

УДК 542.91+547.435+547.465

АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

ХИ. СИНТЕЗ АНАЛОГОВ АСАЛИНА

Շ. Ե. АГАДЖАՅԱՆ, Ա. Դ. ԱՐՄՅՈՆՅԱՆ, Բ. Կ. ԳԱՐԻԲԺՅԱՆ և Ա. Ա. ՉԱՇՅՈՅԱՆ

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна

АН Армянской ССР, Ереван

Синтезированы различные аналоги асалина с измененной амидной связью. Приводятся результаты изучения скорости гидролиза С-С1 и амидной связи в аналогах асалина. Изучена их противоопухолевая активность.

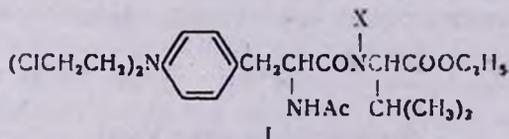
Табл. 1, библиографических ссылок 8.

Различия в противоопухолевой активности дипептидов N-ацетилсарколизина и сарколизина связывают со структурой С-концевых аминокислот, характером их боковых цепей, от которых зависит растворимость препаратов в воде и липидах, способность проникать через мембраны или задерживаться в них, распределяться в организме и др. [1].

Интересно было изучить активность производных N-ацетилсарколизина, содержащих одну и ту же боковую группу в С-концевой кислоте, в которых ацетилсарколизин был бы связан с С-концевой кислотой различными связями.

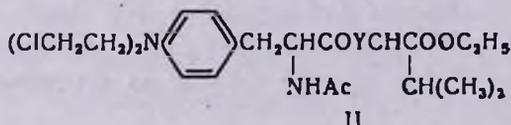
Нами синтезированы аналоги этилового эфира N-ацетилсарколизил-DL-валина (асалина), содержащие:

а) различные остатки вместо водорода амидной (пептидной) NH группы асалина



X = C₂H₅, OC₂H₅, OH, NH₂·HBr;

б) сложноэфирную, гидразидную или амидооксигруппу вместо амидной группы асалина



Y = O, NNNH, NHO;

Этиловый эфир N-окси-DL-валина (X). Смесь 0,35 г (0,005 моля) гидрохлорида гидроксилamina, 1 г (0,005 моля) этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты (XIII) и 1 г (0,01 моля) триэтиламина в 20 мл абс. хлороформа перемешивали 7 час. Осадок фильтровали, растворитель из фильтрата упаривали. Остаток промывали водой, сушили над P_2O_5 . Выход 0,6 г (83%), т. пл. 245–248°, R_f 0,6 (силуфол-м-пропанол—вода, 7:3). Найдено %: С 52,70; Н 9,80; N 8,97. $C_7H_{15}O_3N$. Вычислено %: С 52,17; Н 9,31; N 8,70.

Гидробромид метилового эфира α -азавалина (IX). К охлажденному до 3° раствору смеси 1,6 г (0,007 моля) N-изопропил-N'-трет.бутилоксикарбонилгидразина [5] и 0,7 г (0,007 моля) триэтиламина в 10 мл хлороформа прикапали раствор 0,7 г (0,007 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты в 5 мл хлороформа. Смесь перемешивали 2 часа при указанной температуре и оставили до утра при комнатной. Растворитель упаривали, остаток промывали водой и петролейным эфиром. Получено 1,3 г (53%) метилового эфира N-трет.бутилоксикарбонил- α -азавалина, т. пл. 85–87°, R_f 0,93. Найдено %: С 52,97; Н 8,84. $C_{10}H_{22}O_4N_2$. Вычислено %: С 51,72; Н 8,62. Прибавили насыщенный раствор бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте (10 мл на 1 г вещества) и через 30 мин. 10-кратный по объему абс. эфир, осадок фильтровали, промывали абс. эфиром. Выход 60%, т. пл. 200–202°, R_f 0,68. Найдено %: $Bг^-$ 36,80. $C_2H_{13}O_2N_2Bг$. Вычислено %: $Bг^-$ 37,56.

Гидробромид этилового эфира α -аминооксиизовалериановой кислоты (VIII). К раствору 3,7 г (0,024 моля) N-карбобензоксигидроксилamina [6] в 30 мл абс. этанола прибавили этилат натрия, приготовленный растворением 0,55 г (0,024 г-ат) натрия в 50 мл абс. этанола, а затем 5 г (0,024 моля) XIII. Смесь кипятили на водяной бане с обратным холодильником 5 час. и фильтровали. Этанол удалили в вакууме, остаток промыли смесью эфир—петр. эфир (1:1). Получено 3,8 г (53%) этилового эфира N-карбобензокси- α -аминооксиизовалериановой кислоты, т. пл. 50–52°, R_f 0,81, гигроскопическое. Карбобензоксигруппа удалялась аналогично. Выход 55%, т. пл. 135–136°, R_f 0,35. Найдено %: $Bг^-$ 32,86. $C_7H_{16}O_3NBг$. Вычислено %: $Bг^-$ 33,06.

Гидробромид этилового эфира α -гидразиноизовалериановой кислоты (XI). К раствору 0,55 г (0,024 г-ат) натрия в 50 мл абс. этанола прибавили 3,2 г (0,024 моля) трет.бутилоксикарбонилгидразина [7] в 20 мл абс.этанола и 5 г (0,024 моля) XIII. Смесь кипятили на водяной бане с обратным холодильником 5 час. и фильтровали. Этанол удалили под вакуумом, остаток промыли смесью эфир—петр.эфир (1:1), сушили в вакууме над P_2O_5 . Получено 1,7 г (27%) VI, т. пл. 55–57°, R_f 0,57, гигроскопическое. Трет.бутилоксикарбонильная группа удалялась аналогично. Выход 81%, т. пл. 40–42°, R_f 0,61. Найдено %: $Bг^-$ 33,60. $C_7H_{17}O_2N_2Bг$. Вычислено %: $Bг^-$ 34,40.

Этиловый эфир N-этокси-DL-валина (VII). Смесь 0,7 г (0,005 моля) гидробромида O-этилгидроксилamina [6], 1 г (0,005 моля) XIII и

1 г (0,01 моля) триэтиламина в 25 мл хлороформа перемешивали 20 час. Осадок фильтровали, растворитель упаривали. Выход 0,86 г (90%), т. пл. 230—232°, R_f 0,83, M 189 (масс-спектрометрически).

Синтез аналогов асалина. а) Метод смешанных ангидридов. К 5% раствору смеси N-ацетилсарколизина и триэтиламина (1:1) в диметилформамиде при перемешивании и охлаждении (0—2°) в течение 10 мин. прибавляли эквимольные количества охлажденных растворов метилхлоркарбоната и через 30 мин. этиловых эфиров соответствующих α -замещенных изовалериановых кислот (IV—IX) в диметилформамиде (конечная концентрация 5—7%; в опытах, где использовались гидрогалогениды IV, VIII и IX, добавлялось дополнительно эквимольное количество триэтиламина). Смесь перемешивали 2 часа при указанной температуре и оставляли до утра при комнатной. Осадок фильтровали, большую часть растворителя из фильтрата удалили в вакууме. Остаток влили в воду, через день осадок фильтровали, промывали 10% раствором соды, водой, перекристаллизовывали из этанола, сушили в вакууме над P_2O_5 (табл., № 1, 2, 4, 6, 8, 9). Трет.бутилоксикарбонильная группа вещества № 4 удалялась аналогично (табл., № 5).

Таблица

Аналоги асалина

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C*	R_f	Гидролиз C—Cl связи, %	Гидролиз амидной связи, часы	Найдено, %			Вычислено, %		
						C	H	N	C	H	N
I, X=C ₂ H ₅	74	108—110	0,76	5,0	10,5	56,63	7,30	8,26	57,37	7,42	8,36
I, X=OC ₂ H ₅	61	50—51	0,80	5,2	14,0	54,68	7,00	7,60	55,59	7,19	8,10
I, X=OH	40	85—86	0,88	4,2	7,5	53,40	6,23		53,87	6,78	
I, X=NHOCOC(CH ₃) ₂	40	112—115	0,71	—	—	55,29	7,36		55,01	7,13	
I, X=NH ₂ ·HBr	50	108—109	0,83	—	10,5	46,41	6,60	10,34	46,31	6,14	9,82
II, Y=O	74	70—72	0,75	23,8	9,0	54,78	6,61		55,58	6,78	
II, Y=NHNH	85	64—65	0,78	35,3	13,0	53,49	6,76	11,26	53,99	7,00	11,44
II, Y=NHO	74	53—55	0,75	4,1	15,5	54,02	6,66	9,30	53,87	6,78	8,57
III	65	69—71	0,80	9,2	19,0	52,90	7,10	12,90	52,06	6,55	12,14

б) Метод активированных эфиров. К 4% раствору XII [8] в диоксане прибавили равный объем раствора эквимольных количеств X в диоксане или XI и триэтиламина в смеси диоксан-диметилформамид (1:1). Смесь перемешивали при комнатной температуре 7 час., оставили на сутки. Осадок фильтровали, растворитель упаривали. К остатку добавили воду, осадок фильтровали, промывали водой, перекристаллизовывали из этанола (табл., № 3, 7).

ԱՄԻՆԱԹՔՈՒՆԵՐ ԵՎ ՊԵՊՏԻԴՆԵՐ

XII. ԱՍԱԼԻՆԻ ԱՆԱԼՈՂՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Յ. Ե. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ, Ա. Դ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Բ. Տ. ՂԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ
 և Ա. Ա. ԶԱՉՈՅԱՆ

*Սինթեզված են ասալինի փոփոխված ամիդային կապով անալոգները։
 Ուսումնասիրված է նրանց հակառուսեցրային ակտիվությունը, ինչպես նաև
 քլորների և ամիդային կապի հիդրոլիզի արագությունները։*

AMINO ACIDS AND PEPTIDES

XII. SYNTHESIS OF ASSALINE ANALOGUES

Ts. Ye. AGHAJANIAN, A. D. HAROUTYUNIAN, B. T. GHARIBJANIAN
 and A. A. CHACHOYAN

Assaline analogues with varied amide linkages have been synthesized and their antitumour activity investigated. Further the hydrolysis rates of their C—Cl and amide bonds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. И. Н. Ромасова, М. В. Лебедева, Т. И. Солнцева, Н.И. Зимакова А. К. Белоусова, Тр. II Всесоюзн. конф. по химиотерапии злокачественных опухолей, М.—Киев, 1974, стр. 139.
2. E. Fisher, M. Schetbler, Ber., 41, 2894 (1908).
3. В. А. Чернов, Б. Т. Гарибджанян, Фармакология и токсикология, № 3, 340 (1965).
4. W. C. Ross, J. Chem. Soc., 1949, 183.
5. H. J. Hess, W. T. Moreland, G. D. Laubach, J. Am. Chem. Soc., 85, 4040 (1963).
6. P. Mamalis, G. Green, D. McHale. J. Chem. Soc., 1960, 229.
7. L. A. Carpio, J. Am. Chem. Soc., 79, 98 (1957).
8. Л. И. Смирнова, Н. М. Кашникова, Е. Н. Шкодинская, ЖОХ, 45, 2082 (1975).