

Е. А. Ляхова¹, С. А. Ляхов¹, Л. А. Литвинова¹, С. А. Андронатю¹,
М. Н. Лебедюк², В. П. Федчук², Г. А. Хорохорина²

СИНТЕЗ И ДНК-СВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА АМИНОАЦЕТИЛГИДРАЗОНОВ 9-ФОРМИЛАКРИДИНА И 9-ФОРМИЛАНТРАЦЕНА

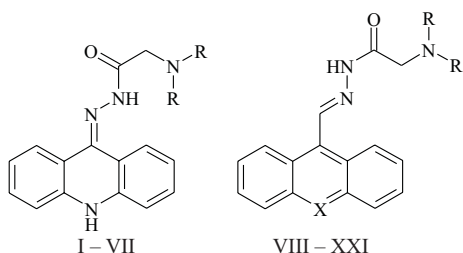
¹ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса

² Научно-исследовательский центр "БППП", Одесса

С целью выявления влияния интеркалирующего фрагмента на аффинитет к ДНК синтезированы аминокетилгидразоны 9-формилакридина и 9-формилантрацена и изучены их интеркалирующие свойства и способность ингибировать полимеразную цепную реакцию. Показано, что производные акридина ($\lg K_a = 7,37 - 8,04$) более аффинны к ДНК, чем производные антрацена ($\lg K_a = 5,37 - 6,12$), при этом и акридины, и антрацены характеризуются незначительной способностью ингибировать ПЦР. Корреляция между аффинитетом к ДНК и способностью ингибировать ее репликацию отсутствует.

Ранее [1] нами были синтезированы аминокетилгидразоны акридона (I – VII) и показано, что эти соединения являются интеркаляторами ДНК и ингибиторами полимеразной цепной реакции. С целью выявления влияния строения интеркалирующего фрагмента на аффинитет соединений к ДНК нами в настоящей работе синтезированы аналоги соединений I – VII – аминокетилгидразоны 9-формилакридина (VIII – XIV) и 9-формилантрацена (XV – XXI) и изучены их способность к интеркаляции в ДНК и ингибированию полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Использованный в работе 9-формилакридин (XXXI) получали (схема 1) конденсацией дифениламина с уксусной кислотой по Бэрнстону [2], окислением образующегося 9-метилакридина (XXIX) 4-нитрозодиметиланилином и гидролизом азометина в кислой среде с выходом 60 % на последней стадии. Гидразоны VIII – X были получены из альдегида с выходами 45 – 55 %, их общий выход по азометину XXX составил ~ 30 %.



С целью повышения общего выхода соединений VIII – XIV нами отработан метод их получения непосредственно из XXX, позволяющий уменьшить трудоемкость процесса и повысить общий выход целевых соединений.

Производные 9-формилакридина VIII – XIV получали с выходами 50 – 60 % взаимодействием азометина XXX с синтезированными ранее [1] гидразидами XXII – XXVIII в кипящем абсолютном этаноле в присутствии соляной кислоты в качестве катализатора.

Гидразоны 9-формилантрацена XV – XXI были получены конденсацией гидразидов XXII – XXVIII с коммерчески доступным 9-формилантраценом XXXII в этаноле в присутствии ледяной уксусной кислоты.

В виде оснований соединения VIII – XIV представляют собой зеленовато-желтые, а соединения XV – XXI – ярко-желтые мелко-кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей (таких как бензол, метанол, ДМФА и др.), а в воде – в кислой среде (pH 2 – 5).

Физико-химические свойства синтезированных соединений приведены в табл. 1. Чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

В масс-спектрах гидразонов VIII – XIV имеются малоинтенсивные пики молекулярных ионов, основным путем фрагментации которых является β -расщепление в алифатической части и разрыв N–N-связи. В спектрах всех соединений самыми интенсивными являются пики с $m/z = [M^+] - 249$ (во всех случаях 100 %) и $m/z = 204$ (0.6 – 12 %).

В масс-спектрах соединений XV – XXI самыми интенсивными являются пики с $m/z = [M^+] - 247$ и $m/z = 204$.

В ИК спектрах соединений VIII – XIV и XV – XXI наблюдается широкая полоса при $3220 - 3330 \text{ см}^{-1}$, соответствующая колебаниям N–H-связи. Колебания алифатических C–H-связей проявляются в виде полос при $2800 - 2950 \text{ см}^{-1}$, причем для производных формилакридина VIII – XIV их интенсивность выше, чем у соответствующих производных антрацена XV – XXI. Валентные колебания карбонильной группы гидразидного фрагмента и азометиновой связи проявляются в виде интенсивной полосы (плохо разрешенные две или более полосы) при $1680 - 1700 \text{ см}^{-1}$. Полосы при $1430 - 1450 \text{ см}^{-1}$, $1490 - 1500 \text{ см}^{-1}$, $1640 - 1645 \text{ см}^{-1}$ соответствуют колебаниям связей C=C и C=N ароматических и гетероароматических систем.

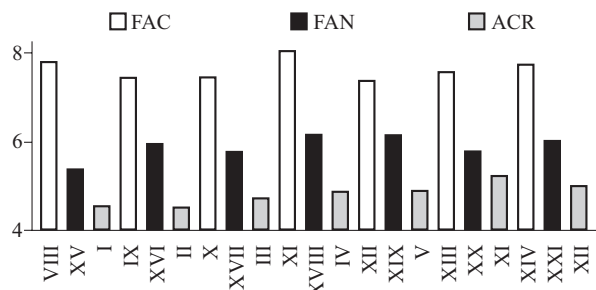
В спектрах ПМР наблюдаются сигналы протонов как ароматической, так и алифатической частей молекул (табл. 2). Характер расщепления сигналов и соотношение интегральных интенсивностей соответствуют приписываемым структурам.

Аффинитет соединений VIII – XXI к ДНК (табл. 3) изучен методом вытеснения этидия бромида из его комплекса с ДНК тимуса теленка, аналогично работе

Физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула	[M ⁺]	*R _f
VIII	41	191,0 – 191,4	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O	334	0,30
IX	58	194,8 – 195,3	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O	346	0,22
X	62	213,0 – 213,5	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	348	0,06
XI	43	181,0 – 181,2	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O	332	0,18
XII	55	209,0 – 209,6	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O	360	0,23
XIII	60	184,2 – 184,9	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O	360	0,26
XIV	56	244,0 – 244,5	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O	361	0,02
XV	58	186,4 – 187,0	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	333	0,63
XVI	62	187,0 – 187,5	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O	345	0,55
XVII	65	177,1 – 177,8	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂	347	0,10
XVIII	51	207,5 – 208,3	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O	331	0,22
XIX	68	200,3 – 201,0	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O	359	0,60
XX	71	197,0 – 197,7	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O	359	0,59
XXI	63	218,0 – 219,0	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O	360	0,03

* Перед элюированием пластинку выдерживают в парах триэтиламина в течение 2 – 5 мин и затем, не высушивая, элюируют системой хлороформ – ацетон (10:1).



Зависимость логарифмов констант ассоциации синтезированных соединений от интеркалирующего фрагмента в ряду производных акридоны VIII – XIV находятся в диапазоне 7,37 – 8,04. Производные антрацена XV – XXI оказываются на 2 порядка величины менее аффинными – соответствующие величины логарифмов констант ассоциации их лежат в диапазоне 5,37 – 6,12.

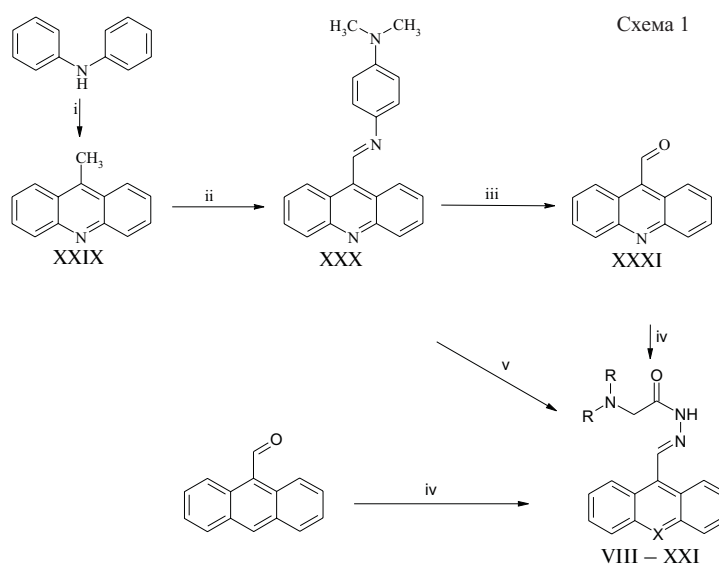
[1]. Значения логарифмов констант ассоциации для производных акридоны VIII – XIV находятся в диапазоне 7,37 – 8,04. Производные антрацена XV – XXI оказываются на 2 порядка величины менее аффинными – соответствующие величины логарифмов констант ассоциации их лежат в диапазоне 5,37 – 6,12.

При сравнении аффинитета в рядах аминоксилгидразонов акридоны I – VII, 9-формилакридоны VIII – XIV и 9-формилантрацена XV – XXI отмечается однонаправленность тенденций в зависимости константы ассоциации веществ с ДНК от интеркалирующего фрагмента (рисунок), хотя различия между этими величинами внутри рядов невелики.

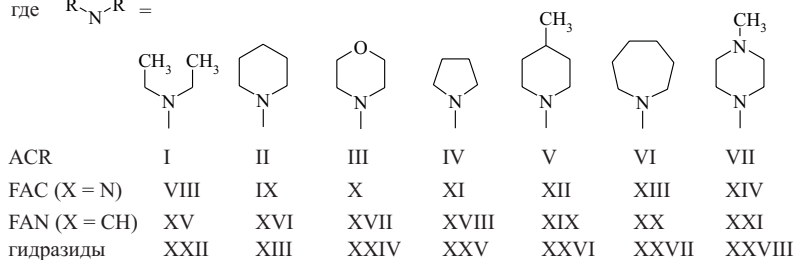
Эти тенденции указывают на возможность аддитивного характера логарифмов констант ассоциации по фрагментам – интеркалирующего и бокового, что дает возможность в будущем рассчитывать параметры ассоциации *a priori*, исходя из инкрементов групп (аналогично уравнению Гаммета). Однако, полученные данные пока не позволяют (в силу низкой статистической значимости) численно охарактеризовать инкременты групп, для чего необходимы дополнительные исследования.

Способность веществ ингибировать репликацию ДНК изучали с использованием ДНК вируса герпеса простого I типа (ВПГ I) с праймерами, специфичными для фрагментов генома этого вируса в условиях диагностической ПЦР [3].

Как производные 9-формилакридоны, так и производные 9-формилантрацена характеризуются незначительной способностью ингибировать ПЦР, причем если для первых величины C_{100} находятся в диапазоне 3710 – 5790 μM , то для производных 9-фор-



где R₁-N-R =



i: (CH₃CO)₂O, ZnCl₂

ii: , C₂H₅OH, 78 °С, 8 ч, 69 %

iii: 6 н HCl, 100 °С, 6 ч, 64 %

iv: (XXII – XXVIII), EtOH, CH₃COOH, 4 – 6 ч, 78 °С, 60 – 70 %

v: XXII – XXVIII, EtOH, 6 ч, 78 °С, 50 – 60 %

Характеристика спектров ¹H-ЯМР синтезированных соединений

Соединение	Параметры спектра
VIII	Алифатические: т. 1,039 м.д., 7,2 Гц + т. 1,111 м.д., 7,2 Гц (6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); кв. 2,670 м.д., 7,2 Гц (4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$); с. 3,360 м.д. + с. 3,862 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: м. 7,710 – 7,784 м.д., (2H); м. 7,907 – 7,969 м.д., (2H); д. 8,247 м.д., (2H); д. 8,760 м.д., 9 Гц + д. 8,930 м.д., 9 Гц (2H). Азотиновый СН: с. 9,397 м.д. + с. 9,870 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,694 м.д., (1H).
IX	Алифатические: м. 1,443 – 1,498 м.д., 5,1 Гц (2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); м. 1,590 – 1,689 м.д., 5,1 Гц (4H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); м. 2,554 – 2,647 м.д., 5,1 Гц (4H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); с. 3,120 м.д. + с. 3,264 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: м. 7,705 – 7,778 м.д., (2H); м. 7,905 – 7,956 м.д., (2H); д. 8,245 м.д., (2H); д. 8,764 м.д., 9 Гц + д. 8,881 м.д., 9 Гц (2H). Азотиновый СН: с. 9,398 м.д. + с. 9,778 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,738 м.д., (1H).
X	Алифатические: м. 2,639 – 2,716 м.д., 4,2 Гц (4H, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); с. 3,341 м.д., (2H, COCH_2N); м. 3,692 – 3,763 м.д., 4,2 Гц (4H, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); Ароматические СН: м. 7,711 – 7,781 м.д., (2H); м. 7,911 – 7,962 м.д., (2H); д. 8,247 м.д., (2H); д. 8,816 м.д., 9 Гц + д. 8,926 м.д., 9 Гц (2H). Азотиновый СН: с. 9,469 м.д. + с. 9,827 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,886 м.д., (1H).
XII	Алифатические: д. 0,934 м.д., 5,1 Гц (3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); сл.м. 1,283 – 1,383 м.д., (3H); м. 1,638 – 1,712 м.д., (2H); т. 2,193 м.д., 11,4 Гц + т. 2,412 м.д., 11,4 Гц (2H); д. 2,193 м.д., 11,7 Гц + д. 2,412 м.д., 11,7 Гц (2H); с. 3,323 м.д. + с. 3,867 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: м. 7,703 – 7,773 м.д., (2H); м. 7,903 – 7,968 м.д., (2H); д. 8,242 м.д., (2H); д. 8,770 м.д., 9 Гц + д. 8,892 м.д., 9 Гц (2H). Азотиновый СН: с. 9,507 м.д. + с. 9,839 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,904 м.д., (1H).
XIII	Алифатические: м. 1,661 – 1,718 м.д., (8H); м. 2,841 – 2,870 м.д., (4H); с. 3,479 м.д. + с. 3,949 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: м. 7,707 – 7,757 м.д., (2H); м. 7,903 – 7,954 м.д., (2H); д. 8,245 м.д., (2H); д. 8,764 м.д., 9 Гц + д. 8,886 м.д., 9 Гц (2H). Азотиновый СН: с. 9,418 м.д. + с. 9,799 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,702 м.д., (1H).
XIV	Алифатические: с. 2,214 м.д. + с. 2,241 м.д., (3H, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); н/р м. 2,451 м.д., (4H, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); н/р м. 2,651 – 2,698 м.д., (4H, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); с. 3,312 м.д. + с. 3,693 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: м. 7,711 – 7,787 м.д., (2H); м. 7,911 – 7,973 м.д., (2H); д. 8,247 м.д., (2H); д. 8,768 м.д., 8,4 Гц + д. 8,881 м.д., 8,4 Гц (2H). Азотиновый СН: с. 9,405 м.д. + с. 9,778 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,765 м.д., (1H).
XV	Алифатические: т. 1,047 м.д., 7,2 Гц + т. 1,118 м.д., 7,2 Гц (6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); кв. 2,673 м.д., 7,2 Гц (4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$); с. 3,339 м.д. + с. 3,848 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: сл.м. 7,597 – 7,704 м.д., (4H); м. 8,194 – 8,221 м.д., (2H); м. 8,734 – 8,765 м.д., (2H); д. 8,915 м.д., (1H). Азотиновый СН: с. 9,397 м.д. + с. 9,829 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,506 м.д., (1H).
XVI	Алифатические: м. 1,42 м.д., 5,1 Гц (2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); м. 1,583 – 1,696 м.д., 5,1 Гц (4H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); м. 2,564 – 2,680 м.д., 5,1 Гц (4H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); с. 3,255 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: сл.м. 7,580 – 7,771 м.д., (4H); м. 8,183 – 8,221 м.д., (2H); м. 8,753 – 8,778 м.д., (2H); д. 8,886 м.д., (1H). Азотиновый СН: с. 9,425 м.д. + с. 9,774 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,574 м.д., (1H).
XVII	Алифатические: м. 2,488 – 2,559 м.д., 4,2 Гц (4H, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); с. 3,160 м.д., (2H, COCH_2N); м. 3,538 – 3,614 м.д., 4,2 Гц (4H, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); Ароматические СН: сл.м. 7,444 – 7,561 м.д., (4H); м. 8,049 – 8,075 м.д., (2H); м. 8,580 – 8,625 м.д., (2H); д. 8,702 м.д., (1H). Азотиновый СН: с. 9,252 м.д. + с. 9,577 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,484 м.д., (1H).
XVIII	Алифатические: м. 1,770 м.д., (4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); н/р т. 2,697 м.д., (4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); с. 3,319 м.д. + с. 3,417 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: сл.м. 7,589 – 7,704 м.д., (4H); м. 8,194 – 8,219 м.д., (2H); м. 8,745 – 8,764 м.д., (2H); д. 8,880 м.д., (1H). Азотиновый СН: с. 9,401 м.д. + с. 9,772 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,593 м.д., (1H).
XIX	Алифатические: м. 0,914 м.д., (3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); сл.м. 1,236 – 1,379 м.д., (4H); м. 1,633 – 1,662 м.д. (2H), 2,151 – 2,274 (3H); с. 3,256 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: сл.м. 7,444 – 7,561 м.д., (4H); м. 8,049 – 8,075 м.д., (2H); м. 8,580 – 8,625 м.д., (2H); д. 8,702 м.д., (1H). Азотиновый СН: с. 9,407 м.д., + с. 9,764 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,403 м.д. + о.ш.с. 11,562 м.д. (1H).
XX	Алифатические: м. 1,652 – 1,736 м.д., (8H); м. 2,821 – 2,919 м.д., (4H); с. 3,348 м.д. + с. 3,895 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: сл.м. 7,589 – 7,711 м.д., (4H); м. 8,194 – 8,221 м.д., (2H); м. 8,736 – 8,764 м.д., (2H); д. 8,872 м.д., (1H). Азотиновый СН: с. 9,394 м.д. + с. 9,757 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,522 м.д., (1H).
XXI	Алифатические: с. 2,255 м.д., (3H, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); н/р м. 2,499 м.д., (4H, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); н/р м. 2,674 – 2,729 м.д., (4H, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); с. 3,298 м.д., (2H, COCH_2N). Ароматические СН: сл.м. 7,585 – 7,708 м.д., (4H); м. 8,195 – 8,221 м.д., (2H); м. 8,734 – 8,768 м.д., (2H); д. 8,860 м.д., (1H). Азотиновый СН: с. 9,405 м.д. + с. 9,742 м.д., (1H). NH: о.ш.с. 11,423 м.д. + о.ш.с. 11,581 м.д. (1H).

милантрацена 100%-ое ингибирование ПЦР не достигается вовсе за исключением соединения XXI. Как и в случае производных акридон I – VII, отсутствует корреляция между аффинитетом к ДНК и способностью ингибировать ее репликацию. Примечательно, что аминоксилгидразоны акридон I – VII, обладающие минимальными в ряду FAC – FAN – ACR (рисунок) константами ассоциации ($\lg K_x = 4,53 - 5,23$ [1]), являются самыми сильными ингибиторами ПЦР ($C_{100} = 3,27 - 325 \mu\text{M}$, [1]).

Экспериментальная химическая часть

Масс-спектры записаны на приборе МХ-1321 с прямым вводом образца. Энергия ионизации электронов 70 эВ, температура источника 220 °С. ИК-спектры растворов веществ в хлороформе снимались на спектрометре Spесord 75 IR. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Varian VXR-300 в ДМФ- d_7 (внутренний стандарт – ТМС). Для тонкослойной хроматографии применяли пластинки марки “Silufol UV-254”.

В синтезах использованы коммерческие реактивы чистотой не ниже 97 % по основному веществу.

N-Акридин-9-илметил- N',N' -диметилбензол-1,4-диамин (XXX). Растворяют 3,87 г (0,02 моль) XXIX в 15 мл этанола и добавляют 3,75 г (0,025 моль) N,N-диметиламино-4-нитрозоанилина. Реакционную смесь кипятят 8 ч, выпавший осадок фильтруют горячим, промывают на фильтре горячим этанолом (3×5 мл). Полученный продукт используют без дополнительной очистки. Выход: 4,5 г (69 %).

Акридин-9-карбальдегид (XXXI). Суспендируют 2 г (0,006 моль) XXX в 50 мл 6 М раствора HCl и кипятят 5 ч при интенсивном перемешивании, отфильтровывают и промывают на фильтре 2 М HCl. Технический альдегид переводят в бисульфитное производное

по описанной методике [5]. Бисульфитное производное отфильтровывают, кипятят в 50 мл этанола и ещё раз отфильтровывают. Осадок растворяют в 400 мл 6 М HCl, отфильтровывают через крупнопористый стеклянный фильтр и нейтрализуют насыщенным раствором Na_2CO_3 . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре дистиллированной водой, осадок растворяют в хлороформе, высушивают безводным Na_2SO_4 , хлороформ упаривают. Сухой остаток перекристаллизовывают из изо-октана с 2 г силикагеля. Выход: 2 г (64 %).

Диэтиламиноуксусной кислоты акридин-9-илметиленгидразид (VIII). Метод А. Кипятят при перемешивании смесь 0,436 г (0,003 моль) XXII, 0,663 г (0,0032 моль) XXXI и 1,2 мл (0,02 моль) ледяной уксусной кислоты в 10 мл этанола в течение 4 – 6 ч. Выпавший после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают, растворяют в 2 мл ДМФА, полученный раствор разбавляют 100 мл 5 %-го водного раствора аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой (3×10 мл) и высушивают. Объединенный водный фильтрат экстрагируют хлороформом (3×20 мл), экстракт высушивают сульфатом натрия, упаривают досуха в вакууме. Сухой остаток объединяют с ранее отфильтрованным осадком и перекристаллизовывают из бензола. При необходимости (наличие на хроматограмме пятна, поглощающего в УФ-свете и неокрашенного в видимом свете) перекристаллизацию из бензола повторяют. Выход: 0,62 г (62 %).

Метод Б. Суспендируют 0,98 г (0,003 моль) XXX в 20 мл абсолютного этанола, добавляют 0,51 г (0,0035 моль) XXII и 0,4 мл 4 М раствора хлористого водорода в диоксане. Реакционную смесь кипятят 6 ч, охлаждают, выливают в 300 – 400 мл дистиллированной воды и выдерживают в течение 10 – 12 ч. Выпавший осадок

Таблица 3
Аффинитет синтезированных соединений к ДНК и их способность ингибировать полимеразную цепную реакцию

Соединение	Вытеснение этидия бромидом			Ингибирование ПЦР	
	$\lg C_{50} \pm \varepsilon$	$C_{50} \times 10^6, \text{M}$	$K_x \times 10^{-4}, \text{M}^{-1}$	$\lg K_x$	$C_{100}, \mu\text{M} \pm \varepsilon$
VIII	-6,68 ± 0,19	0,21	6170	7,79	5790 ± 17
IX	-6,33 ± 0,10	0,47	2760	7,44	4370 ± 15
X	-6,32 ± 0,16	0,48	2700	7,43	3760 ± 76
XI	-6,45 ± 0,22	0,35	3715	7,57	4240 ± 31
XII	-6,93 ± 0,23	0,18	11000	8,04	4610 ± 38
XIII	-6,62 ± 0,06	0,24	5380	7,73	3710 ± 49
XIV	-6,26 ± 0,34	0,55	2350	7,37	3790 ± 57
XV	-4,56 ± 0,08	27,1	23	5,37	> 2700 ± 23
XVI	-4,83 ± 0,25	14,8	87	5,94	> 4370 ± 34
XVII	-4,67 ± 0,11	21,4	60	5,78	> 3900 ± 51
XVIII	-4,97 ± 0,08	10,7	60	5,78	> 5430 ± 67
XIX	-5,01 ± 0,18	97,8	132	6,12	> 4630 ± 25
XX	-5,10 ± 0,17	79,0	162	6,02	> 3780 ± 40
XXI	-5,01 ± 0,09	97,7	132	6,12	923 ± 14

Примечание. Доверительные интервалы, рассчитанные согласно [4, с. 298 – 303] приведены для $P < 0,05$

отфильтровывают и промывают на фильтре горячей водой (3 × 25 мл). Осадок растворяют в 50 мл изо-пропанола, кипятят с 30 – 50 мг активированного угля, уголь отфильтровывают и упаривают фильтрат досуха. Сухой осадок перекристаллизовывают из смеси толуол-гептан (10 : 3). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре смесью толуол-гептан, охлаждённой до – 18 °С, и высушивают при комнатной температуре и пониженном давлении. Выход: 0,52 г (52 %).

Морфолин-4-ил-уксусной кислоты антрацен-9-илметилиденгидразид (XVII). Кипятят 2 ч при перемешивании 0,159 г (0,001 моль) XXIV, 0,206 г (0,001 моль) антрацен-9-альдегида и 0,12 мл (0,002 моль) ледяной уксусной кислоты в 3 мл этанола. Реакционную смесь разбавляют 50 мл 10 %-го раствора аммиака, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на

фильтре водой (3 × 10 мл) и перекристаллизовывают из бензола. Выход 0,223 г (65 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. А. Ляхова, С. А. Ляхов, Л. А. Литвинова и др. *Хим.-фарм. журн.*, **37**(4), 109 – 114 (2003).
2. А. Е. Порай-Кошиц, А. А. Хархаров, *Изв. АН СССР (сер. хим.)*, **4**, 243 – 254 (1944).
3. В. Г. Коляденко, В. И. Степаненко, И. И. Мавров и др., *Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем, методом полимеразной цепной реакции. (Методические рекомендации)*, изд-во Национального Мед. Ун-та (г. Киев), Киев (1999).
4. Г. Ф. Лакин, *Биометрия*, Высшая школа, Москва (1990).
5. Вейганд-Хильгетаг, *“Методы эксперимента в органической химии”*, Пер. с нем. под ред. Суворова Н. Н., “Химия”, Москва (1969), с. 559.

Поступила 15.10/03

SYNTHESIS AND DNA-BINDING PROPERTIES OF THE 9-FORMYLANTHRACENE'S AND 9-FORMYLACRIDINE'S AMINOACETYLHYDRAZONES

H. A. Lyakhova¹, S. A. Lyakhov¹, L. A. Litvinova¹, S. A. Andronati¹, M. N. Lebedyuk², G. A. Khorokhorina², V. P. Fedchuk²

¹ A. V. Bogatsky Physico-chemical Institute of the NAS of Ukraine, Lustdorfskaya doroga 86, 65080; e-mail: physchem@paco.net Odessa.

² The research center “ITSW”, Odessa

To reveal the influence of intercalating fragment on the affinity to DNA aminoacylhydrazones of 9-formylacridine and 9-formylanthracene are synthesized and their properties as intercalators and ability to inhibit the polymerase chain reaction are studied. It is shown, that the acridine derivatives ($\lg K_a = 7.37 - 8.04$) are more affine to DNA than the anthracene derivatives ($\lg K_a = 5.37 - 6.12$). Both acridines and anthracenes are characterized by insignificant ability to inhibit PCR. Correlation between affinity to DNA and ability to inhibit replication is absent.