



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 577.164.17

СИНТЕЗ N-[*n*-[[2-АМИНО-3,4-ДИГИДРО-4-ОКСО-6-ПТЕРИДИНИЛ)-МЕТИЛ]-АМИНО]-ТЕНОИЛ]-L-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

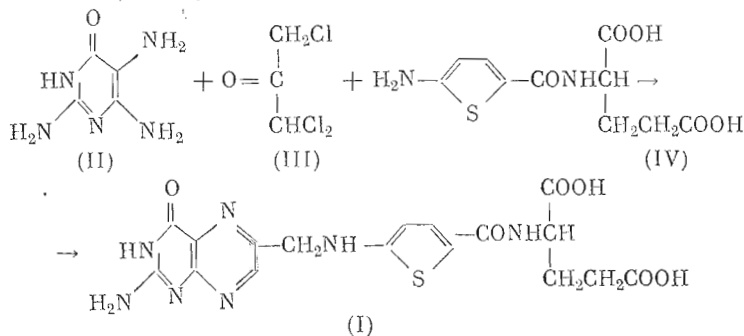
Гурина С. Л., Пушкарева З. В., Волкова Н. В.,
Андреева Н. А., Зубова Т. Э.

Уральский политехнический институт им. С. М. Кирова, Свердловск;
Институт биохимии им. А. Н. Баха Академии наук СССР, Москва

Синтез аналогов фолиевой кислоты — одно из перспективных направлений в синтезе противораковых соединений [1], так как фолиевая кислота играет важную роль в метаболизме клетки [2], а такие ее антагонисты, как аминоптерин и метотрексат, широко применяются в клинической практике для лечения злокачественных новообразований [3].

В продолжение работы по синтезу антагонистов фолиевой кислоты [4] нами был предпринят синтез соединений с измененной метиленаминобензоилглутаминовой частью без структурных изменений птеридинового остатка и участка молекулы N5—N10, ответственного за коферментные функции фолиевой кислоты. Модификация молекулы фолиевой кислоты в последнем случае была направлена на получение аналогов с повышенной электронной плотностью на N10, а именно бензолный остаток в *n*-аминобензойной кислоте был заменен на остаток тиафена.

Синтез N-[*n*-[[2-амино-3,4-дигидро-4-оксо-6-птеридинил)-метил]-амино]-теноил]-L-глутаминовой кислоты (I) проводился по аналогии со способом получения фолиевой кислоты методом трехкомпонентной конденсации 2,4,5-триамино-6-оксипириимидина (II), 1,1,3-трихлорацетона (III) и N-(5-аминотеноил)-L-глутаминовой кислоты (IV) по схеме



Восстановление водородом на Pd/BaSO₄-катализаторе N-(5-нитротеноил)-L-глутаминовой кислоты (*R_f* 0,36, Silufol UV-254, пропанол — аммиак (3 : 1), т. пл. 172°), полученной при ацилировании мононатриевой соли

L-глутаминовой кислоты хлорангидридом 5-нитротиофенкарбоновой кислоты, дает соединение (IV) (R_f 0,21, пропанол — аммиак, 3 : 1).

Так как известно, что аминопроизводные тиофена неустойчивы, для идентификации соединения (IV) был синтезирован азометин с салициловым альдегидом (т. пл. 177°).

Конденсацией соединений (II), (III) и (IV) в водно-спиртовом растворе при 38—40° и pH 3,5—3,8 получено соединение (I) (т. разл. 360°, R_f 0,55, нисходящая хроматограмма, бумага Filtrak FN-I, фосфатный буфер, pH 7, насыщенный изоамиловым спиртом; УФ (0,1 н. NaOH), $\lambda_{\text{макс}}$ 255, 352 нм; $\lg \varepsilon$ 4,31; 4,064). Данные элементного анализа всех соединений удовлетворительно соответствуют расчетным.

N-[*n*-[[2-амино-3,4-дигидро-4-оксо-6-птеридинил)-метил]-амино]-теноил]-*L*-глутаминовая кислота ингибирует активность дигидрофолатредуктазы в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ М на 100 %, в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ М на 50 %, а также синтез нуклеиновых кислот *in vitro* в первичных суспендированных культурах опухолевых клеток при концентрации 75 мкг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сафонова Т. С. (1973) Ж. Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 6, 669.
2. Blakley R. L. (1969) The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines, Amsterdam — London.
3. Ларионов Л. Ф. (1962) Химиотерапия злокачественных опухолей, с. 175, М.
4. Гурина С. Л., Батурина Р. Х., Алексеева Л. В., Пушкарева З. В. (1968) Химия гетероцикл. соедин., 3, 431.

Поступило в редакцию
28.II.1977

SYNTHESIS OF N-[*p*-[[2-AMINO-3,4-DIHYDRO-4-OXO-6-PTERIDINYL)-METHYL]AMINO]THENOYL]-L-GLUTAMIC ACID

GURINA S. L., PUSHKAREVA Z. V., VOLKOVA N. V.,
ANDREEVA N. A., ZUBOVA T. E.

*S. M. Kirov Urals Politechnical Institute, Sverdlovsk;
A. N. Bakh Institute of Biochemistry, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

A new approach to modification of folic acid was used which involves the substitution of benzene ring in *p*-aminobenzoic acid for thiophene. As a result, a new folic acid analog was synthesized, namely N-[*p*-[[2-амино-3,4-дигидро-4-оксо-6-птеридинил)-метил]амино]-теноил]-*L*-глутаминовая кислота. Biochemical assays revealed its inhibitory activity towards dihydrofolate reductase as well as in the nucleic acid synthesis by the tumor cells.