

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

### VI. СИНТЕЗ ПОЛИ- И СОПОЛИПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

Ц. Е. АГАДЖАНЯН и К. Л. АМБОЯН

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

Поступило 30 XI 1972

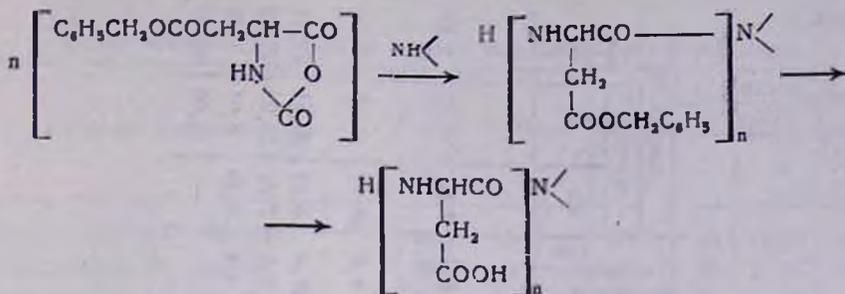
С целью изучения противоопухолевых свойств синтезирован ряд полипептидов, содержащих на карбоксильном конце остаток алкилирующего амина, а также ряд сополипептидов нерегулярного строения, связанных карбоксильным концом амидной связью с остатком этилового эфира сарколизина.

Табл. 2. библ. ссылки 5.

Изучение синтезированных нами ранее полипептидов, содержащих на карбоксильном конце остатки различных цитотоксических групп, показало, что противоопухолевая активность их меняется в зависимости от характера алкилирующего амина и природы аминокислоты [1,2].

С целью установления связи между строением и активностью мы предприняли синтез ряда новых полипептидов, содержащих цитотоксические группы, а также ряда ранее полученных производных полипептидов с измененной длиной пептидной цепи (этиловый эфир поли-L-фенилаланилсарколизина, *n*-N,N-бис(2-хлорэтил)аминофениламид полиглицина). Кроме того, синтезирован ряд нерегулярных линейных сополипептидов, связанных карбоксильным концом амидной связью с остатком этилового эфира сарколизина.

Производные полипептидов и сополипептидов получены полимеризацией соответствующих N-карбоксиянгидридов  $\alpha$ -аминокислот или их смеси в присутствии аминов, взятых в различных соотношениях, в зависимости от желаемой средней длины полипептидной цепи. Для получения производного поли-L-аспарагиновой кислоты полимеризации подвергали N-карбоксиянгидрид  $\beta$ -бензилового эфира L-аспарагиновой кислоты, далее удаляли  $\beta$ -бензильные группы действием насыщенного раствора HBr в абс. диоксане [3].



При сополимеризации смеси двух N-карбоксиангидридов аминокислот в присутствии этилового эфира сарколизина были использованы различные комбинации глицина, DL-аланина, DL-валина, DL-лейцина, DL-норлейцина, L-фенилаланина и саркозина. В результате получены водонерастворимые производные сополипептидов (табл. 2).

Строение поли- и сополипептидов подтверждается данными их ИК спектров [1]. Значения средней степени полимеризации полученных поли- и сополипептидов близки к мольным соотношениям взятых в реакцию N-карбоксиангидридов и аминов.

### Экспериментальная часть

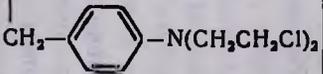
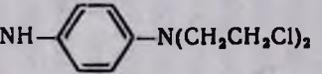
N-Карбоксиангидриды аминокислот получены действием пятихлористого фосфора на суспензию соответствующей карбобензоксаминоокислоты в абс. эфире или бензоле [4,5]. Получение оснований этилового эфира сарколизина и N,N-бис(2-хлорэтил)-*n*-фенилендиамин проводилось по [1]. По процентному содержанию найденного хлора рассчитаны средний молекулярный вес и средняя степень полимеризации.

**Полимеризация N-карбоксиангидридов аминокислот в присутствии аминов.** Полимеризацию N-карбоксиангидрида L-фенилаланина в присутствии этилового эфира сарколизина, N-карбоксиангидрида глицина, DL-аланина и β-бензилового эфира L-аспарагиновой кислоты в присутствии N,N-бис(2-хлорэтил)-*n*-фенилендиамин проводят по прописи [1] в абс. диоксане при комнатной температуре в течение нескольких суток. Выделяют полипептид высаживанием 1—1,5-кратным объемом петролейного эфира. Фильтруют, промывают осадок диоксаном, петролевым эфиром и сушат. Мольное соотношение N-карбоксиангидридов аминокислот и примененных оснований, время полимеризации, выход, элементный анализ и физико-химические константы приведены в табл. 1.

**Удаление β-бензильных групп.** К 5 г *n*-N,N-бис(2-хлорэтил)аминофениламида поли(β-бензилового эфира L-аспарагиновой кислоты) прибавляют 50 мл насыщенного раствора HBr в абс. диоксане и оставляют при комнатной температуре 3 часа (остаток со временем растворяется). Далее прибавляют 250 мл сухого эфира, выпавшее маслообразное вещество многократно протирают сухим эфиром до получения порошка и сушат в вакуум-эксикаторе над KOH (табл. 1).

Таблица 1

Полипептиды, содержащие цитотоксические группы  $N[HNCHRCO]_nR'$ 

R	R'	Конфигурация аминокислоты	Условия полимеризации		Выход, %	Т. разл., °C	Средний молекулярный вес	Средняя степень полимеризации	Анализ, %		
			[A]/[J]	время, сутки					найденно		вычислено N
									Cl	N	
$CH_2C_6H_5$	$NHCHCOOC_2H_5$ 	L	5	5	74	155-160	1000	4,6	7,06	9,37	9,15
H		—	5	5	75	>200*	420	3,3	16,78	17,47	17,64
H	.	—	30	8	86	>210*	1820	28,0	3,89	21,81	21,63
$CH_3$	.	DL	10	8	96	168-170	910	9,5	7,77	16,93	17,62
$CH_2COOCH_2C_6H_5$	.	L	10	6	70	140-145	2160	9,4	3,29	6,64	7,38
$CH_2COOH$	.	L	—	—	90	115-120	—	—	—	11,66	10,82

\* Разлагаются не плавясь, остальные плавятся с разложением.

Таблица 2

Сополипептиды, содержащие остаток этилового эфира сарколизина

Название сополипептида	Выход, %	Т. разл., °С	Средний молекулярный вес	Анализ, %		
				найденно		вычислено N
				Cl	N	
Поли(DL-аланил, DL-валил)-	87	>210*	1120	6,35	13,99	14,02
Поли(саркозил, DL-валил)-	74	>170*	1300	5,48	13,95	14,46
Поли(саркозил, DL-норлейцил)-	75	125—130	1170	6,06	12,80	13,30
Поли(глицил, DL-норлейцил)-	71	180—185	1160	6,11	13,93	14,13
Поли(глицил, DL-лейцил)-	76	130—135	1020	6,98	13,66	13,76
Поли(DL-лейцил, DL-норлейцил)-	70	>190*	1460	4,86	11,97	11,50
Поли(DL-норлейцил, L-фенилаланил)-	70	>180*	1450	4,88	10,09	10,19
Поли(DL-норлейцил, DL-валил)-	94	>200*	1190	5,98	12,55	11,79

Сополимеризация смеси двух N-карбоксиангидридов α-аминокислот в присутствии этилового эфира сарколизина. Смешивают взятые в эквимольном соотношении абс. диоксановые растворы N-карбоксиангидридов глицина, DL-аланина, DL-валина, DL-лейцина, DL-норлейцина, L-фенилаланина и саркозина попарно с раствором основания этилового эфира сарколизина в абс. диоксане. Всюду мольное соотношение N-карбоксиангидридов и этилового эфира сарколизина 5:5:1. Конечная концентрация раствора ≈3%. Закрывают колбу хлоркальциевой трубкой и оставляют при комнатной температуре на 5—6 суток. Выделяют сополипептид аналогично вышеуказанным полипептидам. Выход, элементный анализ и физико-химические константы приведены в табл. 2.

ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ

VI. ՑԻՏՈՏՈՔՍԻԿ ԽՄԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊՈԼԻ- ԵՎ ՀԱՄԱՊՈԼԻՊԵՑՄԵՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

8. Ե. ԱՂԱԶԱՆՑԱՆ Լ Կ. Ի. ՀԱՄԲՈՅԱՆ

Հակառուրցքային հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով սինթեզված են α-ամինաթթուների պոլիպեպտիդներ, որոնք ամիդային կապով միացած են N,N-քիս-(2-քլորէթիլ)-պ-ֆենիլենդիամինին, սարկոլիզինի էթիլ էսթերին կամ էթիլենիմինին: Սինթեզված են նաև մի շարք ոչ կանոնավոր, շղթայական համապոլիպեպտիդներ, որոնք ամիդային կապով միացած են սարկոլիզինի էթիլ էսթերին:

## BIOLOGICALLY ACTIVE POLYMERS

VI. SYNTHESIS OF POLY- AND COPOLYPEPTIDES CONTAINING  
CYTOTOXIC GROUPS

Ts. Ye. AGHAJANIAN and K. L. HAMBOYAN

Polypeptides of  $\alpha$ -aminoacids have been synthesized, containing cytotoxic groups analogous to ethylenimine, ethyl ester of sarcosine or *N,N*-bis-(2-chloroethyl)-*p*-phenylenediamine. A number of irregular copolypeptide chains connected with an amide linkage to the ethyl ester of sarcosine have been also synthesized. Derivatives of poly- and copolypeptides have been obtained by poly- and copolymerization of *N*-carboxyanhydrides of the aminoacids in the presence of the corresponding alkylating amines.

## 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., 26, 135 (1973).
3. M. Szekerke, R. Wade, F. Bergel, J. Chem. Soc., 1968, 1792.
4. Дж. Гринштейн, М. Виноц, Химия аминокислот и пептидов, «Изд. «Мир», М., 1965, стр. 366.
5. A. Berger, E. Katchalski, J. Am. Chem. Soc., 73, 4084 (1951).