



УДК 547.963.32:547.7511752

3-(1Н-ИНДОЛ-3-ИЛ)-4-(1-ГЛИКОЗИЛИНДОЛ-3-ИЛ)- 1Н-ПИРРОЛ-2,5-ДИОНЫ: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫХ СВОЙСТВ

© 1996 г. С. Я. Мельник[#], А. А. Бахмедова, Л. Д. Гараева, Т. Д. Миникер,
И. Л. Плихтяк, Л. В. Эктова, Т. П. Иванова, В. М. Аданин, И. В. Ярцева

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

Поступила в редакцию 27.02.96 г.

Синтезированы 3-(1Н-индол-3-ил)-4-(1-гликозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дионы и 1Н-пиррол-2,5-дионы, содержащие остаток *D*-рибо-, *D*-ксило-, *L*-арабино-, *D*-галактопиранозы или *D*-лактозы. Изучено их влияние на синтез ДНК в клетках СаОv.

Ключевые слова: индол-3-илглиоксилилхлорид, индол-3-илуксусная кислота, 3-(1Н-индол-3-ил)-4-(1-гликозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион, 3-(1Н-индол-3-ил)-4-(1-гликозилиндол-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион, гликозиды.

Ранее мы сообщили о синтезе 3-(1-метилиндол-3-ил)-4-(гликозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дионов и 1Н-пиррол-2,5-дионов [1]. Были получены *N*-гликозиды, содержащие остаток *D*-рибо-, *D*-ксило-, *L*-арабино-, *D*-галактопиранозы либо *D*-лактозы или ациклический фрагмент. С целью расширения возможностей предложенной схемы представляло интерес получить подобные соединения с незамещенной NH-группой в одном из индольных циклов.

В качестве исходных соединений, как и в работе [1], использовали индольные нуклеозиды (Ia–д), которые вводили во взаимодействие с оксалилхлоридом в хлористом метиле. Контроль за ходом превращения методом ¹H-ЯМР показал, что за 4 ч в спектре реакционной смеси исчезают сигналы исходного нуклеозида и появляются сигналы, отвечающие структуре производного индол-3-илглиоксилилхлорида (рисунок).

Полученный 1-(пер-*O*-ацетилгликозил)индол-3-илглиоксилилхлорид без выделения вводили во взаимодействие с индол-3-илуксусной кислотой. В работе [2] отмечалось, что подобная реакция в хлористом метиле в присутствии триэтиламина при 20–22°C проходит только в случае *N*-замещенных производных индола. Как показали наши опыты, 1-(пер-*O*-ацетилгликозил)индол-3-илглиоксилилхлориды реагируют с индол-3-илуксусной кислотой в дихлорэтаноле при кипении в присутствии триэтиламина в течение 4–6 ч. Выход образующихся бисиндольных производных (IIa–д), как и

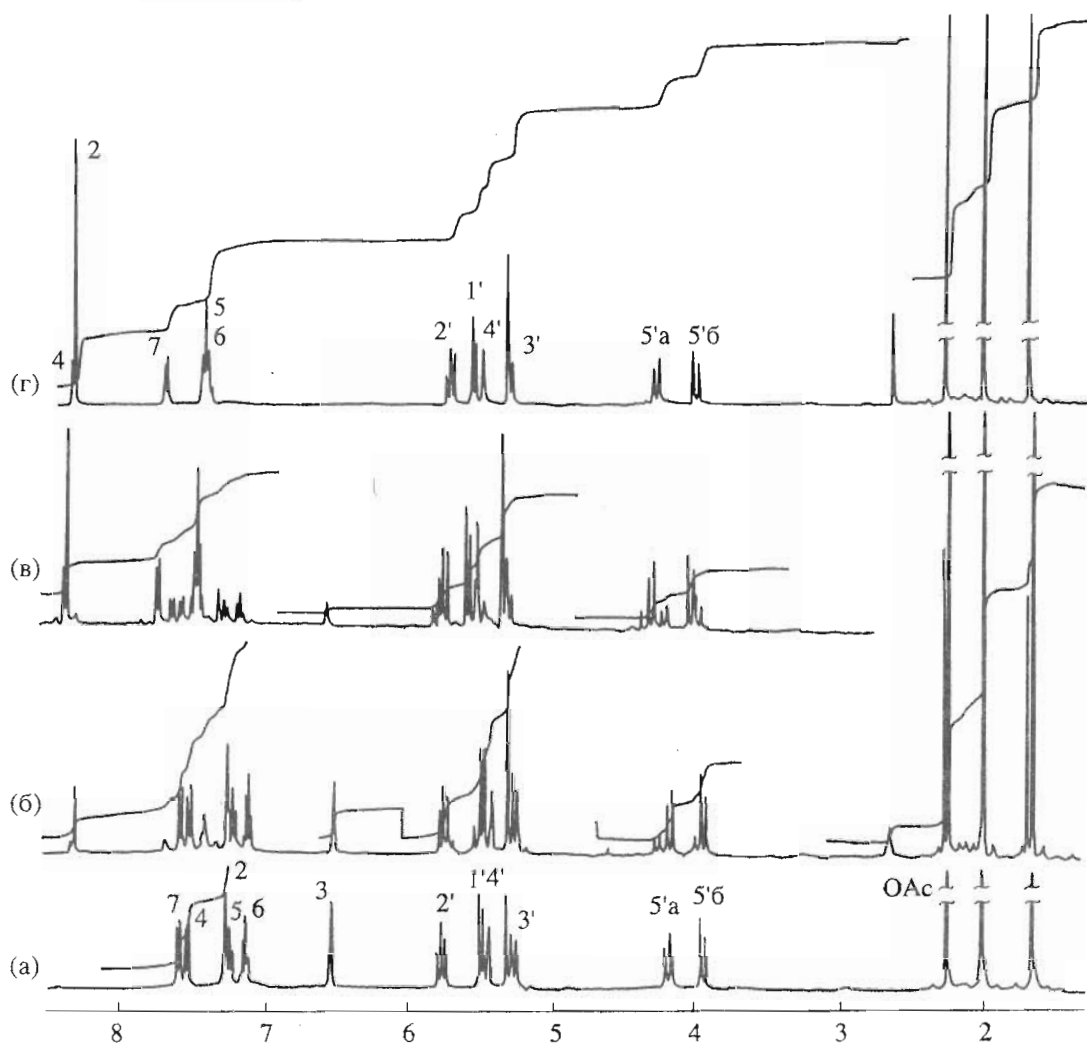
следовало ожидать, был значительно ниже, чем для соответствующих *N*-метилпроизводных [1]. Помимо целевого гликозида, например (IIб), из реакционной смеси выделены соединения (IIIб) и (IV).

Деацетилированием производных (IIa–д) получены гликозиды замещенного фуран-2,5-диона (Va–д). При действии на соединения (IIa–д) аммиака в DMF при 140°C происходила трансформация фуранового цикла в пиррольный и одновременное деацетилирование углеводного остатка с образованием гликозидов производных пиррол-2,5-диона (VIa–д).

Для подтверждения структуры синтезированных соединений использованы данные УФ-, ИК-, ¹H-ЯМР- и масс-спектров. В спектрах ¹H-ЯМР производных (IIa–г), (Va, г) и (VIв) (табл. 1) сигнал протона H2 индольного цикла с незамещенной NH-группой имеет вид дублета с константой спин-спинового взаимодействия ≈ 3 Гц.

Положение и характер спин-спинового взаимодействия протонов углеводного остатка в соединениях (IIa–д), (Va–д), (VIa–д) очень близки соответствующим характеристикам *N*-метилпроизводных [1]. Значения констант спин-спинового взаимодействия ($J_{1,2} \approx 9$ Гц) подтверждают β -*D*-конфигурацию пиранозидов (IIa, б, г), (Va, б, г, д), (VIa, б, г, д) и α -*L*-конфигурацию пиранозидов (IIв), (Vв) и (VIв). В случае гликозидов (IIб, д) и (IIIб) сигнал аномерного протона осложнен виртуальным взаимодействием вследствие близких значений химических сдвигов протонов H2' и H3'. *цис*-Экваториально-аксиальное расположение заместителей при C3' и C4' в соединениях (IIa, в, г)

[#] Автор для переписки.



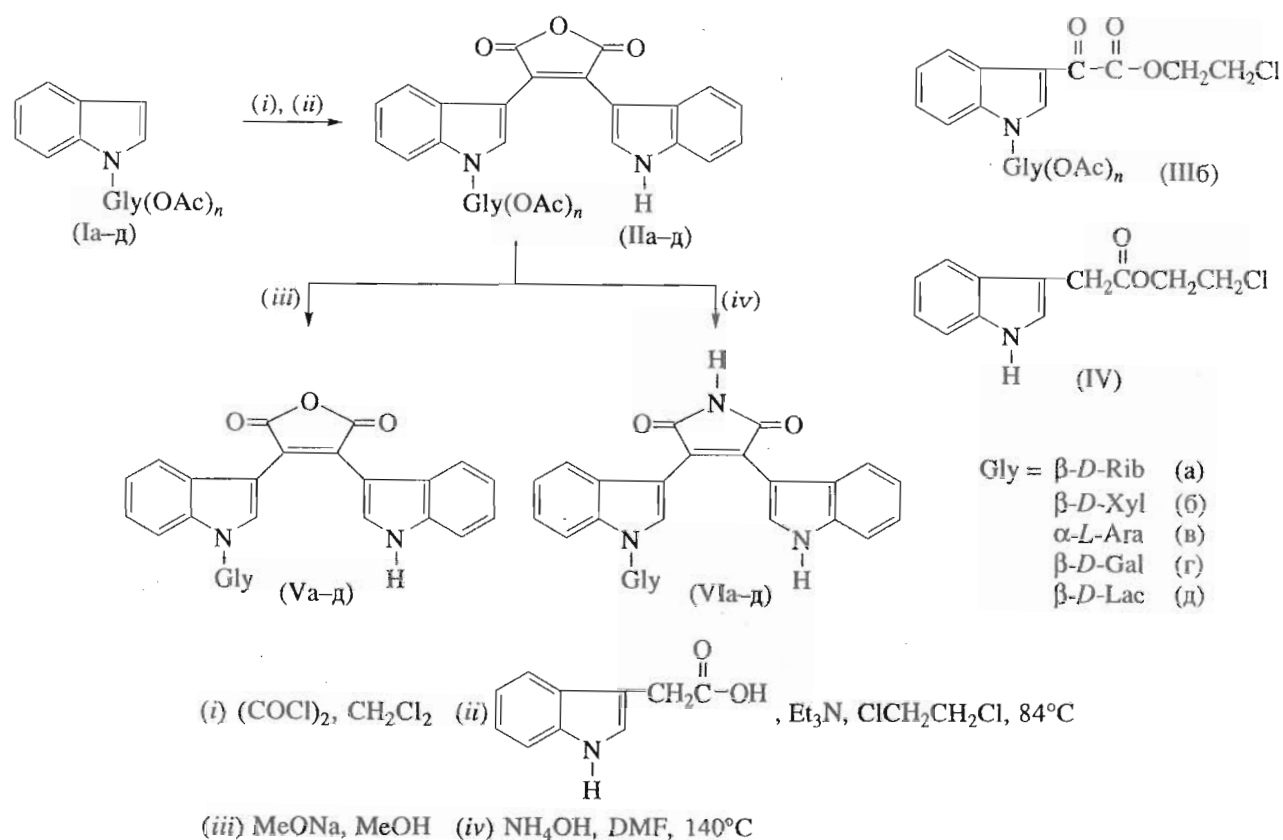
Контроль за ходом взаимодействия 1-(2,3,4-три-*O*-ацетил)- α -*L*-арабинопиранозил)индола (Iв) с оксалилхлоридом (CH_2Cl_2 , 20–22°C) с использованием спектров ^1H -ЯМР: (а) – 1-(2,3,4-три-*O*-ацетил)- α -*L*-арабинопиранозил)индол (Iв). Реакционная смесь через 1 (б), 3 (в) и 4 ч (г)

вызывает смещение в слабое поле (приблизительно на 0.2 м. д.) сигнала одной из ацетоксильных групп по сравнению с гликозидами (IIIб) и (IIIб), в которых эти заместители являются *транс*-диэквиаториальными. Отмечен также сильнополюсный сдвиг в область 1.7 м. д. сигнала 2'-ацетоксильной группы, что обусловлено экранирующим влиянием агликона в производных (IIа-д) и (IIIб).

В масс-спектрах синтезированных гликозидов (табл. 2) имеются пики молекулярных ион-радикалов $M^{+\cdot}$ и фрагментные пики агликонов ($B + H$) $^+$ и ($B + 2H$) $^+$. В случае соединений (IIIб) и (IV) пики $M^{+\cdot}$ с m/z 509, 511 и 237, 239 соответственно имеют характерное изотопное распределение (3 : 1), что свидетельствует о наличии в их молекулах одного атома хлора. Ион углеводного остатка S^+ отмечен лишь в спектрах *O*-ацетилированных про-

изводных (IIа-г); фрагментация дигликозида (IIд) протекает с образованием иона с m/z 331 (остаток тетра-*O*-ацетилгалактозы), как и в случае *N*-метильного аналога [1]. Распад агликона начинается с расщепления ангидридного или имидного цикла с последующим выбросом двух молекул HCN. В случае производных фурана (IIа-д), (Va-г) образуются ионы с m/z 284 [$B + H - \text{CO}_2$] $^+$, 256 [$B + H - \text{CO}_2 - \text{CO}$] $^+$, 255 [$B + H - \text{CO}_2 - \text{CO} - H$] $^+$, 228 [$256 - H - \text{HCN}$] $^+$, 227 [$255 - \text{HCN} - H$] $^+$, 201 [$228 - \text{HCN}$] $^+$, 200 [$227 - \text{HCN}$] $^+$. Для производных пиррола (VIа-г) характерно образование ионов с m/z 326 [B] $^+$, 310 [$B + H - \text{OH}$] $^+$, 283 [$B - \text{HNCO}$] $^+$ и 256 [$B + H - \text{CONHCO}$] $^+$; дальнейшая фрагментация последнего дает ионы с m/z 255, 228, 227, 201, 200.

Изучено влияние соединений (Va-д) и (VIа-д) на синтез ДНК в клетках карциномы явчика человека СаОv. Показано, что антипролиферативными



свойствами обладают производные пиррол-2,5-диона (VIa-d), CE_{50} соответственно составляют 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-5} , 10^{-5} и 5×10^{-6} М.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H -ЯМР 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 разных мощностях подавления спин-спинового взаимодействия; при описании формы сигналов использовали следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультиплет, дд – дублет дублетов, дт – дублет триплетов, ддд – дублет дублета дублетов, уш. с (д) – уширенный синглет (дублет). Масс-спектры 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} , nm ($\epsilon, \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$); ИК-спектры записаны на приборе Perkin-Elmer 283 (США) в таблетках с KBr; при-

ведены частоты характеристических колебаний, cm^{-1} . Для ТСХ использовали силуфол UV₂₅₄ (Kavalier, ЧР), препаративную хроматографию проводили на пластинах (20 × 20 см) с силикагелем LSL₂₅₄ 5–40 мкм (Chemapol, ЧР) при толщине слоя 1 мм. Для хроматографии использовали смеси растворителей: хлороформ–этанол, 20 : 1 (А), 4 : 1 (Б), бензол–ацетон, 5 : 1 (В), 1 : 1 (Г), этилацетат–метанол, 3 : 1 (Д). Индолные нуклеозиды (Ia–г) синтезировали как описано в работах [1, 3, 4]. Антипролиферативные свойства синтезированных нуклеозидов изучали в ОНЦ РАМН на культуре клеток карциномы яичника человека CaOv по методике [5].

3-(1H-Индол-3-ил)-4-[1-(О-ацетилгликозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дионы (IIa–д). К раствору 2.025 ммоль 1-(О-ацетилгликозил)индола (Ia–д) в 7.5 мл CH_2Cl_2 при перемешивании и охлаждении до 0°C прибавляли 3.04 ммоль оксалилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 4–6 ч при 20 – 22°C , затем упаривали досуха. К остатку, растворенному в 7.5 мл дихлорэтана, при 0°C прибавляли 2.025 ммоль индол-3-илуксусной кислоты и 4.05 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь нагревали при кипении в течение 4–6 ч и оставляли на ночь при 20 – 22°C (контроль по изменению поглощения в области 460 нм), затем промывали 5% NaHCO_3 водой. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ.

Таблица 1. Данные спектров ¹H-ЯМР синтезированных соединений

Соединение, растворитель	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)							
	Индольный аглигон	Углеводный остаток						
		H1'	H2'	H3'	H4'	H5'a	H5'b	OAc
(IIa) CD ₂ Cl ₂	8.92уш. с (NH), 7.92с, 7.89д (3.0), 7.51д, 7.40д, 7.12м, 7.09м, 6.91д, 6.8–6.68м (3H)	5.88д (9.8)	5.43дд (3.0)	5.80дт (3.0) (1.1)*	5.23ддд (5.7) (11.3)	4.15ддд (11.3)	4.06т	2.26с 2.05с 1.76с
(IIб) CD ₂ Cl ₂	9.53уш. с (NH), 7.94с, 7.87д (3.0), 7.48д, 7.38д, 7.10м, 7.06м, 6.90д, 6.75д, 6.74м, 6.68м	5.61м (≤9.5)	5.47м		5.23м (5.8) (11.3)	4.36дд (11.3)	3.65т	2.07с 2.03с 1.73с
(IIв) CD ₂ Cl ₂	9.00уш. с (NH), 7.99с, 7.86д (2.7), 7.60д, 7.37д, 7.11м, 7.08м, 6.95д, 6.80–6.65м (3H)	5.53д (9.2)	5.75дд (10.4)	5.29дд (3.6)	5.48 (2.2) (1.2)	4.28дд (13.5)уш. д	3.98	2.25с 2.02с 1.78с
(IIг) CDCl ₃	8.87уш. с (NH), 7.96с, 7.87д (2.7), 7.56д, 7.37д, 7.12м, 7.10м, 7.00д, 6.85–6.65м (3H)	5.60м** (9.6)	5.74т (9.6)	5.30дд (3.7)	5.60м**	4.33–4.17м (H5', HH6')		2.27с 2.07с 2.02с 1.80с
(IIд) CD ₂ Cl ₂	9.36уш. с (NH), 7.91м (2H), 7.83д, 7.68–6.65м (7H)	5.64м (Glc) 4.58м** (Gal)	5.50–5.38м (Glc) 5.11м (Gal)	5.03м	4.30–3.85м 5.39м (Gal)	4.58м** (1H)		2.14с 2.11с 2.07с (6H) 2.06с 1.96с 1.70с
(IIIб) CD ₂ Cl ₂	8.50с, 8.36м, 7.56м, 7.37м (2H), 4.60т (CH ₂) (6.0), 3.87т (OCH ₂)	5.63м (≤8.9)	5.52–5.40м		5.21м (5.5) (10.9)	4.36дд (11.5)	3.66т	2.07с 2.02с 1.67с
(IV) CD ₂ Cl ₂	8.22уш. с (NH), 7.58д, 7.36д, 7.18м (2H), 7.10м, 4.34т (CH ₂) (6.0), 3.81д (C3–CH ₂) (0.7), 3.69т (OCH ₂)	–	–	–	–	–	–	–
(Va) (CD ₃) ₂ CO	11.04с (NH), 8.05с, 7.93д (2.6), 7.58д, 7.46д, 7.05м (2H), 7.04д, 6.90д, 6.74т, 6.70т	5.76д (8.5)			4.5–3.70м			–
(Vб) CD ₃ OD	7.97с, 7.84с, 7.53д, 7.35д, 7.06м, 7.02м, 6.93д, 6.82д, 6.69м (2H)	5.43д (9.3)	3.88т (9.3)	3.54т (9.23)	3.71ддд (5.6) (11.3)	4.03дд (11.5)	3.52т	–
(Vв) CD ₃ OD	8.08с, 7.82с, 7.63д, 7.35д, 7.1–6.95м (3H), 6.77д, 6.7–6.6м (2H)	5.37д (9.1)	4.28т (9.5)	3.74дд (3.6)	3.99 (1.8) (=1)	4.04дд (13.1)уш. д	3.68	–
(Vг) DMSO-d ₆	10.37уш. с (NH), 8.0с, 7.76д (2.5), 7.69д, 7.40д, 7.1–7.0 (3H), 6.80–6.60 (3H)	5.45д (8.5)	4.67м	4.06м	3.82м	3.73м, 3.56м (H5', HH6')		–
(Vд) CD ₃ OD	8.20д, 8.12с, 7.96д, 7.82д, 7.71д, 7.64с, 7.40–7.25м (4H)	5.58д (≤9.5) 4.61д (≤8.0)			4.0–3.4м			–
(VIa) CD ₃ OD	7.85с, 7.71с, 7.46д, 7.31д, 7.01м, 6.97м, 6.94д, 6.79д, 6.64–6.61м (2H)	5.72д (9.2)	4.08дд (3.1)	4.32м	3.95–3.75м			–
(VIб) CD ₃ OD	7.86с, 7.71с, 7.47д, 7.31д, 7.01м (2H), 6.94д, 6.78д, 6.64м, 6.62м	5.41д (9.0)	3.92т (9.0)	3.57т (9.0)	3.72ддд (5.5) (11.3)	4.02дд (11.3)	3.53т	–

Таблица 1. Окончание

Соединение, растворитель	Химические сдвиги, δ , м. д. (J, Гц)							
	Индольный аглигон	Углеводный остаток						
		H1'	H2'	H3'	H4'	H5'a	H5'b	OAc
(VIв) (CD ₃) ₂ CO	10.89с (NH), 9.88уш. с (NH), 7.99с, 7.80д (2.5), 7.63д, 7.38д, 7.07д, 6.98м (2H), 6.82д, 6.67м, 6.61м	5.44д (9.0)	4.34т (9.2)	3.81дд (3.4)	4.01 (1.8) (≈ 1)	4.06дд (12.2)уш. д	3.92	—
(VIг) CD ₃ OD	7.98с, 7.68с, 7.60д, 7.33д, 7.00м (2H), 6.97д, 6.74д, 6.67м, 6.61м	5.46д (9.0)	4.29м	3.0–3.45м**	4.04м	3.0–3.45м** (H5', HH6')	—	
(VIд) CD ₃ OD	7.93с, 7.71с, 7.52д, 7.33д, 7.04д, 6.98м, 6.76д, 6.7–6.58м (3H)	5.58д (≤ 9.5) 4.47д (≤ 8.0)		4.1–3.4м			—	

* ⁴J_{3,5a}.

** Перекрывается несколько сигналов.

Таблица 2. Данные масс-спектров синтезированных соединений (m/z)

Соединение	M ⁺	(B + H) ⁺ , (B + 2H) ⁺	Фрагменты агликона	S ⁺	Фрагменты углевода
(IIа)–(IIв)	586	328, 329	284, 256, 255, 228, 227, 201, 200	259	199, 157, 139, 97, 43
(IIг)	658	328	284, 256, 255, 228, 227, 201, 200	331	211, 169, 127, 109, 43
(IIд)	946	328	284, 256, 255, 228	331 (Gal)	271, 229, 211, 169, 127, 109, 43
(IIIб)*	509, 511		172, 144	259	199, 157, 139, 97, 43
(IV)**	237, 239		103	—	—
(Va)–(Vв)	460	328, 329	284, 256, 255, 228, 227, 201, 200		
(Vг)	490	328, 329	284, 256, 255, 228, 227, 201, 200		
(VIа)–(VIв)	459	327, 328	326, 310, 283, 256, 255, 228, 227, 201, 200		
(VIг)	489	327, 328	326, 310, 283, 256, 255, 228, 227, 201, 200		

* Наблюдался также дополнительный пик с m/z 402 [M–COOCH₂CH₂Cl]⁺.** Наблюдался также дополнительный пик с m/z 130 [M–COOCH₂CH₂Cl]⁺.

3-(1H-Индол-3-ил)-4-[1-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-рибопиранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (IIа) выделяли в системе В. Выход 11%. УФ-спектр: 224 (30800), 280 (7300), 370 (7300), 460 (10000). ИК-спектр: 3400 (NH), 1820, 1740 (CO).

3-(1H-Индол-3-ил)-4-[1-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (IIб) выделяли в системе В. Выход 10%. УФ-спектр: 223 (27000), 281 (10600), 364 (7300), 460 (9400). ИК-спектр: 3370 (NH), 1820, 1750 (CO).

3-(1H-Индол-3-ил)-4-[1-(2,3,4-три-О-ацетил-α-L-арабинопиранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (IIв) выделяли в системе В. Выход 10%. УФ-спектр: 225 (30500), 280 (10100), 370 (7600), 455 (10800). ИК-спектр: 3370 (NH), 1820, 1750 (CO).

3-(1H-Индол-3-ил)-4-[1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (IIг) выделяли в системе В. Выход 13%. УФ-спектр: 223 (28400), 275 (11300), 375 (4600), 460 (8400). ИК-спектр: 3400 (NH), 1820, 1750 (CO).

3-(1H-Индол-3-ил)-4-[1-[4-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-2,3,6-три-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил]индол-3-ил]фуран-2,5-дион (IIд) выделяли в системе А. Выход 18%. УФ-спектр: 226 (23600), 282 (11600), 350 (4800), 450 (2000). ИК-спектр: 3400 (NH), 1800, 1750 (CO).

2-Хлорэтиловый эфир 1-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)индол-3-илглиоксиловой кислоты (IIIб) выделяли в системе В. Выход 41%. УФ-спектр: 218 (18900), 250 (12500), 270 (8700), 275 (7700), 320 (11500). ИК-спектр: 1650, 1700 (CO).

2-Хлорэтиловый эфир индол-3-илглиоксиловой кислоты (IV) выделяли в системе В. Выход 13%. УФ-спектр: 226 (13800), 274 (5900), 281 (6100), 290 (5400). ИК-спектр: 3380 (NH), 1720 (CO).

3-(1H-Индол-3-ил)-4-(1-гликозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дионы (Va–д). К раствору 0.30 ммоль ацетилпроизводного (IIа–д) в 4 мл метанола прибавляли 0.34 мл 0.1 н. MeONa в метаноле, реакцию смесь перемешивали 0.25–0.5 ч (исчезновение исходного по ТСХ) при 20–22°C, затем

нейтрализовали КУ-2(H⁺) до pH 7 по универсальному индикатору, растворитель упаривали в вакууме.

3-(1H-индол-3-ил)-4-(1-β-D-рибопиранозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (Va) выделяли препаративной ТСХ в системе Г. Выход 78%. УФ-спектр: 225 (25800), 285 (9200), 370 (5200), 460 (11300). ИК-спектр: 3400 (NH), 1750ш (CO).

3-(1H-индол-3-ил)-4-(1-β-D-ксилопиранозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (Vб) получали после упаривания затиранием остатка с 5 мл воды. Выход 88%. УФ-спектр: 222 (37200), 281 (13500), 375 (7400), 460 (10900). ИК-спектр: 3400 (NH), 1815, 1740 (CO).

3-(1H-индол-3-ил)-4-(1-α-L-арабинопиранозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (Vв) выделяли аналогично соединению (Vб). Выход 70%. УФ-спектр: 225 (24400), 277 (8400), 380 (7400), 460 (11400). ИК-спектр: 3400 (NH), 1815, 1745 (CO).

3-(1H-индол-3-ил)-4-(1-β-D-галактопиранозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (Vг) выделяли препаративной ТСХ в системе Б. Выход 72%. УФ-спектр: 222 (27600), 282 (9600), 380 (4700), 464 (8000). ИК-спектр: 3420 (NH), 1820, 1750 (CO).

3-(1H-индол-3-ил)-4-{1-[4-O-(β-D-галактопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]индол-3-ил}фуран-2,5-дион (Vд) выделяли препаративной ТСХ в системе Д. Выход 44%. УФ-спектр: 217 (15700), 285 (14100), 350 (4600), 460 (2600).

3-(1H-индол-3-ил)-4-(1-гликозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дионы (VIa-д). Реакционную смесь, состоящую из 0.32 ммоль соединения (Па-д), 2.5 мл DMF и 2.5 мл водного раствора аммиака, нагревали 4 ч при 140°C в автоклаве, оставляли на 18–20 ч при 20–22°C, затем упаривали растворитель в вакууме.

3-(1H-индол-3-ил)-4-(1-β-D-рибопиранозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (VIa) получали после упаривания затиранием остатка с водой. Выход 71%. УФ-спектр: 230 (28000), 282 (10200), 370 (6200), 460 (8600). ИК-спектр: 3400, 1705 (NH), 1745 (CO).

3-(1H-индол-3-ил)-4-(1-β-D-ксилопиранозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (VIб) выделяли ана-

логично соединению (VIa). Выход 85%. УФ-спектр: 227 (22900), 280 (7100), 365 (6000), 455 (7300). ИК-спектр: 3300 (NH), 1700ш (NH, CO).

3-(1H-индол-3-ил)-4-(1-α-L-арабинопиранозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (VIв) выделяли аналогично соединению (VIa). Выход 75%. УФ-спектр: 228 (31400), 277 (9900), 370 (6900), 455 (8700). ИК-спектр: 3300 (NH), 1695ш (NH, CO).

3-(1H-индол-3-ил)-4-(1-β-D-галактопиранозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (VIг) очищали препаративной ТСХ в системе Б. Выход 62%. УФ-спектр: 227 (23500), 280 (9800), 370 (3500), 456 (5700). ИК-спектр: 3400, 1700 (NH), 1740 (CO).

3-(1H-индол-3-ил)-4-{1-[4-O-(β-D-галактопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]индол-3-ил}-1H-пиррол-2,5-дион (VIд) выделяли препаративной ТСХ в системе Д. Выход 43%. УФ-спектр: 223 (11100), 275 (3700), 370 (2100), 454 (2900). ИК-спектр: 3400, 1710 (NH), 1750 (CO).

Работа получила поддержку Международного научного фонда (грант № MFY000) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 94-03-08022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельник С.Я., Бахмедова А.А., Гараева Л.Д., Горюнова О.В., Миникер Т.Д., Плихтыак И.Л., Эктова Л.В., Иванова Т.П., Ярцева И.В. // Биоорганическая химия. 1996. Т. 22. С. 467–476.
2. Davis P.D., Bit R.A., Hurst S.A. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 2353–2356.
3. Magnin A.A., Stephen A.M., Davies R.J.H. // Tetrahedron. 1972. V. 28. P. 3069–3085.
4. Preobrazhenskaya M.N., Korbukh I.A. // Chemistry of Nucleosides and Nucleotides. V. 3 / Ed. L.V. Townsend. N. Y.: Plenum Press, 1993. P. 1–105.
5. 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. // Биоорганическая химия. 1985. Т. 11. С. 1248–1252.

Synthesis and Antiproliferative Properties of 3-(1H-3-Indolyl)-4-(1-Glycosyl-3-indolyl)-1H-pyrrole-2,5-Diones

S. Ya. Mel'nik, A. A. Bakhmedova, L. D. Garaeva, T. D. Miniker, I. L. Plihtyayak, L. V. Ektova, T. P. Ivanova, V. M. Adanin, and I. V. Yartseva

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

Abstract—A synthesis of 3-(1H-3-indolyl)-4-(1-glycosyl-3-indolyl)pyrrole-2,5-diones and -1H-pyrrole-2,5-diones modified with the residues of D-ribo-, D-xylo-, L-arabino-, D-galactopyranose, and D-lactose was described. Influence of the compounds prepared on DNA biosynthesis in CaOv cells was studied.

Key words: 3-indolylglyoxylyl chloride, 3-indolylacetic acid, 3-(1H-3-indolyl)-4-(1-glycosyl-3-indolyl)pyrrole-2,5-dione, 3-(1H-3-indolyl)-4-(1-glycosyl-3-indolyl)-1H-pyrrole-2,5-dione, glycosides.