

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

II. бис-(2-ХЛОРЕТИЛ)АМИДЫ И N,N-бис-(2-ХЛОРЕТИЛ)ГИДРАЗИДЫ  
 ПОЛИПЕПТИДОВ

Ц. Е. АГАДЖАНЯН и К. Л. АМБОЯН

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

Поступило 25 I 1972

С целью изучения противоопухолевых свойств синтезированы полипептиды различных  $\alpha$ -аминокислот, содержащие на С-конце остатки бис-(2-хлорэтил)аминна или N,N-бис-(2-хлорэтил)гидразина. Показано, что полимеризация N-карбоксиянгидридов саркозина, DL-аланина, L- и D-валина в присутствии бис-(2-хлорэтил)аминна сопровождается амидоэфирной перегруппировкой, а при полимеризации N-карбоксиянгидридов саркозина и DL-аланина в присутствии N,N-бис-(2-хлорэтил)гидразина имеет место ранее неизвестная гидразидоэфирная перегруппировка.

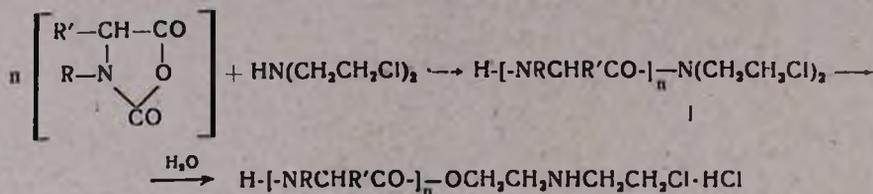
Табл. 2, библиографические ссылки 5.

Изучение противоопухолевых свойств синтезированных нами ранее полипептидов, содержащих остатки этилового эфира сарколизина, этиленимина или N,N-бис-(2-хлорэтил)-*n*-фенилендиаминна, показало, что активность их меняется в зависимости от характера цитотоксической группы и природы аминокислоты [1].

Продолжая работы по получению и изучению противоопухолевой активности производных полипептидов, мы задались целью синтезировать полипептиды, содержащие на С-конце остатки бис-(2-хлорэтил)аминна или N,N-бис-(2-хлорэтил)гидразина. Для этого 3%-ные растворы N-карбоксиянгидридов ряда  $\alpha$ -аминокислот в перегнанном над натрием диоксане были подвергнуты полимеризации с применением в качестве инициатора указанных оснований ( $[A]/[J]^* = 5-20$ , комнатная температура, несколько суток).

После полимеризации N-карбоксиянгидридов аминокислот в присутствии бис-(2-хлорэтил)аминна были выделены бис-(2-хлорэтил)амиды полипептидов глицина, DL-норлейцина и L-фенилаланина (I) и гидрохлориды 2-хлорэтиламиноэтиловых эфиров полисаркозина, DL-аланина, L- и D-валина (II), т. е. продукты амидоэфирной перегруппировки [2] промежуточно образующихся бис-(2-хлорэтил)амидов полипептидов:

\* Отношение мольных количеств N-карбоксиянгидрида аминокислоты к бис-(2-хлорэтил)амину или N,N-бис-(2-хлорэтил)гидразину.



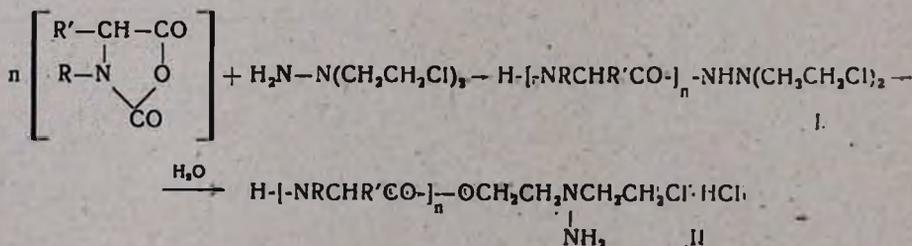
II

	R	R'	[A]/[J]	Конфигурация аминокислоты
I	H	H	20	—
	H	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	8	DL
	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	10	L
II	CH <sub>3</sub>	H	20	—
	H	CH <sub>3</sub>	10	DL
	H	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	10	L
	H	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	10	D

В ИК спектрах продуктов амидоэфирной перегруппировки в отличие от неперегруппированных *бис*-(2-хлорэтил)амидов полипептидов наблюдаются полосы поглощения сложноэфирных C=O' (1730 см<sup>-1</sup>) и C—O—C (1120 см<sup>-1</sup>) связей.

Полимеризация N-карбоксиянгидридов глицина, DL-норлейцина, L-фенилаланина, L- и D-валина в присутствии N,N-*бис*-(2-хлорэтил)гидразина приводит к N,N-*бис*-(2-хлорэтил)гидразидам полипептидов указанных аминокислот (I). С другой стороны, в ИК спектрах продуктов полимеризации N-карбоксиянгидридов саркозина и DL-аланина в присутствии N,N-*бис*-(2-хлорэтил)гидразина, в отличие от вышеуказанных N,N-*бис*-(2-хлорэтил)гидразидов полипептидов и аналогично продуктам амидоэфирной перегруппировки, имеются полосы поглощения сложноэфирных C=O (1730 см<sup>-1</sup>) и C—O—C (1120 см<sup>-1</sup>) связей. Полосы поглощения NH гидразидной связи в области 1500—1600 и 3000—3300 см<sup>-1</sup> в продукте полимеризации N-карбоксиянгидрида саркозина, аналогично продукту амидоэфирной перегруппировки *бис*-(2-хлорэтил)амида полисаркозина, не наблюдается.

Учитывая вышеизложенное, а также процентное содержание Cl<sup>-</sup>, можно предположить, что в этих случаях образуются гидрохлориды N-хлорэтил-N-гидразиноэтилового эфира полисаркозина и поли-DL-аланина (II), т. е. имеет место ранее неизвестная гидразидоэфирная перегруппировка:



R	R'	[A]/[J]	Конфигурация аминокислоты
I H	H	20	—
H	<i>изо</i> -C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	10	L
H	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	10	D
H	<i>н</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	15	DL
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	10	L
II CH <sub>3</sub>	H	20	—
H	CH <sub>3</sub>	5	DL

Во всех ИК спектрах наблюдаются широкие полосы поглощения, характерные для амидных NH (1515—1550 см<sup>-1</sup>) (кроме производных полисаркозина) и CO (1630—1680 см<sup>-1</sup>) групп полипептидов, а также C—Cl связи (730, 760 см<sup>-1</sup>).

### Экспериментальная часть

**Исходные вещества.** Гидрохлорид *бис*-(2-хлорэтил)амин синтезирована из диэтанолamina и тионил хлорида [3] (R<sub>f</sub>=0,8, силикагель-гипс, бензол—спирт, 15:1). Гидрохлорид *N,N*-*бис*-(2-хлорэтил)гидразина получен хлорированием хлорокисью фосфора *N,N*-*бис*-(2-оксиэтил)гидразина, выделенного многократной фракционной перегонкой в вакууме из продуктов оксиэтилирования гидразингидрата окисью этилена [4] (R<sub>f</sub>=0,8, окись алюминия, бензол—спирт, 15:1). *бис*-(2-Хлорэтил)амин и *N,N*-*бис*-(2-хлорэтил)гидразин получены следующим образом: смесь эквивалентных количеств гидрохлорида *бис*-(2-хлорэтил)амин или *N,N*-*бис*-(2-хлорэтил)гидразина и триэтиламина в абс. хлороформе перемешивают 30—45 мин., прибавляют 8 объемов абс. эфира, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. *N*-Карбоксиангидриды аминокислот получены действием пятихлористого фосфора на суспензии карбобензоксиаминокислот в абс. эфире [5].

**Полимеризация *N*-карбоксиангидридов аминокислот в присутствии *бис*-(2-хлорэтил)амин.** К 3%-ному раствору *N*-карбоксиангидрида глицина, DL-аланина, DL-норлейцина, саркозина, L-фенилаланина, L- или D-валлина в перегнанном над натрием диоксане прибавляют в определенном соотношении диоксановый раствор свежеприготовленного основания *бис*-(2-хлорэтил)амин. Раствор оставляют на несколько суток при комнатной температуре (хлоркальциевая трубка). Выпавший осадок фильтруют, промывают диоксаном, петролейным эфиром и сушат. Соотношение мольных количеств *N*-карбоксиангидрида аминокислоты и *бис*-(2-хлорэтил)амин, время полимеризации, анализ и физико-химические константы *бис*-(2-хлорэтил)амидов полипептидов и продуктов амидоэфирной перегруппировки приведены в табл. 1.

**Полимеризация *N*-карбоксиангидридов аминокислот в присутствии *N,N*-*бис*-(2-хлорэтил)гидразина.** Полимеризацию *N*-карбоксиангидридов глицина, DL-аланина, DL-норлейцина, саркозина, L-фенилаланина, L- и

Таблица 1

бис-(2-Хлорэтил)амиды полипептидов и продукты амидоэфирной перегруппировки  

$$\text{H}-[-\text{NRCHR}'\text{CO}-]_n-\text{R}''$$

R	R'	R''	Конфигурация аминокислоты	Условия полимеризации		Выход, %	Т. разл., °С	Средний молек. вес	Средняя степень полимеризации	Анализ, %						
				время (сутки)	[A]/[J]					найденно				вычислено		
										C	H	N	Cl	C	H	N
H	H	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	—	4	20	98,4	>210	1240	19,3	41,66	5,54	22,73	5,71	41,10	5,38	22,86
H	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	.	DL	8	8	83,7	>250	1470	11,8	60,00	10,91	11,59	4,81	60,81	9,40	12,14
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	.	L	6	10	52,0	220—230*	1500	9,2	69,77	6,60	9,03	4,73	69,39	6,11	9,51
H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl-HCl	DL	6	10	97,0	>190	870	10,7	47,70	6,88	18,27	8,12	49,57	7,38	18,74
CH <sub>3</sub>	H	.	—	6	20	96,0	170—180*	1490	18,7	48,89	7,32	18,70	4,75	48,00	6,99	18,19
H	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	.	L	6	10	93,0	>230	1200	10,7	56,92	9,07	13,86	5,81	57,26	8,74	13,59
H	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	.	D	6	10	70,0	>220	1170	10,4	57,49	8,87	11,58	6,04	57,18	8,73	13,58

Примечание к таблицам. По процентному содержанию найденного хлора рассчитаны средний молекулярный вес и средняя степень полимеризации, а по последним — вычисленное процентное содержание C, H и N. \* Плавятся с разложением, а остальные разлагаются не плавясь (для последних указано начало изменения окраски).

Таблица 2

*N,N*-бис-(2-Хлорэтил)гидразиды полипептидов и продукты гидразидоэфирной перегруппировки  
 $\text{H}-[-\text{NRCHR}'\text{CO}-]_n-\text{R}''$

R	R'	R''	Конфигурация аминокислоты	Условия полимеризации		Выход, %	Т. разл., °С	Средний молек. вес	Средняя степень полимеризации	Анализ, %						
				время (сутки)	[A]/[J]					найдено				вычислено		
										С	Н	N	Cl	С	Н	N
H	H	$\text{NH}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	—	4	20	87,5	>230	1320	20,5	39,90	6,11	23,44	5,25	40,69	5,38	23,73
H	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	.	DL	8	15	81,5	>240	2380	20,0	61,33	9,80	11,84	2,98	60,37	9,45	12,85
H	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	.	L	6	10	93,0	>220	1100	9,7	56,75	9,09	15,02	6,41	56,86	8,69	14,78
H	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	.	D	7	10	63,0	>200	1130	9,9	56,85	8,67	14,78	6,25	56,51	8,72	14,66
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	.	L	8	10	64,0	>240	1570	9,6	68,10	6,67	9,96	4,51	68,92	6,11	10,31
CH <sub>3</sub>	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$   NH <sub>2</sub> ·HCl	—	6	20	95,0	160—170*	1570	19,6	48,32	7,25	19,34	4,52	48,00	7,00	19,26
H	CH <sub>3</sub>	.	DL	10	5	70,0	170—173*	430	3,7	—	—	18,62	16,36	—	—	18,38

D-վալինա в присутствии свежеприготовленного N,N-бис-(2-хлорэтил)гидразина проводят аналогично. Условия полимеризации, выходы, анализ и физико-химические константы N,N-бис-(2-хлорэтил)гидразидов и продуктов гидразидоэфирной перегруппировки приведены в табл. 2.

### ԿԵՆՍԱՐԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ

#### II. ՊՈԼԻՊԵՊՏԻԿՆԵՐԻ ՌԻՍ-(2-ՔԼՈՐԷԹԻԼ)ԱՄԻՆՆԵՐ ԵՎ N,N-ՐԻՍ-(2-ՔԼՈՐԷԹԻԼ)-ՀԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐ

Յ. Ե. ԱՂԱՋԱՆՅԱՆ և Կ. Լ. ՀԱՄԲՈՅԱՆ

Հակառուտոցբային հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով սինթեզված են  $\alpha$ -ամինաթթուների պոլիպեպտիդներ, որոնք ամիդային կապով միացված են բիս-(2-քլորէթիլ)ամինին կամ N,N-բիս-(2-քլորէթիլ)հիդրազինին: Պոլիպեպտիդների ածանցյալներն ստացված են ամինաթթուների N-կարբոքսիանհիդրիդների պոլիմերացմամբ նշված ամինների ներկայությամբ: Ցույց է տրված, որ սարկոզինի, DL-ալանինի, L- և D-վալինի N-կարբոքսիանհիդրիդների պոլիմերացումը բիս-(2-քլորէթիլ)ամինի ներկայությամբ ուղեկցվում է ամիդաէսթերային վերախմբավորմամբ, իսկ սարկոզինի և DL-ալանինի N-կարբոքսիանհիդրիդների պոլիմերացումը N,N-բիս-(2-քլորէթիլ) հիդրազինի ներկայությամբ մինչ այժմ անհայտ հիդրազիդաէսթերային վերախմբավորմամբ:

### BIOLOGICALLY ACTIVE POLYMERS

#### II. bis-(2-CHLOROETHYL)AMIDES AND N,N-bis-(2-CHLOROETHYL)-HYDRAZIDES OF POLYPEPTIDES

Ts. Ye. AGHAJANIAN and K. L. HAMBOYAN

For the purpose of studying the antitumour properties, polypeptides of  $\alpha$ -aminoacids have been synthesized, which have been connected to bis-(2-chloroethyl)amine or N,N-bis-(2-chloroethyl)hydrazine by an amide linkage. The polypeptide derivatives have been obtained by polymerization of N-carboxyanhydrides of the corresponding aminoacids in the presence of the above-mentioned amines. It has been shown that the polymerization of N-carboxyanhydrides of sarcosine, DL-alanine, L- and D-valine in presence of bis-(2-chloroethyl)amine is accompanied by an amide-ester rearrangement, while that of the N-carboxyanhydrides of sarcosine and DL-alanine in presence of N,N-bis-(2-chloroethyl)hydrazine by an unknown hydrazide-ester rearrangement.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ս. Ե. Ագաձյան, Կ. Լ. Ամբոյան, Բ. Թ. Գարիբձյան, Ա. Ա. Կապույան, Արմ. քիմ. թղթ., 25, 955 (1972).
2. W. C. J. Ross, J. G. Wilson, J. Chem. Soc., 1959, 3616.
3. F. G. Mann, J. Chem. Soc., 1934, 461.
4. И. В. Подгорная, И. Я. Постовский, ЖОХ, 33, 744 (1963).
5. Дж. Гринштейн, М. Виноц, Химия аминокислот и пептидов, Изд. Мир, 1965, стр. 356.