	5.9	11.1						
(XI)	5.0	6.0	11.8						
(XII)	5.9	5.9	12.9						
(XIII)	5.8	5.8	11.9	13.2	4.2	5.8	5.5	5.5	11.3
(XVI)	5.6	5.6							
(XVII)	5.2	5.2	11.7						
(XIX)	5.4	5.4	12.5	14.8	2.8	6.0	3.0	5.4	12.3
(XX)	5.5	5.5							
(XXI)	5.2	5.2		14.1	4.3	7.5			11.3

3'-Азидо-3'-дезокси-2'-О-мезил-5'-О-BMS- (III) и 2',3'-диазидо-2',3'-дидезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (IV). Смесь, состоящую из 2.7 г (5 ммоль) димезилата (II), 0.65 г (10 ммоль) NaN_3 и 150 мл DMF, нагревали 25 ч при 55°C, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток обрабатывали смесью 40 мл этилацетата и 20 мл воды, органический слой отделяли, промывали водой (4 × 10 мл), упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из этанола и получали 1.48 г азида (III). Из фильтрата препаративной ТСХ в системе А выделяли дополнительно 0.2 г азида (III), а также 0.25 г (11.5%) диазида (IV). Общий выход соединения (III) 69%. Т. пл. 136 - 138°C. ИК-спектр: 2120 (N_3).

3'-Азидо-2'-О-ацетил-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (V). Смесь, состоящую из 1.08 г (2.2 ммоль) азидопроизводного (III), 0.2 г (2.4 ммоль) ацетата натрия и 30 мл DMF, нагревали при 95°C. Через 20 ч добавляли 0.1 г ацетата натрия и нагревали 46 ч, затем упаривали растворитель в вакууме, остаток очищали флеш-хроматографией, элюируя примеси бензолом и основное вещество (V) этилацетатом. Выход 0.68 г (68%). Т. пл. 106 - 107°C. ИК-спектр: 2120 (N_3), 1750 (CO).

3'-Азидо-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (VI) получали из 0.69 г (1.52 ммоль) соединения (V) и 0.24 г (1.73 ммоль) K_2CO_3 в 65 мл метанола, как описано для соответствующего *трет*-бутилдифенилсилильного производного [5]. Для очистки использовали флеш-хроматографию, элюируя примеси системой А и основное вещество (VI) – ацетоном. Выход 0.31 г (50%). Т. пл. 153 - 154°C. ИК-спектр: 2120 (N_3).

3'-Дезокси-2'-О-мезил-5'-О-BMS-3'-фталимидо-2',3'-секоаденозин (IX). К раствору 0.27 г (0.50 ммоль) димезилата (II) в 30 мл безводного DMF добавляли 0.18 г (1.0 ммоль) фталимида калия и нагревали 17 ч при 55°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в 12 мл хлороформа, промывали водой (3 × 4 мл), хлороформ упаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ при тройном пропускании системы В через пластину, получали фталимидопроизводное (IX). Выход 0.2 г (68%).

3'-Амино-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (VII). а) Смесь, состоящую из 80 мг (0.20 ммоль) азида (VI), 70 мг (0.27 ммоль) Ph_3P и 2 мл безводного пиридина, перемешивали 72 ч при 20 - 22°C, затем добавляли 0.15 мл NH_4OH и оставляли на 24 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток обрабатывали смесью 2 мл воды и 2 мл эфира, водный слой отделяли и экстрагировали эфиром (6 × 2 мл), эфирные вытяжки промывали водой. Объединенные водные растворы упаривали в вакууме, остаток растворяли в 12 мл этанола, отделяли примеси фильтрованием, фильтрат упаривали, получали 55 мг секонуклеозида (VII). Из эфирного экстракта флеш-хроматографией в этаноле получали дополнительно 15 мг аминопроизводного (VII). Общий выход 92%.

б) Раствор 2.0 г (3.4 ммоль) фталимидопроизводного (IX) и 0.58 г (5.9 ммоль) ацетата калия в 100 мл безводного DMF нагревали 138 ч при 95°C. Растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в 140 мл хлороформа, промывали водой (2 × 35 мл), хлороформ упаривали в вакууме, остаток разделяли флеш-хроматографией, элюируя бензолом, затем этилацетатом. После упаривания этилацетата в вакууме получали 0.78 г (41.5%) 2'-О-ацетил-3'-дезокси-5'-О-BMS-3'-фталимидо-2',3'-секоаденозина (X). К раствору 0.6 г (1.08 ммоль)

соединения (X) в 20 мл этанола добавляли 3 мл гидрата гидразина. Через 8 ч при 20 - 22°C реакционную смесь охлаждали до 5°C, отделяли осадок, промывали его ацетоном, объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией, элюируя системой Г, затем этанолом. Выход 0.11 г (27%).

3'-Амино-2'-О-ацетил-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (VIII) получали из 0.46 г (1.0 ммоль) соединения (V) и 0.37 г (1.4 ммоль) Ph_3P в 10 мл пиридина, как описано для аминонуклеозида (VII), очищали препаративной хроматографией в системе Ж. Выделяли 0.14 г (34%) соединения (VIII) и 0.055 г (15%) ациклонуклеозида (VII).

3'-Азидо-3'-дезокси-2',3'-секоаденозин (XI) и 2',3'-диазидо-2',3'-дидезокси-2',3'-секоаденозин (XII). а) К раствору 0.96 г (2.1 ммоль) 3'-азидо-2'-О-ацетил-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозина (V) в 30 мл безводного метанола добавляли 5 мл 1 н. метилата натрия в метаноле. Через 1 ч при 20 - 22°C реакционную смесь нейтрализовали дауэксом-50(H^+) до pH 7 по универсальному индикатору, смолу отделяли, промывали метанолом, затем смесью З. Объединенные фильтраты упаривали в вакууме, остаток разделяли флеш-хроматографией, элюируя последовательно системой Б и Г. Получали 0.435 г (69%) азида (XI) и 0.045 г (6.7%) диазида (XII).

б) Из 0.90 г смеси соединений (III) и (IV) и 0.2 г ацетата натрия в 4 мл DMF в условиях, описанных для ациклонуклеозида (V), получали 0.32 г смеси азидопроизводных (IV) и (V), которую без разделения обрабатывали 1.7 мл 1 н. метилата натрия в метаноле. После обработки дауэксом-50(H^+) флеш-хроматографией в системе Г выделяли 0.13 г моно- (XI) и 0.04 г диазидопроизводного (XII). ИК-спектр: 2100 (N_3).

3'-Амино-3'-дезокси-2',3'-секоаденозин (XIII). а) Раствор 110 мг (0.29 ммоль) 3'-амино-3'-дезокси-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозина (VII) и 100 мг Bu_4NF в 20 мл безводного THF через 24 ч при 20 - 22°C упаривали в вакууме, остаток очищали флеш-хроматографией, элюируя последовательно этанолом, системой Е и Ж. Выход 45 мг (60%). По данным ^1H-ЯМР-спектра, идентичен соединению, описанному в работе [5].

б) К раствору 0.74 г (2.51 ммоль) 3'-азидо-3'-дезокси-2',3'-секоаденозина (XI) в 65 мл пиридина добавляли 0.8 г (3.05 ммоль) Ph_3P, через 24 ч реакционную смесь обрабатывали 2.2 мл NH_4OH и выдерживали 24 ч при 20 - 22°C. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ в системе Ж при двойном пропускании смеси растворителей через пластину, получали соединение, идентичное аминопроизводному (XIII). Выход 0.58 г (84%).

2',3'-Диамино-2',3'-дидезокси-2',3'-секоаденозин (XIV) получали из 0.16 г (0.50 ммоль) 2',3'-диазида (XII) и 0.32 г (1.22 ммоль) Ph_3P в 15 мл пиридина, как соединение (VII) (метод а). Выделяли препаративной ТСХ в системе З. Выход 0.12 г (92%).

N-Оксисукцинимидные эфиры никотиновой, хинальдиновой и индол-3-илпропионовой кислоты получали по стандартной методике [9]. N-Оксисукцинимидный эфир никотиновой кислоты: выход 78%, т. пл. 128 - 130°C (этилацетат). N-Оксисукцинимидный эфир хинальдиновой кислоты: выход 89%, т. пл. 187 - 189°C (разл., этилацетат). N-Оксисукцинимидный эфир индол-3-илпропионовой кислоты: выход 69%, т. пл. 141°C (этанол).

3'-Дезокси-3'-(пиридин-3-карбониламино)-2',3'-секоаденозин (XV). К раствору 0.34 г (1.27 ммоль) 3'-амино-3'-дезокси-2',3'-секоаденозина (XIII) в 15 мл 50% этанола прибавляли 0.45 г (2.05 ммоль) N-оксисукцинимидного эфира никотиновой кислоты. Через 5 ч при 20 - 22°C реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ в системе Д, получали соединение (XV). Выход 0.35 г (74.5%). УФ-спектр: 262 (19600).

3'-Дезокси-3'-(хинолин-2-карбониламино)-2',3'-секоаденозин (XVI). Раствор 0.08 г (0.30 ммоль) 3'-амино-3'-дезокси-2',3'-секоаденозина (XIII) и 0.12 г (0.44 ммоль) N-оксисукцинимидного эфира хинальдиновой кислоты в 3 мл 50% этанола через 20 ч при 20 - 22°C упаривали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ при двойном пропускании смеси Г через пластину, получали соединение (XVI). Выход 0.13 г (колич.). УФ-спектр: 240 (48600), 257 (22100).

2'-О-Ацетил-3'-дезокси-3'-(пиридин-3-карбониламино)-5'-О-BMS-2',3'-секоаденозин (XVII). Раствор 0.105 г (0.25 ммоль) аминонуклеозида (VIII) и 0.6 г (2.73 ммоль) N-оксисукцинимидного эфира никотиновой кислоты в 10 мл диоксана через 24 ч при 20 - 22°C упаривали в вакууме, из остатка препаративной ТСХ в системе Г выделяли соединение (XVII). Выход 0.07 г (58%).

3'-Дезокси-3'-(1-нитроантрахинон-2-карбониламино)-2',3'-секоаденозин (XVIII). Смесь, состоящую из 0.06 г (0.20 ммоль) 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислоты, 0.05 г (0.19 ммоль) 3'-аминопроизводного (XIII) и 0.05 г (0.20 ммоль) EEDQ в 3 мл безводного THF, перемешивали 12 сут при 20 - 22°C. Растворитель упаривали в вакууме, остаток разделяли препаративной ТСХ в системе Д, получали соединение (XVIII). Выход 0.025 г (33%). Т. пл. 164 - 166°C (разл.).

5'-Дезокси-5'-(пиридин-3-карбониламино)-2',3'-секоаденозин (XIX). Раствор 0.09 г (0.39 ммоль) H_5IO_6 в 5 мл воды обрабатывали амберлитом IRA-400 (CH_3COO^-), как описано для соединения (I), добавляли 0.15 г (0.39 ммоль) 5'-дезокси-5'-(пиридин-3-карбониламино)аденозина в 10 мл 50% этанола, перемешивали 46 ч при 20 - 22°C без

доступа света. Смолу отделяли, промывали 50% этанолом, к объединенным фильтратам добавляли 0.1 г (2.64 ммоль) $NaBH_4$. Через 1 ч при 20 - 22°C реакционную смесь нейтрализовали 2 н. HCl, упаривали в вакууме, из остатка препаративной ТСХ в системе Д выделяли секонуклеозид (XIX). Выход 0.12 г (83%). УФ-спектр: 262 (12900).

5'-Дезокси-5'-(хинолин-2-карбониламино)-2',3'-секоаденозин (XX) получали из 5'-дезокси-5'-(хинолин-2-карбониламино)аденозина, как описано для соединения (XIX). Выход 90%. УФ-спектр: 241 (43600), 260 (16900).

5'-Дезокси-5'-(индол-3-илпропиониламино)-2',3'-секоаденозин (XXI) получали из 5'-дезокси-5'-(индол-3-илпропиониламино)аденозина, как описано для соединения (XIX). Выход 63%. УФ-спектр: 263 (17800), 291 (5700).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Schaeffer H.J., Beauchamp L., de Miranda P., Elion G.B., Bauer D.J., Collins P.* // Nature. 1978. V. 272. P. 583 - 585.
2. *Преображенская М.Н., Мельник С.Я.* // Итоги науки и техники. Биоорган. химия. М., 1984. Т. 1. С. 193 - 197 и цитируемые ссылки.
3. *Макутова С.В., Плихтяк И.Л., Ярцева И.В., Иванова Т.П., Мельник С.Я.* // Биоорган. химия. 1995. Т. 21. № 4. С. 289 - 295.
4. *Плихтяк И.Л., Макутова С.В., Иванова Т.П., Ярцева И.В., Мельник С.Я.* // Биоорган. химия. 1995. Т. 21. № 6. С. 461 - 467.
5. *Beaton G., Jones A.S., Walker R.T.* // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 20. P. 6419 - 6428.
6. *Ogilvie K.K.* // Can. J. Chem. 1978. V. 56. № 21. P. 2768 - 2780.
7. *Olsufyeva E.N., Peretokin A.V., Brusentsov N.A., Preobrazhenskaya M.N.* // Nucleosides and Nucleotides. 1995. V. 14. In Press.
8. *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 Н.С., Нефедов О.М., Чекунова Э.В., Маренникова С.С.* // Биоорган. химия. 1985. Т. 11. № 9. С. 1248 - 1252.
9. *Гершкович А.А., Кибиров В.В.* Синтез пептидов. Реагенты и методы. Киев, 1987. С. 60 - 61.

Acyclic Analogs of Nucleosides: Synthesis and Cytotoxic Properties of Acyl Derivatives of 3'(5')-Amino-3'(5')-deoxy-2',3'-secoadenosine

O. V. Goryunova, I. V. Yartseva, T. P. Ivanova, N. A. Mashalova, B. S. Kikot', and S. Ya. Melnik[1]

Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Kashirskoe sh. 24, Moscow, 115478 Russia

Abstract – Interaction of 3'-amino-3'-deoxy-2',3'-secoadenosine with the N-hydroxysuccinimide esters of nicotinic or quinaldic acids and with 1-nitroanthraquinone-2-carboxylic acid in the presence of 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline led to the corresponding amides. To obtain 5'-modified 2',3'-secoadenosine analogs, 5'-deoxy-5'-nicotinoylamido-, 5'-deoxy-5'-(quinoline-2-carbonylamido)-, and 5'-deoxy-5'-[3-(3-indolyl)propionylamido]adenosine were subjected to the periodate oxidation – sodium borohydride reduction procedure. Structures of the synthesized compounds were was confirmed by ^{1}H NMR spectroscopy. 2',3'-Diamino-2',3'-dideoxy-, 3'-deoxy-3'-(quinoline-2-carbonylamido)-, and 5'-deoxy-5'-[3-(3-(indolyl)propionylamido]-2',3'-secoadenosines exhibited a cytotoxic effect on CaOv cells *in vitro* (CE_{50} 10 - 30 μM).

Key words: 2',3'-secoadenosine, derivatives; nicotinic acid; quinaldic acid; 3-(3-indolyl)propionic acid; 1-nitroanthraquinone-2-carboxylic acid; cytotoxic activity.

[1] To whom correspondence should be addressed.