

13. Гринштейн Дж., Вимиц М. — Химия аминокислот и пептидов. М., 1965, с. 425.
14. Рубцов В. — ЖОХ, 1946, т. 16, с. 461.
15. Hall H. K. — JACS, 1960, v. 82, p. 1209.
16. Чернов В. А. — Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 357.
17. Пароникян Г. М., Акопян Л. Г., Дарбинян Г. А., Тумасян Э. А. — Генетика, 1977, т. 13, № 9, с. 1621.
18. Пароникян Г. М., Акопян Л. Г., Акопян Т. Р., Пароникян Е. Г. — Биол. ж. Армении, 1979, т. 32, № 11, с. 1146.
19. Лукомская Н. Я. — Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., Наука, 1957, с. 189.
20. Джанполадян Е. Г., Самвелян В. М., Кайсатян М. А., Татинян Н. Г., Хосеян Е. Л. — Бюлл. эксп. биол. мед., 1989, № 4, с. 444.
21. Pharmacology of Antiarrhythmic Agdnets/Ed. L. Szekerech. Pergamon Press, 1981

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 76—82 (1995 г.)

УДК 547.854.4

ПРОИЗВОДНЫЕ СПАРСОМИЦИНА.

IV. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-1-ГЛИКОЗИЛЬНЫХ АНАЛОГОВ УРАЦИЛИЛ-5-АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН, А. А. АРУТЮНЯН, В. С. МИРЗОЯН,
С. С. МАМЯН, Г. М. СТЕПАНЯН, Э. В. КАЗАРЯН и Т. П. САРКИСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 8 XII 1992

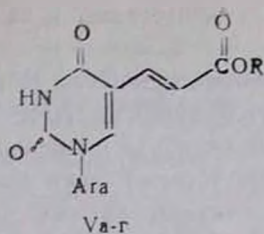
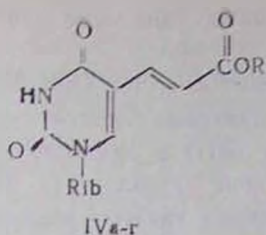
Конденсацией 2,4-бис-триметилсилилоксипроизводного метилового эфира урацилил-5-акриловой кислоты с 1-0-ацетил-2,3,5-три-0-бензоильными производными D-рибозы и D-арабинозы в присутствии SnCl_4 в среде ацетонитрила получены соответствующие нуклеозиды. Осуществлено синтез бензоильных групп, а также гидролиз сложноефирной группы в полученных соединениях.

Исследованы физико-химические и противоопухолевые свойства синтезированных нуклеозидов.

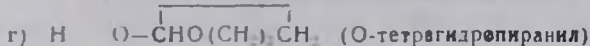
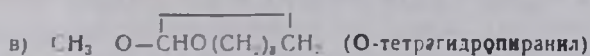
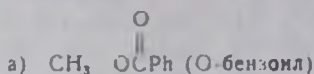
Табл. 2, библ. ссылок 13.

Ранее одним из нас [1] был разработан метод синтеза и получен ряд новых замещенных пиримидин-, пиридо- и пирролопиримидиннуклеозидов, обладающих высокой антилейкемической активностью [2]. Синтезированные соединения можно рассматривать как аналоги природного антибиотика сангивамицина [3]; этим, по-видимому, и объясняется высокая противоопухолевая активность.

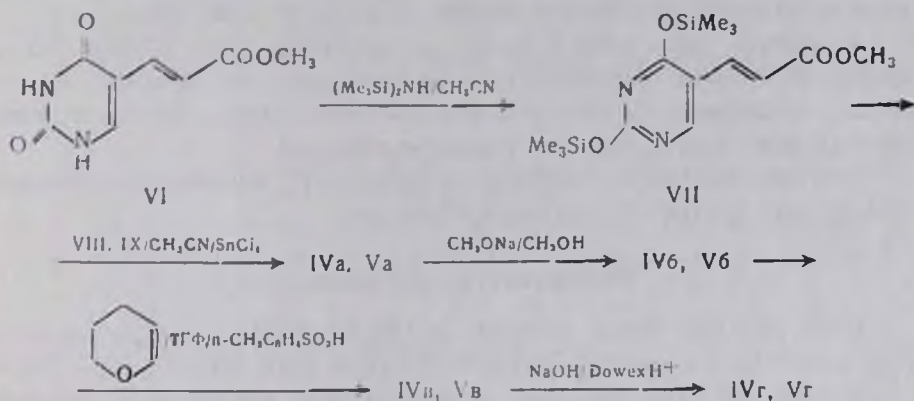
Органическим продолжением наших исследований по синтезу аналогов природного антибиотика спарсомицина [4—7] и поиску эффективных канцеролитиков в ряду нуклеозидов-антиметаболитов, структурно близких как к продуктам обмена нуклеиновых кислот, так и к природным противоопухолевым антибиотикам, явился синтез нуклеозидов урацилил-5-акриловой кислоты с общими формулами IV а-г, V а-г:



R = 2',3',5'-заместители в остатке сахара



Синтез IVa-г, Va-г осуществлен по схеме:



Взаимодействием метилового эфира урацил-5-акриловой кислоты (VI) с гексаметилдисилазаном в ацетонитриле получено 2,4-бистриметилсилил-оксипроизводное VII, которое далее конденсировано по известной методике [8] с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоильными производными D-рибозы (VIII) или D-арабинозы (IX) в CH₃CN в присутствии SnCl₄. Удаление бензоильных групп в соединениях IVa, Va осуществлено действием каталитического количества метилата натрия в метаноле. Для блокирования гидроксильных групп в гликозильном остатке IVб, Vб нами выбрана тетрагидропиранильная защита (О-ТГП), что повышает липофильность молекул и, кроме того, удаление О-ТГП-группы осуществляется в более мягких условиях [9]. Реакцию соединений IVб, Vб с 2,3-дигидропираном проводят в ТГФ, в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты. Щелочным гидролизом сложноэфирной группы в соединениях IVв, Vв получены соответствующие кислоты IVг, Vг, которые, помимо самостоятельного интереса в плане изучения их биологических свойств, могут служить

исходными веществами в синтезе гликозильных аналогов спарсмина.

Строение соединений IV а-г, V а-г вытекает из путей синтеза и подтверждается данными ПМР и масс-спектрометрии. Следует указать, что в масс-спектрах электронной ионизации (ЭИ) в ряде случаев полностью отсутствуют пики молекулярных ионов (табл. 1). Поэтому строение синтезированных соединений доказано также масс-спектрометрией БУА (бомбардировка ускоренными атомами), основанной на использовании пучка быстрых атомов (вместо ионов) для бомбардировки исследуемого образца [10, 11]. При этом, как и ожидалось, были получены пики $(M+1)$ и $(M+Na)$ ионов (табл. 1).

Масс-спектрометрический анализ синтезированных нуклеозидов показал, что распад молекулярных ионов связан с разрывом связи N—C и локализацией заряда на агликоновом и углеводном осколках. Далее наблюдается распад углеводного остатка.

Изучение токсичности и противоопухолевой активности синтезированных нуклеозидов IV а-г, V а-г, проведенное по методу [12], показало, что они являются малотоксичными соединениями (ЛД₁₀₀ при однократном внутрибрюшинном введении составляет 1500—2500 мг/кг).

Указанные соединения в дозах, составляющих 1/10—1/20 от ЛД₁₀₀, проявляют слабую противоопухолевую активность на саркоме 45, учитывая рост опухоли на 30—50%. В отношении лейкоза Швеца и гемолитобластоза *3*, они оказались неэффективными.

Синтезированные соединения не обладают антибактериальными, мутагенными и антимутагенными свойствами.

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на приборе «Varian T-60» с использованием ТМС или ГМДС в качестве внутреннего стандарта; масс-спектры ЭИ—на приборе «IMS-DX 300» при ионизирующем напряжении 50 эВ и температуре образца 50—400°; масс-спектры БУА—на приборе «IMS-DX 300». Образцы растворяли в матриксе м-нитробензиловый спирт-диэтаноламин (ДЭА) с добавлением Na или NaI. Пучок быстрых атомов ксенона получен из ионов ксенона при ускоряющем напряжении 3 эВ.

ТСХ проведена на силуфол «UV-254» в системах бензол—эфир, 1:4 (соединения IV а, в, г, V а, в, г) и метанол-хлороформ, 1:4 (соединения IV б, V б). Обнаружение пятен осуществлено с помощью ультрахемоскопа «УИ-1».

Бензоилированные производные IV а, V а. Смесь 1,96 г (0,01 моля) метилового эфира урацилил-5-акриловой кислоты (VI), 20 мл гексаметилдисилазана кипятят с обратным холодильником 2 ч, упаривают в вакууме досуха, переупаривают с 50 мл сухого толуола. К полученному 2,4-бис(триметилсилилокси)производному VII (перегоняется при 160—165°/2 мм) добавляют 5,04 г (0,01 моля) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензонильного производного D-рибозы или D-арабинозы в смеси 100 мл

Таблица 1

Масс-спектры электроной ионизации (ЭИ) и бомбардировки ускоренными атомами (БУА) β -D-рибофуранозильных и α -D-арабинофуранозильных производных метилового эфира урацилил-5-акриловой кислоты

	Соединение	R	Относительная интенсивность
ЭИ	IVa*	Bz	439 (68), 445 (34), 322 (7), 201 (41), 122 (96), 105 (100)
	IVб	H	M ⁺ 328 (5), 210 (38), 196 (100), 136 (96), 122 (92), 105 (10)
	IVв*	TГП	427 (35), 409 (22), 385 (9*), 301 (50), 217 (93), 181 (90), 101 (95), 85 (100)
БУА	IVа	Bz	(M + ДЭА + 1) 746 (10), (M - Na) 663 (24), 445 (21), 255 (36), 211 (96), 201 (17), 105 (100)
	IVб	H	(M + Na) 351 (20), (M + 1) 329 (60), 307 (57), 289 (35), 176 (95), 154 (100)
	IVв	TГП	(M + ДЭА + 1) 686 (10), (M + Na) 603 (29), 413 (9), 329 (12), 197 (17)
ЭИ	Va*	Bz	445 (95), 294 (9), 201 (97), 122 (94), 105 (100)
	Vб	H	M ⁺ 328 (17), 251 (20), 210 (50), 197 (93), 196 (100), 165 (90)
	Vв	TГП	M ⁺ 580 (5), 413 (8), 385 (41), 329 (6), 301 (100), 281 (9), 217 (93), 197 (6)
БУА	Vа	Bz	(M + ДЭА + 1) 746 (17), (M + Na) 663 (19), 509 (9), 445 (10), 360 (47), 316 (40), 277 (36), 251 (100), 233 (74), 212 (88), 211 (93), 201 (35)
	Vб	H	(M + 1) 329 (76), 297 (6), 197 (86), 165 (100), 154 (96),
	Vв	TГП	(M + Na) 603 (35), 413 (9), 329 (10), 197 (12), 154 (10), 85 (100)

* Отсутствуют пики молекулярных ионов.

сухого CH_3CN и 1,5 мл (0,0125 моля) SnCl_4 и оставляют на ночь при комнатной температуре. Отгоняют CH_3CN , остаток растворяют в 100 мл CHCl_3 , промывают 100 мл 10% NaHCO_3 , водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают до минимального объема. Остаток наносят на воронку с силикагелем (L 5/40, ЧССР) и элюируют вначале 300 мл бензола, затем 300 мл CHCl_3 . После отгонки хлороформа маслообразные остатки кристаллизуют гексаном (табл. 2). Спектры ПМР, ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: метиловый эфир N-1-(2',3',5'-три-0-бензоил- β -D-рибофуранозил)урацилил-5-акриловой кислоты (IVa): 3,68 с (3H, COOCH_3); 4,60—5,40 м (3H, 4', 5'-H); 5,80—6,20 м (2H, 2', 3'-H); 6,35 д (1H, 1'-H); 7,00 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, I=15,5 Гц); 7,30—8,20 м (16H, 2', 3', 5'- COC_6H_5 , $\text{C}=\text{CH}$); 8,55 с (1H, 6-H); метиловый эфир N-1-(2,3,5-три-0-бензоил- α -D-арабинофуранозил)урацилил-5-акриловой кислоты (Va): 3,74 с (3H, COOCH_3); 4,80 уш. с. (3H, 4', 5'-H); 5,80—6,25 (2H, 2', 3'-H); 6,45 д (1H, 1'-H); 7,00 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, I=15,5 Гц); 7,30—8,30 м (16H, 2', 3', 5'- COC_6H_5 , $\text{C}=\text{CH}$); 8,60 с (1H, 6-H).

Нуклеозиды IVa-г, Va-г

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	R_f	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
IVa	75,6	100—102	0,66	63,23	5,01	4,88	$C_{26}H_{23}N_3O_{11}$	63,75	4,41	4,37
IVб	67,1	220—223	0,43	48,02	5,50	8,55	$C_{13}H_{16}N_2O_8$	47,56	4,91	8,53
IVв	90,4	115—117	0,42	58,10	6,51	5,27	$C_{25}H_{20}N_2O_{11}$	57,92	6,94	4,82
IVг	86,2	175—177	0,36	57,25	6,23	5,41	$C_{27}H_{23}N_2O_{11}$	57,24	6,76	4,94
Va	83,1	99—101	0,61	64,08	5,01	4,72	$C_{26}H_{23}N_3O_{11}$	63,75	4,41	4,37
Vб	61,1	218—220	0,41	48,04	4,55	8,60	$C_{13}H_{16}N_2O_8$	47,56	4,91	8,53
Vв	94,4	73—75	0,54	58,31	7,26	5,18	$C_{25}H_{20}N_2O_{11}$	57,92	6,94	4,82
Vг	92,5	138—140	0,31	57,54	7,10	5,10	$C_{27}H_{23}N_2O_{11}$	57,24	6,76	4,94

Дебензоилированные производные IVб, Vб. Суспензируют 3,2 г (0,005 моля) соответствующего 2,3,5-три-0-бензонильного производного IVa, Va в 30 мл сухого CH_3OH , добавляют 15 мл 0,5N раствора метилата натрия и оставляют на сутки при комнатной температуре. Полученный раствор нейтрализуют ионообменной смолой Dowex H⁺, фильтруют и отгоняют метанол до 1/3 объема. Выпавший осадок фильтруют, промывают холодным этанолом (3 мл), эфиром и сушат (табл. 2.). Спектры ПМР, (DMCO- d_6): δ , м. д.: метиловый эфир N-1-(β -D-рибофуранозил)урацилил-5-акриловой кислоты (IVб): 3,68 с (3H, COOCH₃); 3,30—4,20 (5H, 2', 3', 4', 5'-H); 5,80 д (1H, 1'-H); 6,85 д (1H, C=CH, J=15,5 Гц); 7,45 д (1H, C=CH, J=15,5 Гц); 8,60 с (1H, 6-H), что соответствует литературе [13]. Метиловый эфир N-1-(α -D-арабинофуранозил)-урацилил-5-акриловой кислоты (Vб): 3,72 с (3H, COOCH₃); 3,45—4,60 (5H, 2', 3', 4', 5'-H); 5,80 д (1H, 1'-H); 6,90 д (1H, C=CH, J=15,5 Гц); 7,50 д (1H, C=CH, J=15,5 Гц); 8,36 с (1H, 6-H).

Метиловые эфиры IVв, Vв. Смесь 3,28 г (0,01 моля) метилового эфира IVб, Vб, 50 мг п-толуолсульфокислоты и 5,0 мл 2,3-дигидропирана в 50 мл ТГФ оставляют на ночь при комнатной температуре, прибавляют 5,0 г Na₂CO₃, перемешивают 3 ч и фильтруют. После упаривания раствора маслообразные остатки кристаллизуют гексаном (табл. 2). Спектры ПМР, (DMCO- d_6): δ , м. д.: метиловый эфир N-1-(2',3',5'-три-0-тетрагидропиранил- β -D-рибофуранозил)урацилил-5-акриловой кислоты (IV в); 1,50 с (18H, 2', 3', 5'-OCH₂(CH₂)₃CHO); 3,60 с (3H, COOCH₃); 3,20—4,90 (14H, 2', 3', 4', 5'-H, 2', 3', 5'-OCH₂(CH₂)₃CHO); 5,90 уш.с. (1H, 1'-H); 6,82 д (1H, C=CH, J=15,5 Гц); 7,30 д (1H, C=CH, J=15,5 Гц); 8,10 с (1H, 6-H). Метиловый эфир N-1-(2',3',5'-три-0-тетрагидропиранил- α -D-арабинофуранозил)урацилил-5-акриловой кислоты (Vв), (CCl₄); 1,60 с (18H, 2', 3', 5'-OCH₂(CH₂)₃CHO); 3,68 с (3H, COOCH₃); 3,20—5,10 (14H, 2', 3', 4', 5'-H, 2', 3', 5'-OCH₂(CH₂)₃

CHO) 6,20 с (1H, 1'-H); 6,80 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, $J=15,5$ Гц) 7,24 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, $J=15,5$ Гц); 7,80 с (1H, 6-H).

Кислоты IVг, Vг, 5,80 г (0,01 моля) метилового эфира IVв, Vв растворяют при комнатной температуре в 100 мл 2% NaOH и подкисляют уксусной кислотой до pH 5. Выделившееся масло экстрагируют бензолом (2×50 мл), промывают 50 мл воды, сушат над Na_2SO_4 и пропускают через воронку с силикагелем (L 5/40, СССР). После отгонки бензола маслообразный остаток кристаллизуют гексаном (табл. 2). Спектры ПМР, (DMCO-d_6): δ , м. д.: N-1-(2',3',5'-три-0-тетрагидропиранил- β -D-рибофуранозил)урацилил-5-акриловая кислота (IVг): 1,50 с (18H, 2', 3', 5'- $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$), 3,00–4,8 (14H, 2', 3', 4', 5'-H, 2', 3', 5'- $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$), 5,87 уш. с. (1H, 1'-H); 6,77 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, $J=15,5$ Гц); 7,26 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, $J=15,5$ Гц). N-1-(2',3',5'-три-0-тетрагидропиранил- α -D-арабинофуранозил)урацилил-5-акриловая кислота (Vг): 1,54 с (18H, 2', 3', 5'- $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$), 3,20–5,00 (14H, 2', 3', 4', 5'-H, 2', 3', 5'- $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$), 5,90 уш. с. (1H, 1'-H); 6,80 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, $J=15,5$ Гц); 7,46 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, $J=15,5$ Гц); 8,25 уш. с. (1H, 6-H).

ԱՊԱՐՍՈՄԻՑԻՆԻ ԱՆԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

IV. ՈՒՐԱՑԻԼ-5-ԱԿՐԻԼԱՅԻՎԻ N-1-ԴԻՐՈՋԻԼԱՅԻՆ ՆՄԱՆԱՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ և ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕՋԱՆՅԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Վ. Ս. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Ս. Ս. ՄԱՄՅԱՆ,
Է. Վ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Է. Վ. ԿԱԶԱՐԻԱՆ և Տ. Պ. ՍԱՐԿԻՍԻԱՆ

Արհեստականորեն սինթեզված, SnCl_4 -ի ներկայությամբ D-սիրոզայի և D-արարինոզայի 1-0-ացետիլ-2,3,5-տրի-0-բենզոիլ-ածանցյալների հետ ուրացիլ-5-ակրիլաթթվի մեթիլէսթերի 2,4-բիսարիլմեթիլսիլիլ-օքսիածանցյալների կոնդենսմամբ սինթեզվել են համապատասխան նուկլեոզիդներ: Բրակահայցվել են ստացված միացություններում բենզոիլ խմբերի հեռացումը, ինչպես նաև բարդ էսթերային խմբերի հիդրոլիզը: Ուսումնասիրվել են սինթեզված նուկլեոզիդների ֆիզիկո-քիմիական և հալատուողքային հատկությունները:

SPAREOMYCIN DERIVATIVES

IV. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF N-1-GLYCOSYL ANALOGS OF URACIL-5-ACRYLIC ACID

R. G. MELIK-OHANJANIAN, A. A. HARUTYUNIAN, V. S. MIRZOYAN,
S. S. MAMIAN, H. M. STEPANIAN, E. V. KAZARIAN and T. P. SARKISIAN

By condensation of the 2,4-bis-trimethylsilyloxy derivative of methyl esters of uracil-5-acrylic acid with the 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl derivatives of D-ribose and D-arabnose in acetonitrile and in the presence of SnCl_4 , the corresponding nucleosides have been synthesized, Removal

of bensoyl and hydrolysis of ester groups in the obtained compounds have been realized.

The physico-chemical and antitumour properties of the synthesized nucleosides have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Itoh T., Melik-Ohanjants R. G., Ishikawa I., Kawahara N., Mizuno Y., Honma Y., Hozumi M., Ogura H. — Chem. Pharm. Bull., 1989, v. 37, № 12, p. 3184.
2. Пат. 01.143.895 (1989), Япония Hozumi M., Pponma Y., Itoh T., Melik-Ohanjants R. G., Ishikawa I., Mizuno Y., Kawahara T., Ogura H. — С. А., 1990, v. 112, 7859b.
3. Tolman R. L., Robins R. K., Townsend L. B. — J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90 p. 526.
4. Мелик-Оганджян Р. Г., Арутюнян А. А., Степанян Г. М., Арсенян Ф. Г., Гарибджанян Б. Т., Казарян Э. В., Тер-Захарян Ю. З., Пароникян Г. М., Саркисян Т. П. — Хим.-фарм. ж., 1988, № 9, с. 1095.
5. Арутюнян А. А., Мелик-Оганджян Р. Г., Алавердова Л. Г., Папоян С. А., Тер-Захарян Ю. З., Казарян Э. В., Пароникян Г. М., Саркисян Т. П. — Хим.-фарм. ж., 1989, № 10, с. 1223.
6. Мелик-Оганджян Р. Г., Арутюнян А. А. — I-I Республиканская конференция «Достижения физико-химической биологии и биотехнологии и пути их внедрения», Ереван, 1989, с. 52.
7. Толстиков В. В., Козлова Н. В., Ярцева И. В., Добрынин Я. В., Сиягина Е. А., Никлаева Т. Г., Финько В. Е., Арутюнян А. А., Мелик-Оганджян Р. Г., Преображенская М. Н. — Хим.-фарм. ж., 1990, № 2, с. 130.
8. Neidbalta U., Vorbrueggen H. — Angew. Chem. Int. Ed., 1970, v. 9, № 6, p. 461.
9. Защитные группы в органической химии/под ред. Дж. МакОми. М., Мир, 1976, с. 105.
10. Терентьев П. В., Станкявичус А. П. — Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. Вильнюс, Мокслас, 1987.
11. Takayama M., Fukai T., Hano Y., Nomura T. — Mass Spectrometry, 1990, v. 38 № 2, p. 77.
12. Черное В. А. — Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 357.
13. Bergstrom D. E., Ruth J. L. — J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, № 6, p. 1587.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 82—88 (1995 г.)

УДК 547—471.1

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

XXIX. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3(2,5-ДИГИДРОКСИ-3,4,6-ТРИМЕТИЛ)
ФЕНИЛ-3-ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИХ
АНТИАРИТМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Р. С. БАЛАЯН, К. Ж. МАРКАРЯН, Т. О. АСАТРЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 1 VIII 1993

Изучена конденсация метилового эфира коричной кислоты с триметилгидрохиноном как в присутствии треххлористого алюминия, так и полифосфорной кислоты