

## АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

### V. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ L-ТИРОЗИНА

Ц. Е. АГАДЖАНЯН, Н. Н. ФРАДКИНА, О. Л. МНДЖОЯН,  
О. М. АВАКЯН и А. В. ПОГОСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 27 XI 1970

Синтезированы гидрохлориды O-изоалкил-L-тирозинов, их этиловых эфиров, а также изоалкиловых эфиров L-тирозина и исследованы их аденолитические и симпатолитические свойства.

Табл. 1, библиографических ссылок 4.

С целью изыскания препаратов, приводящих к уменьшению количества норадреналина, высвобождаемого в ответ на нервное раздражение, и учитывая блокирующее влияние производных тирозина на биосинтез норадреналина, мы ранее [1] синтезировали и подвергли фармакологическому исследованию ряд производных L-тирозина (O-алкил-L-тирозины и их этиловые эфиры, а также алкиловые эфиры L-тирозина) с нормальной цепью радикала. Было установлено, что в зависимости от длины алкильного радикала и характера производного синтезированные вещества имеют не только различную симпатолитическую и аденолитическую активность, но иногда проявляют противоположный эффект. В настоящем сообщении описаны синтезированные и подвергнутые фармакологическому исследованию аналогичные производные L-тирозина с изорадикалами (изопропил, изобутил, изоамил).

O-Изоалкилтирозины получены непосредственным O-алкилированием L-тирозина соответствующими изоалкилбромидом в смеси водной щелочи и диметилсульфоксида по некоторой модификации метода [2]. Гидрохлориды O-изоалкилтирозинов получены кипячением последних в избытке 3*n* соляной кислоты. Гидрохлориды этиловых эфиров O-изоалкилтирозинов и изоалкиловых эфиров L-тирозина получены кипячением, соответственно, O-изоалкилтирозинов или L-тирозина в избытке соответствующего спирта, насыщенного HCl [3]. В ИК спектрах полученных O-изоалкилтирозинов, в отличие от спектра тирозина ( $\nu_{OH}$  3200  $cm^{-1}$ ), отсутствует полоса поглощения в области 3200—3600  $cm^{-1}$ . В ИК спектрах эфиров тирозина и O-изоалкилтирозинов присутствует полоса поглощения сложноэфирной связи (1725—1740  $cm^{-1}$ ).

Все *O*-изоалкилтирозины при хроматографировании на закрепленном слое силикагель—глин в системе *n*-пропанол—вода (7:3), а изоалкиловые эфиры тирозина и этиловые эфиры *O*-изоалкилтирозинов на окиси алюминия в системе бензол—спирт (15:1) или пропанол—вода (7:3) дают одно пятно.

Физико-химические константы, данные ИК спектров, анализа и тонкослойной хроматографии подтверждают строение и чистоту полученных веществ.

В опытах на изолированном семьявыносящем протоке крысы изучалось влияние синтезированных нами веществ на сокращения органа, вызванные его трансмуральным электрическим раздражением и адреналином в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  г/мл. Препараты испытывались в конечной концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл.

Установлено, что гидрохлориды *O*-изоалкилтирозинов и их этиловых эфиров, а также изоалкиловых эфиров *L*-тирозина не обладают заметной симпатолитической и адренолитической активностью.

В связи с тем, что бензильная группа является наиболее часто заменяемой *O*-защитной группой у тирозина, мы исследовали также возможность непосредственного *O*-бензилирования *L*-тирозина бензилгалогидом в аналогичных условиях, минуя стадию образования медного комплекса [4]. При 7-часовом нагревании тирозина в смеси водной NaOH и диметилсульфоксида с бромистым бензилом при 80° выход *O*-бензил-*L*-тирозина достигает 75%; с хлористым бензилом в тех же условиях выход несколько ниже (48%). Физико-химические константы совпадают с литературными, а также с константами *O*-бензил-*L*-тирозина, полученного через медный комплекс по методике [4].

### Экспериментальная часть

*O*-Изоалкилтирозины. К раствору *L*-тирозина (0,05 моля) в 10%-ном водном растворе едкого натра (0,1 моля) и 200 мл диметилсульфоксида прибавляют при перемешивании 0,05 моля изоалкилбромида. Продолжают перемешивание 100 (*изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>*) или 120 часов (*изо-C<sub>4</sub>C<sub>9</sub>*) при комнатной температуре или же 3 часа при 70° (*изо-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>*). Реакционную смесь выливают на 250 г измельченного льда. Разбавленной (1:1) соляной кислотой доводят pH до 7,5 и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из 60%-ной водной уксусной кислоты. Выходы, физико-химические константы и результаты анализа приведены в таблице.

*Гидрохлориды O-изоалкилтирозинов.* 0,5 г *O*-изоалкилтирозина в 10 мл 3*N* соляной кислоты кипятят 3 часа, фильтруют в горячем виде и раствор охлаждают. Выпавший осадок гидрохлорида отфильтровывают (см. табл.).

*Гидрохлориды эфиров O-изоалкилтирозинов и L-тирозина.* 0,5 г *O*-изоалкилтирозина или *L*-тирозина нагревают 1,5 часа в 10 мл соответствующего спирта, насыщенного HCl. Раствор упаривают и остаток перекристаллизовывают из того же спирта (см. табл.).

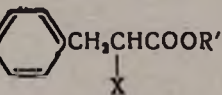
X	R	R'	Молекулярная формула	Выход, %
NH <sub>2</sub>	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	82
"	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	86
"	<i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	60
NH <sub>2</sub> ·HCl	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	63
"	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	80
"	<i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	70
"	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	63
"	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	74
"	<i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	60
"	H	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	71
"	H	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	60
"	H	<i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	76

\* Силикагель — гипс, пропанол — вода (7 : 3).

\*\* Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, бензол — спирт (15 : 1).

\*\*\* Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, пропанол — вода (7 : 3).





Т. пл., °C	R <sub>f</sub>	А н а л и з, %							
		Cl		C		H		N	
		найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
218—221	0,77*			63,92	64,60	7,15	7,60	6,60	6,30
219—221	0,77*			65,13	65,82	7,31	8,00	6,17	5,90
207—209	0,77*			66,12	66,90	8,21	8,35	5,34	5,68
139—141	0,77*	13,10	13,68						
133—135	0,77*	12,12	12,97						
128—130	0,77*	12,11	12,34						
172—173	0,62**	12,02	12,34						
165—166	0,60**	11,59	11,77						
145—147	0,52**	10,77	11,25						
182—183	0,87***	13,20	13,68						
175—177	0,88**	12,72	12,97						
152—154	0,95**	12,60	12,34						

*O*-Бензил-*L*-тирозин. К раствору 2,7 г (0,015 моля) *L*-тирозина в 12 мл (0,03 моля) 10%-ного водного раствора NaOH прибавляют 60 мл диметилсульфоксида и нагревают до 80°. Прибавляют при перемешивании 2,6 г (0,015 моля) бромистого бензила. Нагревание и перемешивание продолжают 7 часов. Реакционную смесь сливают на 75 г льда; рН доводят до 7,5 и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают на 60%-ной водной уксусной кислоты с углем. Получают 3 г (75%); т. пл. 221° (221° по [4]),  $[\alpha]_D^{24} = +10,5^\circ$  (С 1; 80°/о уксусная кислота),  $R_f = 0,7$  (силикагель — гипс в системе пропанол — вода, 7:3). Найдено %: С 70,88; Н 6,20; N 5,43.  $C_{16}H_{17}NO_3$ . Вычислено %: С 70,85; Н 6,27; N 5,16.

### ԱՄԻՆԱԲՔՈՒՆԵՐ ԵՎ ՊԵՊՏԻՆԵՐ

V. *L*-ՏԻՐՈՋԻՆԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Յ. Ե. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ, Ե. Ե. ՖՐԱԴԿԻՆԱ, Հ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Վ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ

### Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սինթեզված են *O*-իզոպրոպիլ-, *O*-իզոբուտիլ-, *O*-իզոամիլտիրոզիններ, նրանց էթիլէսթերները, ինչպես նաև *L*-տիրոզինի իզոպրոպիլ, իզոբուտիլ և իզոամիլ էսթերները: Ուսումնասիրված են նշված միացությունների հիդրոքլորիդների ազդենությունը և սիմպատոլիտիկ հատկությունները:

### AMINOACIDS AND PERTIDES

#### V. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL STUDY OF *L*-TYROSINE DERIVATIVES

Ts. Ye. AGHAJANIAN, N. N. FRADKINA, H. L. MNJOYAN,  
H. M. AVAKIAN and A. V. POGHOSSIAN

The Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Armenian Academy  
of Sciences (Yerevan)

Hydrochlorides of *O*-isoalkyl-*L*-tyrosines, their ethyl esters and isoalkyl *L*-tyrosinates have been synthesised. Their adrenolytic and sympatolytic properties have been studied.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Օ. Լ. Մնջոյան, Ը. Ե. Ագաճանյան, Ն. Ն. Ֆրաճկինա, Օ. Մ. Արակյան, Օ. Տ. Որայան, *Хим.-фарм. ж.*, № 7, 4 (1971).
2. S. L. Solar, R. R. Schumaker, *J. Org. Chem.*, 31, 1996 (1966).
3. G. R. Allen, Jr., B. R. Baker, A. C. Dornbush, J. P. Joseph, H. M. Kissman, M. J. Weiss, *J. Med. Pharm. Chem.*, 2, 391 (1960).
4. E. Wunsch, G. Fries, A. Zwick, *Chem. Ber.*, 91, 542 (1958).