

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

VIII. СИНТЕЗ САРКОЛИЗИНСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИ- И СОПОЛИПЕПТИДОВ

Ц. Е. АГАДЖАНЯН и К. Л. АМБОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

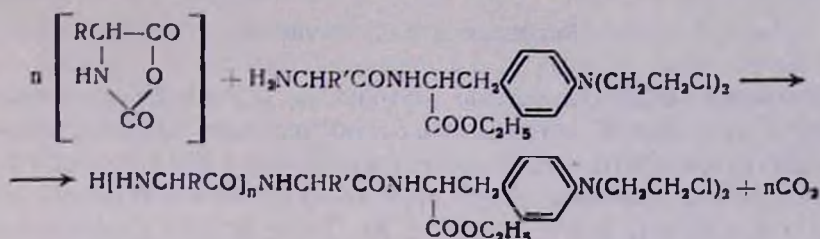
Поступило 31 VII 1973

Синтезирован ряд поли- и сополипептидов, связанных карбоксильным концом амидной связью с этиловым эфиром дипептида С-концевого сарколизина с различными аминокислотами.

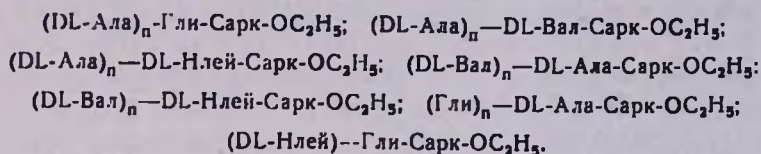
Табл. 4, библиограф. ссылок 2.

В синтезированных нами ранее [1,2] поли- и сополипептидах, связанных карбоксильным концом с остатком этилового эфира сарколизина, противоопухолевая активность менялась в зависимости от природы аминокислот, входящих в их состав.

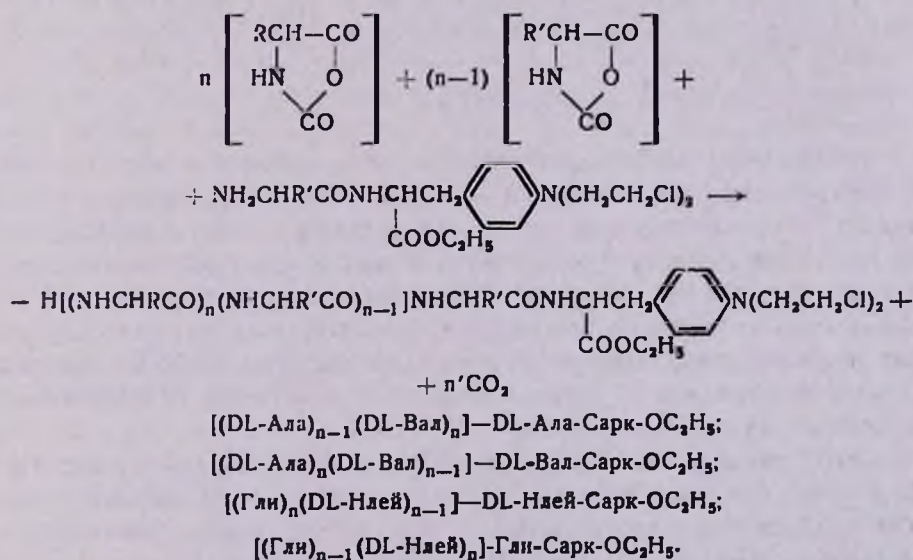
Интересно было установить, обязаны ли сарколизинсодержащие полипептиды своей цитостатической активностью выделяющемуся при их расщеплении сарколизину или же они действуют независимо. Для этого к карбоксильному концу одного и того же полипептида были присоединены различные дипептиды с С-концевым сарколизинном. Если противоопухолевая активность сарколизинсодержащих полипептидов зависит от скорости выделения сарколизина, то природа полипептида в синтезированных нами соединениях не будет иметь принципиального значения. В обратном случае, независимо от природы, непосредственно связанной с сарколизинном аминокислоты, все производные одного и того же полипептида должны иметь сравнимую активность. Были синтезированы этиловые эфиры глицил-, DL-аланил-, DL-валил- и DL-норлейцилсарколизина и использованы в качестве инициаторов полимеризации N-карбоксангидридов α -аминокислот. Соответствующие N-защищенные дипептиды получены взаимодействием карбобензоксинаминокислот с этиловым эфиром сарколизина методом смешанных ангидридов (изобутилхлоркарбонат). Удалением карбобензоксигрупп и действием насыщенного раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте получены гидробромиды этиловых эфиров дипептидов, переведенные в свободные основания с помощью триэтиламина. Полимеризация N-карбоксангидридов аминокислот в присутствии свежеприготовленных оснований этиловых эфиров дипептидов проводилась в сухом диоксане в термостате при 30° в течение нескольких дней.



Получены следующие сарколизинсодержащие полипептиды:



С другой стороны, при сополимеризации смеси двух N-карбоксиангидридов аминокислот в присутствии этилового эфира сарколизина получают нерегулярные сополипептиды, содержащие на карбоксильном конце остаток сарколизина, связанного в одних молекулах сополипептида непосредственно с одной из аминокислот, а в других—со второй. Интересно было установить активность сарколизинсодержащих сополипептидов в зависимости от характера аминокислоты, непосредственно связанной с сарколизином. С этой целью были синтезированы также два ряда сарколизинсодержащих сополипептидов—сополипептид, связанный с сарколизином с помощью одной из входящих в его состав аминокислот, и сополипептид того же состава, связанный с сарколизином через вторую аминокислоту. Были получены сарколизинсодержащие дипептиды с каждой из аминокислот, входящих в состав сополипептида, и их сополипептиды.

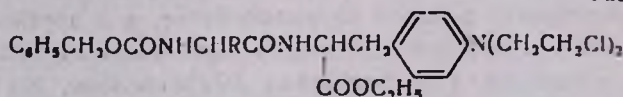


Сополимеризация проводилась аналогично полимеризации.

Экспериментальная часть

Этиловые эфиры дипептидов сарколизина. а) Карбобензоксипроизводные дипептидов. К охлажденному до 0° раствору 0,005 моля карбобензоксаминукислоты и 0,005 моля триэтиламина в 20 мл сухого ТГФ при перемешивании прибавлялся раствор эквимольного количества изобутилхлоркарбоната в 5 мл сухого ТГФ. После 20 мин. перемешивания при 0° к смеси в течение 20 мин. прибавлялся раствор 0,005 моля свежеприготовленного этилового эфира сарколизина в 20 мл сухого хлороформа. Смесь перемешивалась при комнатной температуре 2 часа. На следующий день выпавший осадок фильтровался и растворитель удалялся в вакууме ($<40^\circ$), оставшееся масло растворялось в 80 мл этилацетата, этилацетатный раствор промывался последовательно водой, 0,1 н НСl, водой, раствором соды, водой, сушился над сульфатом натрия и упаривался в вакууме при 30—40°. Выходы, элементные анализы и физико-химические константы приведены в табл. 1.

Таблица 1



R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f *	А н а л и з, %			
				найденно		вычислено	
				Cl	N	Cl	N
H	87	масло	0,60	13,74	8,58	13,55	8,01
CH ₃	75	"	0,57	13,13	8,32	13,19	7,81
изо-C ₃ H ₇	75	135—137	0,55	12,71	7,81	12,54	7,40
n-C ₄ H ₉	76	масло	0,57	11,76	7,08	12,24	7,24

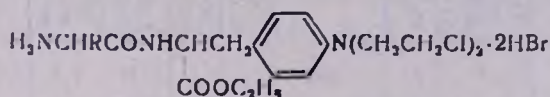
* Al₂O₃, абс. бензол—абс. этанол (15:1).

б) Удаление карбобензоксигрупп. Смесь карбобензоксипроизводного этилового эфира дипептида и насыщенного раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте (10 мл раствора на 1 г пептида) оставалась при комнатной температуре 30 мин. Затем прибавлялось трехкратное (по объему) количество абс. эфира. Выпавшее вещество несколько раз протиралось абс. эфиром, фильтровалось, очищалось осаждением из абс. этанола эфиром и сушилось в вакууме над КОН. Выходы, элементные анализы и физико-химические константы гидробромидов дипептидов приведены в табл. 2.

в) Основания дипептидов. Смесь 0,01 моля гидробромиды дипептида в 30 мл абс. хлороформа и 0,02 моля триэтиламина взбалтывалась 20 мин. Далее прибавлялось 100 мл абс. эфира, смесь охлаждалась льдом и фильтровалась. После удаления растворителя в вакууме к остатку добавлялось 10 мл абс. хлороформа. Полученные после повтор-

ного упаривания маслообразные основания дипептидов растворялись в сухом диоксане. В ИК спектрах оснований дипептидов, аналогично ИК спектрам соответствующих гидробромидов дипептидов, имеются полосы поглощения, характерные для амидной CO (1680—1690) и сложноэфирной CO групп (1740), а также C=C аром. (1600 см⁻¹). R_f оснований дипептидов совпадают с R_f соответствующих гидробромидов.

Таблица 2



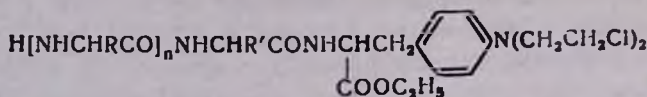
R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	А н а л и з, %			
				найденно		вычислено	
				Br ⁻	N	Br ⁻	N
H	71	123—125	0,37	29,36	6,70	28,98	7,61
CH ₃	81	121—123	0,36	28,62	8,16	28,27	8,00
изо-C ₃ H ₇	80	142—144	0,35	27,31	7,05	26,93	7,07
n-C ₄ H ₉	92	132—134	0,35	25,91	6,66	26,31	6,90

* См. примечание в табл. 1.

Полимеризация N-карбоксиангидридов аминокислот в присутствии этиловых эфиров дипептидов сарколизина. К раствору N-карбоксиангидрида аминокислоты в сухом диоксане прибавлялся раствор свежеприготовленного основания этилового эфира дипептида сарколизина в сухом диоксане. Конечная концентрация раствора 3%, считая на сумму N-карбоксиангидрида и эфира дипептида, взятых в мольном соотношении 9:1. Смесь оставлялась в термостате при 30° на несколько дней. К образовавшемуся гелю прибавлялся равный объем петролейного эфира. После тщательного протирания осадок фильтровался, промывался диоксаном и петролейным эфиром и сушился. При хроматографировании на закрепленном слое силикагель-гипс в системе n-пропанол—вода (7:3) найдены лишь следы дипептида. В ИК спектрах производных полипептидов найдены широкие полосы поглощения (1510—1570, 1620—1690 и 3300 см⁻¹), характерные для фенольной и амидных NH и CO групп полипептидов. Имеется также $\nu_{\text{CO эф.}}$ 1740 см⁻¹. Выход, элементный анализ и физико-химические константы приведены в табл. 3.

Сополимеризация смеси N-карбоксиангидридов аминокислот в присутствии этилового эфира дипептидов сарколизина. При сополимеризации соотношение мольных количеств N-карбоксиангидридов, дипептида и N-карбоксиангидрида аминокислоты, входящей в состав дипептида 5:1:4. Конечная концентрация раствора 3%, считая на сумму двух N-карбоксиангидридов и эфира дипептида. Выходы, элементные анализы и физико-химические константы приведены в табл. 4.

Таблица 3

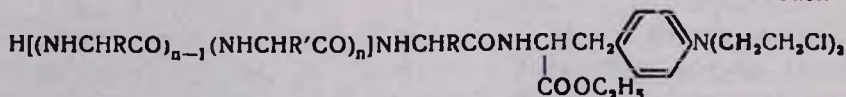


R	R'	Продолжительность полимеризации, сутки	Выход, %	Т. разл., °C	Растворимость в воде	Реакция биурета	Средний мол. вес	Средняя степень полимеризации	Анализ, %		
									найденно		вычислено
									Cl	N	
CH ₃	H	3	96	>140	+	+	1010	8,8	7,00	15,46	16,23
CH ₃	<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	4	82	110—115*	+	+	1100	9,3	6,47	16,26	15,69
CH ₃	<i>н</i> -C ₄ H ₉	3	95	110—115*	+	+	1040	8,4	6,78	15,85	15,40
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	3	87	>180	—	—	1410	10,1	5,03	13,76	12,99
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	<i>н</i> -C ₄ H ₉	4	70	>200	—	+	1230	8,0	5,77	12,57	12,52
H	CH ₃	2	90	>150	—	+	940	9,4	7,54	18,10	18,44
<i>н</i> -C ₄ H ₉	H	3	89	>180	—	+	1450	9,4	4,88	12,11	11,93

Примечание к таблицам: По процентному содержанию найденного хлора рассчитаны средний молекулярный вес и средняя степень полимеризации, а по последним — вычисленное процентное содержание N.

* Плавятся с разложением, для остальных указано начало изменения окраски.

Таблица 4



R	R'	Продолжительность полимеризации, сутки	Выход, %	Т. разл., °C	Растворимость в воде	Реакция биурета	Средний мол. вес*	Анализ, %		
								найденно		вычислено
								Cl	N	
CH ₃	<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	4	79	>170	—	+	1150	6,16	12,72	14,09
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	4	90	>230	—	+	1230	5,77	14,81	14,11
H	<i>н</i> -C ₄ H ₉	3	90	>220	—	—	1220	5,84	13,75	14,27
<i>н</i> -C ₄ H ₉	H	3	85	>180	—	+	1130	6,30	13,82	13,91

* См. примечание в табл. 3.

ԿԵՆՍԱՐԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ

VIII. ՍԱՐԿՈԼԻԶԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊՈԼԻ- ԵՎ ՀԱՄԱՏԵՂ ՊՈԼԻՊԵՊՏԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

8. Ե. ԱՂԱՋԱՆՅԱՆ Լ Կ. Լ. ՀԱՄԲՈՅԱՆ

Սարկոլիզինի էթիլէսթեր պարունակող դիպեպտիդների ներկայությամբ ամինաթթուների N-կարբոքսիանհիդրիդների պոլիմերացմամբ և համատեղ պոլիմերացմամբ սինթեզված են սարկոլիզինի էթիլէսթեր պարունակող մի շարք պոլիպեպտիդներ:

BIOLOGICALLY ACTIVE POLYMERS

VIII. SYNTHESIS OF POLY- AND COPOLYPEPTIDES CONTAINING
SARCOLYSINE

Ts. Ye. AGHAJANIAN and K. L. HAMBOYAN

By polymerization and copolymerization of N-carboxyanhydrides of aminoacids in the presence of dipeptides of sarcolysine the corresponding polypeptides and copolypeptides have been obtained.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ц. Е. Агаджанян, К. Л. Амбоян, Б. Т. Гарибджанян, А. А. Чичоян, Арм. хим. ж., 25, 955 (1972).
2. Ц. Е. Агаджанян, К. Л. Амбоян, Арм. хим. ж. (в печати).