



УДК 547.759.3'455.057

СИНТЕЗ *D*-РИБОФУРАНОЗИДОВ И 2-ДЕЗОКСИ-*D*-РИБОФУРАНОЗИДОВ ЗАМЕЩЕННЫХ БИС(ИНДОЛИЛ)ФУРАНА, -ПИРРОЛА И ИНДОЛО[2,3-*a*]КАРБАЗОЛА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

© 2003 г. Л. Д. Гараева*, А. А. Бахмедова*, И. В. Ярцева*, С. Я. Мельник*, В. М. Аданин**

* Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
115478, Москва, Каширское шоссе, 24;** Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. акад. Г.К. Скрыбина РАН,
Пушино, Московская обл.

Поступила в редакцию 19.12.2001 г. Принята к печати 06.03.2002 г.

С помощью “индолин-индольного” метода впервые синтезирован 1-(2,3,5-три-*O*-ацетил)- β -*D*-рибофуранозилиндол, явившийся ключевым соединением для получения гликозидов с бис(индольным) агликоном. Получены 3-(1-метилиндол-3-ил)-4-(1-гликозилиндол-3-ил)фуран(или пиррол)-2,5-дионы, содержащие остатки β -*D*-рибофуранозы или 2-дезоксид- β -*D*-рибофуранозы, а также аналогичные гликозиды индоло[2,3-*a*]фурано(или пирроло)[3,4-*c*]карбазол-5,7-дионов, структурно родственные противоопухолевому антибиотику ребеккамицину. Изучение цитотоксического действия синтезированных соединений на ряде линий опухолевых клеток человека *in vitro* показало, что более активными являются *N*-гликозиды карбазола, в то же время по сравнению с рибофуранозидами несколько большую активность проявляют соответствующие рибопиранозиды, полученные ранее.

Ключевые слова: бис(индолил)фуран; бис(индолил)пиррол; *N*-гликозиды; *D*-рибофуранозиды; 2-дезоксид-*D*-рибофуранозиды; индолокарбазол.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее мы сообщали о синтезе *N*-гликопиранозидов бис(индольных) производных и замещенных индоло[2,3-*a*]карбазолов, являющихся аналогами природного противоопухолевого антибиотика ребеккамицина [1–3]. Изучение биологических свойств синтезированных гликозидов показало, что природа гликозидного остатка оказывает существенное влияние на их цитотоксические и противоопухолевые свойства *in vitro* [4], а также на их активность в отношении протеинкиназы С [5], причем наиболее цитотоксичными оказались соединения, содержащие остаток β -*D*-рибопиранозы или α -*L*-арабинопиранозы. С учетом этого обстоятельства нам представлялось интересным изучить зависимость биологических свойств упомянутых выше гликозидов также от размера углеводного цикла. С этой целью был предпринят синтез *D*-рибофуранозидов и 2-дезоксид-*D*-рибофуранозидов замещенных бис(индолов) и индолокарбазолов.

Обычно для введения гликозидного остатка в молекулу индолокарбазола используются микро-

биологические методы или химическое гликозилирование с помощью реакции Митсунобу, а также метод ртутных, серебряных и других солей [6–11]. Однако эти методы достаточно трудоемки, поскольку, ввиду наличия трех возможных положений для гликозилирования, требуют избирательного введения защитных групп в индолокарбазол и последующего их удаления. Поэтому, как и ранее, нами был выбран “индолин-индольный” метод синтеза исходного индольного *N*-гликозида, обеспечивающий заданную конфигурацию гликозидной связи и не требующий предварительной защиты агликона [12].

Сначала предстояло синтезировать производное рибозы для гликозилирования в фиксированной фуранозной форме. Взаимодействием *D*-рибозы с TBDMS-хлоридом получали с выходом 83% 5-*O*-TBDMS-*D*-рибофуранозу (I), которую первоначально предполагалось использовать в реакции гликозилирования. Однако при взаимодействии соединения (I) с индолином и последующем ацетилировании образовывалась сложная смесь продуктов, из которой выделить *O*-защищенный β -*D*-рибофуранозилиндол не удалось. В связи с этим соединение (I) ацетилировали стандартным методом. Гликозилированием индолина полученной 1,2,3-три-*O*-ацетил-5-*O*-TBDMS-*D*-ри-

Сокращения: TBDMS – *tert*-бутилдиметилсилил; DDQ – дихлордифенилбензохинон; Tol – C₆H₄CH₃-*n*.

Автор для переписки (тел.: (095) 111-82-79; эл. почта: chemsyn@mail.ru).

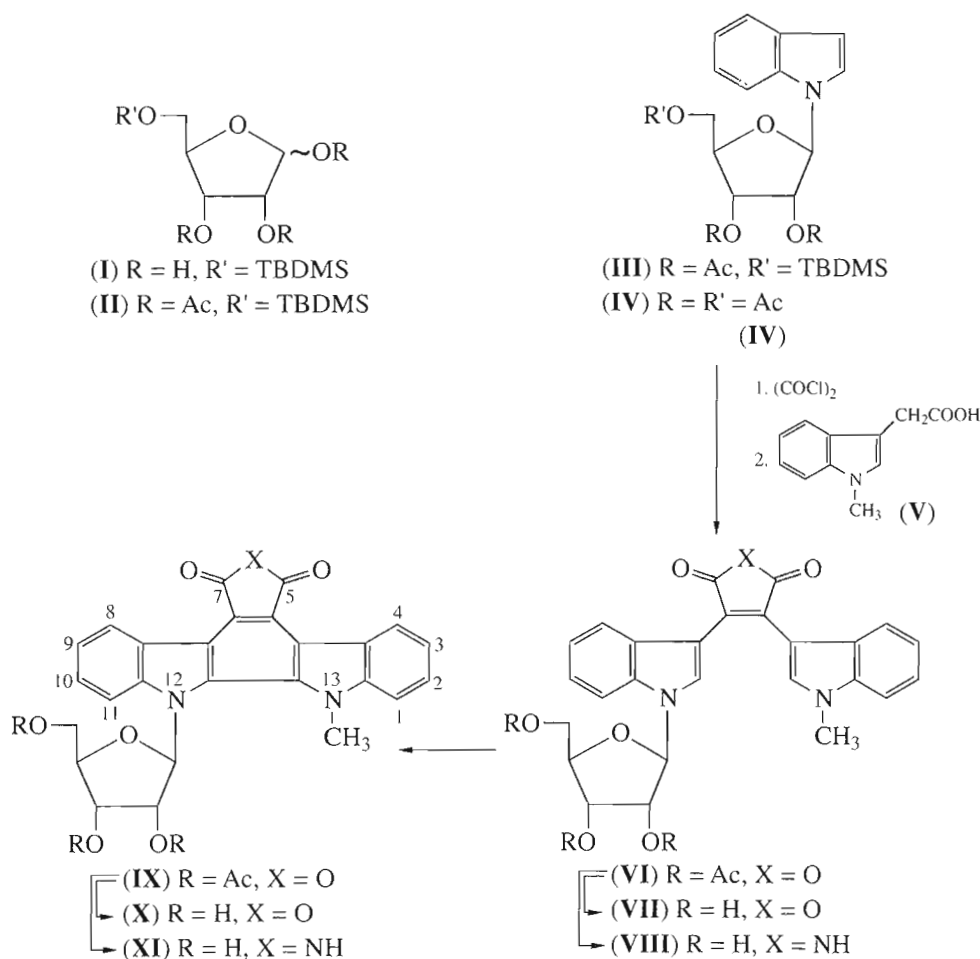


Схема 1.

бофуранозой (II) и последующим дегидрированием двуокисью марганца в бензоле получали защищенный *N*-гликозид (III), однако общий низкий выход этого соединения (<1%, считая на *D*-рибозу) препятствовал использованию его в качестве исходного в выбранной нами схеме синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с вышеизложенным нами была предпринята попытка получения 2',3',5'-три-*O*-ацетильного производного (IV), хотя ранее это соединение считалось недоступным [12, стр. 19]. После длительного кипячения (~27 ч) раствора 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозы и индолина в этаноле с выходом 53% был выделен 1-(2,3,5-три-*O*-ацетил)-β-*D*-рибофуранозилиндолин. Дегидрирование этого соединения при помощи DDQ в толуоле привело к искомому индольному производному (IV) с выходом 76% (схема 1).

Аналогично описанному нами ранее для других *N*-гликозидов, синтезированный пер-*O*-ацетилированный рибофуранозид (IV) взаимодей-

ствием с оксалилхлоридом в хлористом метиле и последующей реакцией полученного промежуточного соединения с 1-метилиндолил-3-уксусной кислотой (V) был превращен в производное бис(индолил)фуран-2,5-диона (VI) с выходом 44% [1]. Удалением ацетильных групп в соединении (VI) при действии метилата натрия в метаноле было получено производное (VII) с выходом 68%. Нагревание смеси фуранового производного (VI) с раствором аммиака в DMF при 140°C привело к превращению фуранового цикла в пиррольный и деблокированию углеводного остатка, в результате чего с выходом 75% было выделено соединение (VIII). Для превращения бис(индольной) структуры в карбазольную мы воспользовались для соединения (VI), как и для других аналогичных соединений, реакцией фотохимического окисления кислородом воздуха в бензоле в присутствии каталитического количества йода [3]. При этом ацетильное производное (IX) было получено с выходом 52%. Дезацетилирование соединения (IX) с помощью прокаленного поташа в безводном метаноле привело к рибозиду (X) с выходом 82%.

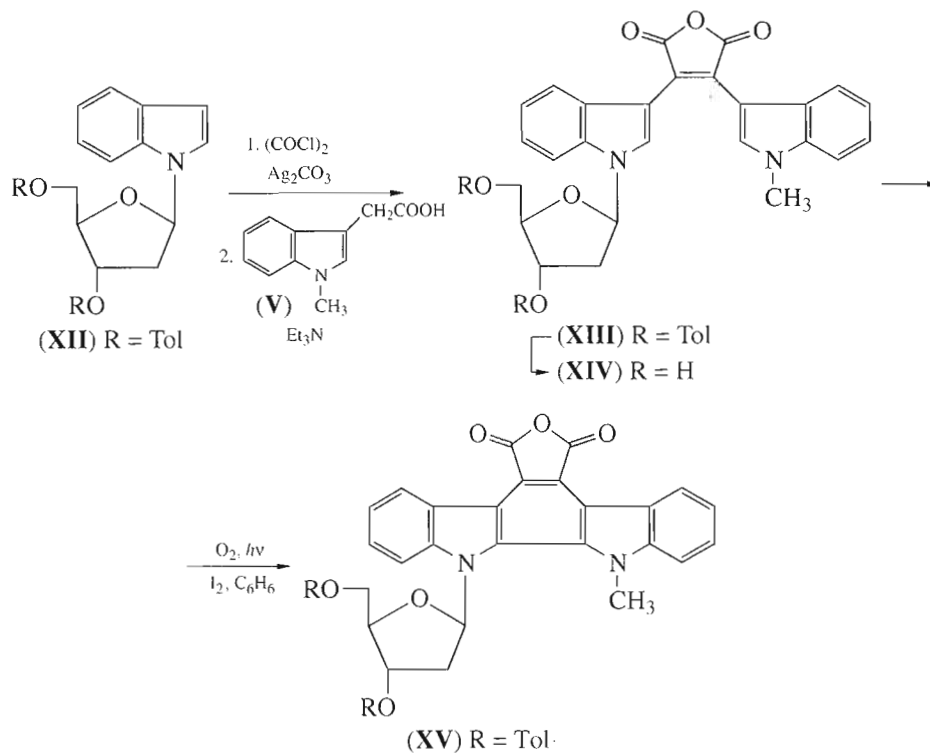


Схема 2.

Для превращения фуранового цикла в пиррольный, как и в случае бис(индолов), использовалась реакция взаимодействия пер-*O*-ацетильного производного (IX) с аммиаком, которая привела к соединению (XI), выделенному с выходом 73%.

Для получения 2-деоксирибофуранозидных производных индолокарбазолов исходным соединением послужил *O*-защищенный 1-(2-деокси-β-*D*-рибофуранозил)индол (XII), который получали из индола и 2-деокси-3,5-ди-*O*-*n*-толуоил-α-*D*-рибофуранозилхлорида по известной методике [13]. Выход составил 54%. Взаимодействие соединения (XII) с оксалилхлоридом в безводном хлористом метиле при 0°C в течение 2.5 ч и последующая реакция с 1-метилиндо-3-илуксусной кислотой (V) сопровождалась аномеризацией с образованием трудноразделимой смеси 3-(1-метилиндо-3-ил)-4-[1-(2-деокси-3,5-ди-*O*-*n*-толуоил-*D*-рибофуранозил)индо-3-ил]фуран-2,5-диона (XIII) и его α-аномера в соотношении 1 : 1 (по данным спектров ¹H-ЯМР) (для сравнения см. [12, стр. 90]). Для того чтобы связать образующийся в реакции хлористый водород, катализирующий аномеризацию, в реакционную смесь добавляли карбонат серебра. Кроме того, продолжительность взаимодействия с оксалилхлоридом была уменьшена до 40 мин. В результате было выделено соединение (XIII) с выходом 53%. Незначительную примесь соответствующего α-аномера в реакционной смеси легко отделяли препаративной ТСХ.

Деацелирование соединения (XIII) проводили действием 0.1 н. раствора метилата натрия в метаноле в течение 20 мин при комнатной температуре. Получали бис(индольный) гликозид (XIV) с выходом 91%. Реакцию фотохимического окисления производного (XIII) проводили в бензоле в присутствии каталитических количеств йода при барботировании воздуха и облучении Hg-лампой в течение 3 ч. В результате с выходом 42% выделяли соединение (XV) (схема 2). Все попытки осуществить в соединении (XV) превращение фурандионного цикла в пирролдионный или провести деацелирование приводили к полной деградации углеводного остатка (по данным ¹H-ЯМР).

В полученных соединениях (III), (IV), (VI)–(XI) углевод находится в фуранозной форме и имеет β-конфигурацию гликозидной связи. Размер углеводного цикла подтверждается данными ¹H-ЯМР-спектров (табл. 1). В спектрах соединений (IV), (VI)–(XI) по сравнению с соответствующими производными рибопиранозы (ср. [1, 3]) наблюдалось смещение сигнала аномерного протона в слабое поле (Δδ ~ 0.3 м.д.) с одновременным сдвигом в сильное поле сигналов при C3' (Δδ ~ 0.1–0.4 м.д.); а для ацетильных производных (IV), (VII) отмечено значительное смещение в сильное поле (Δδ ~ 0.9 м.д.) сигнала протона при C4', связанное с отсутствием при C4' ацетильной группы. Для рибофуранозных производных (IV), (VI)–(XI) константа спин-спиновой взаимодействия аномерного

Таблица 1. Данные ¹H-ЯМР-спектров синтезированных соединений

Соединение, растворитель	Агликон	Химические сдвиги, δ, м.д. (J, Гц)						
		Углеводный остаток						
		H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	Другие протоны	
(I) (CD ₃) ₂ CO	-	5.10дд (≈1.0, 5.7)	3.75м, 3.69м		4.16м	3.79м [2H]	4.89д (5.7) [1'-OH]; 4.08д(5.0); 3.94д(5.2) [2'-OH, 3'-OH]; 0.91с [3CH ₃]; 0.09с [2CH ₃] 0.91с [3CH ₃]; 0.07с, 0.06с [2 CH ₃]; 2.10с, 2.08с, 2.06с [3Ac] 0.97с [3CH ₃]; 0.15с [2CH ₃]; 2.15с, 1.98с [2Ac] 2.16с [2Ac]; 2.03с [Ac] 2.15с; 2.07с; 2.05с [3Ac]	
(II) CDCl ₃		6.15д (1.9)	5.36дд (1.9, 5.0)	5.40дд (5.0, 5.3)	4.20 ддд (5.3, 4.0, 4.0)	3.76дд; 3.74дд (≈11)		
(III) CDCl ₃	7.60д (7.9)*; 7.54д (8.2); 7.42д [H ₂ , (3.4)]; 7.21г; 7.12г; 6.56д [H ₃]	6.18д (5.3)	5.58дд (5.3, 5.7)	5.51дд (5.7, 2.6)	4.22ддд (2.6, 2.3, 2.3)	3.91дд [2 H] (≈11)		
(IV) CDCl ₃	7.61д; 7.49д; 7.28д [H ₃ , (3.3)]; 7.23дг; 7.15дг; 6.60д [H ₂]	6.18д (6.3)	5.59дд (6.3, 6.3)	5.46дд (6.3, 3.7)	4.41–4.33м [3H]			
(V) CDCl ₃	7.84с; 7.80с; 7.49д; 7.31д; 7.2–7.1м [3H]; 6.90г; 6.81д; 6.79д; 3.87с [CH ₃]	6.18д (6.4)	5.46дд (6.4, 6.4)	5.31дд (6.4, 3.8)	4.37ддд (3.8, 3.8, 3.0)			
(VII) (CD ₃) ₂ CO	8.14с; 7.90с; 7.43д; 7.34д; 7.11г [2 H]; 6.88д; 6.79г [2H]; 6.75д; 3.93с [CH ₃]	6.05д (5.1)	4.37дд (5.1, 5.1)	4.2дд (5.1, 5.1)	4.08ддд (5.1, 3.8, 3.8)	3.77дд (3.8, 12.6) 3.69дд (3.8)		
(VIII) (CD ₃) ₂ CO	9.68шс [NH]; 7.99с; 7.77с; 7.56д; 7.36д; 7.05г [2H]; 7.01д; 6.88д; 6.71г; 6.77г; 3.90с [CH ₃]	6.01д (5.0)	4.36дд (5.0, 4.8)	4.19дд (4.8, 5.1)	4.06ддд (5.1, 3.9, 3.9)	3.78дд (3.9, 12.6), 3.69дд(3.9)		
(IX) CDCl ₃	9.09д; 9.04д; 7.92д; 7.70д; 7.62д; 7.56г; 7.50г; 7.45г; 4.28 с [CH ₃]	6.43д (6.6)	5.44дд (6.6, 6.6)	5.40дд (6.6, 6.6)	4.44ддд (6.6, ≈3; 3)	4.61м [2 H]	2.32с; 2.07с; 1.55с [3Ac]	
(X) (CD ₃) ₂ CO	9.08д; 9.06д; 8.36д; 7.84д; 7.40г; 7.61г; 7.51г [2 H]; 4.38с [CH ₃]	6.42д (6.9)	4.55м	4.36м	4.25м	4.15–4.00м [2H]		
(XI) (CD ₃) ₂ CO	9.91с [NH]; 9.21д; 9.17д; 8.22д; 7.71д; 7.63д; 7.50г; 7.40г; 7.38г; 4.30с [CH ₃]	6.36д (6.7)	4.45дд (6.7, 6.7)	4.30дд (6.7, ≈3.5)	4.20ддд (≈3.5, 2.8, 3.2)	4.09дд (2.8, 12.0) 4.01дд (3.2)		
(XII) CDCl ₃	7.59дд; 7.50д; 7.27д [H ₃ , (3.5)]; 7.00–7.18м [2H]; 6.52д [H ₂ , (3.5)]	6.46дд (5.6, 9.0)	2.85ддд (9.0, 6.8, 14.3), 2.63ддд (5.6, 2.4)	5.70ддд (6.8, 2.4, 2.4)	4.54м	4.65м [2H]	7.97д*; 7.93д; 7.25д; 7.22д [все по 2H, 2 Tol]; 2.44с; 2.41с [2CH ₃]	
(XIII) CDCl ₃	7.73с; 7.62д; 7.50д; 7.28д [2H]; 7.13м [2H]; 6.93г; 6.85м; 6.75м; 3.81 [CH ₃]	6.46дд (6.5, 8.5)	2.68–2.80м [2H]	5.59ддд (5.7, 2.6, 2.6)	4.51м	4.34м [2H]	7.96д*; 7.85д; 7.29д, 7.21д [все по 2H, 2 Tol]; 2.45с; 2.41с [2CH ₃]	
(XIV) CD ₃ OD	7.93с; 7.84с; 7.53д; 7.39д; 7.11м [2H]; 7.02д; 6.84–6.66м [3H]; 3.86с [CH ₃]	6.43пт (6.6)	2.34–2.48м [2H]	4.34м	3.95м	3.65–3.45м [2H]		
(XV) CDCl ₃	9.02м [2H]; 7.94д; 7.62д; 7.70–7.35м [4H]; 4.30с [CH ₃]	6.85дд (5.7, 9.2)	2.94–3.06м [2H]	5.75м	4.59ддд (≈4, 2.7, 3.5)	5.02дд (2.7, 12.3) 4.83дд (3.5)	8.10д*; 7.90д, 7.34д, 7.21д [все по 2H, 2 Tol]; 2.51с, 2.40с [2CH ₃]	

* Все ароматические протоны, представленные в ¹H-ЯМР-спектрах имеют стандартные значения констант спин-спинового взаимодействия (J).

Таблица 2. Масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	m/z (I, %)		
	[M] ⁺	Фрагменты агликона	Фрагменты углевода
(III)	447 (45.12)	117 (89.71), 118 (17.5), 89 (63.75)	331 (23.91), 330 (64.39), 288 (75.10), 271 (26.28), 270 (100.00), 229 (63.84)
(IV)	375 (33.43)	117 (34.51)	259 (49.52), 157 (15.69), 139 (100)
(VI)	600 (59.05)	342 (36.12), 343 (8.28), 270 (15.48)	259 (32.15), 139 (100), 97 (47.61)
(VII)	474 (43.28)	342 (100), 343 (24.88), 270 (52.60), 269 (23.84), 255 (13.06)	
(VIII)	473 (38.80)	341 (100), 342 (24.00), 324 (10.11), 297 (8.52), 270 (11.89), 269 (17.87), 255 (7.69)	
(IX)	598 (8.62)	339 (6.73), 340 (6.39), 268 (11.89), 267 (11.92)	259 (60.94), 199 (1.91), 157 (15.94), 139 (100), 97 (39.66), 43 (71.74)
(X)	472	340 (100.00), 341 (23.04), 268 (83.24), 267 (16.59)	
(XI)	471	339 (100), 340 (23.56), 324 (21.60), 268 (22.26), 267 (11.85)	
(XIII)	694 (41.1)	343 (14.01), 342 (60.70), 297 (3.48), 270 (18.02), 255 (2.84)	353 (2.98), 119 (58.79), 81 (100)
(XIV)	458 (32.08)	343 (24.24), 342 (100), 341 (3.77), 297 (5.38), 270 (52.47), 255 (9.60), 227 (6.63)	
(XV)	692 (2.95)	341 (23.02), 340 (100), 268 (83.30), 253 (16.19)	119 (15.91), 81 (6.51)

Таблица 3. Антипролиферативные свойства β-D-рибофуранозидов и 2-дезоксид-β-D-рибофуранозидов (VII), (VIII), (XI) и (XIV) (приведена концентрация, вызывающая 50% подавление опухоли, GI₅₀, M)

Клеточная линия	(VII)	(VIII)	(XI)	(XIV)
Лейкоз				
SR	–	2.47 × 10 ⁻⁶	3.49 × 10 ⁻⁷	>1.00 × 10 ⁻⁴
CCRF-CEM	4.90 × 10 ⁻⁵	1.67 × 10 ⁻⁵	1.71 × 10 ⁻⁷	3.76 × 10 ⁻⁵
K-562	>1.00 × 10 ⁻⁴	3.54 × 10 ⁻⁶	2.22 × 10 ⁻⁷	–
Рак грудной железы				
MDA-MB-435	>1.00 × 10 ⁻⁴	3.09 × 10 ⁻⁶	7.20 × 10 ⁻⁷	>1.00 × 10 ⁻⁴
MDA-N	6.51 × 10 ⁻⁵	2.51 × 10 ⁻⁶	7.29 × 10 ⁻⁷	4.44 × 10 ⁻⁵
Рак яичника				
OVCAR-3	5.10 × 10 ⁻⁵	–	5.23 × 10 ⁻⁷	6.61 × 10 ⁻⁵
IGROV1	2.99 × 10 ⁻⁵	1.45 × 10 ⁻⁵	2.45 × 10 ⁻⁷	1.78 × 10 ⁻⁵
Рак легкого				
NCI-H522	3.90 × 10 ⁻⁵	6.04 × 10 ⁻⁶	4.26 × 10 ⁻⁷	5.03 × 10 ⁻⁵

протона находится в пределах от 5.0 до 6.9 Гц, в то время как для их β-рибопиранозных аналогов ее значение составляет 8.5–10.0 Гц [1, 3]. На основании данных ¹H-ЯМР нельзя сделать однозначного вывода о стереохимии гликозидной связи в синтезированных рибофуранозидах, однако ранее с помощью метода кругового дихроизма было показано, что независимо от природы агликона при использовании “индолин-индольного” метода синтеза основным (или единственным) продуктом реакции является N-рибозид с β-конфигурацией гликозидной связи [12].

В спектрах ¹H-ЯМР ацилированных дезоксирибозидов (XIII) и (XV) сигнал аномерного протона имеет вид дублета дублетов с константами спин-спиновой взаимодействия J_{1'2'}, равными 6.5, 8.5 и 5.9, 9.4 Гц, соответственно, что характерно при наличии объемных заместителей при C3' и C5' остатка дезоксирибозы. В то же время сигнал аномерного протона соединения (XIV) со свободными гидроксильными группами в остатке углевода имеет вид псевдотриплета с константой спин-спиновой взаимодействия 6.6 Гц, что является характерным признаком β-аномеров пиримиди-

нового и пуринового ряда. В спектрах каждого из соединений (XIII), (XIV) и (XV) сигналы протонов при C2' практически совпадают, образуя мультиплет при 2.68–2.80, 2.48–2.34 и 2.94–3.06 м.д., соответственно, это также является отличительной особенностью β-аномеров дезоксирибофуранозидов [14].

В масс-спектрах синтезированных соединений (табл. 2) имеются пики молекулярных ионов $[M]^+$ и ионов агликона, подтверждающие их структуру. В *O*-ацильных производных (IV), (VI), (IX), (XIII) распад молекулы происходит с образованием иона углеводного остатка. В целом, масс-спектры *D*-рибофуранозидов и 2-дезокси-*D*-рибофуранозидов замещенных бис(индолов) и индолокарбазолов близки спектрам синтезированных ранее аналогичных *D*-рибопиранозидов [1, 3].

Изучение цитотоксических свойств синтезированных *N*-гликозидов проводилось в Национальном институте рака (США) на панели из 60 линий опухолевых клеток человека различного генеза. Полученные данные (см. табл. 3) свидетельствуют о том, что, как и для других соединений этого ряда, наиболее активными являются производные индолокарбазолов. В то же время несколько большую цитотоксичность по сравнению с рибофуранозидами проявляют полученные ранее соответствующие рибопиранозиды [1–5].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

¹H-ЯМР-спектры синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WH-360 (Германия), внутренний стандарт – тетраметилсилан; для отнесения сигналов в спектрах и уточнения констант спин-спинового взаимодействия применяли метод двойного резонанса; при описании формы сигналов использовали следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, кв – квартет, м – мультиплет, дд – дублет дублетов, дт – дублет триплетов, ддд – дублет дублета дублетов, пт – псевдотриплет.

Масс-спектры, включая масс-спектры высокого разрешения (МСВР), регистрировали на масс-спектрометре Finnigan MAT 8430 (Германия) с системой обработки данных SS-300 при ускоряющем напряжении 3 кВ, энергии ионизирующих электронов 70 эВ, температуре источника ионов 250°C, температуре испарения образца 170–250°C, применяя систему прямого ввода вещества в область ионизации.

УФ-спектры получены на спектрофотометре Specord UV-VIS (Германия), 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) для образцов в таблетках с KBr; приведены частоты характеристических колебаний (см⁻¹).

Аналитическую ТСХ проводили на силуфоле UV₂₅₄, препаративную – на стеклянных пластинах (20 × 20 см) с силикагелем Kieselgel 60_{PF254 + 366} (Германия) и LSL₂₅₄ 5–40 мкм (Chemapol, ЧР) при толщине слоя 2.5 мм. Детекцию веществ на пластинах осуществляли с помощью УФ-облучения лампой MinUVIS (Desaga, Германия) при длине волны 254 или 366 нм. Колоночную хроматографию проводили на сефадексе LH-20 (Sigma, США), элюирование – ацетоном.

Для синтеза 1-(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)индола (IV) использовали 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозу фирмы Sigma (США).

Фотохимическое окисление осуществляли с помощью Hg-лампы мощностью 250 Вт.

Антипролиферативные свойства синтезированных соединений изучали в Национальном институте рака (США) на ряде линий опухолевых клеток человека по методике [15].

5-*O*-TBDMS-*D*-рибофураноза (I). Смесь, состоящую из 1.58 г (10.5 ммоль) *D*-рибозы и 1.90 г (12.6 ммоль) TBDMS-хлорида в 15 мл сухого пиридина, перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной массе прибавляли 5 мл насыщенного раствора NaHCO₃, после чего продукт экстрагировали хлороформом (3 × 10 мл). Объединенные экстракты фильтровали и упаривали в вакууме. Получали 2.33 г (83%) 5-*O*-TBDMS-*D*-рибофуранозы (I) в виде почти бесцветного масла.

5-*O*-TBDMS-1,2,3-три-*O*-ацетил-*D*-рибофураноза (II). К раствору 0.76 г (2.88 ммоль) 5-*O*-TBDMS-*D*-рибофуранозы (I) в 7 мл сухого пиридина, охлажденному до 0°C, прибавляли при перемешивании 1.53 мл уксусного ангидрида. Через 1 ч охлаждение снимали, реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 18 ч, затем выливали на лед. Образовавшуюся суспензию фильтровали, и полученный осадок очищали препаративной ТСХ в системе бензол–ацетон (20 : 1). Детекцию вещества осуществляли серной кислотой, выделяли зону с R_f 0.63. Получали 0.18 г (16%) соединения (II) в виде бесцветного стекловидного вещества.

1-(5-*O*-TBDMS-2,3-ди-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)индол (III). Раствор 0.26 г (0.67 ммоль) 5-*O*-TBDMS-1,2,3-три-*O*-ацетил-*D*-рибофуранозы (II) и 0.15 г (2.03 ммоль) свежеперегнанного индолина в 2.5 мл этанола кипятили в течение 5.5 ч. После отгонки растворителя остаток хроматографировали на пластинах в системе бензол–ацетон (40 : 1), выделяли зону с R_f 0.22. Получали 0.07 г (21%) 1-(5-*O*-TBDMS-2,3-ди-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)индолина.

К раствору 0.31 г (0.69 ммоль) полученного соединения в 50 мл бензола прибавляли 1.55 г MnO₂ и кипятили при интенсивном перемешивании в

приборе, снабженном ловушкой Дина-Старка, в течение 7 ч [16]. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ в системе бензол–ацетон (40 : 1), выделяли зону с R_f 0.69. Получали 0.095 г (31%) соединения (III) в виде бесцветного масла. УФ-спектр: 265 (7800), 277 (6000), 288 (3800); ИК-спектр: 1755 (CO); МСВР, найдено: 447.2121 [M]⁺. Вычислено для C₂₃H₃₃NO₆Si: 447.2077.

1-(2,3,5-Три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)индол (IV). Раствор 3.1 г (9.78 ммоль) 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозы и 1.40 г (19.56 ммоль) индолина в 35 мл безводного этанола кипятили в течение 26.5 ч (контроль по ТСХ в системе бензол–ацетон, 20 : 1). Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на пластинках в той же системе (двойное проявление). Получали 2.04 г (55%) 1-(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)индолина. К раствору 0.45 г (1.19 ммоль) полученного соединения в 12 мл безводного толуола прибавляли при комнатной температуре по каплям при перемешивании раствор 0.30 г (1.31 ммоль) DDQ в 3 мл толуола. Через 18 ч реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на пластинках в системе хлороформ–ацетон (30 : 1). Получали 0.34 г (76%) три-*O*-ацетилгликозида (IV). УФ-спектр: 262 (6000), 277 (4300), 287 (3000); ИК-спектр: 1755 (CO); МСВР, найдено: 375.1398 [M]⁺. Вычислено для C₁₉H₂₁NO₇: 375.1318.

3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-[1-(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (VI). К раствору 0.625 г (1.67 ммоль) соединения (IV) в 13 мл безводного хлористого метилена, охлажденному до 0°C, прибавляли по каплям при перемешивании 0.233 мл (2.50 ммоль) оксалилхлорида в 2 мл хлористого метилена и оставляли на ночь при комнатной температуре. Раствор упаривали досуха, пенообразный остаток сушили в вакууме над P₂O₅, затем растворяли в 12 мл безводного дихлорэтана и к раствору прибавляли по каплям при перемешивании раствор 0.417 г (2.20 ммоль) 1-метилиндол-3-илуксусной кислоты (V) и 0.51 мл (3.89 ммоль) триэтиламина в 4 мл дихлорэтана. Реакционную смесь кипятили в течение 8 ч, затем охлаждали, упаривали досуха, остаток хроматографировали на пластинках в системе хлороформ–ацетон (30 : 1, двойное проявление). Получали 0.425 г (44%) соединения (VI) в виде аморфного красного порошка. УФ-спектр: 284 (10200), 370 (5900), 460 (10800); ИК-спектр: 1816, 1755 (CO); МСВР, найдено: 600.1796 [M]⁺. Вычислено для C₃₂H₂₈N₂O₁₀: 600.1743.

3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-β-*D*-рибофуранозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (VII). К суспензии 0.150 г (0.25 ммоль) соединения (VI) в 3 мл безводного метанола прибавляли 0.315 мл 1 М раствора

метилата натрия в метаноле и перемешивали 30 мин при комнатной температуре, после чего нейтрализовали раствор катионитом КУ-2 (H⁺) до pH 7 по универсальному индикатору. Смолу отделяли, промывали метанолом, растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на пластинках в системе бензол–ацетон (1 : 1), а затем на колонке с сефадексом LH-20. Получали 0.081 г (68%) соединения (VII). УФ-спектр: 227 (26000), 285 (9400), 370 (5000), 460 (8600); ИК-спектр: 1816, 1750 (CO); МСВР, найдено: 474.1502 [M]⁺. Вычислено для C₂₆H₂₂N₂O₇: 474.1427.

3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-β-*D*-рибофуранозилиндол-3-ил)-1*H*-пиррол-2,5-дион (VIII). К раствору 0.100 г (0.17 ммоль) соединения (VI) в 2 мл DMF прибавляли 2 мл концентрированного водного раствора аммиака, смесь нагревали в автоклаве при 140°C в течение 4 ч. Реакционную массу охлаждали, упаривали досуха, остаток растворяли в 2 мл ацетона и хроматографировали на колонке с сефадексом LH-20. Получали 0.059 г (75%) гликозида (VIII) в виде порошка красного цвета. УФ-спектр: 227 (27000), 282 (8800), 370 (4000), 453 (6000); ИК-спектр: 3400, 1710 (NH), 1754 (CO); МСВР, найдено: 473.1585 [M]⁺. Вычислено для C₂₆H₂₃N₃O₆: 473.1586.

13-Метил-12-(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)индоло[2,3-*a*]-фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (IX). Смесь 0.225 г (0.37 ммоль) соединения (VI), 200 мл толуола и каталитического количества йода помещали в кварцевую колбу и, пропуская через раствор воздух, облучали Hg-лампой в течение 3 ч. Растворитель упаривали досуха, к остатку прибавляли 50 мл метанола, смесь охлаждали до 5°C, осадок отделяли, промывали охлажденным метанолом, сушили в вакууме над P₂O₅. Получали 0.117 г (52%) соединения (IX) в виде желтого порошка. УФ-спектр: 237 (19200), 255 (9000), 289 (18600), 305 (28000), 313 (38300), 400 (4100); ИК-спектр: 1822, 1752; МСВР, найдено: 598.1635 [M]⁺. Вычислено для C₃₂H₂₆N₂O₁₀: 598.1587.

13-Метил-12-(β-*D*-рибофуранозил)индоло[2,3-*a*]-фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (X). К 0.085 г (0.14 ммоль) соединения (IX) прибавляли 3 мл безводного метанола и 0.80 г прокаленного поташа, смесь перемешивали 20 мин при комнатной температуре (контроль по ТСХ в системе бензол–ацетон, 1 : 1). Затем осадок отделяли, раствор нейтрализовали катионитом КУ-2 (H⁺) до pH 7. Смолу отделяли, промывали метанолом, растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с сефадексом LH-20. Получали 0.045 г (82%) соединения (X) в виде желтого порошка. УФ-спектр: 238 (24600), 256 (11100), 277 пл (10400), 291 пл (16500), 307 пл (31200), 316 (46700), 406 (4200); ИК-спектр: 1816, 1745; МСВР, найдено: 472.1282 [M]⁺. Вычислено для C₂₆H₂₀N₂O₇: 472.1270.

13-Метил-12-(β-D-рибофуранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион (XI). К раствору 0.090 г (0.15 ммоль) соединения (VII) в 2 мл DMF прибавляли 2 мл концентрированного водного аммиака, смесь нагревали в автоклаве при 140°C в течение 4 ч. После охлаждения реакционную массу упаривали досуха, к остатку прибавляли воду, образовавшийся осадок отделяли, сушили на воздухе и хроматографировали на колонке с сефадексом LH-20. Получали 0.052 г (73%) карбазола (XI) в виде порошка желтого цвета. УФ-спектр: 238 (29200), 255 (14100), 280 (15400), 288 (19800), 306 (27300), 316 (44300), 400 (3300); ИК-спектр: 3400, 1755, 1710; МСВР, найдено: 471.1429 [M]⁺. Вычислено для C₁₉H₂₁N₃O₆: 471.1430.

1-(2-Дезокси-3,5-ди-О-п-толуоил-β-D-рибофуранозил)индол (XII) [13]. Смесь 0.35 г (2.99 ммоль) индола и 0.15 г гидрида натрия (80% суспензия в масле, 5 ммоль) в безводном ацетонитриле (30 мл) перемешивали в токе азота при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем прибавляли порциями 1.41 г (3.63 ммоль) 2-дезоксид-3,5-ди-О-п-толуоил-α-D-рибофуранозилхлорида [17] и оставляли реакционную массу при той же температуре на 24 ч. Осадок отделяли, ацетонитрил удаляли в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ в системе бензол–этилацетат (20 : 1). Выход 0.75 г (54%).

3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-[1-(2-дезоксид-3,5-ди-О-п-толуоил-β-D-рибофуранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (XIII). К раствору 0.1 г (0.21 ммоль) соединения (XII) в 2 мл безводного хлористого метилена при перемешивании и охлаждении до 0°C в присутствии 0.15 г (0.36 ммоль) карбоната серебра прибавляли раствор 0.12 г (0.91 ммоль) оксалилхлорида в 2 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 40 мин при 0°C, фильтрованием отделяли осадок серебряных солей и фильтрат упаривали досуха. К остатку, растворенному в 3 мл дихлорэтана, при 0°C прибавляли 0.05 г (0.26 ммоль) 1-метилиндол-3-илуксусной кислоты (V) и 0.1 мл (0.72 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч, после чего растворитель упаривали в вакууме, из остатка препаративной ТСХ в системе CCl₄–ацетон (4 : 1, двойное проявление) выделяли 0.08 г (53%) соединения (XIII). УФ-спектр: 237 (40000), 277 (11000), 370 (5300), 462 (8300); ИК-спектр: 1820, 1750; МСВР, найдено: 694.2250 [M]⁺. Вычислено для C₄₂H₃₄N₂O₈: 694.2315.

3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-[1-(2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (XIV). К раствору 0.05 г (0.7 ммоль) ацильного производного (XIII) в 2 мл метанола прибавляли 1 мл 0.1 н. раствора метилата натрия в метаноле, реакционную смесь перемешивали 20 мин при комнатной температуре, затем нейтрализовали смолой Dowex 50 (H⁺) до pH 7 по универсальному индикатору.

Смолу отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Продукт (XIV) выделяли препаративной ТСХ в системе этилацетат–метанол (20 : 1). Выход 0.03 г (91%). УФ-спектр: 227 (16700), 278 (10800), 375 (5500), 530 (2800), 610 (4800); ИК-спектр: 1820, 1750; МСВР, найдено: 458.1503 [M]⁺. Вычислено для C₂₆H₂₂N₂O₆: 458.1477.

13-Метил-12-(2-дезоксид-3,5-ди-О-п-толуоил-β-D-рибофуранозил)индоло[2,3-а]фурано[3,4-с]карбазол-5,7-дион (XV). Раствор 0.19 г (0.27 ммоль) соединения (XIII) и каталитических количеств йода в 190 мл бензола помещали в кварцевую пробирку и, пропуская воздух, облучали Hg-лампой в течение 3 ч (контроль по ТСХ в системе CCl₄–ацетон, 10 : 1). Бензольный раствор промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (2 × 50 мл) и водой (2 × 50 мл). Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ в той же системе (двойное проявление). Получали 0.08 г (42%) соединения (XV). УФ-спектр: 238 (31000), 315 (32500), 400 (4170); ИК-спектр: 1830, 1760; МСВР, найдено: 692.2092 [M]⁺. Вычислено для C₄₂H₃₂N₂O₈: 692.2158.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельник С.Я., Бахмедова А.А., Гараева Л.Д., Горюнова О.В., Миникер Т.Д., Плихтык И.Л., Эктова Л.В., Иванова Т.П., Ярцева И.В. // Биоорганическая химия. 1996. Т. 22. С. 458–467.
2. Melnik S.Ya., Bakhmedova A.A., Ektova L.V., Garaeva L.D., Goryunova O.V., Miniker T.D., Plikhtyak I.L., Yartseva I.V. // Abstracts of 16th Int. Congress of Heterocyclic Chemistry August 10–15. Bozeman MT, USA, POII–164, 1997.
3. Бахмедова А.А., Гараева Л.Д., Горюнова О.В., Миникер Т.Д., Плихтык И.Л., Эктова Л.В., Адашин В.М., Иванова Т.П., Ярцева И.В., Мельник С.Я. // Биоорганическая химия. 1997. Т. 23. С. 667–674.
4. Melnik S.Ya., Ektova L.V., Garaeva L.D., Goryunova O.V., Miniker T.D., Plikhtyak I.L., Vlasenkova N.K., Yartseva I.V. // 10th NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. June 16–19. Amsterdam, 113, 1998.
5. Melnik S.Ya., Marko D., Niederberger E., Dickmann S., Eisenbrand G. // 10th NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. June 16–19. Amsterdam, 114, 1998.
6. Kaneko T., Wong H.S., Utzig Ja.J. Патент США 4.785,085, Nov. 21. 1986.
7. Lam K.S., Schroeder D.R., Mattei Ja., Forenza S., Matson Ja. Патент США 5,468,849, Nov. 21. 1995.
8. Kojiri K., Kondo H., Arakawa H., Ohkubo M., Suda H. Патент США 5.591,842, Jan. 7. 1997.
9. Kojiri K., Kondo H., Arakawa H., Ohkubo M., Suda H. Патент США 5.668,271, Sept. 16. 1997.
10. Kojiri K., Kondo H., Arakawa H., Ohkubo M., Suda H. Патент США 5,804,564, Sept. 8. 1998.
11. Kojiri K., Kondo H., Arakawa H., Ohkubo M., Suda H. Патент США 5.922,860, Jul. 13. 1999.

12. *Preobrazhenskaya M.N., Korbukh I.A.* // Chemistry of Nucleosides and Nucleotides. V. 3 / Ed. L.V. Townsend. N.Y.: Plenum Press, 1983.
13. *Kazimierczuk Z., Cottam H.B., Revankar G.R., Robins R.K.* // J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 6379–6382.
14. *Мельник С.Я., Бахмедова А.А., Миникер Т.Д., Ярцева И.В., Преображенская М.Н., Загуляева О.А., Мамаев В.П., Чекунова Э.В., Маренникова С.С.* // Биоорганич. химия. 1984. Т. 10. С. 1645–1653.
15. *Boyd M.R.* // Princip. Pract. Oncol. 1989. V. 3. P. 1–12.
16. *Attenburrow J., Cameron A.F.B., Chapman J.H., Jansen A.B.A., Walker T.* // J. Chem. Soc. 1952. P. 1094
17. *Hoffer M.* // Chem. Ber. 1960. V. 93. P. 2477–2481.

The Synthesis and Cytotoxic Activity of *D*-Ribofuranosides and 2-Deoxy-*D*-Ribofuranosides of Substituted Bis(indolyl)furan, Bis(indolyl)pyrrole, and Indolo[2,3-*a*]carbazole Derivatives

L. D. Garaeva*[#], A. A. Bakhmedova*, I. V. Yartseva*, S. Ya. Melnik*, and V. M. Adanin**

[#]Phone: +7 (095) 111-8279; e-mail: chemsyn@mail.ru

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

**Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, Russian Academy of Sciences, pr. Nauki 5, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia

1-(2,3,5-Tri-*O*-acetyl)- β -*D*-ribofuranosyl indole, the key compound in the synthesis of glycosides with the bis(indole) aglycone, was obtained for the first time by the indoline–indole method. There were synthesized 3-(1-methylindol-3-yl)-4-(1-glycosylindol-3-yl)furan(or pyrrole)-2,5-diones containing the residue of β -*D*-ribofuranose or 2-deoxy- β -*D*-ribofuranose and analogous glycosides of indolo[2,3-*a*]furano(or pyrrolo)[3,4-*c*]carbazol-5,7-diones, which are structurally relative to the antitumor antibiotic rebeccamycin. Their cytotoxicities toward a number of human tumor cell lines were studied *in vitro*, and the carbazole *N*-glycosides were shown to be more active than the bis-(indole) glycosides. At the same time, the ribofuranosides were found to be less active than the corresponding ribopyranosides synthesized previously. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2003, vol. 29, no. 2; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: bis(indolyl)furan, bis(indolyl)pyrrole, 2-deoxy-*D*-ribofuranosides, indolocarbazole, *N*-glycosides, *D*-ribofuranosides