



УДК 547.182.54'17

© 1990 г.

*Е. Н. Олсуфьева, Б. В. Розынов **

ПОЛУЧЕНИЕ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ N-ЦИКЛОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАРМИНОМИЦИНА, ДАУНОРУБИЦИНА И ИХ АНАЛОГОВ

*ВНИИ по изысканию новых антибиотиков АМН СССР, Москва;
* Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР, Москва*

Конденсацией карминомицина или даунорубицина с глутаровым диальдегидом в присутствии цианоборгидрида натрия получены 3'-дезамино-3'-пиперидинокарминомицин, 3'-дезамино-3'-пиперидинодаунорубицин и их (13-*R,S*)-дигидроаналоги. Для синтеза 3'-дезамино-3'-пиперидино- или 3'-дезамино-3'-морфолинопроизводных 14-гидроксикарминомицина и доксорубицина использованы 13-диметилкетали 14-бромкарминомицина и 14-бромдаунорубицина, которые в реакции восстановительного алкилирования с глутаровым или гликолевым диальдегидом не дают побочных 13-дигидропроизводных. Деблокирование 13-СО-группы с последующим замещением атома брома при С14 на гидроксигруппу у 13-диметилкеталей 14-бромпроизводных 3'-дезамино-3'-пиперидино- и 3'-дезамино-3'-морфолинокарминомицина или даунорубицина приводило к соответствующим 14-гидроксианалогам. Установлено, что в условиях вторично-эмиссионной масс-спектрометрии полученных соединений происходит их восстановление, причем в случае производных даунорубицина в большей степени, чем в случае производных карминомицина.

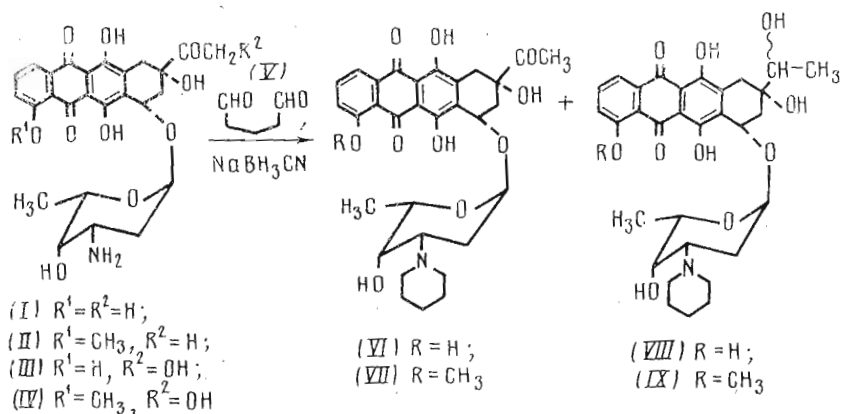
Получение и изучение различных полусинтетических аналогов природных антрациклиновых антибиотиков карминомицина (I) и даунорубицина (дауномицина, рубомицина) (II) — одно из перспективных направлений создания новых лекарственных препаратов с высокой противоопухолевой активностью.

При введении гидроксильной группы в положение С14 антибиотиков (I) и (II) противоопухолевая активность не снижается, а часто даже усиливается. Так, например, 14-гидроксикарминомицин (III) не уступает карминомицину (I) по противоопухолевому действию в эксперименте на животных [1], и 14-гидоксидаунорубицин (доксорубицин, адриамицин) (IV) превосходит (I) и (II) при лечении плотных форм опухолей человека [2].

Согласно литературным данным, введение различных алкильных заместителей в аминогруппу указанных антибиотиков обычно не приводит к потере противоопухолевой активности. Вместе с тем у некоторых производных появляются новые ценные свойства. Для многих N-алкильных аналогов отмечено снижение кардиотоксичности [3] и мутагенности [4] по сравнению с исходными антибиотиками. Некоторые циклоалкильные производные интересны тем, что избирательно подавляют синтез РНК по сравнению с синтезом ДНК в клетках лейкоза L1210 в отличие от немодифицированных антибиотиков, которые подавляют синтез РНК и ДНК примерно в равной степени [5].

В настоящей работе получены новые производные карминомицина и 14-гидроксикарминомицина и изучены их масс-спектры в сравнении с масс-спектрами аналогичных производных даунорубицина.

Взаимодействие карминомицина (I) или даунорубицина (II) с избытком глутарового диальдегида (V) в присутствии эквивалента цианоборгидрида натрия нами приготовлены 3'-дезамино-3'-пиперидинокарминомицин (VI) и 3'-дезамино-3'-пиперидинодаунорубицин (VII) с выходом 58 и 52% соответственно. Как и следовало ожидать, в результате побочной



реакции восстановления 13-CO-группы образовывались небольшие количества 3'-дезамино-3'-пиперидино-(13-*R,S*)-дигидрокарминомицина (VIII) и 3'-дезамино-3'-пиперидино-(13-*R,S*)-дигидродаунорубицина (IX) — 4 и 10% соответственно. Синтез производных (VII) и (IX) по той же схеме, но в несколько иных условиях и с более низкими выходами описан ранее [3, 5].

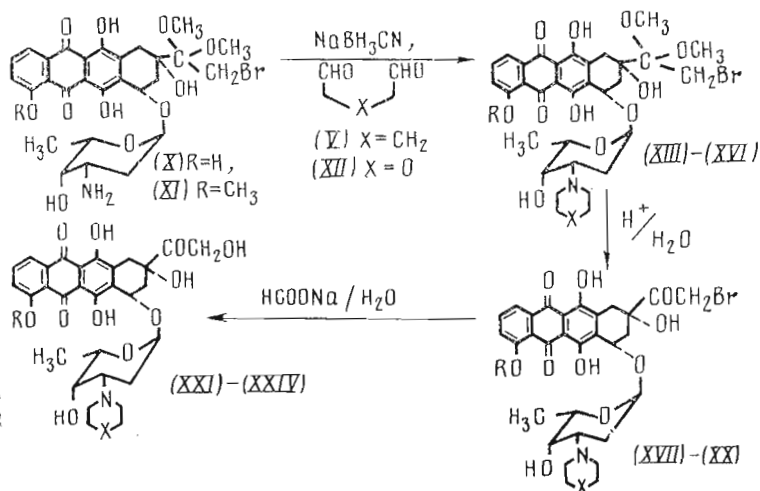
Образование побочных производных со спиртовой группой в условиях реакции восстановительного алкилирования антрациклиновых антибиотиков отмечалось ранее [3, 6, 7]. Чтобы этого избежать при синтезе N-алкильных аналогов 14-гидроксикарминомицина и доксорубицина, мы использовали в реакции восстановительного алкилирования не сами антибиотики (III) и (IV), а полученные ранее из (I) и (II) синтоны 14-бром-13-диметилкетали карминомицина (X) и даунорубицина (XI) [8]. В этих соединениях кетонная группа защищена, а атом брома малореакционноспособен. Взаимодействием последних с избытком диальдегидов (V) или (XII) в присутствии цианоборгидрида натрия были получены с высокими выходами 3'-дезамино-3'-пиперидино-13-диметилкетали 14-бромкарминомицина (XIII) и 14-бромдаунорубицина (XV), а также 3'-дезамино-3'-морфолино-13-диметилкетали 14-бромкарминомицина (XIV) и 14-бромдаунорубицина (XVI).

Избирательный кислотный гидролиз полученных соединений в условиях, близких к подобранным нами ранее (0,1 н. НВг, 37° С, 5 ч) [8], приводил к соответствующим 14-бромкетонам: 3'-дезамино-3'-пиперидино-14-бромпроизводным карминомицина (XVII) и даунорубицина (XIX), а также 3'-дезамино-3'-морфолино-14-бромпроизводным карминомицина (XVIII) и даунорубицина (XX).

Известно, что атом брома в 14-бромкарминомицине и 14-бромдаунорубицине может быть замещен на гидроксильную группу водным раствором карбоната [1] или формиата [9] натрия. Второй вариант предпочтительнее, так как меньше образуется побочных продуктов. Ранее нами было показано, что 14-формилоксикарминомицин и 14-формилоксидаунорубицин — весьма неустойчивые соединения и легко гидролизуются водой до соответствующих 14-гидроксипроизводных (III) и (IV) [10]. В результате формиатного гидролиза соединений (XVII)–(XX) получены 3'-дезамино-3'-пиперидино-14-гидроксипроизводные карминомицина (XXI) даунорубицина (XXIII), а также 3'-дезамино-3'-морфолино-14-гидроксипроизводные карминомицина (XXII) и даунорубицина (XXIV) *.

Выходы соединений (XXI)–(XXIV) в расчете на синтоны (X) и (XI) составили 46, 38, 49 и 40% соответственно. Строение полученных соединений вытекает из способа синтеза и подтверждается аналитическими и спектральными данными.

* Соединение (XXIV) получено ранее взаимодействием доксорубицина (IV) с глицеральным диальдегидом в присутствии цианоборгидрида натрия с выходом 30% [11] или с 2,2'-диноддиэтиловым эфиром с выходом 85% [12]; следует отметить, что исходный доксорубицин (IV), получают в несколько стадий из даунорубицина (II) с выходом 35% [13].



R=H: X=CH₂ (XIII, XVII, XXI), X=O (XIV, XVII, XXI);
 R=CH₃: X=CH₂ (XV, XIX, XXIII); X=O (XVI, XX, XXIV).

Для ИК-спектров 3'-дезамино-3'-пиперидинопроизводных карминомицина (VI) и даунорубина (VII), так же как и для исходных антибиотиков (I) и (II), характерно поглощение 13-C-O-группы при 1720 см⁻¹ и хинонных групп при 1610 и 1620, 1590 см⁻¹. Восстановление 13-C-O-группы до 13-гидроксигруппы в соединениях (VIII) и (IX) или ее кетализация в соединениях (X), (XI), (XIII), (XIV) сопровождается исчезновением полосы при 1720 см⁻¹ и сохранением полос при 1610 см⁻¹ (для аналогов карминомицина) и 1620, 1590 см⁻¹ (для аналогов даунорубина).

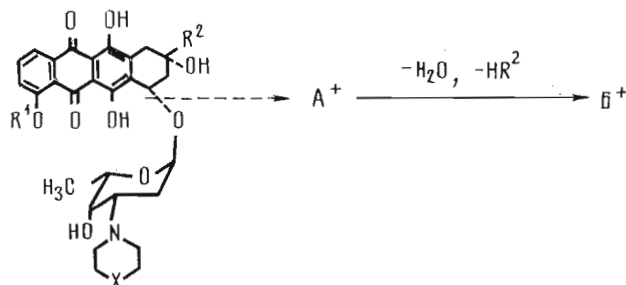
Для производных карминомицина и даунорубина, имеющих такие заместители, как Br или OH-группы в положении C14 (XVII) — (XXIV), характерно смещение полосы 13-CO-группы в коротковолновую область на 15—20 см⁻¹ (до 1735—1740 см⁻¹) по сравнению с незамещенными соединениями (I), (II), (VI) и (VII), что согласуется с ранее полученными результатами [8, 10].

В ¹H-ЯМР-спектрах N-циклоалкильных производных, содержащих пиперидиновое или морфолиновое кольцо, наблюдаются сложные мультиплеты в области 2,7—1,5 м. д., интерпретация которых практически невозможна. Не исключено образование в условиях восстановительного алкилирования и соединений с разомкнутой цепью, например с гидроксипентильным или гидроксиэтилоксиэтильным радикалом. Очевидно, что ¹H-ЯМР-спектры этих соединений и спектры N-циклоалкильных производных будут очень близки. Поэтому для доказательства структуры полученных соединений нами был использован также метод масс-спектрометрии.

Ранее антрациклиновые антибиотики обычно исследовали масс-спектрометрией полевой десорбции [11, 14], и совсем недавно появилось сообщение [15], в котором описано использование для антрациклиновых антибиотиков масс-спектрометрии с бомбардировкой ускоренными атомами (БУА). Мы также применили этот метод для подтверждения структуры аналогов даунорубина, содержащих фрагмент инозина [7].

Масс-спектры соединений (VI) — (IX), (XXI) — (XXIV) характеризуются пиками молекулярных ионов различной степени гидрирования (от одного до четырех атомов водорода, см. таблицу). Восстановление аналогов карминомицина (например, соединения (VI), рис. 1) в глицериновой матрице при бомбардировке ускоренными атомами Хе протекает в меньшей степени, чем восстановление аналогов даунорубина (например, соединения (VII), рис. 2).

Это хорошо согласуется с тем фактом, что карминомицин и его аналоги



(VI)–(IX), (XXI)–(XXIV)

Схема и таблица масс-спектрометрического изучения (БУА) N-циклоалкильных производных карминомицина, даунорубицина и их аналогов

Номер соединения	Соединение			Молекулярная масса (M)	Наблюдаемые ионы, m/z	Типы пиков
	R ¹	R ²	X			
(VI)	H	COCH ₃	CH ₂	581	583	(M+2H) ⁺
(VII)	CH ₃	COCH ₃	CH ₂	595	597, 598, 599	(M+2H) ⁺ , (M+3H) ⁺ , (M+4H) ⁺
(VIII) *	H	CHONCH ₃	CH ₂	583	583, 584	(M) ⁺ , (M+H) ⁺
(IX)	CH ₃	CHONCH ₃	CH ₂	597	598, 599, 600	(M+H) ⁺ , (M+2H) ⁺ , (M+3H) ⁺
(XXI)	H	COCH ₂ OH	CH ₂	597	598, 599, 600	(M+H) ⁺ , (M+2H) ⁺ , (M+3H) ⁺
(XXII)	H	COCH ₂ OH	O	599	600	(M+H) ⁺
(XXIII)	CH ₃	COCH ₂ OH	CH ₂	611	612, 613, 614	(M+H) ⁺ , (M+2H) ⁺ , (M+3H) ⁺
(XXIV)	CH ₃	COCH ₂ OH	O	613	614	(M+H) ⁺

* Масс-спектры соединений (VI, VII, IX, XXI–XXIV) получены бомбардировкой ускоренными атомами Xe⁺, а соединения (VIII) — ионами Cs⁺.

восстанавливаются боргидридом или цианоборгидридом натрия труднее, чем даунорубицин и его аналоги [6].

Как видно из схемы к таблице, распад псевдомолекулярных ионов (M + 2H)⁺ протекает путем разрыва C7—O-связи с образованием иона A⁺, характеризующего агликоновую часть молекулы. Ион A⁺ далее распадается, элиминируя заместители от C9 в виде H₂O и HR, образуя ион B⁺ с m/z 307 в случае производного (R = COCH₃) карминомицина (VI), и m/z 321 в случае производного даунорубицина (VII) (рис. 1 и 2). Распад остальных соединений (R = CHONCH₃ или COCH₂OH) (VIII, IX, XXI–XXIV) протекает по аналогичной схеме.

Изучение противоопухолевой активности в эксперименте на животных полученных соединений (VI, VII, XXII–XXIV) не выявило преимуществ перед исходными антибиотиками (I) и (II).

Экспериментальная часть

Полученные соединения изучали методом ТСХ на пластинках с силикагелем G-60 (Merck) с толщиной слоя 0,2 мм в смесях растворителей: хлороформ — бензол — метанол, 10 : 1 : 1 (А), хлороформ — метанол — вода, 13 : 6 : 1 (Б), хлороформ — метанол — муравьиная кислота, 40 : 10 : 1 (В). Перед хроматографированием в смесях А и Б пластинку выдерживали после нанесения вещества в парах аммиака 10 с. Для препаративной очистки использовали колоночную хроматографию на силикагеле G-60 (Merck) с размером частиц 230–400 меш, элюируя смесью А для ТСХ. ИК-спектры снимали в таблетке KBr на спектрометре Pye-Uniscam (Великобритания). Масс-спектры получали на приборах MS-50TC (Kratos, Великобритания) и MAT-44 (ФРГ) методом бомбардировки по-

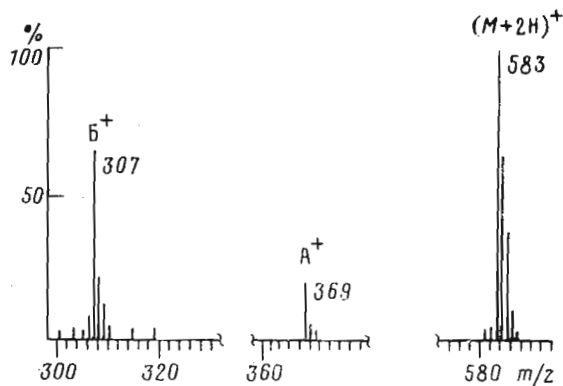


Рис. 1. Масс-спектр (БУА) 3'-деамино-3'-пиперидинокарминомицина (VI)

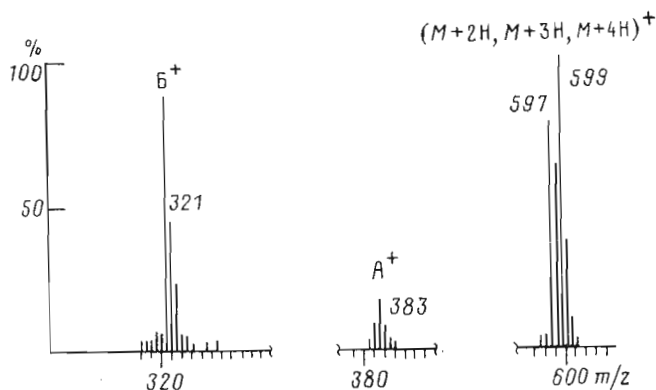


Рис. 2. Масс-спектр (БУА) 3'-деамино-3'-пиперидинодаунорубина (VII)

мещенных в глицериновую матрицу веществ ускоренными атомами (БУА): в первом случае Хе с энергией 8 кэВ, во втором — Cs⁺ с энергией 20 кэВ.

3'-Дезамино-3'-пиперидинокарминомицин (VI) и 3'-деамино-3'-пиперидино-(13-*R,S*)-дигидрокарминомицин (VIII). К 550 мг (1,00 ммоль) гидрохлорида карминомицина (I) (R_f 0,17(A) и 0,60 (Б)) в 30 мл смеси вода — ацетонитрил (2 : 1) добавляли 6 мл (15,00 ммоль) 25% водного раствора глутарового диальдегида, 63 мг (1,00 ммоль) цианоборгидрида натрия и перемешивали 20 мин при 15° С. Затем добавляли 35 мл 5% раствора бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Органические слои объединяли, промывали водой, высушивали Na₂SO₄, отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией. Фракции, содержащие соединение с R_f 0,42 (А), 0,86 (Б), объединяли и упаривали досуха. Выход (VI) 360 мг (58%). Для получения гидрохлорида (VI) вещество растворяли в минимальном объеме метанола, добавляли 1,2 мл 0,5 н. раствора HCl в метаноле и целевой гидрохлорид (VI) осаждали сухим диэтиловым эфиром. Выход гидрохлорида (VI) 320 мг. Т. пл. 180—182° С (разл.). ИК-спектр, см⁻¹: 1720 (COCH₃), 1610 (CO хинона). Найдено, %: N 2,26; Cl 5,71. C₃₁H₃₅NO₁₀·HCl. Вычислено, %: N 2,27; Cl 5,73.

Фракции, содержащие соединение с R_f 0,37 (А), 0,53 (Б), объединяли и упаривали в вакууме досуха. Выход (VIII) 24 мг (4%). Т. пл. 181—184° С (разл.). ИК-спектр, см⁻¹: 1610 (CO хинона).

3'-Дезамино-3'-пиперидинодаунорубин (VII) и 3'-деамино-3'-пиперидино-(13-*R,S*)-дигидродаунорубин (IX). Соединения получены аналогично производным (VI) и (VIII), исходя из гидрохлорида даунорубина (II), время реакции 10 мин. Выход гидрохлорида (VII) 52%. Т. пл. 186—189° С (разл.). ИК-спектр, см⁻¹: 1720 (COCH₃), 1625 и 1590 (CO хи-

нона). Найдено, %: N 2,52; Cl 5,08. $C_{32}H_{37}NO_{10} \cdot HCl$. Вычислено, %: N 2,22; Cl 5,61. R_f 0,40 (A); 0,85 (B).

Выход гидрохлорида (IX) 10%. Т. пл. 142—145° С (разл.). ИК-спектр, cm^{-1} : 1620 и 1580 (СО хинона). Найдено, %: N 2,38, Cl 5,60. $C_{32}H_{39}NO_{10} \cdot HCl$. Вычислено, %: N 2,28; Cl 5,63. R_f 0,35 (A); 0,52 (B).

3'-Дезамино-3'-пиперидино-13-диметилкеталь 14-бромкарминомицина (XIII). К 130 мг (0,20 ммоль) 13-диметилкеталья 14-бромкарминомицина (X) (R_f 0,42 (B)) добавляли 2 мл смеси диоксан — метанол (1 : 1), 0,5 мл 25% водного раствора глутарового диальдегида (V), 1 мл ацетонитрила, 13 мг (0,20 ммоль) цианоборгидрида натрия и перемешивали реакционную смесь 5 мин при 20° С. Затем добавляли 10 мл воды и экстрагировали хлороформом (5 × 5 мл). Хлороформные слои объединяли, промывали водой, высушивали Na_2SO_4 , отфильтровывали и упаривали в вакууме досуха. Получали 130 мг (90%) аморфного соединения (XIII). R_f 0,61 (B). ИК-спектр, cm^{-1} : 1606 (СО хинона).

3'-Дезамино-3'-пиперидино-14-бромкарминомицин (XVII). К 130 мг (0,18 ммоль) 3'-дезамино-3'-пиперидино-13-диметилкеталья 14-бромкарминомицина (XIII) добавляли 10 мл смеси метанол — диоксан (1 : 1), 10 мл 0,2 н. водного раствора HBr и выдерживали 5 ч при 37° С. Затем реакционную смесь экстрагировали хлороформом (3 × 5 мл) (удаление агликонов) и *n*-бутанолом (5 × 5 мл). Органические слои объединяли, упаривали в вакууме до объема 2 мл и добавляли избыток сухого диэтилового эфира. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме. Выход аморфного гидробромида (XVII) 104 мг (75%). R_f 0,59 (B). ИК-спектр: 1740 ($COCH_2Br$); 1608 (СО хинона).

3'-Дезамино-3'-пиперидино-14-гидроксикарминомицин (XXI). К 104 мг (0,13 ммоль) 3'-дезамино-3'-пиперидино-14-бромкарминомицина, гидробромида (XVII), добавляли 10 мл смеси метанол — диоксан (1 : 1), 10 мл 0,1 н. водного раствора HBr и 4 мл 10% раствора формиата натрия ($pH \sim 6$) и выдерживали 30 ч при 40° С, затем добавляли 20 мл воды и экстрагировали хлороформом (3 × 8 мл). Органические слои объединяли, экстрагировали 0,01 н. водным раствором HCl (2 × 8 мл) и экстракт присоединяли к водному слою, который подщелачивали добавлением 10 мл 10% раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали хлороформом (5 × 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали Na_2SO_4 , упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем, используя систему (A). Фракции, содержащие соединение (XXI), упаривали в вакууме до объема 3 мл, добавляли эквивалентное количество 0,5 н. раствора сухого HCl в метаноле и осаждали избытком сухого диэтилового эфира. Выход гидрохлорида (XXI) 60 мг (70% в расчете на (XVII) и 46% в расчете на (X)). Т. пл. 226—227° С (разл.). ИК-спектр, cm^{-1} : 1730 ($COCH_2OH$); 1610 (СО хинона). Найдено, %: 2,40; Cl 5,42. $C_{31}H_{35}NO_{11} \cdot HCl$. Вычислено, %: N 2,21; Cl 5,59. R_f 0,36 (A), 0,54 (B), 0,32 (B).

3'-Дезамино-3'-пиперидино-13-диметилкеталь 14-бромдаунорубицина (XV) получали аналогично соединению (XIII), исходя из (XI). Выход аморфного (XV) 92%. ИК-спектр, cm^{-1} : 1620 и 1585 (СО хинона). R_f 0,60 (B).

3'-Дезамино-3'-пиперидино-14-бромдаунорубицин, гидробромид (XIX), получали аналогично (XVII), исходя из (XV), с выходом 75%. ИК-спектр, cm^{-1} : 1742 ($COCH_2Br$); 1620 и 1584 (СО хинона). R_f 0,57 (B).

3'-Дезамино-3'-пиперидинодоксорубицин (XXIII) получали аналогично (XXI), исходя из (XVIII), с выходом 71% в расчете на (XIX) и 49% в расчете на (XI). Т. пл. 192—194° С (разл.). ИК-спектр, cm^{-1} : 1730 ($COCH_2OH$); 1622 и 1587 (СО хинона). Найдено, %: N 2,25; Cl 5,50. $C_{32}H_{37}NO_{11} \cdot HCl$. Вычислено, %: N 2,16; Cl 5,47. R_f 0,34 (A), 0,52 (B), 0,29 (B).

3'-Дезамино-3'-морфолино-13-диметилкеталь 14-бромкарминомицина (XIV) получали аналогично (XIII), исходя из (X) и 25% водного раствора гликолевого диальдегида (XII). Выход аморфного (XIV) 86%. ИК-спектр, cm^{-1} : 1605 (СО хинона). R_f 0,63 (B).

3'-Дезамино-3'-морфолино-14-бромкарминомицин, гидробромид

(XVIII), получали аналогично (XVII), исходя из (XIV), с выходом 74%. ИК-спектр, см⁻¹: 1739 (СОСН₂Br); 1610 (СО хинона). R_f 0,58 (B).

3'-Дезамино-3'-морфолино-14-гидроксикарминомицин, гидрохлорид (XXII), получали аналогично (XXI), исходя из (XVIII), с выходом 60% и 38%, исходя из (X). Т. пл. 185—186° С (разл.). ИК-спектр, см⁻¹: 1732 (СОСН₂ОН); 1612 (СО хинона). Найдено, %: N 2,39; Cl 4,68. C₃₀H₃₃NO₁₂·HCl. Вычислено, %: N 2,20; Cl 5,57. R_f 0,35 (A), 0,54 (B), 0,33 (B).

3'-Дезамино-3'-морфолино-13-диметилкеталь 14-бромдаунорубицина (XVI) получали аналогично (XIII), исходя из (XI) и 25% водного раствора гликолевого диальдегида (XII), с выходом 88%. ИК-спектр, см⁻¹: 1610 и 1582 (СО хинона). R_f 0,61 (B).

3'-Дезамино-3'-морфолино-14-бромдаунорубицин, гидробромид (XX), получали аналогично (XVII), исходя из (XVI), с выходом 70%. ИК-спектр, см⁻¹: 1738 (СОСН₂Br); 1612 и 1584 (СО хинона). R_f 0,56 (B).

3'-Дезамино-3'-морфолино-14-доксорубицин, гидрохлорид (XXIV), получали аналогично (XXI), исходя из (XX), с выходом 65% в расчете на (XX) и 40% в расчете на (XI). Т. пл. 177—178° С (разл.). ИК-спектр, см⁻¹: 1735 (СОСН₂ОН); 1610 и 1586 (СО хинона). Найдено, %: N 2,30; Cl 5,00. C₃₁H₃₅NO₁₂·HCl. Вычислено, %: N 2,15; Cl 5,46. R_f 0,32 (A), 0,51 (B), 0,25 (B).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Поваров Л. С., Бажанов В. С., Васекина В. Ф. // Антибиотики. 1977. Т. 22. С. 693—695.
2. Противоопухолевая химиотерапия / Ред. Переводчикова Н. И. М.: Медицина, 1986.
3. Tong G. L., Wu H. Y., Smith T. H., Henri D. W. // J. Med. Chem. 1979. V. 22. P. 912—916.
4. Acton E. M. // Cancer Bull. 1985. V. 37. P. 173—179.
5. Mosher C. W., Wu H. Y., Fujiwara A. N., Acton E. M. // J. Med. Chem. 1982. V. 25. P. 18—24.
6. Олсуфьева Е. Н., Поваров Л. С., Потапова Н. П. // Антибиотики. 1982. Т. 27. С. 732—737.
7. Олсуфьева Е. Н., Тодорова Н. П., Ярцева И. В., Розынов Б. В., Преображенская М. Н. // Биоорг. химия. 1989. Т. 15. № 11. С. 1569—1572.
8. Поваров Л. С., Исаева Н. Н., Рубашева Л. М., Олсуфьева Е. Н. // Журн. орган. химии. 1979. Т. 15. С. 1560—1561.
9. Arcamone F. // «Doxorubicin» Anticancer Antibiotics. 1981. V. 17. AP.
10. Олсуфьева Е. Н., Александрова Л. Г., Розынов Б. В., Потапова Н. П., Рубашева Л. М., Поваров Л. С. // Антибиотики и химиотерапия. 1988. Т. 33. С. 729.
11. Acton E. M., Tong G. L., Mosher C. W., Wolgemuth R. L. // J. Med. Chem. 1984. V. 27. P. 638—645.
12. Takahashi Y., Kinoshita M., Masuda T., Tatsuda K., Takeuchi T., Umezawa H. // J. Antibiotics. 1982. V. 35. P. 117—120.
13. Патент Бельгии 731398.
14. Gioia B., Arlandini E., Vigevari A. // Biomed. Mass Spectrom. 1984. V. 11. P. 35—40.
15. Dass G., Seshadri R., Israel M., Desiderio D. M. // Biomed. Environ. Mass Spectrom. 1988. V. 17. P. 37—45.

Поступила в редакцию 29.V.1989

E. N. OLSUFYEVA, B. V. ROZYNOV *

SYNTHESIS AND MASS SPECTROMETRY EVALUATION OF N-CYCLOALKYL DERIVATIVES OF CARMINOMYCIN, DAUNORUBICIN AND THEIR ANALOGUES

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

** M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

Condensation of carminomycin or daunorubicin with glutaric dialdehyde in the presence of NaBH₄CN yielded 3'-deamino-3'-piperidinocarminomycin or 3'-deamino-3'-piperidindaunorubicin and corresponding (13-*R*, *S*)-dihydroderivatives. To prepare similar derivatives of 14-hydroxycarminomycin or doxorubicin, 13-dimethylketals of 14-bromocarminomycin or 13-bromodaunorubicin were used in the reaction of reductive alkylation with glutaric or glycolic dialdehyde to give 3'-deamino-3'-piperidino- or 3'-deamino-3'-morpholino derivatives of 13-dimethylketals of 14-bromocarminomycin or daunorubicin, respectively. After deblocking and subsequent hydrolysis of these compounds 3'-deamino-3'-piperidino- and 3'-deamino-3'-morpholino derivatives of 13-hydroxycarminomycin or doxorubicin were prepared. Reduction of the antibiotic derivatives under mass spectrometry conditions was demonstrated.