

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

IX. СИНТЕЗ САРКОЛИЗИНСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИПЕПТИДОВ L-ЛИЗИНА И L-АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Շ. Ե. ԱԳԱԺՅԱՆ և Կ. Լ. ԱՄԲՕՅԱՆ

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

Поступило 31 VII 1973

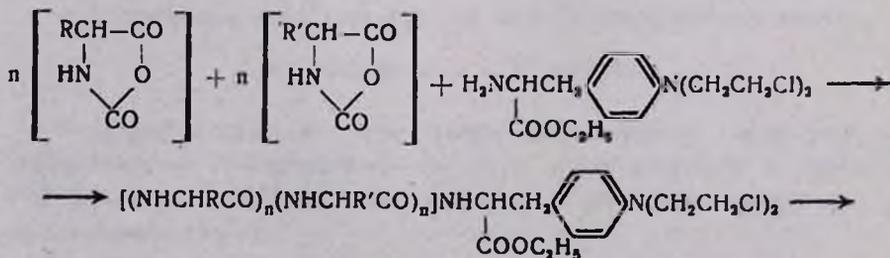
Полимеризацией N-карбоксиянгидридов ϵ -карбобензоксид-L-лизина или β -бензилового эфира L-аспарагиновой кислоты или сополимеризацией их с N-карбоксиянгидридами α -аминокислот в присутствии этилового эфира сарколизина с дальнейшим удалением боковых защитных групп синтезированы полипептиды L-лизина и L-аспарагиновой кислоты, а также их сополипептиды.

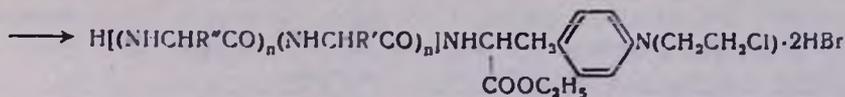
Табл. 2, библиографические ссылки 5.

В продолжение наших предыдущих исследований [1,2] было интересно синтезировать и испытать противоопухолевую активность сарколизинсодержащих поли- и сополипептидов трифункциональных аминокислот, содержащих боковые карбоксильные или аминные группы.

В настоящем сообщении приводится синтез полипептидов L-лизина и L-аспарагиновой кислоты.

Синтез сарколизинсодержащих полипептидов L-лизина осуществлялся полимеризацией N-карбоксиянгидрида ϵ -карбобензоксид-L-лизина или сополимеризацией эквимольной его смеси с N-карбоксиянгидридами α -аминокислот в присутствии этилового эфира сарколизина (а). Полипептиды L-аспарагиновой кислоты получались по [3]—полимеризацией N-карбоксиянгидрида β -бензилового эфира L-аспарагиновой кислоты или сополимеризацией эквимольной его смеси с N-карбоксиянгидридами α -аминокислот (б). Боковые ϵ -карбобензоксильные и β -бензильные группы удалялись действием насыщенного раствора бромистого водорода, соответственно, в ледяной уксусной кислоте или абсолютном диоксане.





а) $R = (\text{CH}_2)_4\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R' = \text{H}$, CH_3 , *изо*- C_3H_7 , *н*- C_4H_9 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,

$k'' = (\text{CH}_2)_4\text{NH}_2 \cdot \text{HBr}$;

б) $R = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R' = \text{CH}_3$, *н*- C_4H_9 , $R'' = \text{CH}_2\text{COOH}$.

Конечные полипептиды очищались переосаждением ацетоном из водного раствора (полипептиды лизина) или эфиром из раствора в смеси диметилформамида и диоксана (полипептиды аспарагиновой кислоты).

Средний молекулярный вес полимеров, содержащих боковые ϵ -карбобензоксигруппы или β -бензильные группы, определялся по содержанию в них хлора. Все полипептиды после удаления боковых защитных групп дают реакцию биурета.

В ИК спектрах полипептидов лизина после удаления ϵ -карбобензоксигрупп отсутствует полоса поглощения уретанной группы (1700 см^{-1}). В ИК спектрах полипептидов аспарагиновой кислоты после удаления β -бензильных групп интенсивности полос поглощения в областях 1630 ($\text{C}=\text{C}$ аром.) и 1745 см^{-1} (CO сл. эф.) сильно уменьшаются и появляются поглощения в областях 1725 и $3200\text{--}3400 \text{ см}^{-1}$.

Экспериментальная часть

Сарколизинсодержащие полипептиды L-лизина. а) ϵ -Карбобензоксипроизводные сарколизинсодержащих полипептидов L-лизина. К раствору N-карбоксиянгидрида ϵ -карбобензоксигрупп L-лизина [4] или его эквимольной смеси с N-карбоксиянгидридами глицина, DL-аланина, DL-валина, DL-норлейцина или L-фенилаланина в абс. диоксане прибавлялся диоксановый раствор основания этилового эфира сарколизина. Конечная концентрация раствора 3%. Смесь оставлялась в термостате при 30° на несколько дней. Образовавшийся гель растирался в равном объеме петролейного эфира, осадок фильтровался, промывался диоксаном и петролейным эфиром.

Время полимеризации, соотношение мольных количеств N-карбоксиянгидридов аминокислот и этилового эфира сарколизина ($[A]/[J]$), выход, элементный анализ и физико-химические константы приведены в табл. 1.

б) *Удаление ϵ -карбобензоксигрупп.* Смесь ϵ -карбобензоксипроизводного полипептида и насыщенного раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте (10 мл на 1 г вещества) оставлялась при комнатной температуре 30 мин. К полученному раствору прибавлялось двукратное (по объему) количество абс. эфира. После декантирования остаток несколько раз растирался в абс. эфире, фильтровался и промывался абс. эфиром, затем растворялся в воде и осаждался из 10% водного раствора десятикратным по объему ацетоном. Выпавший осадок растирался в ацетоне, фильтровался и сушился в вакууме над KOH (табл. 2).

Таблица 1

Полипептиды с защищенными боковыми группами, содержащие остаток этилового эфира сарколизина

Название полипептида	Условия полимеризации		Выход, %	Т. разл., °С	Средний мол. вес	Анализ, %		
	Время, сутки	[A]/[J]				С		N
						найдено	найдено	
Поли(α-карбобензоксиг-L-лизил)-	7	5 : 1	81	180—185	1490	4,78	10,45	10,18
Поли(α-карбобензоксиг-L-лизил, глицил)-	3	5 : 5 : 1	88	> 160	2100	3,39	12,00	12,39
Поли(α-карбобензоксиг-L-лизил, DL-аланил)-	3	5 : 5 : 1	85	> 180	2100	3,39	11,47	11,96
Поли(α-карбобензоксиг-L-лизил, DL-норлейцил)-	3	5 : 5 : 1	87	> 180	1950	3,65	10,95	10,73
Поли(α-карбобензоксиг-L-лизил, DL-валил)-	3	5 : 5 : 1	86	> 210	1760	4,04	11,42	11,15
Поли(α-карбобензоксиг-L-лизил, DL-фенилаланил)-	3	5 : 5 : 1	70	> 200	1780	4,00	10,48	10,01
Поли(β-бензил-L-аспартил)-	8	10 : 1	86	165—170	2370	2,99	6,96	7,08
Поли(β-бензил-L-аспартил, DL-аланил)-	4	5 : 5 : 1	90	150—155	1700	4,18	10,09	9,88
Поли(β-бензил-L-аспартил, DL-норлейцил)-	4	5 : 5 : 1	93	160—165	1930	3,68	9,20	8,71

Таблица 2

Гидробромиды полипептидов, содержащие остаток этилового эфира сарколизина

Название полипептида	Выход, %	Т. разл., °С	[η]*	Br ⁻ , %
Поли(L-лизил)-	85	160—170	0,05	33,40
Поли(L-лизил, глицил)-	95	150—155	0,10	28,01
Поли(L-лизил, DL-аланил)-	92	180—185	0,10	26,08
Поли(L-лизил, DL-валил)-	96	175—180	0,11	24,84
Поли(L-лизил, DL-норлейцил)-	92	185—190	0,12	23,20
Поли(L-лизил, L-фенилаланил)-	95	175—180	0,11	21,69
Поли(L-аспартил)-	87	110—115	0,12	—
Поли(L-аспартил, DL-аланил)-	90	125—130	0,08	10,97
Поли(L-аспартил, DL-норлейцил)-	95	130—135	0,09	9,88

* Полипептиды лизина — вода, 28°; аспарагиновой кислоты — диметилформамид, 28°.

Получение сарколизинсодержащих полипептидов L-аспарагиновой кислоты. а) Получение β-бензиловых эфиров сарколизинсодержащих полипептидов L-аспарагиновой кислоты. Полимеризация N-карбоксиангидрида β-бензилового эфира L-аспарагиновой кислоты [5] и его сополимеризация с N-карбоксиангидридами DL-аланина или DL-норлейцина

в присутствии этилового эфира сарколизина проводились аналогично. Растворитель удалялся из образовавшегося вязкого раствора под вакуумом, остаток растирался в петролейном эфире, промывается диоксаном и петролейным эфиром (табл. 1).

б) Удаление β -бензильных групп. β -Бензиловый эфир полипептида смешивался с насыщенным раствором бромистого водорода в абс. диоксане и оставлялся при комнатной температуре 3 часа (осадок со временем растворяется). Далее прибавлялось пятикратное (по объему) количество абс. эфира и выпавшее вещество (маслообразное—производное полиаспарагиновой кислоты, твердое—сополипептид) многократно растиралось в абс. эфире, фильтровалось, промывалось абс. эфиром и осаждалось семикратным объемом эфира из 10% раствора в смеси диоксана и диметилформамида (1:1). Выпавший осадок растирался в эфире, фильтровался и сушился в вакуум-эксикаторе над КОН (табл. 2).

ԿԵՆՍԱՐԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ

IX. ՍԱՐԿՈԼԻՋԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ L-ԼԻՋԻՆԻ ԵՎ L-ԱՍՊԱՐԱԳԻՆԱՔԻՎԻ ՊՈԼԻՊԵՊՏԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Յ. Ե. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ և Կ. Լ. ՀԱՄԲՈՅԱՆ

Հակառուսցրային ակտիվության ուսումնասիրման նպատակով սինթեզված են ամիդային կապով սարկոլիզինի էթիլ էսթերին միացած L-լիզինի և L-ասպարագինաթթվի պոլիպեպտիդներ, ինչպես նաև վերջինների և գլիցինի, DL-ալանինի, DL-վալինի, DL-տրլեյցինի և L-ֆենիլալանինի համատեղ պոլիպեպտիդներ:

Պոլիպեպտիդներն ստացված են սարկոլիզինի էթիլ էսթերի ներկայությամբ *e*-կարբոքսիլ-*L*-լիզինի և *L*-ասպարագինաթթվի β -բենզիլ էսթերի *N*-կարբոքսիանհիդրիդների պոլիմերացմամբ կամ նշված ամինաթթուների *N*-կարբոքսիանհիդրիդների հետ համատեղ պոլիմերացմամբ:

BIOLOGICALLY ACTIVE POLYMERS

IX. SYNTHESIS OF POLYPEPTIDES OF L-LYSINE AND L-ASPARTIC ACID CONTAINING SARCOLYSINE

Ts. Ye. AGHAJANIAN and K. L. HAMBOYAN

For the purpose of studying their antitumor activity polypeptides and copolypeptides of *L*-lysine and *L*-aspartic acid have been synthesized which are bonded with ethyl ester of sarcoclysine by an amide linkage.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ц. Е. Агаджанян, К. Л. Амбоян, Б. Т. Гарибджанян, А. А. Чачоян, Арм. хим. ж., 25, 955 (1972).
2. Ц. Е. Агаджанян, К. Л. Амбоян, Арм. хим. ж. (в печати).
3. M. Szeckerke, R. Wade, F. Bergel, J. Chem. Soc., 1968, 1792.
4. M. Bergmann, L. Zervas, W. F. Ross, J. Biol. Chem., 111, 245 (1935).
5. A. Berger, E. Katchalski, J. Am. Chem. Soc., 73, 4084 (1951).