



УДК 547.963.32:547.751/752

## СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА ГЛИКОЗИДОВ БИС(ИНДОЛИЛ)ФУРАН-2,5-ДИОНА И БИС(ИНДОЛИЛ)- 1*H*-ПИРРОЛ-2,5-ДИОНА

© 1996 г. С. Я. Мельник<sup>#</sup>, А. А. Бахмедова, Л. Д. Гараева, О. В. Горюнова,  
Т. Д. Миникер, И. Л. Плихтяк, Л. В. Эктова, Т. П. Иванова, И. В. Ярцева

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

Поступила в редакцию 20.12.95 г.

1-Гликозилиндолы, синтезированные “индолин-индольным” методом, использованы для достройки бис-индольного агликона. Получены производные бис(индолил)фурана и -пиррола, содержащие остаток *D*-рибо-, *D*-ксило-, *L*-арабино- или *D*-галактопиранозы, а также *D*-лактозы или ациклический фрагмент.

*Ключевые слова:* протеинкиназа *C*, бис(индолил)фуран, бис(индолил)пиррол, гликозиды.

Протеинкиназа *C* ( $\text{Ca}^{2+}$ , фосфолипидзависимая протеинкиназа *C*) играет важную роль в передаче сигнала от различных медиаторов через клеточную мембрану [1–3]. Связывание с рецепторами гормонов, цитокинов, нейротрансмиттеров или факторов роста может вызвать активацию протеинкиназы *C* через активацию фосфолипазы *C* по механизму *G*-белка или тирозинкиназному механизму. Протеинкиназа *C* модулирует многие клеточные функции, в том числе пролиферацию и дифференцировку, и может быть вовлечена в патогенез таких заболеваний, как рак [4], СПИД [5], ревматоидный артрит [6] и др. Ингибиторы протеинкиназы *C* являются инструментами для изучения механизмов регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и злокачественной трансформации; они также представляют интерес как потенциальные препараты для терапии злокачественных опухолей, СПИДа и других заболеваний.

Среди наиболее эффективных ингибиторов протеинкиназы *C* – производные индоло[2,3-а]карбазола природного происхождения (противоопухолевый антибиотик ребеккамицин, алкалоид стауроспорин и их аналоги) [7, 8] и синтетические 2,3-бис(арил)малеимиды [9, 10]. Преобладающая часть исследований в этой области посвящена разработке методов получения агликонов, т.е. производных бис(индолил)фурана, -пиррола и родственных индолокарбазолов. По-видимому, трудности, связанные с гликозилированием индола и его производных стандартными методами [11], являются одной из причин того, что до недавнего времени было синтезировано всего несколько глико-

зидных производных индолокарбазолов, включая ребеккамицин [12] и стауроспорин [13, 14].

В нашем исследовании нуклеозиды индола использованы в качестве ключевых соединений для последующей достройки бис-индольного агликона. По сравнению с методологией прямого гликозилирования производных бис(индолил)малеимида в предлагаемой схеме отпадает необходимость защиты пиррольного цикла и предварительного синтеза производного углевода для гликозилирования, схема позволяет использовать широкий набор углеводов, природных и модифицированных, моно- и дисахаридов.

Синтез исходных нуклеозидов осуществлен с использованием “индолин-индольного” метода [11], в результате получены соединения, содержащие *O*-ацетилированные остатки  $\beta$ -*D*-рибо- (Ia),  $\beta$ -*D*-ксило- (Iб),  $\alpha$ -*L*-арабино- (Iв) или  $\beta$ -*D*-галактопиранозы (Iг). Впервые “индолин-индольный” метод использован для получения ацетилированного дигликозидного производного (Iд), который стандартным методом превращен в дигликозид (IIд). Периодатное окисление 1- $\beta$ -*D*-рибопиранозилиндола (IIа) с последующим восстановлением с натрийборгидридом привело к ациклическому аналогу (IIе), из которого получен диацетат (Iе).

Синтезированные нуклеозиды (Iа–е) вводили во взаимодействие с оксалилхлоридом с образованием производных индол-3-илглиоксилилхлорида (IIIа–е). Для подтверждения структуры соединения (IIIб) действием метанола было превращено в метиловый эфир замещенной глиоксиловой кислоты (IVб). В дальнейшем производные (IIIа–е) (схема) без выделения использовали для взаимодействия с 1-метилиндолилуксусной кислотой в

<sup>#</sup> Автор для переписки.

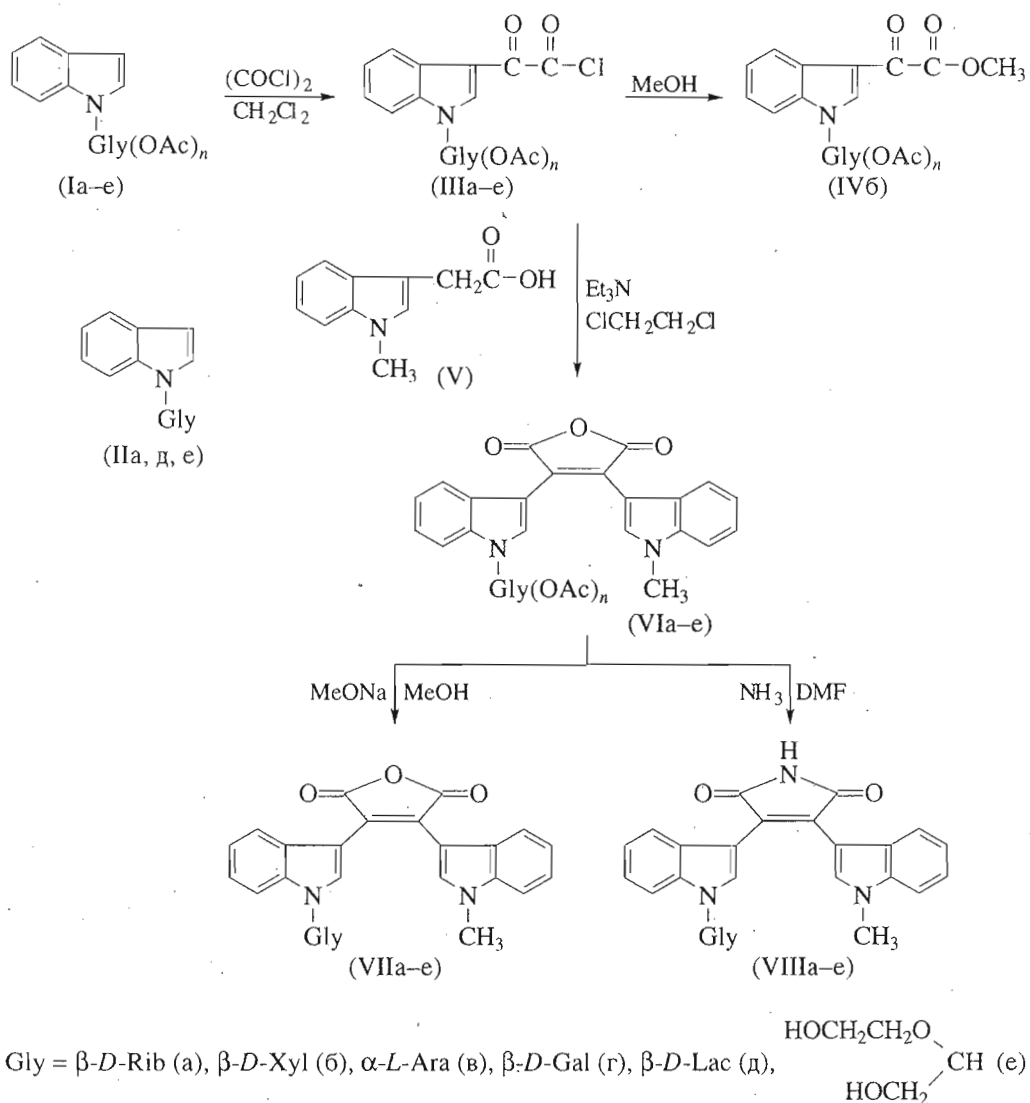


Схема.

дихлорэтане в присутствии триэтиламина\*. Образующиеся бис-индольные нуклеозиды (VIa–e) дезацетилировали метилатом натрия в метаноле и получали производные фурандиона (VIIa–e). При действии на соединения (VIa–e) аммиака в DMF при 140°C наряду с превращением фуранового цикла в пиррольный происходило деблокирование углеводного остатка, в результате чего были получены гликозидные производные (VIIIa–e). Дигликозид (VIIIд) для дополнительной характеристики превращен в гепта-О-ацетат (IXд).

Структуры синтезированных соединений подтверждены с использованием данных УФ-, ИК-, <sup>1</sup>H-ЯМР- и масс-спектров. В спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР (табл. 1) значения констант спин-спинового взаи-

модействия аномерных протонов  $J_{1,2} \cong 9$  Гц подтверждают  $\beta\text{-D}$ -конфигурацию пиранозидов (VIa, б, г, д)–(VIIIa, б, г, д) и  $\alpha\text{-L}$ -пиранозидов (VIв–VIIв). Значения констант спин-спинового взаимодействия vicинальных протонов углеводного цикла для соединений (VIa–г)–(VIIIa–г) свидетельствуют о предпочтительности конформации <sup>4</sup>C<sub>1</sub> в растворе. Дополнительным аргументом в пользу *цис*-экваториально-аксиального расположения 3'- и 4'-заместителя в соединениях (VIa) и (VIв, г) служит значительное смещение в слабое поле ( $\Delta\delta \cong 0.25$  м. д.) сигнала одной из ацетоксильных групп по сравнению с соединением (VIб), у которого эти группы расположены *транс*-диекваториально. В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах ацетильных производных (VIIa–д) наблюдается сильнополюсный сдвиг сигнала 2'-ацетоксигруппы, связанный с экранирующим влиянием агликона. Подобный эффект отмечен ранее для нуклеозидов индола

\* Взаимодействие с индолилуксусной кислотой будет описано в отдельном сообщении.

Таблица 1. Данные <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров синтезированных соединений

Соединение (растворитель)	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)	Углеводный остаток						
		H1'	H2'	H3'	H4'	H5'a	H5'b	OAc
(Id) (CDCl <sub>3</sub> )	7.58д, 7.38м, 7.23т, 7.17д, 7.13м, 6.54д	5.61д (8.2) 4.55д (8.0)	5.50–5.38м (Glc) 5.15дд (Gal)	3.99т (Glc) 5.37д (Gal)	4.20–4.05м (3H) 3.92–3.85м (2H) 4.47дд (1H) (H5', HH6')			2.16с 2.08с 2.07с (6H) 2.06с 1.97с 1.67с
(Ie) (CDCl <sub>3</sub> )	7.62д, 7.48д, 7.22д, 7.21д, 7.14м, 6.58д	5.77т (6.0)	4.56дд 4.36дд	–	4.19м 4.13м (3.2) (6.2) (12.2)	3.61м   (11.3)	3.49м	2.05с 1.96с
(IId) (CD <sub>3</sub> OD)	7.52д (2H), 7.39д, 7.15т, 7.04т, 6.48д	5.48д (9.3) 4.33 (7.8)			4.1–3.4			–
(IIIb) (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	8.34с, 8.32д, 7.59д, 7.40м (2H)	5.64д (8.7)	5.43т (8.7)	5.49т (8.7)	5.24м (5.9) (10.5)	4.38дд  (11.9)	3.67т	2.07с 2.02с 1.66с
(IVb) (CDCl <sub>3</sub> )	8.52с, 8.42м, 7.48м, 7.36м (2H), 3.97 (OMe)	5.58м		5.46м	5.23м (5.5) (11.2)	4.37дд  (11.5)	3.61т	2.10с 2.05с 1.69с
(VIa) (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	7.88с, 7.85с, 7.51д, 7.33д, 7.12м (2H), 6.82д (2H), 6.73м, 6.71м, 3.87с (3H, CH <sub>3</sub> )	5.88д (9.5)	5.43дд (3.0)	5.79м (3.0)	5.22м (5.9) (11.3)	4.13дд  (11.3)	4.06т	2.26с 2.04с 1.76с
(VIb) (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	7.92с, 7.83с, 7.49д, 7.32д, 7.11пт (2H), 6.86д, 6.78д, 6.74пт, 6.70пт, 3.85с (3H, CH <sub>3</sub> )	5.62дд (≈9)	5.46м	5.49м	5.22м (5.5) (≈10)	4.37дд  (11.3)	3.66т	2.07с 2.03с 1.73с

Таблица 1. Продолжение

Соединение (растворитель)	Индольный агликон	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)							
		Углеводный остаток							
		H1'	H2'	H3'	H4'	H5'a	H5'b	OAc	
(VIb) (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	7.96с, 7.83с, 7.60д, 7.32д, 7.12пт (2H), 6.91д, 6.77пт (2H), 6.69пт, 3.86с (3H, CH <sub>3</sub> )	5.54д (9.0)	5.74дд (10.2)	5.30дд (3.5)	5.48м (2.3) (1.1)	4.29дд (13.6)	4.0дд	2.26с 2.02с 1.78с	
(VIг) (CDCl <sub>3</sub> )	7.92с, 7.83с, 7.56д, 7.30д, 7.12пт (2H), 6.93д, 6.81пт (2H), 6.72м, 3.86с (3H, CH <sub>3</sub> )	5.58д (9.0)	5.73т (10.2)	5.29дд (3.5)	5.59м (2.3) (1.1)	4.32-4.17м (H5', HH6')	2.26с 2.07с 2.01с 1.80с		
(VIд) (CDCl <sub>3</sub> )	7.88с, 7.83с, 7.41д, 7.27д*, 7.11м (2H), 6.90-6.70м (4H), 3.87с (3H, CH <sub>3</sub> )	5.64д 4.5д			4.24-3.65м		2.18с 2.15с 2.09с (6H) 2.07с 1.99с 1.75с		
(IXд) (CDCl <sub>3</sub> )	7.88с, 7.78с, 7.37д, 7.24д*, 7.07м (2H), 6.90-6.60м (4H), 3.85с (3H, CH <sub>3</sub> )	5.64д 4.58**д	5.15дд (Gal)	5.0дд (Gal)	5.37д (Gal) 3.95** (Glc)	4.58**м 4.05-3.85м (6H, H5', HH6')	2.17с 2.14с 2.08с (6H) 2.06с 1.98с 1.74с		
(VIe) (CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	7.88с, 7.70с, 7.54д, 7.35д, 7.27-7.0м (3H), 6.88м, 6.75-6.70м (2H), 3.80с (3H, CH <sub>3</sub> )	5.77т (6.0)	4.47дд 4.33дд (11.5)	-	4.17м 4.08м (6.1) (3.2) (11.4)	3.70м (11.4)	3.60м	1.97с 1.95с	
(VIIa) (DMSO-d <sub>6</sub> )	7.98с, 7.92с, 7.53д, 7.46д, 7.08м (2H), 6.87д, 6.78д, 6.73м (2H), 3.87с (3H, CH <sub>3</sub> )	5.62д (8.5)	3.97т (OH2') 5.01д (OH2') (7.5)	4.05м 5.08д (OH3') (3.4)	3.78м 4.84д (OH4') (3.8)	3.65м	3.78м*		
(VIIб) (CD <sub>3</sub> OD)	7.97с, 7.81с, 7.54д, 7.37д, 7.09пт, 7.07пт, 6.92д, 6.80д, 6.71пт, 6.68пт, 3.84с (3H, CH <sub>3</sub> )	5.43д (9.0)	3.88т (9.0)	3.75-3.66м	(=5.5) (=10)	3.55т (11.5)	4.03дд		

Таблица 1. Окончание

Соединение (растворитель)	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (J, Гц)					
	Индольный агликон		Углеводный остаток			
	Н1'	Н2'	Н3'	Н4'	Н5'a	Н5'b
(VIв) (CD <sub>3</sub> OD)	5.35д (9.0)	4.28пт (9.4)	3.74дд (3.3)	3.98м (2.1) (1.1)	4.04дд (13)	3.86дд
(VIг) (CD <sub>3</sub> OD)	5.45д (9.0)	4.27т (9.3)	3.73дд (3.2)	4.02пд	3.85–3.70м (Н5', НН6')	
(VIд) (CD <sub>3</sub> OD)	5.58д (9.5)			3.95–3.10м		
(VIе) (CD <sub>3</sub> OD)	5.66т	3.93дд 3.86дд	–		3.66–3.40м (НН4', НН5')	
(VIа) (CD <sub>3</sub> CO)	5.71д (8.6)	4.15дд (2.9)	4.29м		4.0–3.7м	
(VIб) (CD <sub>3</sub> OD)	5.42д (9.2)	3.92т (9.2)	3.56т (9.2)	3.72м (5.5) (11.2)	4.02дд	3.51дд (11.8)
(VIв) (CD <sub>3</sub> OD)	5.34д (9.0)	4.31т (9.0)	3.74дд (2.9)	3.98м (=1) (=0)	4.04дд (12.2)	3.87дд
(VIг) (CD <sub>3</sub> OD)	5.44д (9.0)	4.29т (9.0)	3.73дд (3.5)	4.02м (6.3) (5.2)	3.60м	3.50дд 3.82дд (11.5) (НН6)
(VIд) (DMSO-d <sub>6</sub> )	5.60д (9.1) 4.30д (8.6)			3.90–3.30м		
(VIе) (CD <sub>3</sub> OD)	5.64т	3.93дд 3.78дд	–		3.65–3.45м (НН4', НН5')	

\* Сигнал перекрыт растворителем.

\*\* Сигналы перекрываются.

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

Соединение	$M^+$	$(B + H)^+$ , $(B + 2H)^+$	Фрагменты агликона	$S^+$	Фрагменты углевода
(Ie)	305	117		189	87, 43
(IIe)	221	117, 118	146 ( $B + 30$ )	—	
(VIa)	600	342, 343	298, 270, 269, 255	259	199, 157, 139, 97, 43
(VIб)	600	342, 343	298, 270, 269, 255	259	199, 157, 139, 97, 43
(VIв)	600	342	313, 298, 270, 269, 255	259	199, 157, 139, 97, 43
(VIг)	672	342, 343	298, 270, 269, 255	331	211, 169, 127, 109, 43
(VIд)*	960	342	269	331 (Gal)	560 ( $[S + H - AcOH]^+$ ), 558, 228, ( $[Glc - AcOH]^+$ ), 211, 169, 168 ( $[Glc - 2AcOH]^+$ ), 126, 109, 43
(VIe)	530	342, 343	297, 270, 269, 255	189	87, 43
(VIIa)	474	342, 343	314, 298, 271, 270, 269, 255	—	
(VIIб)	474	342, 343	298, 271, 270, 269, 255	—	
(VIIв)	474	342, 343	271, 270, 269, 255	—	
(VIIг)	504	342, 343	314, 298, 271, 270, 269, 255	—	
(VIIд)	—	342	271, 270, 269, 255	—	
(VIIIa)	473	341, 342	324, 297, 270, 269, 255, 227, 201, 200	—	
(VIIIб)	473	341, 342	324, 297, 270, 269, 255, 227, 201, 200	—	
(VIIIв)	473	341, 342	324, 297, 270, 269, 255, 227, 201, 200	—	
(VIIIг)	503	341, 342	324, 297, 270, 269, 255, 227, 201, 200	—	
(VIIIд)**	665	341, 342	384 ( $B + 44$ ), 299, 298, 270, 269, 255, 227	—	
(VIIIе)	445	341, 342	297, 270, 269, 255, 227	—	
(IXд)***	959	341, 342	270, 269, 256	—	331 (Gal), 211, 169, 127, 109, 43

\*  $m/z$ : 900 ( $[M - AcOH]^+$ ), 888 ( $[M - CO - CO_2]^+$ ), 858 ( $[M - AcOH - CH_2CO]^+$ ), 762 ( $[M - 3AcOH - H_2O]^+$ ).

\*\*  $m/z$ : 325 ( $S^+$ ), 384 ( $[B + 44, BCH_2CHON]^+$ ).

\*\*\*  $m/z$ : 917 ( $[M - CH_2CO]^+$ ), 875 ( $[M - 2CH_2CO]^+$ ), 857 ( $[875 - H_2O]^+$ ), 629 ( $[M + 1 - Gal]^+$ ), 559 ( $[S - AcOH]^+$ ).

с *транс*-диэкваториальным расположением агликона и 2'-ацетоксильной группы [11, 15].

В масс-спектрах синтезированных соединений (табл. 2), за исключением дигликозида (VIIд), имеются пики молекулярных ионов  $M^+$  и ионов агликона  $B$ , подтверждающие их структуру. Для производных фурандиона (VIa–г, е) и (VIIa–д) фрагментация агликона проходит с образованием пиков с  $m/z$  298 ( $[B + H - CO_2]^+$ ), 270 ( $[B + H - CO - CO_2]^+$ ), 255 ( $[270 - Me]^+$ ). При переходе к производным пирролдиона (VIIIa–е) и (IXд) характерными для фрагментации агликона являются пики с  $m/z$  297 ( $[B + H - HNCO]^+$ ), 270 ( $[B + H - CO - HNCO]^+$ ), 255 ( $[270 - Me]^+$ ), 227 ( $[255 - HCN]^+$ ). Для *O*-ацетильных производных (VIa–г) распад молекулы происходит с образованием иона углеводного остатка  $S^+$ . В случае дигликозидов (VIд) и (IXд) отмечено образование

иона с  $m/z$  331, связанного с отщеплением фрагмента тетра-*O*-ацетилгалактозы, и дальнейший его распад с образованием ионов с  $m/z$  211, 169, 127 и 109, как и в масс-спектре галактозида (VIг).

Изучение биологической активности бис-индольных гликозидов показало, что антипролиферативными свойствами обладают производные пирролдиона (VIIIa–е) (табл. 3). Полученные данные позволяют также сделать вывод о том, что в изученном ряду соединений природа гликозидного остатка не оказывает существенного влияния на их антипролиферативные свойства.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры  $^1H$ -ЯМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WH-360 (ФРГ), внутренний стандарт – тетраметилсилан; при

Таблица 3. Антипролиферативные свойства гликозидов бис(индолил)-1*H*-пиррол-2,5-диона (VIIIa-e)

Клеточная линия	GI <sub>50</sub> , M*		
	(VIIIa)	(VIIIб)	(VIIIв**)
Рак яичника CaOv***	10 <sup>-5</sup>	2 × 10 <sup>-5</sup>	3 × 10 <sup>-5</sup>
Лейкозы			
HL-60 (ТВ)	4.24 × 10 <sup>-6</sup>	4.68 × 10 <sup>-6</sup>	4.63 × 10 <sup>-6</sup>
K-562	5.51 × 10 <sup>-6</sup>	6.48 × 10 <sup>-6</sup>	5.44 × 10 <sup>-6</sup>
SR	6.41 × 10 <sup>-6</sup>	7.00 × 10 <sup>-6</sup>	2.94 × 10 <sup>-6</sup>
Рак грудной железы			
MDA-MB-435	4.32 × 10 <sup>-6</sup>	4.59 × 10 <sup>-6</sup>	3.86 × 10 <sup>-6</sup>
MDA-N	5.18 × 10 <sup>-6</sup>	6.02 × 10 <sup>-6</sup>	4.66 × 10 <sup>-6</sup>
Лимфомы			
RL	1.36 × 10 <sup>-5</sup>	1.29 × 10 <sup>-5</sup>	7.05 × 10 <sup>-6</sup>
KD488L	4.82 × 10 <sup>-6</sup>	4.69 × 10 <sup>-6</sup>	6.11 × 10 <sup>-6</sup>
AS283	8.94 × 10 <sup>-6</sup>	6.25 × 10 <sup>-6</sup>	9.13 × 10 <sup>-6</sup>
PA682	1.75 × 10 <sup>-5</sup>	9.40 × 10 <sup>-6</sup>	7.04 × 10 <sup>-6</sup>
SU-DHL-7	8.52 × 10 <sup>-6</sup>	7.04 × 10 <sup>-6</sup>	6.89 × 10 <sup>-6</sup>

\* Концентрация, вызывающая 50% подавление роста опухоли.

\*\* Немелкоклеточный рак легкого NCI-H522: 5.50 × 10<sup>-6</sup>; рак толстого кишечника KM12: 7.81 × 10<sup>-6</sup>; меланома UACC-62: 4.63 × 10<sup>-6</sup>.

\*\*\* Для соединений (VIIIг), (VIIIд) и (VIIIе) – 5 × 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-5</sup> и 5 × 10<sup>-6</sup> соответственно.

описании формы сигналов использованы следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультиплет, дд – дублет дублетов, пт – псевдотриплет. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Finnigan MAT 8430 (ФРГ) 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 (ФРГ), длина оптического пути 1 см, растворитель – этанол; приведены значения λ<sub>max</sub>, нм (ε); для контроля за ходом взаимодействия производного 3-глиоксилхлорида (III) с соединением (V) из реакционной смеси отбирали 2 пробы по 10 мкл, разбавляли каждую до объема 10 мл и контролировали изменение оптической плотности раствора (0.4–0.6) в области 460 нм. ИК-спектры записаны на приборе Perkin-Elmer 283 (США) в таблетках с KBr; приведены частоты характеристических колебаний (ν, см<sup>-1</sup>). Для ТСХ использовали силуфол UV<sub>254</sub> (Kavalier, ЧР), препаративную хроматографию проводили на пластинках (20 × 20 см) с силикагелем LSL<sub>254</sub> 5–40 мкм (Chemapol, ЧР) при тол-

щине слоя 1 мм, колоночную хроматографию – на силикагеле L 40–100 мкм (Chemapol, ЧР). Для хроматографии использовали смеси растворителей: хлороформ–этанол, 30 : 1 (А), 20 : 1 (Б), 4 : 1 (В), бензол–ацетон, 5 : 1 (Г), 1 : 1 (Д), этилацетат–метанол, 3 : 1 (Е). Индольные нуклеозиды (Ia–г) синтезировали как описано в работах [11, 15], 1-метилиндол-3-илуксусную кислоту (V) получали по методу [16]. В работе использовали 2,3-дихлор-5,6-дициан-п-бензохинон (Merck, ФРГ), L-арабинозу (Reanal, ВР), D-рибозу (Aldrich, США). Элементные анализы соединений (VIa–в), (VIIIa, в) (на С, Н, N), (Id), (IId), (VId) (на С, Н), (VIIб), (VIIIб), (VIIIд) (на N) удовлетворительно совпадают с вычисленными значениями. Антипролиферативные свойства синтезированных нуклеозидов изучали в ОНЦ РАМН на культуре клеток карциномы яичника человека CaOv по методике [17] и в Национальном институте рака (США) на человеческих опухолях и связанных со СПИД лимфомах [18].

**1-[4-О-(2,3,4,6-Тetra-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-2,3,6-три-О-ацетил-β-D-глицопиранозил]индол (Id).** (Смесь, состоящую из 3.42 г (10 ммоль) D-лактозы, 2.4 мл (21.4 ммоль) индолина, 150 мл этанола и 5 мл воды, нагревали при



кипении 21 ч, прибавляя через каждые 7 ч по 2 мл воды. Темно-желтый раствор осветляли кипячением с активированным углем в течение 30 мин, фильтровали и упаривали в вакууме. К остатку (5.66 г), растворенному в смеси 70 мл этанола и 5 мл воды, прибавляли раствор 1.1 г (12.2 ммоль) щавелевой кислоты в 5 мл этанола, реакционную смесь выдерживали 20 ч при 0°C. Выпавший осадок оксалата индолина отделяли, фильтрат упаривали в вакууме, остаток (5.61 г) растворяли в 60 мл безводного пиридина, к раствору при перемешивании и охлаждении до 0°C прибавляли 43 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь выдерживали 20 ч при 0°C, затем выливали при интенсивном перемешивании в 500 мл смеси льда и воды. Затвердевшее масло отделяли, промывали водой, сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, колоночной хроматографией в системе Б выделяли 1-(гепта-О-ацетил-β-D-лактозил)индолин. Выход 2.72 г (46%). УФ-спектр: 242 (11000), 292 (3000). ИК-спектр: 1745 (СО). К раствору 0.4 г (0.54 ммоль) ацетата лактозиллиндолина в 30 мл бензола прибавляли при перемешивании 0.15 г (0.66 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-дициан-*n*-бензохинона в 30 мл того же растворителя. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 20–22°C, осадок отделяли, фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 20 мл), водой (3 × 20 мл). Растворитель упаривали в вакууме, из остатка препаративной ТСХ в системе А выделяли нуклеозид (Iд). Выход 0.24 г (60%). УФ-спектр: 225 (11 600), 266 (6000). ИК-спектр: 1755 (СО).

**1-[4-О-(β-D-Галактопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]индол (Iд)** получали дезацетилированием соединения (Iд) с 0.1 н. MeONa в метаноле. Выделяли препаративной ТСХ в системе Е. Выход 83%. УФ-спектр: 227 (11000), 267 (6800).

**(R)-1-[1-(2-Ацетоксиэтокси)-2-ацетоксиэтил]индол (Iе)**. Окисляли 0.33 г (1.32 ммоль) 1-β-D-рибопиранозилиндола (IIа) в 10 мл воды действием 0.66 г (2.9 ммоль) H<sub>2</sub>IO<sub>6</sub>, иммобилизованной на амберлите IRA-400 (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), как описано в работе [19]. Через 2.5 ч смолу отделяли, к фильтрату добавляли 0.5 г (13.2 ммоль) NaNH<sub>4</sub>, через 1 ч реакционную смесь нейтрализовали 2 н. HCl и упарили в вакууме. Из остатка препаративной ТСХ в системе В выделяли (R)-1-[1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидроксиэтил]индол (Iе). Выход 0.14 г (48%). Полученный нуклеозид ацетилировали действием уксусного ангидрида в пиридине (0°C, 20 ч), после стандартной обработки препаративной ТСХ в системе Г выделяли соединение (Iе). Выход 0.13 г (65%). ИК-спектр: 1730 (СО).

**Метилловый эфир [1-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)индол-3-ил]глиоксиловой кислоты (IVб)**. К раствору 0.30 г (0.81 ммоль) 1-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)индола (Iб) в 3 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C и перемешивании добавляли

0.155 г (1.22 ммоль) оксалилхлорида. Реакционную смесь выдерживали 4 ч при 20–22°C, прибавляли 10 мл метанола, затем упаривали в вакууме досуха, из остатка препаративной ТСХ в системе Г выделяли соединение (IVб). Выход 0.3 г (81%). УФ-спектр: 220 (9000), 250 (10 400), 268 (7000), 275 (6000), 318 (11000). ИК-спектр: 1740 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-[1-(О-ацетилгликозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (VIа-е)**. К раствору 1.2 ммоль 1-(О-ацетилгликозил)индола (Iа-е) в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при перемешивании и охлаждении до –5–0°C прибавляли раствор 1.8 ммоль оксалилхлорида в 6 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали 3–6 ч при 20–22°C, затем упаривали досуха. К остатку, растворенному в 12 мл дихлорэтана, при 0°C прибавляли 1.2 ммоль 1-метилиндол-3-илуксусной кислоты (V) и 2.4 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь нагревали при кипении в течение 4–8 ч (контроль по изменению оптической плотности в области 460 нм). Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ.

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-[1-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-рибопиранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (VIа)** выделяли в системе Б и Г. Выход 64%. УФ-спектр: 226 (28 500), 287 (10000), 370 (7800), 460 (11000). ИК-спектр: 1820, 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-[1-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (VIб)** выделяли в системе Г. Выход 67%. УФ-спектр: 225 (31800), 287 (12300), 370 (8700), 460 (12600). ИК-спектр: 1820, 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-[1-(2,3,4-три-О-ацетил-α-L-арабинопиранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (VIв)** выделяли в системе Г. Выход 54%. УФ-спектр: 226 (33000), 287 (12000), 370 (7800), 455 (11000). ИК-спектр: 1820, 1755 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-[1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)индол-3-ил]фуран-2,5-дион (VIг)** выделяли в системе Г. Выход 47%. УФ-спектр: 225 (31000), 286 (11800), 385 (6200), 460 (10200). ИК-спектр: 1820, 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-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 (VIд)** выделяли в системе А. Выход 79%. УФ-спектр: 228 (23 800), 285 (8500), 375 (5800), 460 (8100). ИК-спектр: 1820, 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-[1-[(R)-1-(2-ацетоксиэтокси)-2-ацетоксиэтил]индол-3-ил]фуран-2,5-дион (VIе)** выделяли в системе Г. Выход 23%. УФ-спектр: 228 (27800), 286 (11900), 362 (6200), 460 (8100). ИК-спектр: 1820, 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-гликозиллиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (VIIа-е)**. К раствору 0.25 ммоль ацетилпроизводного (VIа-е) в 3.4 мл метанола прибавляли 0.34 мл 0.1 н. MeONa в метаноле,



реакционную смесь перемешивали 0.25–1 ч (исчезновение исходного – по ТСХ) при 20–22°C, затем нейтрализовали КУ-2(H<sup>+</sup>) до pH 7 по универсальному индикатору, растворитель упаривали в вакууме.

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-β-D-рибопиранозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (VIIa)** выделяли препаративной ТСХ в системе Д. Выход 82%. УФ-спектр: 230 (37200), 282 (14000), 370 (7800), 460 (10400). ИК-спектр: 1815, 1745 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-β-D-ксилопиранозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (VIIб)** получали затиранием остатка с 5 мл воды и отделением образующихся кристаллов. Выход 75%. УФ-спектр: 225 (37000), 287 (11900), 370 (8100), 465 (10000). ИК-спектр: 1815, 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-α-арабинопиранозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (VIIв)** выделяли аналогично соединению (VIIб). Выход 75%. УФ-спектр: 227 (31800), 283 (12600), 370 (8500), 455 (12600). ИК-спектр: 1815, 1745 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-β-D-галактопиранозилиндол-3-ил)фуран-2,5-дион (VIIг)** выделяли препаративной ТСХ в системе В. Выход 78%. УФ-спектр: 228 (27500), 285 (11300), 380 (5900), 466 (11300). ИК-спектр: 1820, 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-{1-[4-О-(β-D-галактопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]индол-3-ил}фуран-2,5-дион (VIIд)** выделяли препаративной ТСХ в системе Е. Выход 83%. УФ-спектр: 223 (20000), 287 (11200), 350 (5300), 462 (5600). ИК-спектр: 1830, 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-{1-[(R)-1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидроксиэтил]индол-3-ил}фуран-2,5-дион (VIIе)** выделяли препаративной ТСХ в системе В. Выход 49%. УФ-спектр: 229 (24300), 285 (10000), 384 (6300), 464 (10200). ИК-спектр: 1815, 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-гликозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (VIIа–е)**. Реакционную смесь, состоящую из 0.33 ммоль соединения (VIа–е), 3 мл DMF и 3.6 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-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-β-D-рибопиранозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (VIIа)** получали затиранием остатка с водой и отделением образующихся кристаллов. Выход 79%. УФ-спектр: 230 (27500), 282 (9700), 370 (6200), 460 (8000). ИК-спектр: 3400, 1705 (NH), 1745 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-β-D-ксилопиранозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (VIIб)** выделяли аналогично соединению (VIIа). Выход 76%. УФ-спектр: 225 (34300), 282 (11400), 370 (6400), 453 (8300). ИК-спектр: 3380, 1700 (NH), 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-α-L-арабинопиранозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (VIIв)** вы-

деляли аналогично соединению (VIIа). Выход 76%. ИК-спектр: 230 (29900), 283 (11400), 368 (6600), 460 (8100). ИК-спектр: 3400, 1705 (NH), 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-(1-β-D-галактопиранозилиндол-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (VIIг)** очищали препаративной ТСХ в системе В. Выход 77%. УФ-спектр: 235 (31500), 287 (9900), 375 (4600), 458 (7200). ИК-спектр: 3400, 1700 (NH), 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-{1-[4-О-(β-D-галактопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]индол-3-ил}-1H-пиррол-2,5-дион (VIIд)** выделяли препаративной ТСХ в системе Е. Выход 58%. УФ-спектр: 230 (18900), 276 (8300), 368 (3200), 460 (5600). ИК-спектр: 3400, 1700 (NH), 1750 (СО).

**3-(1-Метилиндол-3-ил)-4-{1-[(R)-1-(2-гидроксиэтокси)-2-гидроксиэтил]индол-3-ил}-1H-пиррол-2,5-дион (VIIе)** выделяли препаративной ТСХ в системе В. Выход 67%. УФ-спектр: 230 (28700), 282 (11100), 372 (6900), 456 (8500). ИК-спектр: 3350, 1700 (NH).

Работа была поддержана Международным научным фондом (грант № MFY000) и Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 94-03-08022).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nishizuka Y. // Nature. 1984. V. 308. P. 693–698.
2. Nishizuka Y. // Science. 1986. V. 233. P. 305–321.
3. Nishizuka Y. // Nature. 1988. V. 334. P. 661–665.
4. Tritton T.R., Hickman J.A. // Cancer Cells. 1990. V. 2. P. 95–102.
5. Fields P.A., Bednarik D.P., Hess A., May W.S. // Nature. 1988. V. 333. P. 278–280.
6. Farago A., Nishizuka Y. // FEBS Lett. 1990. V. 268. P. 350–354.
7. Bush J.A., Long B.H., Catino J.J., Bradner W.T., Tomita K. // J. Antibiot. 1987. V. 40. P. 668–678.
8. Omura S., Sasaki Y., Iwai Y., Takeshima H. // J. Antibiot. 1995. V. 48. P. 535–548.
9. Davis P.D., Hill C.H., Lawton G., Nixon J.S., Wilkinson S.E., Hurst S.A., Keech E., Turner S.E. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 177–184.
10. Davis P.D., Elliott L.H., Harris W., Hill C.H., Hurst S.A., Keech E., Kumar M.K.H., Lawton G., Nixon J.S., Wilkinson S.E. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 994–1001.
11. Preobrazhenskaya M.N., Korbukh I.A. // Chemistry of Nucleosides and Nucleotides. V. 3 / Ed. L.B. Townsend. N.Y.: Plenum Press, 1993. P. 1–105.
12. Gallant M., Link J.T., Danishevsky S.J. // J. Org. Chem. 1993. V. 58. P. 343–349.
13. Link J.T., Gallant M., Danishevsky S.J. // J. Am. Chem. Soc. 1993. V. 115. P. 3782–3783.
14. Link J.T., Raghavan S., Danishevsky S.J. // J. Am. Chem. Soc. 1995. V. 117. P. 552–553.

15. Magnin A.A., Stephen A.M., Davies R.J.H. // *Tetrahedron*. 1972. V. 28. P. 3069–3085.
16. Snyder H.R., Eliel E.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1948. V. 70. P. 1703–1705.
17. 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.
18. Boyd M.R. // *Princip. Pract. Oncol.* 1989. V. 3. P. 1–12.
19. Горюнова О.В., Ярцева И.В., Иванова Т.П., Машалова Н.А., Кикоть Б.С., Мельник С.Я. // *Биоорганическая химия*. 1995. Т. 21. С. 617–624.

## Synthesis and Antiproliferative Properties of Bis(indolyl)furan-2,5-Dione and Bis(indolyl)-1*H*-pyrrole-2,5-Dione *N*-Glycosides

S. Ya. Mel'nik,<sup>1</sup> A. A. Bakhmedova, L. D. Garaeva, O. V. Goryunova, T. D. Miniker,  
I. L. Plikhtyak, L. V. Ektova, T. P. Ivanova, and I. V. Yartseva

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

**Abstract**—A synthesis of the derivatives of bis(indolyl)furan and bis(indolyl)pyrrole, which contain an acyclic fragment or a residue of *D*-ribo-, *D*-xylo-, *L*-arabino-, *D*-galactopyranose, or *D*-lactose was described. Bis(indole) aglycone was created using 1-glycosylindoles, which were synthesized by the indoline–indole method.

*Key words:* protein kinase C, bis(indolyl)furan, bis(indolyl)pyrrole, glycosides.

<sup>1</sup> To whom correspondence should be addressed.