



УДК 577.182.54'17 : 615.277.3

© 1992 г. Л. С. Поваров, Н. П. Потапова, Е. В. Бакина,  
М. Н. Преображенская, Б. В. Розынов\*СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 3'-N-( $\beta$ -D-  
ГЛЮКОПИРАНОЗИЛ)ТЮКАРБАМОИЛДАУНОРУБИЦИНА

Институт по изысканию новых антибиотиков РАМН, Москва;

\* Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина РАН, Москва

В результате взаимодействия даунорубина с 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозилизотиоцианатом получен 3'-N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)тиокарбамоилдаунорубин, щелочной гидролиз которого привел к 3'-N-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)тиокарбамоилдаунорубину. При его восстановлении КВН<sub>4</sub> наряду с 13-дигидропроизводным образовалось соединение, в котором помимо восстановления 13-СО-группы произошла циклизация 4'-ОН-группы даунозамина и остатка глюкозилтиомочевины в аминоксазолиновый фрагмент. Аналогичным образом при восстановлении фенилтиокарбамоилдаунорубина КВН<sub>4</sub> были получены соответствующее 13-дигидропроизводное и производное, содержащее фениламинooksазолиновый цикл. Изучена цитостатическая и противоопухолевая активность новых производных даунорубина.

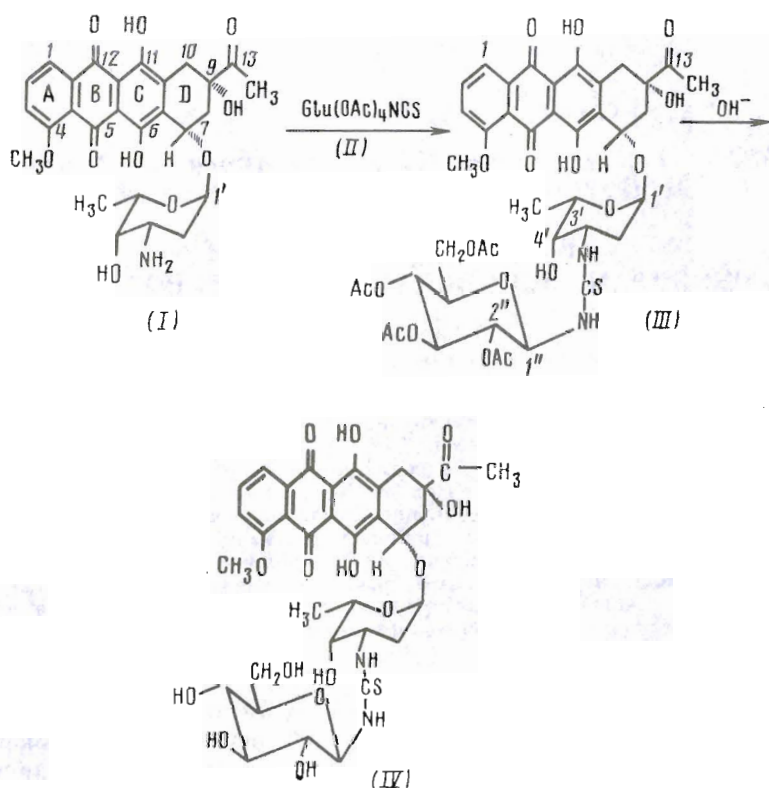
Некоторые производные антрациклиновых антибиотиков ряда даунорубина, содержащие еще один углеводный остаток, присоединенный к кольцу даунозамина, являются высокоцитотоксичными соединениями [1, 2]. Представлялось интересным ввести в молекулу даунорубина остаток глюкозы не непосредственно к 4'-ОН-группе, а через 3'-тиокарбамоильный фрагмент. В настоящей работе для такой модификации молекулы даунорубина (I) мы использовали 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозилизотиоцианат (II) [3].

Ранее при взаимодействии даунорубина (I) с алкил- или арилизотиоцианатами нами были получены 3'-N-алкил(арил)тиокарбамоильные производные; после S-метилирования эти соединения под действием основных агентов легко претерпевают внутримолекулярную циклизацию с участием 4'-ОН-группы и образуют 2-алкил(арил)аминодаунорубино(3',4'-d)оксазолины [4]. Было показано, что эти соединения подавляют развитие опухолевых клеток в более высоких концентрациях, чем исходный даунорубин (I).

При взаимодействии соединений (I) и (II) в условиях, описанных ранее для фенилизотиоцианата, нами был получен 3'-N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)тиокарбамоилдаунорубин (III), который при деацетилировании под действием Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в водно-ацетоновом растворе превращен в 3'-N-(глюкопиранозил)тиокарбамоилдаунорубин (IV) (схема 1). Следует отметить, что О-деацетилирование соединения (III) удалось осуществить в аномально мягких условиях.

Известно, что 13-дигидропроизводные даунорубина, содержащие фрагмент 9-СНОНСН<sub>3</sub>, по сравнению с исходным антибиотиком обладают большей растворимостью в воде и достаточно выраженной, хотя и несколько уменьшенной [5, 6], противоопухолевой активностью.

Восстановление соединения (III) КВН<sub>4</sub> привело к двум производным, которые были разделены колоночной хроматографией; одно из них — соответствующий карбинол (V), второй продукт реакции содержит помимо



восстановленной 13-CO-группы измененный фрагмент даунозамина и представляет собой 2-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)амино-(13-дигидродаунорубино-но(3',4'-d)оксазолин (VI) (схема 2). Те же соединения образуются при восстановлении соединения (IV).

Поскольку образование аминоксазолинов из арил(алкил)тиокарбамонных производных 2-гидроксиалкиламинов под действием щелочных или восстанавливающих агентов ранее не наблюдалось, мы изучили эту реакцию на примере 3'-N-фенилтиокарбамонлдаунорубина (VII). Это производное мы рассматривали как модельное, поскольку из-за отсутствия второго углеводного остатка расшифровка спектров ЯМР продуктов превращения соединения (VII) существенно упрощается. При восстановлении производного (VII)  $\text{KBH}_4$  была получена смесь соединений (VIII) и (IX), которые также разделили хроматографией на колонке. Соединение (VIII) содержит восстановленную 13-CO-группу и представляет собой соответствующий карбиол. Соединение (IX) является производным карбинола, содержащим фрагмент 2-фениламинодаунозамино(3',4'-d)оксазолина.

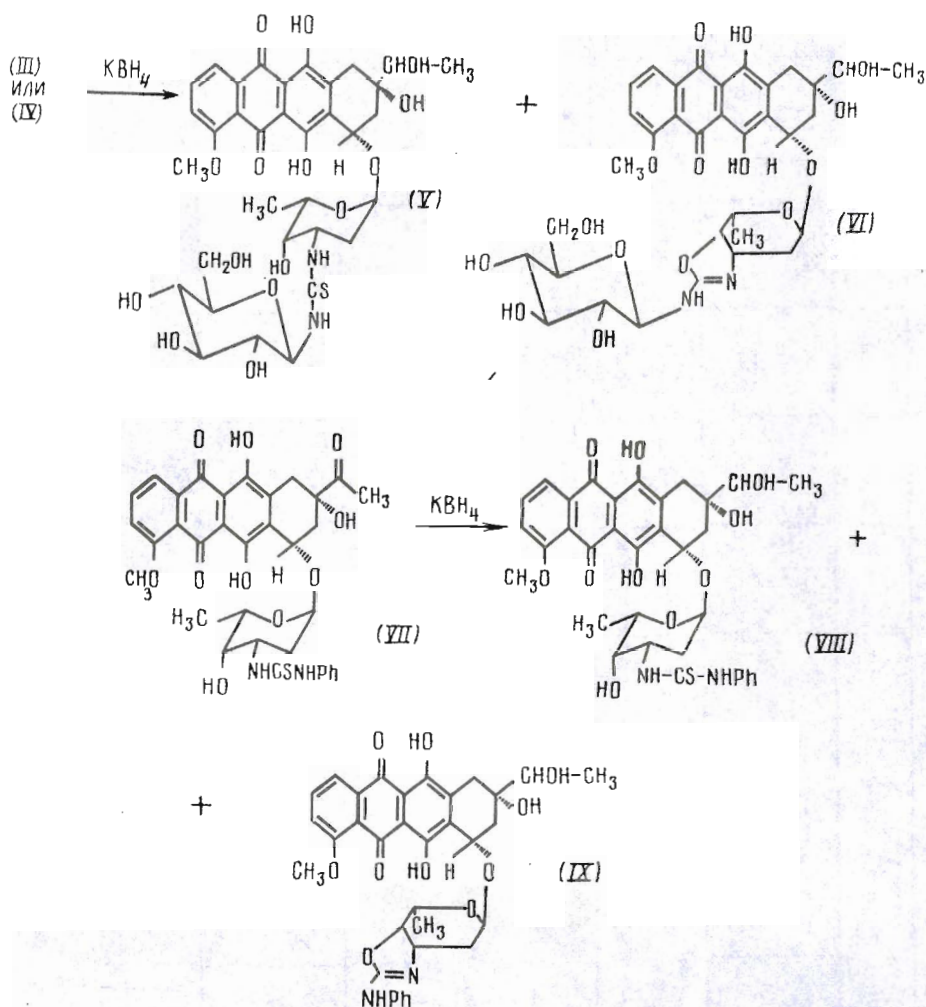
Строение соединений (III)–(VI), (VIII) и (IX) было установлено методами ЯМР- и масс-спектрометрии. Каждое из соединений (V), (VI), (VIII) и (IX) представляет собой смесь эпитимических по 13-C карбинолов, разделить которые не удалось.

В табл. 1 приведены характеристики тех сигналов, которые использовались для установления строения исследуемых соединений. Поскольку  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр антрахиноновой части агликона (кольца А, В и С) при всех модификациях даунорубина остается практически неизменным, эти сиг-

Параметры спектров <sup>1</sup>H-ЯМР соединений (III) – (IX) в DMSO-d<sub>6</sub> при 80°С [δ, м.д. (J, Гц)]

| Соединение | 7-Н                      | 8-Н <sub>2</sub> *                                             | 10-Н <sub>а</sub>                                            | 10-Н <sub>б</sub>                                            | 13-Н * | 14-CH <sub>3</sub> | 1'-Н      | 3'-Н      | 4'-Н               | 3'-NH               | 1''-NH              | 1'-Н                      | ОAc                                        |
|------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------------|
| (III)      | 5,04<br>дд<br>(4,9; 4,9) | 1,99<br>2,21                                                   | 2,92<br>д<br>(18,2)                                          | 3,05<br>д<br>(18,2)                                          | —      | 2,25<br>с          | 5,28<br>м | 4,50<br>м | 3,50<br>шс         | 7,60<br>шд<br>(8,1) | 8,00<br>д<br>(9,4)  | 5,74<br>дд<br>(9,4; 9,4)  | 1,96<br>1,94<br>1,94<br>1,92<br>с, с, с, с |
| (IV)       | 5,05<br>дд<br>(4,8; 4,8) | 2,20                                                           | 2,94<br>д<br>(18,1)                                          | 3,05<br>д<br>(18,1)                                          | —      | 2,25<br>с          | 5,28<br>м | 4,53<br>м | 3,54<br>шс         | 7,29<br>шд<br>(8,3) | 7,91<br>д<br>(7,9)  | 5,03 <sup>4*</sup>        |                                            |
| (V)        | 5,09<br>м                | 2,30 <sup>2*</sup><br>1,92 <sup>2*</sup><br>2,10 <sup>3*</sup> | 2,85 <sup>2*</sup><br>с<br>2,78 <sup>3*</sup><br>д           | 2,94 <sup>2*</sup><br>с<br>2,85 <sup>3*</sup><br>д           | 3,54   | 1,18<br>д<br>(6,4) | 5,31<br>м | 4,52<br>м | 3,54<br>шс         | 7,29<br>шд<br>(8,6) | 7,79<br>шд<br>(7,8) | 5,02<br>мдд<br>(7,9; 7,9) |                                            |
| (VI)       | 5,10<br>м                | 1,92 <sup>2*</sup><br>2,37 <sup>2*</sup><br>2,17 <sup>3*</sup> | 2,72 <sup>2*</sup><br>д<br>(18,1)<br>2,80 <sup>3*</sup><br>с | 2,91 <sup>2*</sup><br>д<br>(18,1)                            | 3,54   | 1,18<br>д<br>(6,4) | 5,29<br>м | 4,30<br>м | 4,50<br>д<br>(8,8) |                     |                     | 4,15<br>д<br>(9,6)        |                                            |
| (VIII)     | 5,10<br>м                | 1,94 <sup>2*</sup><br>2,32 <sup>3*</sup><br>2,12 <sup>3*</sup> | 2,78 <sup>2*</sup><br>д<br>(18,0)<br>2,86 <sup>3*</sup><br>с | 2,97 <sup>2*</sup><br>д<br>(18,0)<br>2,86 <sup>3*</sup><br>с | 3,55   | 1,18<br>д<br>(6,2) | 5,31<br>м | 4,58<br>м | 3,58<br>шс         | 7,28<br>д           |                     |                           |                                            |
| (IX)       | 5,12<br>м                | 1,91 <sup>2*</sup><br>2,19 <sup>2*</sup><br>2,08 <sup>4*</sup> | 2,75 <sup>2*</sup><br>д<br>(18,0)<br>2,83 <sup>3*</sup><br>с | 2,95 <sup>2*</sup><br>д<br>(18,0)<br>2,83 <sup>3*</sup><br>с | 3,53   | 1,18<br>д<br>(6,3) | 5,30<br>м | 4,35<br>м | 4,59<br>д<br>(9,5) |                     |                     |                           |                                            |

\* Сигналы плохо разрешены. \*\*, \*\* Сигналы относятся к разным эписмерам по 13-С. \*\* Сигнал перекрыт сигналом 7-Н.



налы не приводятся. В спектре соединения (III) имеются сигналы протонов агликона, даунозамина и тетраацетилглюкозильного остатка, который, судя по значениям КССВ  $J_{1',2'}_{NH}$  9,4 и  $J_{1',2'}$  9,4 Гц, имеет  $\beta$ -D-конфигурацию и конформацию  $^4C_1$ . Существенный слабopольный сдвиг ( $\Delta$  1,5 м. д.) сигнала, отнесенного к 3'-H даунозамина, по сравнению с соответствующим сигналом в исходном даунорубине, а также появление сигнала амидного протона при 3'-C (7,60 м. д.) позволяют утверждать, что модифицирована 3'-аминогруппа даунозамина и соединение (III) представляет собой 3'-N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)тиокарбамоилдаунорубин.

Строение дезацетилированного соединения (IV) также подтверждается данными ИК-спектра (отсутствие поглощения  $CH_3COO$ -групп) и данным  $^1H$ -ЯМР (табл. 1).

Судя по данным спектров  $^1H$ -ЯМР, в которых имеется двойной набор сигналов протонов 8-H и 10-H колец D, каждое из соединений (V) и (VI) представляет собой смесь спиртов, эимерных по 13-C-атому; как и следовало ожидать, глюкопиранозильный остаток в этих соединениях остался неизменным: сохранился сигнал аномерного протона при 1'-H с константой  $J_{1',2'}$ , свидетельствующей о  $\beta$ -конфигурации и конформации  $^4C_1$ .

Параметры спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединений (IV)–(VI), (VIII) и (IX)  
в  $\text{DMSO}-d_6$  при  $80^\circ\text{C}$   
( $\delta$ , м. д.)

| Соединение | 1'-C           | 3'-C  | 1''-C | -CS- или -OC=N |
|------------|----------------|-------|-------|----------------|
| (IV)       | 99,73          | 49,43 | 83,48 | 182,48         |
| (V)        | 99,69<br>99,58 | 49,36 | 83,40 | 182,38         |
| (VI)       | 98,40          | 63,20 | 83,72 | 159,22         |
| (VIII)     | 99,69<br>99,58 | 49,22 |       | 179,30         |
| (IX)       | 98,89<br>98,84 | 62,98 |       | 156,34         |

Таблица 3

Основные пики в масс-спектре соединения (V)

| $m/z$                   | $I$ , % | $m/z$ | $I$ , % |
|-------------------------|---------|-------|---------|
| 753                     | 2,0     | 399   | 10,0    |
| 752                     | 4,0     | 385   | 2,0     |
| 751 ( $\text{MH}^{+}$ ) | 20,0    | 384   | 4,0     |
| 415                     | 1,0     | 383   | 20,0    |
| 414                     | 2,0     | 353   | 20,0    |
| 413                     | 6,0     | 352   | 30,0    |
| 401                     | 2,0     | 351   | 100     |
| 400                     | 4,0     |       |         |

Таблица 4

Подавляющие эффекты даунорубидина и соединений (III)–(VI)  
на пролиферацию клеток лейкоза мышей L1210 и  
Т-лимфобластного лейкоза человека (Molt-4F)  
( $\text{IC}_{50}$ , мкМ)

| Соединение | Подавление клеточной пролиферации |         |
|------------|-----------------------------------|---------|
|            | L1210                             | Molt-4F |
| (I)        | 0,04                              | 0,044   |
| (III)      | 0,287                             | 0,274   |
| (IV)       | 0,320                             | 0,313   |
| (V)        | 24,5                              | 16,6    |
| (VI)       | 34,4                              | 23,9    |

Сигналы фрагмента даунозаминна в спектре соединения (VI) свидетельствуют о том, что замещены положения 3' и 4' этого фрагмента, а конформация даунозаминного цикла изменена по сравнению с природным антибиотиком. Она совпадает с конформацией остатка даунозаминна в описанных ранее замещенных дауномицино (3',4'-d)-оксазолинах [4]. Например, значение константы  $J_{3,4}$  составляет 8,8 Гц, что характерно для бициклических производных.

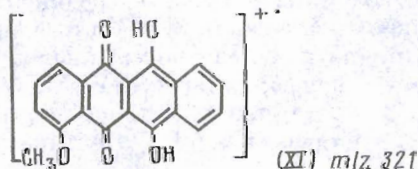
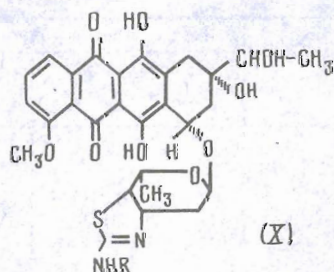
ЯМР-спектры фенилтиокарбамоильных производных (VIII) и (IX) менее сложны, поскольку не содержат второго углеводного фрагмента. Как и соединение (VI), дигидропроизводное (VIII) является смесью эпимеров по 13-С: в спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР имеется двойной набор сигналов протонов при 10-С- и 8-С-атомах кольца D; интересно, что, как и в случае соединений (V) и (VI), сигналы протонов при 14-С и 13-С не удвоены. Положения сигналов протонов даунозамина в спектрах соединений (V) и (VIII) практически совпадают.

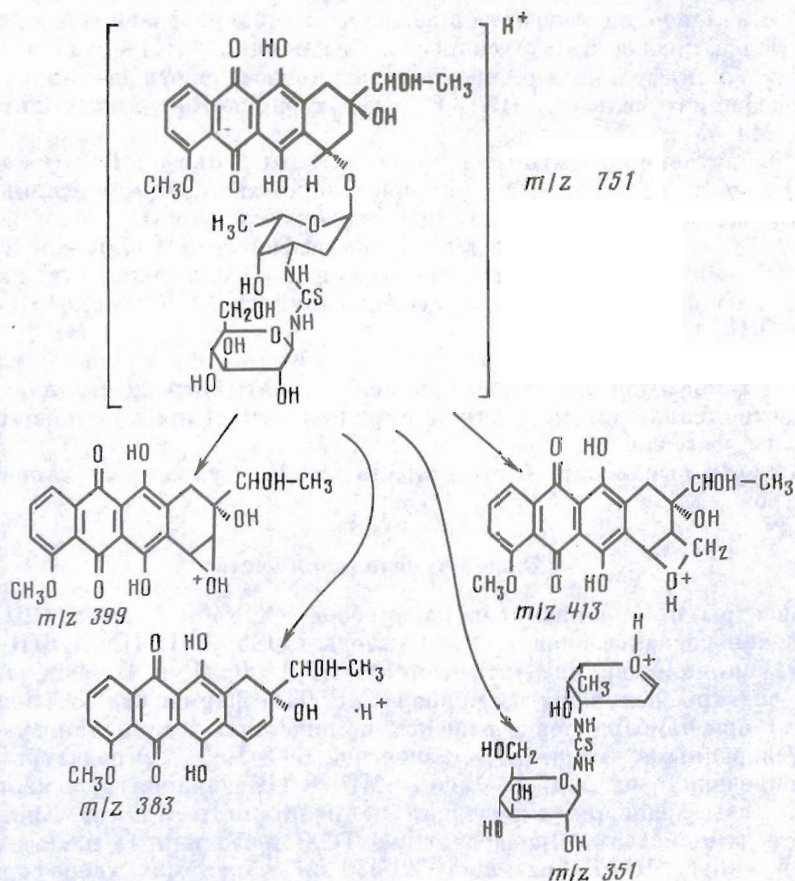
При исследовании  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектра соединения (IX) было обнаружено его существенное отличие от спектра дигидропроизводного (VIII) в области резонанса протонов даунозамина. Особенно заметно изменилось положение сигнала протона 4'. Слабополюсный сдвиг на 0,98 м. д. коррелирует с образованием новой связи, а изменение КССВ свидетельствует об изменении конформации даунозамина. Небольшой сдвиг в сильное поле наблюдается для сигнала 3'-H.

Важные для структурного анализа данные  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектров соединений (IV)–(VI), (VIII) и (IX) представлены в табл. 2. Положение сигнала атома 1''-С сохраняется в соединениях (V) и (VI), что подтверждает устойчивость остатка глюкопиранозы в реакции восстановления. Для всех изученных соединений практически не изменяется химический сдвиг атома 1''-С. При образовании оксазолиновых производных (VI) и (IX) существенно изменяются химические сдвиги сигнала 3'-С и сигнала атома, включающегося в аминоксозолиновое кольцо.

Образование аминоксозолиновых производных (VI) и (IX) сопровождается резким изменением значений  $[\alpha]_D$ : от +206 и +174° для соединений (V) и (VIII) до -104 и -126° для соединений (VI) и (IX) соответственно. Аналогичные эффекты наблюдались нами при внутримолекулярной циклизации изотиурониевых производных антрациклиновых антибиотиков [4].

Однако данные спектра ЯМР не давали информации о характере образовавшегося гетероцикла. Поскольку ранее была описана циклизация фосфорных и О-сульфопроизводных алкил(арил)тиокарбамоильных производных этаноламина и его аналогов, приводящая к алкил(арил)амино-тиазолинам [7–9], нельзя было исключить вероятность образования и производного аминоксозолина (X) при действии  $\text{KBH}_4$  на соединение (III), причем строение соединения (X) соответствовало бы полученным данным ЯМР.





В масс-спектре соединения (V) присутствует интенсивный ион  $MH^+$  с  $m/z$  751. В табл. 3 приведены основные пики в масс-спектре этого соединения, а на схеме 3 показан распад его протонированного молекулярного иона. В масс-спектре соединения (VI) присутствует протонированный пик молекулярного иона  $MH^+$  с  $m/z$  717 и пик иона с  $m/z$  321. Первый из них соответствует предполагаемой формуле соединения (VI), а второй отвечает протонированному иону соединения (XI).

Таким образом, глюкозилтиокарбамоильные или фенилтиокарбамоильные производные дауномицина под действием КВН<sub>4</sub> претерпевают не только восстановление 13-CO-группы, но и циклизацию с участием соседней 4'-ОН-группы с образованием глюкозиламино- или (фенил)-аминооксазолинового цикла, конденсированного с даунозаминным фрагментом даунорубидина. Неясно, какую роль играет в этой реакции КВН<sub>4</sub>, однако такая циклизация не происходит при действии щелочных агентов (например, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Реакция такого типа для производных N-(β-гидроксиалкил)тиомочевина, по нашим сведениям, ранее не была описана.

В Институте медицинских исследований Рега Католического Университета Левен (Бельгия) проф. Э. Де Клерком и д-ром Я. Бальзарини была изучена способность соединений (III)–(IV) воздействовать на пролиферацию клеток лейкоза мышей L1210 и Т-лимфобластного лейкоза человека Molt-4F даунорубидина. Оказалось (табл. 4), что цитотоксичность соединений (III) и (IV) на порядок ниже, чем цитотоксичность

исходного антибиотика. При восстановлении карбонильной группы значение  $IC_{50}$  возрастает еще на два порядка. Оксазолиновому производному (VI) с измененной конформацией даунозаминного фрагмента свойственна еще более низкая цитотоксичность. Соединения (III)–(VI) в субтоксических концентрациях не проявили активности в отношении вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 в культуре клеток Т-лимфоцитов человека МТ-4.

При изучении на мышах с перевиваемым лейкозом L1210 соединение (III) в дозах от 70 до 400 мг/кг при однократном внутривенном введении способствовало увеличению продолжительности жизни животных на 30–50%, препарат (IV) также был эффективен в широком интервале доз (35–400 мг/кг) и вызвал увеличение продолжительности жизни животных на 40–120% (данные исследований Н. Я. Юрченко и сотрудников ВОНЦ АМН СССР).

Авторы с благодарностью вспоминают покойного канд. хим. наук В. И. Капкова, предложившего им использовать тетраацетилглюкопиранозилизотиоцианат для модификации антибиотика и представившего первые образцы реагента.

Авторы выражают благодарность А. В. Сулиме за запись масс-спектров.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР записывали на приборе VXR-400 (Varian, США). Для отнесения сигналов использовали методы COSY и HETCOR. ИК-спектры (KBr) снимали на спектрофотометре SP-1100 (Pye Unicam, Англия). Масс-спектры получены на приборе MS50TC фирмы Cratos (Великобритания) при бомбардировке веществ, помещенных в глицериновую матрицу, ускоренными атомами Xe с энергией 6–8 КэВ. Температуры плавления определяли на приборе Buchi SMP-20 (Швейцария) и не корректировали. Углы вращения определяли на поляриметре Perkin–Elmer 241 в кювете длиной 1 дм. Препаративную ТСХ проводили на пластинках Silufol (Kavalier, ЧСФР) размером 20×20 см в системах хлороформ–бензол–метанол, 10:1:2 (А) и хлороформ–метанол–вода, 13:6:1 (Б). 3'-N-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)тиокарбамоилдаунорубицин (III). К раствору 0,44 г (0,78 ммоль) гидрохлорида даунорубина (I) в 50 мл абсолютного пиридина прибавляли 0,46 г (1,18 ммоль) 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилизотиоцианата (II). Реакционную смесь выдерживали 24 ч при 20°C, после чего концентрировали в вакууме до минимального объема и продукт осаждали эфиром. Выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в хлороформе и промывали водой. В водный слой при этом переходили непрореагировавшие даунорубин и изотиоцианат. Хлороформный раствор фильтровали через бумажный фильтр, концентрировали под вакуумом и продукт осаждали эфиром. Получили 0,38 г (41,5%) тиокарбамата (III), т. пл. 185°C.  $[\alpha]_D^{20} +146^\circ$  (с 0,05, хлороформ). Найдено, %: С 54,49; Н 5,37; N 3,22.  $C_{42}H_{48}N_2SO_{19} \cdot 0,5 H_2O$ . Вычислено, %: С 54,49; Н 5,29; N 3,03. ИК (KBr),  $cm^{-1}$ : 1540–1550, 1585, 1620, 1720–1770. УФ (хлороформ),  $\lambda_{max}$ , нм ( $E_{1cm}^{1\%}$ ): 248 (244,8), 285 (64,0).

3'-N-(β-D-Глюкопиранозил)тиокарбамоилдаунорубицин (IV). К раствору 93 мг (0,1 ммоль) тиокарбамата (III) в 3,2 мл ацетона прибавляли 0,5 мл воды и 3,5 мл 0,2 н. раствора  $Na_2CO_3$ . Через 3 сут перемешивания при 20°C в реакционную смесь прибавляли 10 мл воды и экстрагировали смесью хлороформ–метанол, 4:1. Объединенный органический слой упаривали в вакууме досуха с добавлением бутанола. Сухой осадок очищали с помощью препаративной ТСХ. Получали 58 мг (76%) соеди-

нения (IV), т. пл.  $208^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} +208^{\circ}$  (с 0,05, метанол). Найдено, %: С 53,17; Н 5,56; N 3,58.  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{SO}_{15}\cdot\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 53,26; Н 5,48; N 3,65. ИК (KBr),  $\text{см}^{-1}$ : 3400–3500, 1720, 1620, 1585, 1550. УФ (метанол),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $E_{1\text{см}}^{1\%}$ ): 212 (441,7), 232 (513,9), 248 (466,7), 285 (122,2).

(13RS)-3'-N-( $\beta$ -D-Глюкопиранозил)тиокарбамоил-13-дигидродаунорубицин (V) и 2-( $\beta$ -D-Глюкопиранозил)амино-(13-(RS)-дигидродаунорубицино(3',4'-d))оксазолин (VI). а) К раствору 220 мг (0,29 ммоль) соединения (IV) в смеси 20 мл хлороформа, 20 мл метанола и 2,5 мл воды прибавляли 45 мг KBr, и смесь перемешивали 24 ч при  $20^{\circ}\text{C}$ . Полноту прохождения реакции контролировали ТСХ на силуфол в системе Б. Через 24 ч в реакционной массе выявлены соединения (V) и (VI) с  $R_f$  0,58 и 0,23, а исходный карбамат (IV) с  $R_f$  0,65 не обнаружен. В реакционную смесь прибавляли 20 мл воды и 100 мл хлороформа. При этом в хлороформный слой переходили отщепившиеся агликаны, а в водный слой — соединения (V) и (VI). Водный слой отделяли, подкисляли 0,1 н. HCl до pH 8 и экстрагировали смесью хлороформ — метанол (4:1,  $3\times 100$  мл). Объединенный органический слой фильтровали через бумажный фильтр и упаривали в вакууме досуха. Получали 185 мг смеси соединений (V) и (VI), разделение которой осуществляли на колонке с кремниевой кислотой; карбинол (V) элюировали смесью хлороформ — бензол — метанол, 100:10:30, а оксазолин (VI) — той же смесью, но с соотношением 100:10:100.

Получили 48 мг (22%) карбинола (V) и 57 мг (26%) оксазолина (VI), а также промежуточную фракцию. Соединение (V) имеет т. пл.  $180\text{--}182^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} +206^{\circ}$  (с 0,05, метанол). Найдено, %: N 3,62; S 4,65.  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{SO}_{15}$ . Вычислено, %: N 3,73; S 4,26. ИК (KBr),  $\text{см}^{-1}$ : 1620, 1585, 1550, отсутствует 1720. Соединение (VI) имеет т. пл.  $188\text{--}190^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} -104^{\circ}$  (с 0,05, метанол). Найдено, %: N 3,68.  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{15}$ . Вычислено, %: N 3,81. ИК (KBr),  $\text{см}^{-1}$ : 1690 (C=N), 1620, 1585, 1550.

б) К раствору 520 мг (0,57 ммоль) тиокарбамата (III) в смеси 20 мл хлороформа, 20 мл метанола и 2,5 мл воды прибавляли 110 мг KBr, и смесь перемешивали 4 ч при  $20^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь обрабатывали как описано выше и получали 290 мг смеси соединений (V) и (VI). При разделении на колонке с кремниевой кислотой из 120 мг смеси получали 35 мг карбинола (V) и 55 мг оксазолина (VI).

(13RS)-3'-N-(Фенилтиокарбамоил)-13-дигидродаунорубицин (VIII) и 2-фениламино-(13-(RS)-дигидродаунорубицино(3',4'-d))оксазолин (IX). К раствору 200 мг (0,3 ммоль) 3'-N-фенилкарбамоилдаунорубицина (VII) в смеси 15 мл хлороформа и 15 мл метанола прибавляли 40 мг KBr, и смесь перемешивали 4 ч при  $20^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь обрабатывали аналогично предыдущему опыту. Получили 146 мг смеси соединений (VIII) и (IX). После хроматографического разделения смеси получили 54 мг (27%) карбинола (VIII) и 36 мг (18%) оксазолина (IX). Соединение (VIII) имело т. пл.  $172\text{--}174^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} +174^{\circ}$  (с 0,05, метанол),  $R_f$  0,40 (А). Найдено, %: С 61,21; Н 5,26; N 3,92; S 4,578.  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{SO}_{10}$ . Вычислено, %: С 61,45; Н 5,42; N 4,22, S 4,82. ИК (KBr),  $\text{см}^{-1}$ : 1530, 1500.

Соединение (IX) имело т.пл.  $182\text{--}185^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} -126^{\circ}$  (с 0,05, метанол),  $R_f$  0,18 (А). Найдено, %: N 4,12.  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{16}$ . Вычислено, %: N 4,44. ИК (KBr),  $\text{см}^{-1}$ : 1700, 1620, 1585.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гольдберг Л. Е., Вертоградова Т. П., Филиппосьянц С. Т., Белова И. П., Степанова Э. С. // Антибиотики. 1976. Т. XXI. № 5. С. 416-422.
2. Шорин В. А., Бажанов В. С., Авербух Л. А. // Антибиотики. 1977. Т. XXX. № 1. С. 69-73.
3. Ogura H., Takahashi H. // Heterocycles. 1982. V. 17. № 1. P. 87-90.
4. Preobrazhenskaya M. N., Bakina E. V., Povarov L. S., Lazhko E. I., Aleksandrova L. G., Balzarini J., De Clercq E. // J. Antibiot. 1991. V. 44. № 2. P. 192-199.
5. Henry D. W. // Cancer Treatment Repts. 1979. V. 63. P. 845-849.
6. Dessyris E. N., Brenner D. E., Baer M. R., Hande K. R. // Cancer Res. 1988. V. 48. № 2. P. 503-506.
7. Cherbuliez E., Jindra H., Rabinowitz J. // Helv. chim. acta. 1966. V. 49. № 6. P. 1951-1955.
8. Cherbuliez E., Baehler B., Espejo O., Jaccard S., Jindra H., Rabinowitz J. // Helv. chim. acta. 1966. V. 49. № 7. P. 2408-2415.
9. Cherbuliez E., Moll H., Baehler B., Rabinowitz J. // Helv. chim. acta. 1967. V. 50. № 4. P. 1154-1158.

Поступила в редакцию  
3.1.1992

L. S. POVAREV, N. P. ПОТАРОВА, E. V. BAKINA, M. N. PREOBRAZHENSKAYA,  
B. V. ROZYNOV \*

## SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 3'-N-( $\beta$ -D-GLUCOPYRANOSYL)THIOCARBAMOYLDAUNORUBICIN

*Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;  
\* M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of  
Sciences, Moscow*

Interaction of daunorubicin with 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl isothiocyanate resulted in obtaining 3'-N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)thiocarbamoyldaunorubicin, which was deacetylated in alkaline medium to give 3'-N-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)thiocarbamoyldaunorubicin. Its reduction with  $\text{KBH}_4$  gave 13-dihydroderivative and the compound, where not only reduction of 13-CO group occurred, but also the 2-glucopyranosylaminooxazoline nucleus was formed with participation of 4'-OH group. Similarly by reduction of 3'-N-phenylthiocarbamoyldaunorubicin with  $\text{KBH}_4$  corresponding 13-dihydroderivative was obtained as well as the compound with phenylamino-oxazoline moiety, condensed with daunorubicin at 3'4' positions. Cytostatic and antitumor properties of novel antibiotic derivatives were investigated.