



УДК 547.963.3:577.113.6.088.53:543.422.25

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ЛЕКСИТРОПСИНОВ

© 1998 г. В. А. Рябинин, А. Н. Сияков<sup>#</sup>Институт молекулярной биологии ГНЦ ВБ "Вектор", 633159,  
пос. Кольцово Новосибирской обл.

Поступила в редакцию 06.11.97 г.

Принята к печати 18.02.98 г.

Рассматривается альтернативный подход к синтезу лекситропсина, основанный на наращивании олигокарбоксамидной цепи с N-конца молекулы. Предложенный метод использован для получения лекситропсина, содержащих 1-метилпиррол-, 1-метилимидазол- и 1,3-тиазолкарбоксамидные звенья.

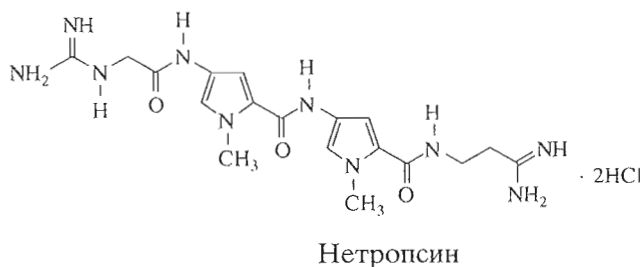
*Ключевые слова:* дистамицин; малая бороздка; лиганд; синтез; тиазол; пиррол; имидазол.

В настоящее время наблюдается возрастающий интерес к соединениям, способным связываться с малой бороздкой двухцепочечной ДНК сиквенс-специфичным образом. Перспектива использования такого рода соединений, называемых также лекситропсинами, в качестве противораковых и антивирусных препаратов [1, 2], а также препаратов, модулирующих действие ряда ферментов [3–7], привлекает внимание многих исследовательских групп.

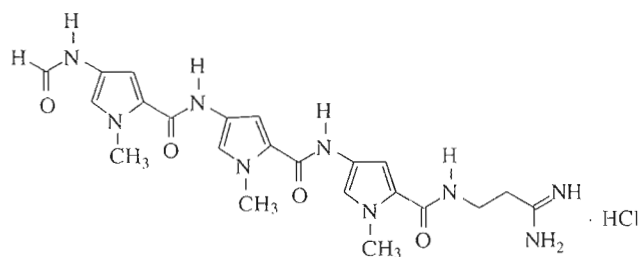
Прототипами лекситропсина являются не-тропсин и дистамицин А, синтез которых был осуществлен авторами работ [8–10]. Позднее были получены разнообразные аналоги этих соединений с различным числом 1-метилпиррольных звеньев. С целью изменения сайт-специфичности малобороздочных лигандов синтезированы олигокарбоксамиды, в которых пиррольные звенья заменены на бензолные, пиридиновые, тиофеновые, тиазольные, имидазольные, пиразольные и триазольные циклы [11–18].

Синтез различных по структуре олигокарбоксамидов в основном проводится путем наращивания C-конца молекулы по двум методикам. В первом случае в качестве интермедиата при получении аналогов дистамицина применяются активированные производные 1-метил-4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты – хлорангидриды и трихлорметилкетоны. Во втором случае используют бензотриазол-1-иловые эфиры N-защищенных аминокислот, взаимодействующие с соответствующим аминокислотным компонентом (схема 1). Нами такая схема была использована в работах [7, 19] для получения олиготиазол- и олигопирролкарбоксамидов. Развивая это направление, Dervan [20] разработал твердофазный метод синтеза протяженных имидазол/пирролсодержащих олигокарбоксамидов.

Каждая из указанных методик наращивания олигопирролкарбоксамидной цепи имеет свои преимущества и недостатки. Так, нитропирролкарбоксамиды, получающиеся при использовании в качестве ключевых интермедиатов производных 1-метил-4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты, стабильны, но плохо растворимы в большинстве органических растворителей. С увеличением



Нетропсин



Дистамицин А

Сокращения: HOVi – 1-гидроксibenзотриазол, MePy, MeIm, Tz – остатки 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой, 1-метил-4-амиоимидазол-2-карбоновой и 2-амино-1,3-тиазол-4-карбоновой кислот соответственно.

<sup>#</sup> Автор для переписки (тел.: (383-2) 64-78-87, факс: +7(383-2) 32-88-31, e-mail: Sinyakov@vector.nsk.su).

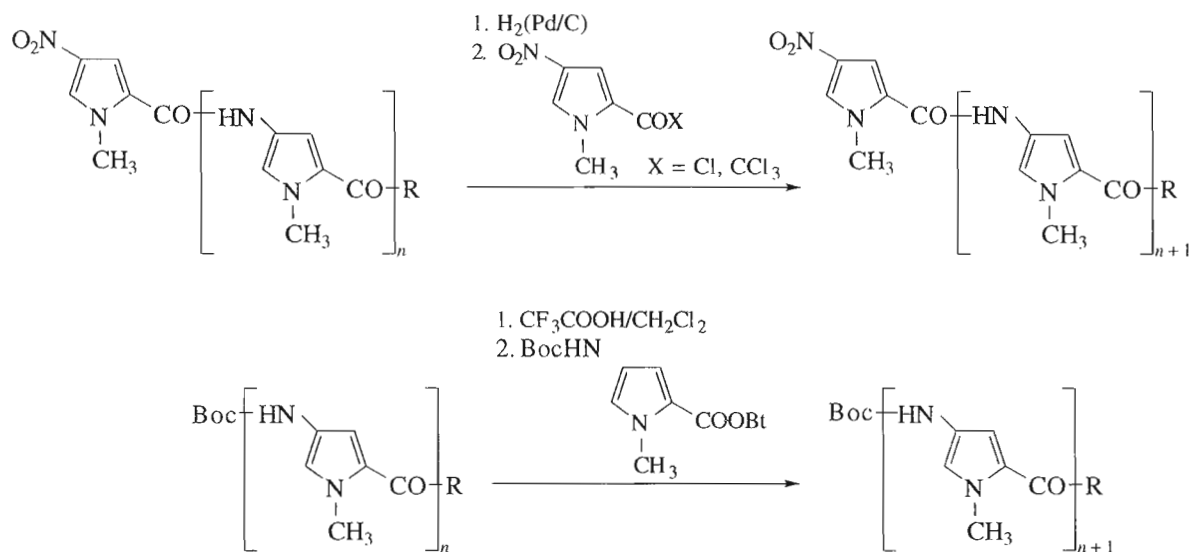


Схема 1.

числа пиррольных звеньев в составе нитропирролкарбоксамидов растворимость последнего резко падает. Из-за низкой растворимости нитропирролкарбоксамидов скорость их восстановления в соответствующие аминопроизводные мала и с каждой последующей стадией наращивания цепи уменьшается. Поскольку аминопроизводные пирролкарбоксамидов нестабильны, в процессе этого восстановления значительная часть целевого продукта полимеризуется. Именно эти обстоятельства ограничивают применение метода синтеза трипирролкарбоксамидов. Более протяженные олигопирролкарбоксамиды получить

таким способом очень трудно. *трет*-Бутилоксикарбонильные производные, получающиеся при использовании в качестве интермедиата бензотриазол-1-илового эфира 1-метил-4-[(*трет*-бутилоксикарбонил)амино]пиррол-2-карбоновой кислоты, стабильны и хорошо растворимы в большинстве органических растворителей. Применение *трет*-бутилоксикарбонильной группы для временной защиты аминогруппы требует удаления этой защитной группы на каждой стадии наращивания олигокарбоксамидной цепи. Деблокирование аминогруппы осуществляется действием сильной органической кислоты. Аминопиррол-

Выходы олигокарбоксамидов R-X<sub>n</sub>-OEt на цикл наращивания цепи (%)

N	R	X	n*				Суммарный выход тетракарбоксамидов
			1	2	3	4	
1	TrNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	Tz	87	67	85	63	31
2	BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	MePy	91	83	93	72	51
3	Ac	MePy	100 <sup>3*</sup>	90	90	88	72
4	BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	MeIm	94	67	62	—	39 <sup>4*</sup>
5	BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO	MePy	90	84	93	70	49
6 <sup>2*</sup>	TrNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	Tz	—	84	52	42	10
7 <sup>2*</sup>	BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	MePy	—	67	64	75	22

\* n – число карбоксамидных остатков.

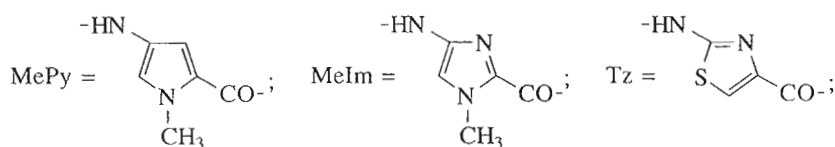
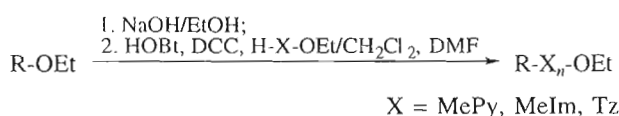
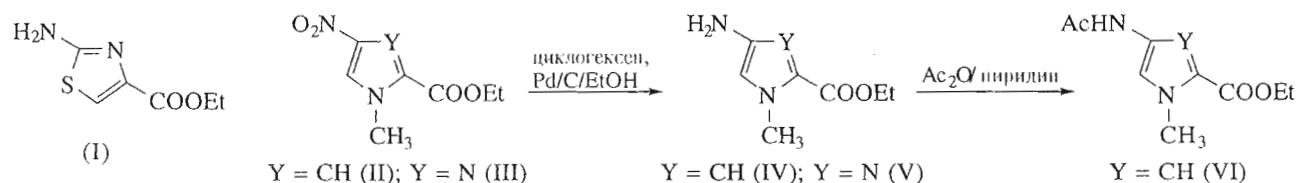
<sup>2\*</sup> Выходы олигокарбоксамидов при наращивании цепи с C-конца, среднее двух серий опытов. В качестве исходных использованы соединения (I) [23] и 2-[4-(фенилазо)бензилтио]этиловый эфир 6-(1-метил-4-аминопиррол-2-карбонил)аминогексановой кислоты [19]. Выходы тетракарбоксамидов приведены с учетом присоединения на конечной стадии остатка аминогексановой кислоты.

<sup>3\*</sup> Получен из соединения (V) и уксусного ангидрида.

<sup>4\*</sup> Выход трикарбоксамидов.

карбоксамиды, как и многие гетероциклические аминокислоты, полимеризуются под действием света, воздуха и кислоты, что приводит к снижению выходов целевых олигопирролкарбоксамидов [19, 21, 22]. Умеренные выходы при синтезе олигопирролкарбоксамидов, а также сложности

в получении по стандартной схеме тиазольных аналогов дистамицина, используемых нами в работе [7], заставили нас предпринять попытку синтеза аналогов дистамицина путем наращивания олигопирролкарбоксамидной цепи с N-конца (схема 2).



- R = Ac, X = MePy, n = 1 (VI), 2 (X), 3 (XI), 4 (XII);  
 R = TrNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, X = Tz, n = 1 (XIII), 2 (XIV), 3 (XV), 4 (XVI);  
 R = BocNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, X = MePy, n = 1 (XVII), 2 (XVIII), 3 (XIX), 4 (XX);  
 R = BocNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO, X = MePy, n = 1 (XXI), 2 (XXII), 3 (XXIII), 4 (XXIV);  
 R = BocNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO, X = MeIm, n = 1 (XXV), 2 (XXVI), 3 (XXVII).

Схема 2.

В качестве синтона для наращивания цепи мы использовали солянокислые соли этиловых эфиров гетероциклических аминокислот – 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой и 1-метил-4-амиоимидазол-2-карбоновой. Эти соли в отличие от свободных аминокислот стабильны, могут быть наработаны в препаративных количествах и храниться на протяжении нескольких месяцев без изменения. Для синтеза олиготиазолкарбоксамидов применяли также стабильный этиловый эфир 2-амино-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (I).

Цикл наращивания одного звена олигокарбоксамидов включает стадию омыления эфира олигокарбоксамидов, получения его бензотриазол-1-илового эфира и сочетания с аминокислотным компонентом (соединениями (I), (IV) и (V)). Увеличение количества карбоксамидных звеньев снижает скорость омыления эфира карбоновой кислоты и скорость сочетания соответствующего активиро-

ванного эфира. Бензотриазол-1-иловые эфиры получали из карбоксильных производных лекситропсина и 1-гидроксибензотриазола в присутствии *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида в хлористом метиле или смеси DMF и хлористого метилена, в зависимости от растворимости карбоновой кислоты. Увеличение количества гетероциклических звеньев снижает растворимость олигокарбоксамидов, поэтому карбоксильное производное при необходимости растворяют сначала в минимальном количестве DMF, а затем добавляют хлористый метилен, в котором образование активированного эфира проходит эффективнее, чем в DMF. Конденсация бензотриазол-1-илового эфира в случае пирролпроизводных с соответствующим аминокислотным компонентом обычно достаточно быстро протекает в хлористом метиле при комнатной температуре, в случае имидазол- и тиазолпроизводных проведение реакции обычно

требует повышенной температуры и DMF в качестве растворителя.

Полученные после конденсации продукты очищали хроматографически и использовали для дальнейшего наращивания цепи. Омыление этиловых эфиров протекает гладко с выходами соответствующей карбоновой кислоты 93–97%. Выход продукта сочетания составляет 62–94% и обычно уменьшается по мере удлинения олигокарбоксамидной цепи (таблица). Для сравнения приведены также данные по получению триазол- и 1-метилпирролсодержащих лекситропсинам путем наращивания цепи с С-конца.

Как видно из приведенных данных, выход целевых продуктов по рассматриваемой нами схеме в 2–3 раза больше, чем при наращивании олигокарбоксамидной цепи с С-конца. По-видимому, наличие липофильной группы в молекуле (Wс или Tг) повышает растворимость как карбоновой кислоты, так и ее эфира в органических растворителях, что способствует более эффективному протеканию реакции. Кроме всего прочего, повышение выхода целевых олигопирролкарбоксамидов связано с элиминированием стадии кислотной обработки из цикла наращивания цепи. В рамках настоящей работы нами не синтезировались гетерогенные олигокарбоксамиды, но очевидно, что предлагаемая методика будет удобна для получения и таких соединений.

Предложенный метод позволяет получать малобороздочные лиганды с высокими выходами и дополняет используемые в настоящее время другие способы синтеза. Полученные соединения могут быть модифицированы путем присоединения к амино- и/или карбоксигруппе боковых цепей лиганда желаемых остатков. Нами описанные выше соединения использовались для синтеза конъюгатов олигодезоксирибонуклеотидов с малобороздочными лигандами.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные реактивы и растворители, при необходимости подвергая их дополнительной очистке по стандартным методикам. Для колоночной хроматографии применяли силикагель L 40/100 (Lachema). ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck), элюент – EtOH–NEt<sub>3</sub>–CHCl<sub>3</sub> 5 : 1 : 94. Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР регистрировали на спектрометре фирмы Bruker (200 МГц). Химические сдвиги даны в δ-шкале (м.д., относительно Me<sub>4</sub>Si). КССВ (J) приведены в герцах. Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе Finnigan MAT 8200. Приведенные для соединений (XII), (XVI), (XX), (XXIV), (XXVII) молекулярные массы определены масс-спектрометрически.

Этиловые эфиры 2-амино-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (I), 1-метил-4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты (II), 1-метил-4-нитроимидазол-2-карбоновой кислоты (III) получали в соответствии с методиками [23, 21, 24] соответственно. Этиловые эфиры 4-[(*трет*-бутилоксикарбонил)амино]бутановой (VII) и 6-[(*трет*-бутилоксикарбонил)амино]гексановой (VIII) кислот получали из соответствующих этиловых эфиров аминокислот по традиционной методике [25].

**Гидрохлорид этилового эфира 1-метил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты (IV).** 6.50 г (38.2 ммоль) нитросоединения (II) в 100 мл EtOH восстанавливали при кипячении циклогексеном (30 мл) в присутствии 1.0 г 10% Pd/C в течение 5 ч. Осадок катализатора отфильтровывали, раствор подкисляли 30 мл 3 M HCl в MeOH (90 ммоль). Выпавший в осадок продукт отделяли фильтрованием, промывали 10 мл MeOH. Маточник упаривали до масла, из которого эфиром (30 мл) осаждали остатки целевого продукта. Полученные фракции продукта объединяли и промывали эфиром (2 × 30 мл). Выход соединения (IV) 6.50 г (83%).

Аналогичным образом восстанавливали нитросоединение (III) и получали гидрохлорид этилового эфира 1-метил-4-аминоимидазол-2-карбоновой кислоты (V) с выходом 93%.

**Этиловый эфир 1-метил-4-ацетамидопиррол-2-карбоновой кислоты (VI).** Смесь 0.81 г (4.0 ммоль) гидрохлорида (IV) и 1 мл уксусного ангидрида в 10 мл пиридина перемешивали 20 мин и упаривали досуха. Остаток растворяли в 10 мл CCl<sub>4</sub>, промывали водой и упаривали досуха. Получили 0.85 г (4.0 ммоль, 100%) практически чистого продукта (VI), который использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

**Этиловый эфир 6-трифенилметиламиногексановой кислоты (IX).** К 13.1 г (100 ммоль) 6-аминогексановой кислоты в 120 мл абс. этилового спирта по каплям добавляли при перемешивании 9 мл хлористого тионила при температуре ниже –5°C. Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, фильтровали и упаривали досуха. Остаток сушили, растворяли в смеси 110 мл абс. хлористого метилена и 30 мл триэтиламина. Затем при 0°C прибавляли 26.8 г (97 ммоль) трифенилхлорметана. Смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отделяли, раствор промывали водой (2 × 50 мл) и упаривали. Получали 32.0 г (65%) практически чистого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

**Общая методика омыления эфиров карбоновых кислот.** 5 ммоль этилового эфира кислоты смешивали с 5–15 мл 2 M NaOH в 75% этиловом спирте и перемешивали 1 ч при 60°C. Реакционную массу разбавляли 30 мл воды и подкисляли до

pH 6 (в случае трифенилметильных и ацетильных производных для подкисления использовали 1 M HCl, а для нейтрализации растворов Вос-производных применяли 1 M NaHSO<sub>4</sub>). В случае моно- и дикарбоксамидных производных образовавшуюся кислоту экстрагировали хлороформом, хлороформный слой отмывали дважды водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали досуха. В случае три- и тетракарбоксамидов выпавший осадок отделяли фильтрованием, отмывали водой и сушили. Выход карбоновой кислоты составлял 93–97%. Полученную кислоту использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

**Общая методика наращивания олигокарбоксамидной цепи.** 5 ммоль карбоновой кислоты растворяли в минимальном количестве DMF, добавляли 25–50 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, прибавляли 5.2 ммоль 1-гидроксibenзотриазола и 5.2 ммоль *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида. Смесь перемешивали при комнатной температуре 1–4 ч до исчезновения исходного соединения (ТСХ).

При получении олигопирролкарбоксамидов к реакционной смеси прибавляли 5 ммоль соединения (IV), 2 мл триэтиламина и перемешивали 1–3 ч до исчезновения бензотриазол-1-илового эфира (ТСХ). Выпавшую в осадок *N,N'*-дициклогексилмочевину отделяли фильтрованием. Реакционную массу упаривали досуха и растворяли в хлороформе.

При получении олигоимидазолкарбоксамидов и олиготриазолкарбоксамидов из реакционной смеси удаляли при пониженном давлении хлористый метилен, к реакционной смеси прибавляли 10 мл DMF, 5 ммоль соответствующего амина и 2 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали 3–6 ч при 50°C до исчезновения бензотриазол-1-илового эфира (ТСХ). Реакционную массу упаривали досуха, остаток растворяли в хлороформе и отфильтровывали *N,N'*-дициклогексилмочевину.

Целевые продукты выделяли хроматографически на силикагеле, используя хлороформ или градиент этанола в хлороформе в качестве элюента. При очистке соединения (XVI) из-за его низкой растворимости в хлороформе в элюент добавляли 2.5% DMF.

#### <sup>1</sup>H-ЯМР-СПЕКТРЫ, ТЕМПЕРАТУРЫ ПЛАВЛЕНИЯ И МАСС-СПЕКТРЫ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(IV) H-MePy-OEt (CD<sub>3</sub>OD): 7.19 (д, 1H, *J* 1.7), 6.93 (д, 1H, *J* 1.7), 4.32 (к, 2H, *J* 7.1), 3.96 (с, 3H), 1.37 (т, 3H, *J* 7.1).

(V) H-MeIm-OEt (CD<sub>3</sub>OD): 6.96 (с, 1H), 4.47 (к, 2H, *J* 7.1), 4.09 (с, 3H), 1.45 (т, 3H, *J* 7.1).

(VI) Ac-MePy-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.02 (уш.с, 1H), 7.33 (д, 1H, *J* 1.9), 6.73 (д, 1H, *J* 1.9), 4.21 (к, 2H,

*J* 7.2), 3.85 (с, 3H), 1.98 (с, 3H), 1.28 (т, 3H, *J* 7.2). Т. пл. 149–151°C.

(VII) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 4.03 (к, 2H, *J* 7.0), 3.07 (т, 2H, *J* 7.0), 2.28 (т, 2H, *J* 7.0). 1.80 (квин, 2H), 1.39 (с, 9H), 1.22 (т, 3H, *J* 7.0). Т. пл. 45–48°C.

(VIII) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COOEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 4.02 (к, 2H, *J* 7.0), 3.09 (т, 2H, *J* 7.0), 2.10 (т, 2H, *J* 7.0). 1.54 (квин, 2H, *J* 7.0), 1.50 (квин, 2H, *J* 7.0), 1.36 (квин, 2H, *J* 7.0), 1.41 (с, 9H), 1.20 (т, 3H, *J* 7.0). Т. пл. 34–37°C.

(IX) TrNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COOEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 7.43–7.05 (м, 15H), 4.02 (к, 2H, *J* 7.1), 2.19 (т, 2H, *J* 7.1), 2.08 (т, 2H, *J* 7.1), 1.60–1.28 (м, 6H), 1.20 (т, 3H, *J* 7.1). Т. пл. 28–30°C.

(X) Ac-(MePy)<sub>2</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.16 (уш.с, 1H), 8.99 (уш.с, 1H), 7.44 (д, 1H, *J* 1.9), 7.14 (д, 1H, *J* 1.9), 6.89 (д, 1H, *J* 1.9), 6.79 (д, 1H, *J* 1.9), 4.22 (к, 2H, *J* 7.0), 3.89 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 1.96 (с, 3H), 1.29 (т, 3H, *J* 7.0). Т. пл. 189–193°C.

(XI) Ac-(MePy)<sub>3</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.36 (уш.с, 1H), 9.28 (уш.с, 2H), 7.47 (д, 1H, *J* 1.9), 7.24 (д, 1H, *J* 1.9), 7.15 (д, 1H, *J* 1.9), 7.00 (д, 1H, *J* 1.9), 6.96 (д, 1H, *J* 1.9), 6.82 (д, 1H, *J* 1.9), 4.21 (к, 2H, *J* 7.0), 3.91 (с, 3H), 3.89 (с, 6H), 1.98 (с, 3H), 1.28 (т, 3H, *J* 7.0). Т. пл. 215–219°C.

(XII) Ac-(MePy)<sub>4</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.25 (уш.с, 2H), 9.18 (уш.с, 1H), 9.00 (уш.с, 1H), 7.47 (д, 1H, *J* 1.9), 7.22 (д, 1H, *J* 1.9), 7.20 (д, 1H, *J* 1.9), 7.13 (д, 1H, *J* 1.9), 6.99 (д, 1H, *J* 1.9), 6.92 (д, 2H, *J* 1.9), 6.76 (д, 1H, *J* 1.9), 4.23 (к, 2H, *J* 7.0), 3.93 (с, 6H), 3.90 (с, 6H), 1.98 (с, 3H), 1.30 (т, 3H, *J* 7.0). Т. пл. 251–254°C. *M<sub>r</sub>* 576.2742 (для C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> рассчитано 576.2643).

(XIII) TrNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Tz-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 11.07 (уш.с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.46 (д, 6H, *J* 8.0), 7.31–7.11 (м, 10H), 4.26 (к, 2H, *J* 7.0), 2.57 (т, 2H, *J* 7.0). 2.12 (т, 2H, *J* 7.0). 1.80–1.30 (м, 6H), 1.31 (т, 3H, *J* 7.0). Т. пл. 77–80°C.

(XIV) TrNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Tz)<sub>2</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 11.29 (уш.с, 1H), 10.77 (уш.с, 1H), 8.09 (с, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.50 (д, 6H, *J* 8.0), 7.31–7.12 (м, 10H), 4.29 (к, 2H, *J* 7.1), 2.58 (т, 2H, *J* 7.2). 2.13 (т, 2H, *J* 7.0). 1.82–1.32 (м, 6H), 1.33 (т, 3H, *J* 7.0). Т. пл. 108–112°C.

(XV) TrNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Tz)<sub>3</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 11.44 (уш.с, 1H), 10.85 (уш.с, 2H), 8.19 (с, 1H), 8.10 (с, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.48 (д, 6H, *J* 8.0), 7.31–7.12 (м, 10H), 4.30 (к, 2H, *J* 7.0), 2.60 (т, 2H, *J* 7.0). 2.10 (т, 2H, *J* 7.0). 1.82–1.32 (м, 6H), 1.33 (т, 3H, *J* 7.0). Т. пл. 132–135°C.

(XVI) TrNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(Tz)<sub>4</sub>-OEt (DMF-*d*<sub>7</sub>): 11.44 (уш.с, 1H), 11.05 (уш.с, 1H), 10.85 (уш.с, 2H), 8.41 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 8.30 (с, 1H), 8.20 (с, 1H), 7.52 (д, 6H, *J* 8.0), 7.36–7.16 (м, 10H), 4.35 (к, 2H, *J* 7.0), 2.73 (т, 2H, *J* 7.0). 2.11 (т, 2H, *J* 7.0). 1.82–1.32 (м, 6H), 1.36 (т, 3H, *J* 7.0). Т. пл. 170–172°C. *M<sub>r</sub>* 905.1804 (для C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>S<sub>4</sub> рассчитано 905.1728).

(XVII) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>MePy-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.06 (уш.с, 1H), 7.34 (д, 1H, J 1.9), 6.71 (д, 1H, J 1.9), 5.83 (уш.с, 1H), 4.24 (к, 2H, J 7.0), 3.88 (с, 3H), 3.03 (к, 2H, J 7.0), 2.24 (т, 2H, J 7.0). 1.82–1.32 (м, 6H), 1.40 (с, 9H), 1.30 (т, 3H, J 7.0). Т. пл. 95–97°C.

(XVIII) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(MePy)<sub>2</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.16 (уш.с, 1H), 9.01 (уш.с, 1H), 7.42 (д, 1H, J 1.9), 7.11 (д, 1H, J 1.9), 6.89 (д, 1H, J 1.9), 6.80 (д, 1H, J 1.9), 5.91 (уш.с, 1H), 4.25 (к, 2H, J 7.0), 3.87 (с, 3H), 3.91 (с, 3H), 3.04 (к, 2H, J 7.0), 2.27 (т, 2H, J 7.0). 1.82–1.32 (м, 6H), 1.39 (с, 9H), 1.31 (т, 3H, J 7.0). Т. пл. 102–105°C.

(XIX) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(MePy)<sub>3</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.22 (уш.с, 1H), 9.19 (уш.с, 1H), 9.10 (уш.с, 1H), 7.45 (д, 1H, J 1.9), 7.23 (д, 1H, J 1.9), 7.13 (д, 1H, J 1.9), 7.00 (д, 1H, J 1.9), 6.97 (д, 1H, J 1.9), 6.83 (д, 1H, J 1.9), 5.85 (уш.с, 1H), 4.23 (к, 2H, J 7.0), 3.88 (с, 3H), 3.92 (с, 6H), 3.06 (к, 2H, J 7.0), 2.28 (т, 2H, J 7.0). 1.80–1.30 (м, 6H), 1.39 (с, 9H), 1.30 (т, 3H, J 7.0). Т. пл. 120–122°C.

(XX) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(MePy)<sub>4</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.25 (уш.с, 2H), 9.17 (уш.с, 1H), 8.97 (уш.с, 1H), 7.47 (д, 1H, J 1.9), 7.23 (д, 1H, J 1.9), 7.20 (д, 1H, J 1.9), 7.14 (д, 1H, J 1.9), 6.99 (д, 1H, J 1.9), 6.93 (д, 2H, J 1.9), 6.80 (д, 1H, J 1.9), 5.89 (уш.с, 1H), 4.23 (к, 2H, J 7.0), 3.93 (с, 6H), 3.90 (с, 6H), 3.05 (к, 2H, J 7.0), 2.26 (т, 2H, J 7.0). 1.82–1.32 (м, 6H), 1.38 (с, 9H), 1.30 (т, 3H, J 7.0). Т. пл. 134–138°C. M<sub>r</sub> 747.3877 (для C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> рассчитано 747.3701).

(XXI) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MePy-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.08 (уш.с, 1H), 7.35 (д, 1H, J 1.9), 6.72 (д, 1H, J 1.9), 6.08 (уш.с, 1H), 4.22 (к, 2H, J 7.1), 3.88 (с, 3H), 3.10 (к, 2H, J 6.6), 2.29 (т, 2H, J 7.2). 1.80 (квин, 2H, J 7.2), 1.38 (с, 9H), 1.30 (т, 3H, J 7.2). Т. пл. 105–107°C.

(XXII) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MePy)<sub>2</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.24 (уш.с, 1H), 9.07 (уш.с, 1H), 7.43 (д, 1H, J 1.9), 7.10 (д, 1H, J 1.9), 6.89 (д, 1H, J 1.9), 6.81 (д, 1H, J 1.9), 6.12 (уш.с, 1H), 4.22 (к, 2H, J 7.1), 3.92 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 3.11 (к, 2H, J 6.6), 2.29 (т, 2H, J 7.2). 1.79 (квин, 2H, J 7.2), 1.38 (с, 9H), 1.29 (т, 3H, J 7.2). Т. пл. 119–122°C.

(XXIII) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MePy)<sub>3</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.24 (уш.с, 1H), 9.18 (уш.с, 1H), 9.07 (уш.с, 1H), 7.46 (д, 1H, J 1.9), 7.22 (д, 1H, J 1.9), 7.15 (д, 1H, J 1.9), 6.96 (д, 1H, J 1.9), 6.93 (д, 2H, J 1.9), 6.79 (д, 1H, J 1.9), 6.06 (уш.с, 1H), 4.22 (к, 2H, J 7.1), 3.92 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 3.11 (к, 2H, J 6.6), 2.29 (т, 2H, J 7.2). 1.79 (квин, 2H, J 7.2), 1.39 (с, 9H), 1.29 (т, 3H, J 7.2). Т. пл. 127–130°C.

(XXIV) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MePy)<sub>4</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.24 (уш.с, 2H), 9.17 (уш.с, 1H), 9.07 (уш.с, 1H), 7.47 (д, 1H, J 1.9), 7.24 (д, 1H, J 1.9), 7.21 (д, 1H, J 1.9), 7.14 (д, 1H, J 1.9), 6.99 (д, 1H, J 1.9), 6.93 (д, 2H, J 1.9), 6.79 (д, 1H, J 1.9), 6.05 (уш.с, 1H), 4.23 (к, 2H, J 7.1), 3.93 (с, 6H), 3.91 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.11 (к, 2H, J 6.6), 2.29 (т, 2H, J 7.2). 1.79 (квин, 2H, J 7.2), 1.39 (с, 9H), 1.30 (т, 3H, J 7.0). Т. пл. 148–152°C. M<sub>r</sub> 719.3242 (для C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> рассчитано 719.3388).

(XXV) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-MeIm-OEt (CDCl<sub>3</sub>): 9.49 (уш.с, 1H), 7.32 (с, 1H), 4.62 (уш.т, 1H), 4.39 (к, 2H, J 7.0), 3.96 (с, 3H), 3.09 (уш.к, 2H, J 6.6), 2.33 (т, 2H, J 7.2). 1.82–1.32 (м, 6H), 1.41 (с, 9H), 1.36 (т, 3H, J 7.2). Т. пл. 91–94°C.

(XXVI) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(MeIm)<sub>2</sub>-OEt (CDCl<sub>3</sub>): 9.44 (уш.с, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 4.58 (уш.т, 1H), 4.39 (к, 2H, J 7.0), 4.01 (с, 3H), 3.99 (с, 3H), 3.09 (уш.к, 2H, J 6.6), 2.35 (т, 2H, J 7.2). 1.82–1.32 (м, 6H), 1.41 (с, 9H), 1.36 (т, 3H, J 7.2). Т. пл. 103–106°C.

(XXVII) ВосNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(MeIm)<sub>3</sub>-OEt ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 9.52 (уш.с, 1H), 9.22 (уш.с, 1H), 9.29 (уш.с, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.46 (с, 1H), 7.43 (с, 1H), 4.59 (уш.с, 1H), 4.39 (к, 2H, J 7.0), 4.04 (с, 3H), 4.01 (с, 3H), 3.99 (с, 3H), 3.10 (уш.к, 2H, J 6.6), 2.38 (т, 2H, J 7.2). 1.82–1.32 (м, 6H), 1.41 (с, 9H), 1.36 (т, 3H, J 7.2). Т. пл. 137–139°C. M<sub>r</sub> 628.3117 (для C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub> рассчитано 628.3079).

Авторы выражают благодарность Л. М. Покровскому за запись масс-спектров высокого разрешения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 96-04-49953) и РФФИ-ИНТАС (проект 95-IN-RU-1214).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lown J.W. // *Antiviral Res.* 1992. V. 17. P. 179–196.
2. Lown J.W. // *Drug Dev. Res.* 1995. V. 34. P. 145–183.
3. Mote J. Jr., Ghanouni P., Reines D.A. // *J. Mol. Biol.* 1994. V. 236. P. 725–737.
4. Filipowsky M.E., Kopka M.L., Brazilzison M., Lown J.W., Dickerson R.E. // *Biochemistry.* 1996. V. 35. P. 15397–15410.
5. Portugal J. // *FEBS Lett.* 1994. V. 344. P. 136–138.
6. Chen A.Y., Yu C., Gatto B., Liu L.F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 8131–8135.
7. Тимофеева О.И., Рябинин В.А., Синяков А.Н., Захарова О.Д., Ямковой В.И., Тарразо-Литвак Л., Литвак С., Невинский Г.А. // *Молекуляр. биология.* 1997. Т. 31. С. 359–365.
8. Julia M., Joseph N.P. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967. V. 97. P. 4348–4353.
9. Penco S., Redaelli S., Arcamone F. // *Gazz. Chim. Ital.* 1967. V. 97. P. 1110–1115.
10. Arcamone F., Penco S., Delle Monache F. // *Gazz. Chim. Ital.* 1969. V. 99. P. 620–631.
11. Rao K.E., Dugupta D., Sasisekharan V. // *Biochemistry.* 1988. V. 27. P. 3018–3024.
12. Rao K.E., Krowicki K., Burckhart G., Lown J.W. // *Chem. Res. Toxicol.* 1991. V. 4. P. 241–252.
13. Ding L., Grehn L., De Clercq E., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Fransson B., Ragnarsson U. // *Acta Chem. Scand.* 1994. V. 48. P. 498–505.

14. *Plouvier B., Baily C., Houssier R., Rao K.E., Lown J.W., Heinichart J.P.* // Nucl. Acids Res. 1991. V. 19. P. 5821–5829.
15. *Rao K.E., Bathini Y., Lown J.W.* // J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 728–737.
16. *Wade W.S., Mrksich M., Dervan P.B.* // Biochemistry. 1993. V. 32. P. 11385–11389.
17. *Rao K.E., Sasisekharan V.* // Indian J. Chem. 1990. V. 29B. P. 503–507.
18. *Guo D., Gupta R., Lown J.W.* // AntiCancer Drug Des. 1993. V. 8. P. 369–397.
19. *Синяков А.Н., Рябинин В.А., Серегин С.В., Горбунов Ю.А., Лохов С.Г., Кутявин И.В., Гампер Х.Б., Майер Р.Б.* // Биоорган. химия. 1997. Т. 23. С. 544–552.
20. *Baird E.E., Dervan P.B.* // J. Am. Chem. Soc. 1996. V. 118. P. 6141–6146.
21. *Grehn L., Ragnarsson U.* // J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 3492–3497.
22. *Гроховский С.Л., Гомтих Б.П., Жузе А.Л.* // Биоорган. химия. 1992. Т. 18. С. 570–583.
23. *Sprague J.M., Lincoln R.M., Ziegler C.* // J. Am. Chem. Soc. 1946. V. 68. P. 266–269.
24. *Krowicki K., Lown J.W.* // J. Org. Chem. 1987. V. 42. P. 3493–3501.
25. *Гершкович А.А., Кибирев В.К.* Химический синтез пептидов. Киев: Наук. думка, 1992. С. 132–145.

## An Alternative Approach to the Synthesis of Lexitropsins

V. A. Ryabinin and A. N. Sinyakov<sup>#</sup>

*Institute of Molecular Biology, State Research Center for Biotechnology and Virology Vektor, Kol'tsovo, Novosibirsk oblast, 633159 Russia*

An alternative approach to the synthesis of lexitropsins based on the elongation of an oligocarboxamide chain from the *N*-terminus of a molecule is discussed. This method was applied to the preparation of lexitropsins containing 1-methylpyrrole carboxamide, 1-methylimidazole carboxamide, and 1,3 thiazole carboxamide monomer units.

*Key words: distamycin, minor groove, ligand, synthesis, thiazole, pyrrole, imidazole*

---

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed; phone: +7 (383-2) 64-7887; fax: +7 (383-2) 32-8831; e-mail: [sinyakov@vector.nsk.su](mailto:sinyakov@vector.nsk.su).