

УДК 542.91+547.466+547.964.4

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

V. СИНТЕЗ ПОЛИ- И СОПОЛИПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОСТАТКИ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ц. Е. АГАДЖАНЯН

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

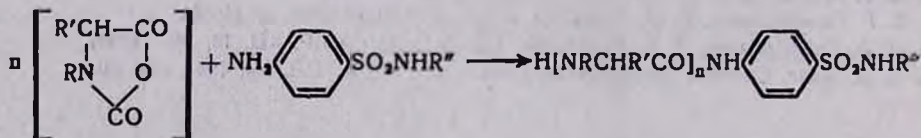
Поступило 30 XI 1972

Синтезирован ряд поли- и сополипептидов, содержащих на карбоксильном конце остатки стрептоцида, сульфадимезина, этазола или уросульфана.

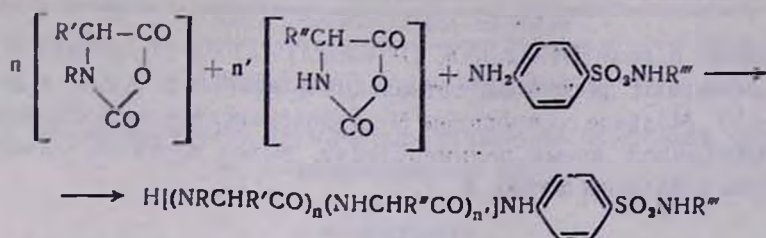
Табл. 2, библи. ссылок 2.

В продолжение ранее начатых работ по модификации лекарственных веществ присоединением их к полипептидам [1,2] в настоящем сообщении приводится синтез ряда полипептидов и нерегулярных сополипептидов, связанных карбоксильным концом молекулы амидной связью с остатком некоторых сульфаниламидов. Производные указанного типа получены по ранее описанной методике [1,2] полимеризацией N-карбоксиангидридов α -аминокислот или их смеси в присутствии сульфаниламидных препаратов со свободной аминогруппой у N⁴-стрептоцида, сульфадимезина, этазола и уросульфана.

Для получения полипептидных производных вышеуказанных веществ применяли N-карбоксиангидриды DL-аланина и саркозина. Соотношение мольных количеств N-карбоксиангидрида и сульфаниламида 10:1 (табл. 1).



С целью получения водорастворимых сополипептидов в качестве одной из аминокислот при сополимеризации брали либо DL-аланин (DL-аланин: глицин, 2:1; DL-аланин: DL-валин, 2:1), либо саркозин (саркозин: глицин, 1:1) (табл. 2)



Соотношение мольных количеств N-карбоксиянгидридов и стрептоцида, этазола или уросульфана в большинстве случаев равнялось 10:1, считая на сумму двух взятых N-карбоксиянгидридов. Все полученные полимеры водорастворимы [несколько хуже растворяется в воде поли(DL-аланил, DL-валил)этазол]. Полипептидный характер полученных веществ и наличие в них остатков сульфаниламидов подтверждается данными ИК ($\nu_{\text{C}-\text{C}, \text{C}=\text{N}}$ 1460—1480, 1610—1620; ν_{CO} 1630—1690, 1520—1550; ν_{NH} 3240—3290 cm^{-1}) и УФ спектров ($\lambda_{\text{макс}}$ в области 253—277 nm , вода). Средний молекулярный вес полимеров рассчитан по процентному содержанию найденной в них серы. Реакция биурета для всех полипептидов, кроме производных полисаркозина, положительна. Значения характеристической вязкости $[\eta]$ синтезированных веществ полиэлектролитного характера находятся в пределах от 0,25 до 0,62 (вода, 20°). Мольное соотношение аминокислот в сополипептидах в основном совпадает с исходным соотношением взятых в реакцию N-карбоксиянгидридов.

Экспериментальная часть

Полимеризация N-карбоксиянгидридов α -аминокислот в присутствии стрептоцида, сульфадимезина, этазола или уросульфана. К раствору N-карбоксиянгидрида DL-аланина или саркозина в сухом диоксане прибавляют раствор стрептоцида, сульфадимезина, этазола или уросульфана в сухом диоксане (конечная концентрация раствора 2—3,5%, считая на взятый N-карбоксиянгидрид, мольное соотношение N-карбоксиянгидрид: сульфаниламид, 10:1). Закрывают колбу хлоркальциевой трубкой и оставляют при комнатной температуре на несколько дней. Выпавший осадок фильтруют, промывают диоксаном, петролейным эфиром и сушат в вакууме при 40—50°. Время полимеризации, выход и физико-химические константы приведены в табл. 1.

Сополимеризация двух N-карбоксиянгидридов α -аминокислот в присутствии стрептоцида, этазола или уросульфана. Смешивают взятые в определенном соотношении растворы N-карбоксиянгидридов DL-аланина и глицина (или DL-валина) или же саркозина и глицина с раствором стрептоцида, этазола или уросульфана в сухом диоксане (конечная концентрация раствора 3—6%, считая на сумму двух взятых N-карбоксиянгидридов). Раствор оставляют при комнатной температуре в течение 6—7 суток, фильтруют [в случае поли(DL-аланил, DL-валил)-

стрептоцида и поли(DL-аланил, DL-валил)этазола упаривают в вакууме], промывают диоксаном, петролевым эфиром и сушат в вакууме при 40—50°. Мольное соотношение N-карбоксангидридов аминокислот и сульфаниламидов, время полимеризации, выход и физико-химические константы приведены в табл. 2.

Таблица 1

Полипептиды, содержащие остаток сульфаниламидных препаратов

Название препарата	Время полимеризации, сутки	Выход, %	Т. разл., °C	Средний молекулярный вес	S, %		N, %	
					найден		найден	вычислено**
Полисаркозилсульфадимезин	8	68	150*	1880	1,7		19,8	19,7
Полисаркозилстрептоцид	12	90	175—177	640	5,0		18,4	18,7
Полисаркозилэтазол	13	90	180—184	830	7,7		19,4	19,7
Полисаркозилуросульфам	13	93	150—155	1000	3,2		18,9	19,6
Поли-DL-аланилсульфадимезин	7	82	185*	560	5,7		18,9	19,9
Поли-DL-аланилстрептоцид	9	66	250*	490	6,5		17,1	18,4
Поли-DL-аланилуросульфам	13	92	200*	820	3,9		19,2	19,6

* Начало температуры разложения.

** Исходя из среднего молекулярного веса.

Таблица 2

Сополипептиды, содержащие остаток сульфаниламидных препаратов

Название препарата	Соотношение N-карбоксангидридов и сульфаниламидов**	Выход, %	Т. разл., °C	Соотношение аминокислот в сополипептиде**	Средний молекулярный вес	S найдено, %
Поли(DL-аланил, глицил)стрептоцид	10:5:3	92	230*	2:0,88	940	3,4
Поли(DL-аланил, глицил)этазол	10:5:1,5	78	175*	2:1	1450	4,4
Поли(DL-аланил, глицил)уросульфам	9:5:1,5	86	200*	2:1,05	580	5,5
Поли(DL-аланил, DL-валил)стрептоцид	10:5:1,5	90	215*	2:0,82	2660	1,2
Поли(DL-аланил, DL-валил)этазол	10:5:1,5	90	180*	2:0,8	1600	4,0
Поли(саркозил, глицил)этазол	5:5:1	85	150—155	1:0,8	610	10,5
Поли(саркозил, глицил)уросульфам	5:5:1	67	160—165	1:0,9	560	5,7

* Начало температуры разложения.

** Порядок приведенных цифр соответствует порядку остатков в названии препарата.

Կենսաբանորեն Ակտիվ Պոլիմերներ

V. ՍՈՒՆԱՆԻԼԱՄԻԴԱՑԻՆ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ ՄԵՍՑՈՐԴՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊՈԼԻ-
ԵՎ ՀԱՄԱՊՈԼԻՊԵՊՏԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

8. Ե. ԱՂԱՋԱՆՅԱՆ

Սինթեզված են DL-ալանինի և սարկոզինի պոլիպեպտիդներ, DL-ալանինի և գլիցինի կամ DL-վալինի, ինչպես նաև սարկոզինի և գլիցինի համապոլիպեպտիդներ, որոնք միացված են ստրեպտոցիդին, սուլֆադիմեզինին, էտազոլին կամ ուրոսուլֆանին: Որոշված է ամինաթթուների հարաբերությունը համապոլիպեպտիդներում, ինչպես նաև պոլիմերների միջին մոլեկուլայար կշիռները և [η]:

BIOLOGICALLY ACTIVE POLYMERS

V. SYNTHESIS OF POLY- AND COPOLYPEPTIDES CONTAINING
FRAGMENTS OF SULFANILAMIDES

Ts. Ye. AGHAJANIAN

By the polymerization and copolymerization of N-carboxyanhydrides of aminoacides in the presence of sulfanilamides, polypeptides and copolypeptides have been synthesized, containing fragments of sulfanilamides.

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, А. Х. Аблабутия, Э. В. Власенко, А. А. Гаспарян, Арм. хим. ж., 26, 388 (1973).