



УДК 547.182.54'17

© 1991 г.

Е. Н. Олсуфьева, Л. В. Бакиновский,
М. Н. Преображенская, Э. Де Клерк**, Я. Бальзарини***

**НОВЫЕ АНАЛОГИ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ,
СОДЕРЖАЩИЕ 2,3,6-ТРИДЕЗОКСИ-3-АМИНО-3-С-МЕТИЛ-
L-АРАБИНО-ГЕКСОПИРАНОЗУ (L-ЭРЕМОЗАМИН)**

*ВНИИ по изысканию новых антибиотиков АМН СССР, Москва;
* Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва;
** Институт Рега Католического Университета, г. Левен, Бельгия*

Взаимодействием ϵ -родомицинона, карминомицинона или 14-ацетоксикарминомицинона с 1,4-ди-*O*-ацетил-*N*-трифторацетил-*L*-эремозамином ($\alpha : \beta = 1 : 2$ или $1 : 4$) в присутствии $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ получены соответственно 4'-*O*-ацетил-*N*-трифторацетил- α -*L*-эремозаминилгликозиды 7-*O*- ϵ -родомицинона, карминомицинона или 14-ацетоксикарминомицинона. Ступенчатое деблокирование первых двух соединений дано соответствующие свободные α -*L*-гликозиды. Изучена их антимикробная и цитостатическая активность в опытах *in vitro*.

Природные антрациклиновые антибиотики являются важными средствами химиотерапии рака, однако их применение ограничено побочными токсическими эффектами, в частности воздействием на кроветворение. С целью снижения этих эффектов, а также получения препаратов, эффективных в отношении опухолей, резистентных к применяемым в клинике цитостатикам, широко проводятся исследования по получению синтетических аналогов этих антибиотиков [1, 2].

За последние годы получен ряд новых оригинальных аналогов природных антрациклиновых антибиотиков гликозилированием различных агликонов антрациклинов — антрациклинонов разнообразными моносахаридами [2]. В качестве исходных соединений используются как природные, так и синтетические агликоны и сахара. Наибольшая активность обнаружена у антрациклиновых гликозидов, содержащих 3-аминогексопиранозу; разветвленные аminosахара использовались крайне редко [3].

Настоящее исследование посвящено синтезу новых аналогов антрациклиновых антибиотиков на основе 2,3,6-тридезоксиг-3-амино-3-С-метил-*L*-арабино-гексопиранозы (*L*-эремозамина, или 4-*эпи-L*-ванкозамина) (I). Этот разветвленный аminosахар получен нами кислотным гидролизом нового антибактериального антибиотика эремозицина [4, 5], или антибиотика А 82846 [6], принадлежащего к группе циклических гликопептидов. *L*-Эремозамин (I) входит также в состав антибиотика ориентицина [7] и может быть получен синтетическим путем [8].

Из антибиотического комплекса отечественного противоопухолевого антибиотика карминомицина (II) [9, 10] нами выделены ϵ -родомицион (III) и карминомицион (IV) [11]. Ранее было показано, что бромированием соединения (IV) с образованием 14-бромкарминомицинона (IVa) и последующим замещением брома на ацетоксигруппу может быть получен 14-ацетоксикарминомицион (IVб) [12].

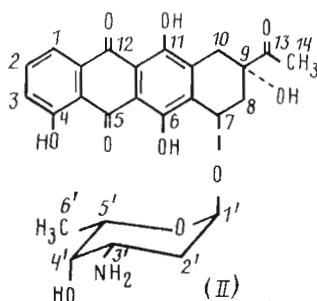
Для гликозилирования используют ацилгалогенозы или 1-*O*-ацильные производные сахаров. Мы остановили свой выбор на последних, поскольку они более доступны и в связи с тем, что гликозилирование этими производными в присутствии $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ протекает эффективно и стереоселективно [13].

Действием на *L*-эremosамин (I) избытком этилового эфира трифторуксусной кислоты в метаноле получен *N*-трифторацетил-*L*-эremosамин (V) с выходом 50%, который последующим ацилированием уксусным ангидридом в пиридине превращен в 1,4-ди-*O*-ацетил-*N*-трифторацетил-*L*-эremosамин (VI) с соотношением аномеров $\alpha : \beta = 1 : 2$ (по данным ^1H -ЯМР-спектроскопии) и выходом 40%. Ацетилирование в присутствии 4-диметиламинопиридина приводит к 60% смеси аномеров (VI) с соотношением $\alpha : \beta = 1 : 4$.



Соединение	R ¹	R ²	R ³
I	H	H	H
V	H	COCF ₃	H
VI	Ac	COCF ₃	Ac
VII	CH ₃	COCF ₃	H
VIII	CH ₃	COCF ₃	Nbz
IX	H	COCF ₃	Ac

Соединение	R ¹	R ²
III	COOCH ₃	C ₂ H ₅
IV	H	COCH ₃
IVa	H	COCH ₂ Br
IVб	H	COCH ₂ OCOCH ₃

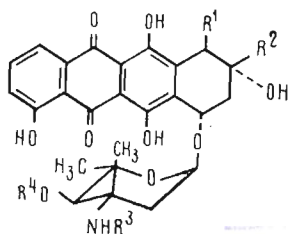


Попытка получить *N*-трифторацетил-*L*-эremosамин исчерпывающим ацилированием *L*-эremosамина (I) трифторуксусным ангидридом в диэтиловом эфире или хлористом метиле с последующим метанолизом *O*-трифторацетильных групп по методикам [14, 15] оказалась неудачной. Вместо ожидаемого (V) обнаружен метил-*N*-трифторацетил-*L*-эremosаминид (VII), охарактеризованный в виде 4-*n*-нитробензоата (VIII). Величина КССВ дублета аномерного протона в спектре ^1H -ЯМР при 4,79 м. д., равная 4,5 Гц, однозначно подтверждает α -конфигурацию гликозида (VIII).

Гликозилирование ϵ -родомидинона (III) 1,4-ди-*O*-ацетил-*N*-трифторацетил-*L*-эremosамином (VI) ($\alpha : \beta = 1 : 2$) проводили в присутствии $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ и молекулярных сит 4 Å в среде безводного хлористого метилена при $-10 \div -15^\circ\text{C}$. Из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии выделены непрореагировавший ϵ -родомидинон (III), 4-*O*-ацетил-*N*-трифторацетил-*L*-эremosамин (IX) и целевой гликозид (X) с выходом 38%. По данным спектров ^1H -ЯМР, у соединений (VI)–(X) сохраняется конформация 4C_1 . Для них отмечено, в частности, большое значение констант $J_{4'a,5'a} = 10,0$ Гц, соответствующее трансдиаксиальному взаимодействию. Величина КССВ ($J_{1',2'a} 4,7$ Гц) дублета аномерного протона при 5,4 м. д. указывает на α -конфигурацию гликозида (X).

Использование при гликозилировании соединения (VI) с соотношением аномеров $\alpha : \beta = 1 : 4$ увеличивает выход гликозида (X) до 60%. Замена хлористого метилена в этой реакции на его смесь с диоксаном (4 : 1) повышает выход гликозида (X) до 73%.

Гликозилирование карминомицинона (IV) и 14-ацетоксикарминомицинона (IVб) проводили в среде хлористого метилена с добавлением диоксана. Выходы защищенных гликозидов (XI) и (XII) составили 70 и 31% соответственно. Как и в предыдущем случае, были выделены только α -гликозиды: для (XI) и (XII) $J_{1'e, 2'a}$ 5,0 Гц. Более низкий выход гликозида (XII), по-видимому, связан с частичной деструкцией его в условиях гликозилирования.



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
X	COOCH ₃	C ₂ H ₅	COCF ₃	Ac
XI	H	COCH ₃	COCF ₃	Ac
XII	H	COCH ₂ OCOCH ₃	COCF ₃	Ac
XIII	COOCH ₃	C ₂ H ₅	COCF ₃	H
XIV	H	COCH ₃	COCF ₃	H
XV	COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
XVI	H	COCH ₃	H	H

Полученные защищенные гликозиды (X)—(XII) дезацелированы в два этапа. Вначале проводили в течение 30 мин О-деацетилирование действием раствора 0,005 н. КОН в водно-органической среде. В результате получены 7-О-(N-трифторацетил- α -L-эремозаминил)- ϵ -родомицинон (XIII), 7-О-(N-трифторацетил- α -L-эремозаминил)карминомицинон (XIV) с выходом 80%. В случае соединения (XII) отщепление 4'-О-ацетильной группы сопровождалось, по-видимому, удалением и 14-О-ацетильной группы, а образующееся гидроксипроизводное разлагалось при попытке выделить его на силикагеле или водной кремневой кислоте.

Удаление N-трифторацетильной группы проводили в водно-органической среде действием 0,1 н. КОН. За 1 ч отщепление трифторацетильной группы проходило примерно наполовину. Из реакционной смеси экстракцией выделяли целевые 7-О-(α -L-эремозаминил)- ϵ -родомицинон (XV) и 7-О-(α -L-эремозаминил)карминомицинон (XVI), а непрореагировавшие исходные (XIII) и (XIV) подвергали повторной обработке 0,1 н. КОН. Эту операцию повторяли 2 раза и получали свободные гликозиды (XV) и (XVI) в виде гидрохлоридов с выходом 75 и 50% соответственно. Суммарный выход на стадиях деблокирования для соединений (XV) и (XVI) 60 и 40% соответственно.

Изучение цитостатических свойств синтезированных антрациклиновых гликозидов проводилось на культурах клеток мышинного лейкоза L1210, человеческого В-лимфобластного лейкоза Raji и Т-лимфобластных клеток Molt-4F, как описано в работах [16, 17]. Антибактериальные свойства этих соединений изучены с использованием *Bacillus mycoides* по стандартной методике.

Как видно из данных, приведенных в таблице, 7-О-(α -L-эремозаминил)карминомицинон (XVI) оказывает в 10—20 раз меньшее цитостатическое действие, чем карминомицин (II). Известно, что обращение конфигурации при C-4' в производных даунорубицина и доксорубицина не влияет на цитостатические свойства этих соединений. Таким образом, снижение цитостатической активности 7-О-(α -L-эремозаминил)кармино-

Соединение	LD ₅₀ , мкМ *			<i>Bacillus mycoides</i> , %
	L1210	Raji	Molt/3F	
II	0,005	0,003	0,005	100
XIII	1,108	2,40	0,821	0
XV	1,54	1,31	0,564	5
XVI	0,05	0,046	0,064	10

* LD₅₀ — концентрация соединений, которая уменьшает число живых клеток на 50%.

мицинона (XVI) по сравнению с карминомицином (II) может быть связано с присутствием метильной группы в положении С-3'.

Наши результаты показывают, что 7-О-(α -L-эремозаминил)- ϵ -родомицинон (XV) менее активен как цитостатический агент, чем соответствующий гликозид карминомицинона (XVI). N-Трифторацетилгликозид ϵ -родомицинона (XIII) обладает практически такой же активностью, как и N-незащищенный гликозид (XV). Уменьшение цитостатического действия в ряду соединений (II), (XVI), (XV), (III) коррелирует со снижением их эффективности в отношении *B. mycoides*.

Авторы благодарят Н. Н. Ломакину (ВНИИ по изысканию новых антибиотиков АМН СССР, Москва) за полезные советы, А. С. Шашкова (ИОХ АН СССР) за съемку ¹H-ЯМР-спектров, а также О. А. Миргородскую и ее сотр. (Институт аналитического приборостроения НТО АН СССР, Ленинград) за съемку масс-спектров методом «ЭРИАД».

Экспериментальная часть

Для ТСХ использовали пластины с силикагелем (Merck, ФРГ) и смеси растворителей: *n*-пропанол — этилацетат — вода — 25% водн. аммиак, 5 : 1 : 3 : 2 (А); бензол — этилацетат, 5 : 1 (Б); гентаи — этилацетат, 2 : 1 (В); бензол — ацетон, 10 : 1 (Г); хлороформ — бензол — метанол, 10 : 1 : 2 (Д); хлороформ — метанол — муравьиная кислота, 40 : 10 : 1 (Е). Углеводные производные обнаруживали с использованием реагентов: 1) кислого анилинфталата, 2) нингидрина и 3) серной кислоты. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 340—400 мкМ (Merck, ФРГ).

Оптическое вращение определяли на поляриметрах Jasco DIP-360 (Япония) и Perkin — Elmer-241 (Швеция), ИК-спектры получены на спектрометре Pye-Unicam (Великобритания). ¹H-ЯМР-спектры сняты на приборе Bruker WM-250 (ФРГ), внутренний стандарт — Me₄Si, шкала δ , м. д., J, Гц.

L-Эремозамин (2,3,6-тридезоксиг-3-амино-3-С-метил-L-арабино-гексопиранозу) (I) получали кислотным гидролизом эремозицина сульфата и выделяли по методике [4] в виде гидрохлорида — аморфного вещества бледно-желтого цвета. R_f 0,66 (А). Проявление реагентами 1, 2 и 3.

N-Трифторацетил-L-эремозамин (V). К раствору 2,0 г (10,1 ммоль) эремозаминна (I) в 18 мл метанола добавили 9 мл (62,4 ммоль) триэтиламина, 4,8 мл (39,0 ммоль) этилового эфира трифторуксусной кислоты и перемешивали 3 ч при 20° С. Реакционную смесь упарили досуха, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе хлороформ — метанол (10 : 1). Выход N-трифторацетильного производного (V) 1,54 г (60%). Масло. R_f 0,28 (А), 0,08 (В). ИК-спектр (CHCl₃, ν , см⁻¹): 1730 (CF₃CONH). Проявляется реагентами 1 и 3, не проявляется реагентом 2.

1,4-Ди-О-ацетил-N-трифторацетил-L-эремозамин (VI). а) К раствору 1,5 г (0,6 ммоль) N-трифторацетил-L-эремозаминна (V) в 1 мл абс. пиридина при 0° С добавили 0,1 мл уксусного ангидрида и оставили на 48 ч при 20° С. Затем реакционную смесь охладили до 0° С, добавили 0,3 мл метанола, оставили на 1 ч при 20° С и упаривали в вакууме досуха,

добавляя толуол. Полученный остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе бензол — этилацетат (5 : 1). Фракции, содержащие целевое соединение, объединили, упарили в вакууме и получили 820 мг (40%) кристаллического диацетата (VI). Т. пл. 129—130° С. R_f 0,29 (Б), 0,34 (В), 0,50 (Г). Проявление реагентом 3. $[\alpha]_D^{25} - 49,5^\circ$ (c 1,00, CHCl_3). ИК-спектр (CHCl_3 , ν , см^{-1}): 1755 пл., 1730 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$, CF_3CONH), 1553 (амид II). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): α -аномер — 7,70ус (1H, NH), 6,13 дд (1H, $J_{1e, 2a}$ 4,5, $J_{1e, 2e}$ 1,5, H-1e), 4,70д (1H, $J_{4a, 5a}$ 10,0, H-4), 4,04дкв (1H, $J_{5a, 4a}$ 10,0, $J_{5a, 6}$ 6,75, H-5), 2,89дд (1H, J_{gem} 15,0, $J_{2e, 1e}$ 1,5, H-2e), 2,08дд (1H, J_{gem} 15,0, $J_{2e, 1e}$ 4,5, H-2a), 2,18с (3H, CH_3COO -4), 2,10с (3H, CH_3COO -1), 1,66д (3H, $J_{\text{CH}_3, 2a}$ 0,75, CH_3 -3), 1,22д (3H, $J_{6, 5a}$ 6,75, H-6); β -аномер — 7,73ус (1H, NH), 5,80дд (1H, $J_{1a, 2a}$ 12,5, $J_{1a, 2e}$ 2,25, H-1a), 4,63д (1H, $J_{4a, 5a}$ 10,0, H-4), 3,84дкв (1H, $J_{5a, 4a}$ 10,0, $J_{5a, 6}$ 6,75, H-5), 2,90дд (1H, J_{gem} 14,0, $J_{2e, 1a}$ 2,25, H-2e), 2,19с (3H, CH_3COO -4), 2,00дд (1H, J_{gem} 14,0, $J_{2a, 1a}$ 12,5, J_{2a, CH_3} 0,75, H-2a), 2,09с (3H, CH_3COO -1), 1,57д (3H, $J_{\text{CH}_3, 2a}$ 0,75, CH_3 -3), 1,25д (3H, $J_{6, 5a}$ 6,75, H-6); соотношение α : β = 1 : 2. Найдено, %: N 4,08. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_6$. Вычислено, %: N 4,10.

б) Реакцию проводили в тех же условиях, но с добавлением каталитических количеств 4-диметиламинопиридина. Выход 60%. Соотношение аномеров α : β = 1 : 4 (по данным ^1H -ЯМР-спектроскопии).

Метил-4-О-п-нитробензоил-N-трифторацетил- α -L-эремозаминид (VIII). К 120 мг (0,75 ммоль) *L*-эремозамина (I) добавили 3 мл абс. эфира, охладили до 0° С, к полученной смеси при перемешивании добавили порциями 0,5 мл трифторуксусного ангидрида, через 1 ч еще 1 мл того же реагента (всего 9,0 ммоль) и перемешивали 1 ч при 20° С. Затем реакционную смесь упарили в вакууме досуха, добавляя метанол. Полученный остаток растворили в 3 мл метанола и оставили при 20° С на 48 ч, после чего упарили досуха, добавляя абс. этанол и бензол. К остатку прилили 5 мл этилацетата, нерастворившуюся часть отделили, фильтрат пропустили через слой силикагеля для колоночной хроматографии и упарили в вакууме. Выход неочищенного трифторацетата (VII) 120 мг (масло). R_f 0,90 (А), 0,30 (В). Проявление реагентом 3. Всю порцию соединения (VII) растворили в 3 мл сухого пиридина, охладили до 0° С и добавили 800 мг (4,80 ммоль) *p*-нитробензоилхлорида в 6 мл сухого пиридина. Полученную суспензию перемешивали при 16 ч при 0° С, 4 ч при 20° С, затем добавили 0,5 мл воды и перемешивали 30 мин, к раствору добавили 50 мл воды и экстрагировали хлороформом (4 × 40 мл). Органические слои объединили и промыли последовательно 3 и. H_2SO_4 (2 × 100 мл), водой (100 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (5 × 100 мл), снова водой (100 мл), фильтровали и упарили в вакууме досуха, добавляя толуол. Остаток растворили в минимальном объеме этилацетата, упарили с 0,5 г силикагеля досуха, нанесли на колонку (1,8 × 22 см) и хроматографировали в системе гептан — этилацетат (3 : 1), собрали две основные фракции. Из первой выделили 14 мг непрореагировавшего соединения (VII). ИК-спектр (CHCl_3 , ν , см^{-1}): 1725ш (CF_3CONH), 1540 (амид-II). Из второй фракции выделили соединение (VIII) в виде масла. Выход 36 мг (8%). R_f 0,52 (Б), 0,40 (В). $[\alpha]_D^{25} - 92,4^\circ$ (c 1,05, CHCl_3). ИК-спектр (CHCl_3 , ν , см^{-1}): 1740 пл. (COOAr), 1730 (CF_3CONH), 1536 и 1350 (NO_2). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 8,29д (4H, $J_{2,3}$ и $J_{3,2}$ 5,0, *n*- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$), 5,14д (1H, $J_{4a, 5a}$ 4,5, H-4a), 4,79д (1H, $J_{1e, 2a}$ 4,5, H-1e), 4,14дкв (1H, $J_{5a, 4a}$ 4,5, $J_{5a, 6}$ 6,5, H-5a), 3,38с (3H, OCH_3), 2,73д (1H, J_{gem} 14,0, H-2e), 2,33дд (1H, J_{gem} 14,0, $J_{2a, 1e}$ 4,5, H-2a), 1,72с (3H, 3- CH_3), 1,27д (3H, $J_{6, 5a}$ 6,5, 3H-6).

4-О-Ацетил-N-трифторацетил- α -L-эремозамин (IX) получали из маточника после кристаллизации гликозида (X) (способ «а») с последующей очисткой на колонке с силикагелем в системе бензол — ацетон (10 : 1) и кристаллизацией из смеси этилацетат — бензол. Выход 8 мг. Т. пл. 185—186° С. R_f 0,45 (Б), 0,40 (Г). Проявление реагентами 1 и 3. $[\alpha]_D^{25} - 143^\circ$ (c 1,00, CHCl_3). ИК-спектр (CHCl_3 , ν , см^{-1}): 1730 (CH_3COO , CF_3CONH), 1550 (амид-II). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 7,80с (1H, NH), 5,11д

(1H, $J_{1e, 2a}$ 4,5, H-1e), 4,63д (1H, $J_{4a, 5a}$ 10,0, H-4a), 3,96дкв (1H, $J_{5a, 4a}$ 10,0, $J_{5a, 6}$ 6,25, H-5a), 2,88д (1H, $J_{гем}$ 14,5, H-2e), 2,20с (3H, CH_3COO), 2,10дд (1H, $J_{гем}$ 14,5, $J_{2a, 1e}$ 4,5, H-2a), 1,67с (3H, CH_3-3), 1,20д (3H, $J_{5a, 6}$ 6,25, H-6). Найдено, %: N 4,69. $C_{11}H_{16}F_3NO_5$. Вычислено, %: N 4,68.

7-О-(4'-О-Ацетил-N-трифторацетил- α -L-эремозаминил)- ϵ -родомицинон (X). а) К 80 мг (0,24 ммоль) производного (VI) ($\alpha : \beta = 1 : 2$) в 12 мл сухого хлористого метилена добавили 130 мг (0,30 ммоль) ϵ -родомицинона (III), 1,0 г молекулярных сит (4 Å) и перемешивали 1 ч при 20° С. Затем смесь охладили до $-10 \div -20^\circ$ С и при энергичном перемешивании в токе аргона добавили 0,10 мл (0,48 ммоль) $Me_3SiOSO_2CF_3$, выдержали при той же температуре 30 мин, вылили в 200 мл охлажденной до 0° С смеси этилацетат—насыщенный раствор $NaHCO_3$. Органический слой отделили, промыли водой, насыщенным раствором $NaCl$, сушили Na_2SO_4 , отфильтровали и упарили досуха. Остаток очистили на колонке с силикагелем и кристаллизовали из бензола. Выход гликозида (X) 64 мг (38%). Т. пл. 266—267° С. R_f 0,63 (Г), 0,90 (Д). $[\alpha]_D^{25} +197^\circ$ (с 0,05, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1735 ш. ($COOCH_3$, CH_3COO , CF_3CONH), 1610 (СО хинона). 1H -ЯМР-спектр ($CDCl_3$): 13,32с, 12,77с, 11,94с (3H, 4-, 6- и 11-ОН), 7,74дд (1H, $J_{1,2}$ 7,5, $J_{1,3}$ 1,25, H-1), 7,58т (1H, $J_{2,1}$ и $J_{2,3}$ 7,5, H-2), 7,18дд (1H, $J_{3,2}$ 7,5, $J_{3,1}$ 1,25, H-3), 5,40д (1H, $J_{1'e, 2'a}$ 4,75, H-1'e), 5,08м (1H, H-7), 4,67д (1H, $J_{4'a, 5'a}$ 10,0, H-4a), 4,22с (1H, H-10), 4,13 дкв (1H, $J_{5'a, 4'a}$ 10,0, $J_{5'a, 6'}$ 6,75, H-5'a), 3,89с (1H, 9-ОН), 3,64с (3H, $COOCH_3$), 2,89д (1H, $J_{гем}$ 14,5, H-2'e), 2,22м (2H, 2H-8), 2,11дд (1H, $J_{гем}$ 14,5, $J_{2'a, 1'e}$ 4,75, H-2'a), 2,11с (3H, CH_3COO-4'), 1,78 и 1,41дкв (2H, $J_{гем}$ 14,5, $J_{13,14}$ 7,5, H-13), 1,44с (3H, CH_3-3'), 1,21д (3H, $J_{6', 5'a}$ 6,75, H-6'), 1,08т (3H, $J_{14,13}$ 7,5, 3H-14). Найдено, %: N 1,87. $C_{33}H_{34}F_3NO_{13}$. Вычислено, %: N 1,98. С колонки выделили также фракции, содержащие 50 мг (38%) непрореагировавшего ϵ -родомицинона (III), а также сахара (IX).

б) Аналогично из 1,4-ди-О-ацетил-N-трифторацетил-L-эремозамина (VI) с соотношением аномеров $\alpha : \beta = 1 : 4$ получали 60% гликозида (X).

в) С использованием 1,4-ди-О-ацетил-N-трифторацетил-L-эремозамина (VI) с соотношением аномеров $\alpha : \beta = 1 : 2$ и смеси хлористый метилен — диоксан (4 : 1) в качестве растворителя в реакции гликозилирования ϵ -родомицинона (III) выделили 73% соединения (X).

7-О-(4'-О-Ацетил-N-трифторацетил- α -L-эремозаминил)карминомицинон (XI) получали из карминомицинона (IV) и 1,4-ди-О-ацетил-N-трифторацетил-L-эремозамина (VI) по способу «в» для соединения (X). Выход 80%. Т. пл. 250—252° С (разл., $CHCl_3$). R_f 0,65 (Б), 0,57 (Г). $[\alpha]_D^{27} +183^\circ$ (с 0,05, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1755 пл. и 1730 ш. ($COCH_3$, CH_3COO , CF_3CONH), 1610 (СО хинона), 1H -ЯМР-спектр ($CDCl_3$): 13,40с, 12,92с, 12,10с (3H, 4-, 6- и 11-ОН), 7,85дд (1H, $J_{1,2}$ 7,5, $J_{1,3}$ 1,25, H-1), 7,71т (1H, $J_{2,1} = J_{2,3}$ 7,5, H-2), 7,59 уш. с (1H, NH), 7,31 (1H, $J_{3,2}$ 7,5, $J_{3,1}$ 1,25, H-3), 5,50д (1H, $J_{1'e, 2'a}$ 5,0, H-1'e), 5,18дд (1H, $J_{7e, 8a}$ 5,0, $J_{7e, 8e}$ 2,0, H-7e), 4,74д (1H, $J_{4'a, 5'a}$ 10,0, H-4'), 4,23с (1H, 9-ОН), 4,15 дкв ($J_{5'a, 4'a}$ 10,0, $J_{5'a, 6'}$ 6,25, H-5'a), 3,25д, 2,95д (2H, $J_{гем}$ 19,5, H-10), 2,95д (1H, $J_{гем}$ 14,5, H-2'e), 2,45с (3H, 3H-14), 2,32дт (1H, $J_{гем}$ 15,0, $J_{8e, 7e}$ 2,0, H-8e), 2,21с (3H, CH_3COO-4'), 2,17дд (1H, $J_{гем}$ 14,5, $J_{2'a, 1'e}$ 10,0, H-2'a), 2,17дд (1H, $J_{гем}$ 15,0, $J_{8a, 7e}$ 5,0, H-8a), 1,55с (3H, CH_3-3'), 1,29д (3H, $J_{6', 5'a}$ 6,5, H-6'). Найдено, %: N 2,05. $C_{31}H_{30}F_3NO_{12}$. Вычислено, %: N 2,10.

7-О-(4'-О-Ацетил-N-трифторацетил- α -L-эремозаминил)-14-ацетокси-карминомицинон (XII) получали способом «в» для соединения (X), исходя из 14-ацетоксикарминомицинона (IVб) и 1,4-ди-О-ацетил-N-трифторацетил-L-эремозамина (VI). Выход гликозида (XII) 31%. Т. пл. 240—243° С (разл.). R_f 0,45 (Б), 0,58 (Г), $[\alpha]_D^{28} +185^\circ$ (с 0,05, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1740 ш. ($COCH_2$, CH_3COO , CF_3CONH), 1610 (СО хинона). 1H -ЯМР-спектр ($CDCl_3$): 13,87с, 13,27с, 12,02с (3H, 4-, 6- и 11-ОН), 7,82дд (1H, $J_{1,2}$ 7,5, $J_{1,3}$ 1,25, H-1), 7,70т (1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 7,5$, H-2), 7,67с (1H, NH), 7,33дд (1H, $J_{3,2}$ 7,5, $J_{3,1}$ 1,25, H-3), 5,48д (1H, $J_{1'e, 2'a}$ 5,0, H-1'e), 5,39д, 5,14д (2H, $J_{гем}$ 18,5, 2H-14), 5,17дд (1H, $J_{7e, 8a}$ 5,0, $J_{7e, 8e}$ 2,0,

H-7e), 4,73д (1H, $J_{4'a, 5'a}$ 9,5, H-4'a), 4,16дкв (1H, $J_{5'a, 4'a}$ 9,5, $J_{5'a, 6'}$ 6,5, H-5'a), 3,33д, 3,00д (2H, J_{gem} 19,5, H-10), 2,99д (1H, J_{em} 14,5, H-2'e), 2,46дт (1H, J_{gem} 15,0, $J_{se, 7e}$ 2,0, H-8e), 2,17дд (1H, J_{gem} 14,5, $J_{2'a, 1'e}$ 5,0, H-2'a), 2,15дд (1H, J_{gem} 15,0, $J_{sa, 7e}$ 5,0, H-8a), 1,56с (3H, CH₃-3'), 1,32д (3H, $J_{6', 5'a}$ 6,5, H-6'). Найдено, %: N 1,95. C₃₃H₃₂F₃NO₁₄. Вычислено, %: N 2,00.

7-О-(N-Трифторацетил- α -L-эремозаминил)- ϵ -родомицинон (XIII). К раствору 90 мг (0,13 ммоль) 7-О-(4'-О-ацетил-N-трифторацетил- α -L-эремозаминил)- ϵ -родомицинона (X) в 1,5 мл хлористого метилена и 100 мл метанола добавили 0,5 мл 0,1 н. КОН и перемешивали 30 мин при 20° С. Затем добавили по каплям уксусной кислоты до перехода лиловой окраски раствора в красную, прибавили 150 мл воды и экстрагировали этилацетатом до обесцвечивания водной фазы. Органические экстракты объединили, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄, отфильтровали и упарили в вакууме. Полученный остаток кристаллизовали из хлороформа. Выход соединения (XIII) 70 мг (80%). Т. пл. 207—209° С (разл.), R_f 0,23 (Г), 0,71 (Д). $[\alpha]_D^{25}$ 210° (с 0,05, CHCl₃). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1730 ш. (COOCH₃, CF₃CONH), 1610 (СО хинона). Найдено, %: N 2,08. C₃₁H₃₂F₃NO₁₂. Вычислено, %: N 2,11.

7-О-(N-Трифторацетил- α -L-эремозаминил)карминомицинон (XIV) получали аналогично соединению (XIII), исходя из 7-О-(4'-О-ацетил-N-трифторацетил- α -L-эремозаминил)карминомицинона (XI). В качестве реакционной среды использовали смесь диоксан — метанол (2 : 1). Выход гликозида (XIV) 80%. Т. пл. 185—188° С (разл.). R_f 0,28 (Г), 0,55 (Д). $[\alpha]_D^{20} +80^\circ$ (с 0,05, MeOH). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1755 пл., 1735 ш. (COCH₃, CF₃CONH), 1610 (СО хинона). Найдено, %: N 2,17. C₂₉H₂₅F₃NO₁₁. Вычислено, %: N 2,25.

Гидрохлорид 7-О-(α -L-эремозаминил)- ϵ -родомицинона, ГХ-(XV). К 66 мг (0,10 ммоль) 7-О-(N-трифторацетил- α -L-эремозаминил)- ϵ -родомицинона (XIII) в 6 мл диоксана добавили 6 мл 0,2 н. КОН и перемешивали при 20° С под аргоном 1 ч. Затем добавили 10 мл метанола, 25 мл 0,05 н. HCl и экстрагировали хлороформом (3 × 10 мл) для удаления непрореагировавшего (XIII). К водному слою добавили KHCO₃ до pH 7,5—8 и целевое соединение (XV) экстрагировали хлороформом (5 × 10 мл). Хлороформные слои объединили, высушили Na₂SO₄, фильтровали и упарили в вакууме досуха. Деблокирование непрореагировавшего (XIII), содержащегося в первом хлороформном экстракте, повторяли в тех же условиях еще 3 раза, отделяя каждый раз О, N-деблокированный гликозид (XIV) и присоединяя его к основной порции. Соединение (XIV) растворили в минимальном объеме MeOH и нейтрализовали эквивалентным количеством раствора 0,5 н. HCl в метаноле. При добавлении сухого эфира получили кристаллический ГХ-(XV). Выход 43 мг (75%). Т. пл. 188—190° С (разл.). R_f 0 (Г), 0,21 (Д). $[\alpha]_D^{20} +216^\circ$ (с 0,05, MeOH). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1735 (COOCH₃), 1610 (СО хинона). ¹H-ЯМР-спектр основания (XV) (CDCl₃): 7,86дд (1H, $J_{1,2}$ 7,5, $J_{1,3}$ 1,25, H-1), 7,70т (1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 7,5$, H-2), 7,3дд (1H, $J_{3,2} = J_{3,1} = 1,25$, H-3), 5,44д (1H, $J_{1'e, 2'a}$ 5,0, H-1'e), 5,17дд (1H, $J_{7e, sa}$ 4,5, $J_{7e, se}$ 2,0, H-7e), 4,30с (1H, H-10), 3,90дкв (1H, $J_{5'a, 4'a}$ 10,0, $J_{5'a, 6'}$ 6,2, H-5'a), 3,72с (3H, COOCH₃), 3,16д (1H, $J_{4'a, 5'a}$ 10,0, H-4'a), 2,38ш. д (1H, J_{gem} 15,0, H-8e), 2,24дд (1H, J_{gem} 15,0, $J_{sa, 7e}$ 4,5, H-8a), 2,01д (1H, J_{gem} 14,0, H-2'e), 1,81дд (1H, J_{gem} 14,0, $J_{2'e, 1'a}$ 5,0, H-2'a), 1,83дкв, 1,44дкв (2H, J_{gem} 14,5, $J_{13,14}$ 7,5, 2H-13), 1,37д (3H, $J_{6', 5'a}$ 6,25, 3H-6'), 1,26с (3H, CH₃-3'), 1,13т (3H, $J_{14,13}$ 7,5, 3H-14). Масс-спектр, m/z : 572 ($M + H$)⁺. Найдено, %: N 2,30; Cl 6,04. C₂₉H₂₅F₃NO₁₁·HCl. Вычислено, %: N 2,32; Cl 5,88.

Гидрохлорид 7-О-(α -L-эремозаминил)карминомицинона, ГХ-(XVI) получали аналогично соединению (XV) из 7-О-(N-трифторацетил- α -L-эремозаминил)карминомицинона (XIV). Выход ГХ-(XVI) 50%. Т. пл. 192—194° С (разл.). R_f 0 (Г), 0,15 (Д). $[\alpha]_D^{20} +200^\circ$ (с 0,05, MeOH). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1720 (COCH₃), 1610 (СО хинона). ¹H-ЯМР-спектр основания (XVI) (CDCl₃—CD₃OD, 1 : 1): 7,80д (1H, $J_{1,2}$ 7,5, H-1), 7,64т (1H,

$J_{2,1} = J_{2,3}$ 7,5, Н-2), 7,23д (1Н, $J_{3,2}$ 7,5, Н-3), 5,36д (1Н, $J_{1'e, 2'a}$ 5,0, Н-1'e), 5,11м (1Н, Н-7), 3,80дкв (1Н, $J_{5'a, 4'a}$ 10,0, $J_{5'a, 6'}$ 6,5, Н-5'a), 3,05д (1Н, $J_{4'a, 5'a}$ 10,0, Н-4'a), 3,13д, 2,92д (2Н, J_{2em} 18,0, Н-10), 2,34с (3Н, Н-14), 2,28уд (1Н, J_{sem} 17,0, Н-8e), 2,03дд (1Н, J_{sem} 17,0, $J_{a, 7e}$ 5,0, Н-8a), 1,87д (1Н, J_{sem} 14,0, Н-2'e), 1,72дд (1Н, J_{sem} 14,0, $J_{2'a, 1'e}$ 5,0, Н-2'a), 1,27д (3Н, $J_{6', 5'a}$ 6,5, Н-6'), 1,12 с (3Н, CH_3-3'). Масс-спектр, m/z : 529 ($M + H$)⁺. Найдено, %: N 2,38; Cl 6,22. $C_{27}H_{29}NO_{10} \cdot HCl$. Вычислено, %: N 2,48; Cl 6,30.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arcamone F. // Med. Res. Rev. 1984. V. 4. № 2. P. 153—188.
2. Олсуфьева Е. Н. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 11. С. 1445—1464.
3. Anthracycline and anthracendione-based anticancer agents / Ed. J. W. Lown. Bioactive molecules. V. 6. Amsterdam—Oxford—New York—Tokyo: Elsevier, 1988.
4. Ломакина Н. Н., Токарева Н. Л., Потапова Н. П. // Антибиотики и химиотерапия. 1988. Т. 33. № 10. С. 726—729.
5. Гаузе Г. Ф., Бражникова М. Г., Лайко А. В., Свешникова М. А., Преображенская Т. П., Федорова Г. Б., Борисова В. Н., Толстых И. В., Юрина М. С., Покрас Л. С., Гольдберг Л. Е., Малкова И. В., Степанова Э. С. // Антибиотики и мед. биотехнология. 1987. Т. 32. № 8. С. 571—576.
6. Hunt A. H., Molloy R. M., Debone M., Oocolowitz J. L. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 11. P. 1223—1226.
7. Tsuchi N., Kobayashi M., Kamagauchi T., Yoshimura Y., Terui Y. // J. Antibiotics. 1988. V. 41. № 6. P. 819—822.
8. Hauser F. M., Ellenberger S. R. // Chem. Rev. 1986. V. 86. № 1. P. 35—67.
9. Гаузе Г. Ф., Свешникова М. А., Ухолова Р. С., Гаверлина Г. В., Филичева В. А., Гладких Е. Г. // Антибиотики. 1973. Т. 26. № 8. С. 674—677.
10. Гаузе Г. Ф., Терехова Л. П., Максимова Т. С., Ольховатова О. Л., Лаврова Н. В., Бражникова М. Г., Константинова Н. В., Мышенцева Т. М., Олсуфьева Е. Н. // Антибиотики. 1975. Т. 28. № 5. С. 389—393.
11. Збарский В. В., Потапова Н. П., Олсуфьева Е. Н., Рубашева Л. М., Бражникова М. Г. // Антибиотики. 1980. Т. 25. № 7. С. 492—495.
12. Олсуфьева Е. Н., Поваров Л. С. // Антибиотики. 1977. Т. 22. № 12. С. 1085—1088.
13. Kimura Y., Suzuki M., Matsumoto T., Abe R., Tarashima S. // Chem. Lett. 1984. № 4. P. 501—504.
14. Arcamone F., Bargiotti A., Cassinelli G., Redaelli S., Hanessian S., DiMarco A., Casazza A. M., Dasdia T., Necco A., Reggiani P., Supino R. // J. Med. Chem. 1976. V. 19. № 5. P. 733—734.
15. Horton D. // Carbohydr. Res. 1977. V. 58. № 1. P. 125—138.
16. De Clercq E., Balzarini J., Torrence P. F., Mertes M. P., Schmidt C. L., Shugar D., Barr P. J., Jones A. S., Verhelst G., Walker R. T. // Mol. Pharmacol. 1981. V. 19. P. 321—330.
17. Balzarini J., Mitzuya H., De Clercq E., Broder S. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1986. V. 136. P. 64—71.

Поступила в редакцию
15.III.1990

E. N. OLSUFYEVA, L. V. BAKINOWSKY*, M. N. PREOBRAZHENSKAYA, E. DE CLERQ**,
J. BALZARINI**

NOVEL ANALOGUES OF ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS CONTAINING 2,3,6-TRIDEOXY-3-AMINO-3-C-METHYL-L-ARABINO-HEXOSE (L-EREMOSAMINE)

Institute of New Antibiotics, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow;

* N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow;

** Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit, Leuven,
B-3000 Leuven, Belgium

The interaction of 1,4-di-O-acetyl-N-trifluoroacetyl-L-eremosamine ($\alpha : \beta$ 1 : 2 or 1 : 4) with ϵ -rhodomycinone, carminomycinone or 14-O-acetyloxycarminomycinone in the presence of trimethylsilyltrillate afforded the corresponding 4-O-acetyl-N-trifluoroacetyl-L-eremosaminides. L-Eremosamine (4-epi-L-vancosamine) was obtained by hydrolysis of the glycopeptide antibiotic eremomycine. Deblocking of the ϵ -rhodomycinone and carminomycinone glycosides led to the O,N-unprotected α -L-glycosides. Cytostatic properties of the new anthracyclinone glycosides were investigated.