

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 542.91+547.964.4

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

III. СИНТЕЗ ПОЛИ- И СОПОЛИПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ  
 ОСТАТКИ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Ц. Е. АГАДЖАНЯН, А. Х. АБЛАБУТЯН, Э. В. ВЛАСЕНКО и А. А. ГАСПАРЯН

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

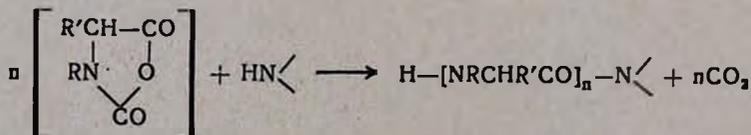
Поступило 19 VII 1972

Полимеризацией N-карбоксиангидридов и сополимеризацией смеси двух N-карбоксиангидридов  $\alpha$ -аминокислот в присутствии анестезина, оснований новокаина или дикаина синтезировали ряд поли- и сополипептидов, содержащих на конце углеродной цепи остатки указанных лекарственных веществ.

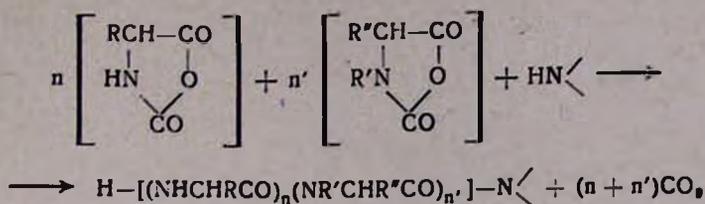
Табл. 3, библиографические ссылки 3.

Одним из методов направленного изменения фармакологических свойств лекарственных веществ является присоединение их к полимерам [1]. Продолжая ранее начатые работы [2], мы задались целью модификации свойств некоторых из широко применяемых лекарственных веществ присоединением их к полипептидам.

В настоящем сообщении приводится синтез ряда полипептидов и сополипептидов, связанных карбоксильным концом молекулы амидной связью с остатком некоторых местноанестезирующих веществ. Для получения указанного типа производных полипептидов N-карбоксиангидриды DL-аланина или саркозина полимеризовали в присутствии анестезина, оснований новокаина или дикаина:



Действием тех же лекарственных веществ на смесь N-карбоксиангидридов DL-аланина и глицина, DL-валина, DL-лейцина, DL-норлейцина или саркозина, взятых в различных соотношениях, получены аналогичные производные сополипептидов:



Полипептидный характер полученных веществ, а также наличие в них остатков примененных инициаторов подтверждается данными ИК и УФ спектров. На ИК спектрах имеются широкие полосы поглощения, характерные для колебания амидных CO (1630—1690  $\text{см}^{-1}$ ) и NH групп (1520—1550  $\text{см}^{-1}$ ) полипептидов, а также полосы поглощения колебаний NH (3270—3320  $\text{см}^{-1}$ ), CO сл. эфир (1700—1720  $\text{см}^{-1}$ ) и C=C аром. (1460—1480, 1610—1620  $\text{см}^{-1}$ ). На УФ спектрах водорастворимых полипептидов и сополипептидов имеется максимум поглощения в области 270—310  $\text{нм}$ , характерный для максимума поглощений исходных инициаторов.

Мольное соотношение аминокислот в сополипептидах в основном совпадает с мольным соотношением взятых в реакцию N-карбосиангидридов аминокислот. Молекулярные веса водорастворимых поли- и сополипептидов близки к вычисленным на основании [A]/[J] значений.

Исследуемые полипептиды проявили некоторую анальгетическую активность (анальгезиметрия осуществлялась методом «горячей пластинки» на белых мышах). Повышение доз не вызывало у животных заметных токсических явлений. Некоторый интерес вызвал препарат поли-DL-аланилдикаин, однако в дозах 20—200  $\text{мг/кг}$  не было обнаружено значительного повышения обезболивающего эффекта. Предварительные опыты на кроликах (изучение терминальной анестезии препаратов) не выявили существенного действия соединений.

### Экспериментальная часть

Соотношение аминокислот в сополипептидах определяли гидролизом образца конц. HCl в запаянной ампуле при 105° в течение 24 час. хроматографированием гидролизата на бумаге в системе *n*-бутанол—уксусная кислота—вода (4:1:5) и дальнейшим фотометрированием медных комплексов, проявленных нингидрином пятен на ФЭК-56 [3].

Молекулярные веса водорастворимых поли- и сополипептидов вычисляли из процентного содержания аминокислота, определенного кулонометрическим титрованием.

*Полимеризация N-карбосиангидридов аминокислот в присутствии анестезина, оснований новокаина или дикаина.* К 3%-ному раствору N-карбосиангидрида DL-аланина или саркозина в сухом диоксане прибавляют в определенном соотношении раствор анестезина, оснований новокаина или дикаина в сухом диоксане (указанные основания получают соответственно из новокаина и дикаина, перемешивая 3 часа с эк-

Таблица 1

Поли- и сополипептиды, содержащие на С-конце остаток анестезина

Название полипептида	Условия полимеризации		Выход, %	Т. разл., °С	Растворимость в воде	Реакция бнурета	Соотношение аминокислот в сополипептиде*	Амино-N, %	Средний молекулярный вес
	соотношение N-карбоксангидридов и инициатора*	продолжит., сутки							
Полисаркозил	11:1	7	88,2	>169	+	—	—	1,40	1000
Поли-DL-аланил	10:1	7	94,6	>170	+	+	—	1,20	1160
Поли(глицил, DL-аланил)	5:5:1	9	84,4	>116	+	+	1:0,7	1,02	1310
Поли(DL-норлейцил, DL-аланил)	2,5:2,5:1	12	95,0	>196	—	+	1:0,8	—	—
Поли(DL-валил, DL-аланил)	3:3:1	5	96,9	>191	—	+	0,9:1	—	—
• •	2:4:1	5	94,3	190—192**	+	+	1:2	1,05	1330
• •	1:4:1	5	78,2	168—170**	+	+	1:4	1,20	1160

\* Во всех таблицах порядок приведенных цифр соответствует порядку остатков в названии препарата.

\*\* Плавятся с разложением; для остальных указано начало температуры разложения.

Таблица 2

Поли- и сополипептиды, содержащие на С-конце остаток н-воканна

Название полипептида	Условия полимеризации		Выход, %	Т. разл., С	Растворимость в воде	Реакция биурета	Сотноше- ние амни- кислот в сополипеп- тиде	Амнино-N, %	Средний молеку- лярный вес
	соотношение N-карбоксиан- гидридов и ини- циатора	продол- жит., сутки							
Пблвсаркозил	11:1	7	95,8	161—163**	+	—		1,24	1120
Поли-DL-аланил	10:1	11	93,8	>168	+	+		1,20	1160
Поли(глицил, DL-аланил)	5:5:1	6	95,0	>169	+	+	1:0,9	1,10	1270
Поли(DL-норлейцил, DL-аланил)	5:5:1	12	99,2	>210	—	+	0,7:1	—	—
Поли(DL-валил, DL-аланил)	5:5:1	5	78,6	>188	—	+	0,8:1	—	—
" "	3:7:1	5	95,0	>189	+	+	1:2	0,87	1610
" "	2,5:8:1	5	93,0	>188	+	+	0,9:3	0,83	1680
Поли(DL-лейцил, DL-аланил)	5:5:1	7	73,0	167—169**	—	+	1:1	—	—
" "	3,5:7:1	6	73,0	159—161**	+	+	1:2	1,80	770
" "	3:9:1	6	80,0	152—154**	+	+	0,9:3	1,80	770
Поли(саркозил, DL-аланил)	5:5:1	6	77,0	148—150**	+	+	0,7:1	1,40	1000

Таблица 3

Поли- и сополипептиды, содержащие на С-конце остаток диканна

Название полипептида	Условия полимеризации		Выход, %	Т, разл., °С	Растворимость в воде	Реакция биурета	Соотношение аминокислот в сополипептиде	Амино-N, %	Средний молекулярный вес
	соотношение N-карбоксангидридов и инициатора	продолжит., сутки							
Полисаркозил	10:1	8	80,9	>142	+	—		1,46	950
Поли-DL-аланил	10:1	10	62,6	>174	+	+		1,10	1270
Поли(DL-норлейцил, DL-аланил)	5:5:1	18	61,2	>202	—	+	1:0,7	—	—
Поли(DL-валил, DL-аланил)	2:10:1	6	80,7	196—198**	+	+	0,9:5	1,40	1000
Поли(глицил, DL-аланил)	5:5:1	15	83,1	>170	+	+	1:1	1,43	980

вмольным количеством триэтиламина и абс. хлороформа, высаживаюг гидрохлорид абс. эфиром; после упаривания фильтрата к остатку последовательно прибавляют дважды абс. эфир и сухой диоксан, каждый раз упаривая в вакууме). Колбу снабжают хлоркальциевой трубкой и оставляют при комнатной температуре на несколько дней. Выпавший осадок фильтруют, промывают диоксаном и петролейным эфиром. Мольное соотношение N-карбоксиангидрида аминокислоты и инициатора, продолжительность полимеризации, выходы и физико-химические константы приведены в таблицах 1, 2, 3.

*Сополимеризация двух N-карбоксиангидридов аминокислот в присутствии анестезина, оснований новокаина или дикаина.* Смешивают взятые в определенном соотношении растворы N-карбоксиангидридов DL-аланина и глицина, саркозина, DL-валина, DL-лейцина или DL-норлейцина с раствором анестезина, оснований новокаина или дикаина в сухом диоксане. Раствор оставляют при комнатной температуре в течение нескольких суток. Осадок фильтруют, промывают диоксаном и петролейным эфиром. Мольное соотношение N-карбоксиангидридов аминокислот и инициатора, продолжительность полимеризации, выходы и физико-химические константы приведены в таблицах 1, 2, 3.

**ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ**

**III. ՏԵՂԱԿԱՆ ԱՆՋԳԱՅԱՑՈՒՑԻՉ ԵՅՈՒԹԵՐԻ ՄՆԱՑՈՐԴՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊՈԼԻ- ԵՎ ՀԱՄԱՏԵՂ ՊՈԼԻՊԵՑԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ**

Յ. Ե. ԱՂԱՋԱՆՅԱՆ, Հ. Խ. ԱՐԼԱՐՈՒԹՅԱՆ, Է. Վ. ՎԼԱՍՆԿՈ և Ա. Ա. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

*Սինթեզված են ամիդային կապով անեսթեզինին, նովոկայինին կամ դիկայինին միացած DL-ալանինի և սարկոզինի պոլիպեպտիդներ, ինչպես նաև DL-ալանինի և գլիցինի, DL-վալինի, DL-լեյցինի, DL-նորլեյցինի կամ սարկոզինի համատեղ պոլիպեպտիդներ: Պոլիպեպտիդների և համատեղ պոլիպեպտիդների ածանցյալներն ստացված են անջուր դիօքսանում անեսթեզինի, հիմնային նովոկայինի կամ դիկայինի ներկայությամբ համապատասխան ամինաթթուների N-կարբօքսիանհիդրիդների պոլիմերացմամբ:*

*Պոլիմերների կառուցվածքը հաստատված է ԻԿ և ՈՒՄ սպեկտրների օգնությամբ, բիրտբտի ռեակցիայով: Որոշված են ամինաթթուների հարաբերությունը համատեղ պոլիպեպտիդներում, ջրում լուծելի պոլի- ու համատեղ պոլիպեպտիդների միջին մոլեկուլային կշիռները:*

*Սինթեզված նյութերի կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանցից ոմանք ունեն թույլ ցավազրկող ազդեցություն:*

## BIOLOGICALLY ACTIVE POLYMERS

III. SYNTHESIS OF POLY- AND COPOLYPEPTIDES CONTAINING  
FRAGMENTS OF LOCAL ANAESTHETICSTs. E. AGHAJANIAN, H. Kh. ABLABUTIAN, E. V. VLASSENKO and  
A. A. GASPARIAN

Polypeptides of DL-alanine and sarcosine, as well as copolypeptides of DL-alanine and glycine, DL-valine, DL-leucine, DL-norleucine or sarcosine have been synthesized, which are connected to anaesthesine, novocaine or dicaine by an amide linkage. Derivatives of polypeptides and copolypeptides have been obtained in anhydrous dioxane by polymerization of N-carboxyanhydrides of the corresponding amino-acids in presence of anaesthesine, basic novocaine or dicaine. The structure of the polymers has been confirmed by means of infra-red and ultraviolet spectra, and by the biuret reaction. The ratio of the amino-acids in the copolypeptides as well as the average molecular weights of the water-soluble poly- and copolypeptides have been determined. The study of the biological properties has shown that some of them possess weak analgesic activity.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Тезисы докладов 3-го симпозиума по физиологически активным синтетическим полимерам и макромолекулярным моделям биополимеров, Изд. «Зинатне», Рига, 1971.
2. Ц. Е. Агаджанян, К. Л. Амбоян, Б. Т. Гарибджанян, А. А. Чачоян, Арм. хим. ж., 25, 955 (1972); Ц. Е. Агаджанян, К. Л. Амбоян, Арм. хим. ж., 26, 135 (1973).
3. Современные методы в биохимии, т. 1, Изд. «Медицина», М., 1964, стр. 162.