

УДК 542.91+547.435+547.466

АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

XI. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРИРОДНЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ. СОДЕРЖАЩИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

Ц. Е. АГАДЖАНЯН, К. Л. АМБОЯН, Б. Т. ГАРИБДЖАНЯН и А. А. ЧАЧОЯН

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

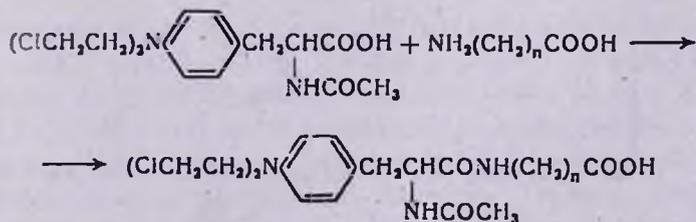
Поступило 11 IX 1975

Синтезированы производные карнозина, гомокарнозина и ансерина, содержащие на N-конце остаток N-ацетилсарколизина, а также производные карнозина и ансерина с двумя 2-хлорэтильными группами у аминного азота.

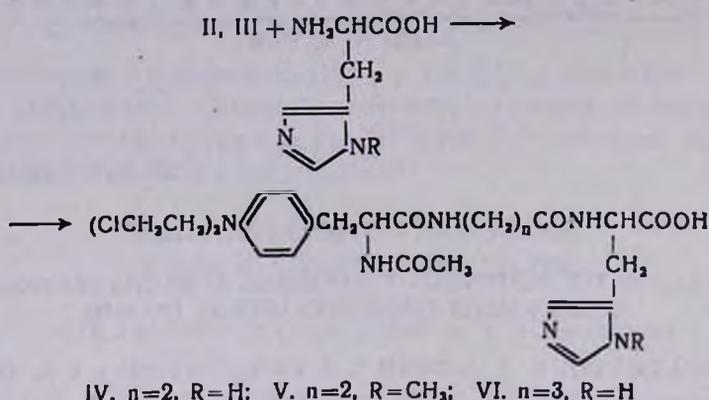
Табл. 1, библиограф. ссылки 9.

В последние годы с целью получения избирательно действующих противоопухолевых препаратов в качестве носителей цитотоксических групп все чаще используются природные олигопептиды [1,2] или их фрагменты [3—5], обладающие различной биологической активностью. В этой связи в качестве носителей цитотоксических групп нами использованы природные биологически активные дипептиды—карнозин (последний в качестве носителя *n*-ди(2-хлорэтил)аминофенилуксусной кислоты и N-формилсарколизина был использован в [1]), гомокарнозин и ансерин.

Последовательным присоединением к N-ацетилсарколизину методом смешанных ангидридов (метилхлоркарбонат) β-аланина или γ-аминомасляной кислоты, а затем L-гистидина или N^m-метил-L-гистидина [6] получены производные карнозина, гомокарнозина и ансерина, содержащие на N-конце остаток N-ацетилсарколизина (соответственно IV, VI, V).

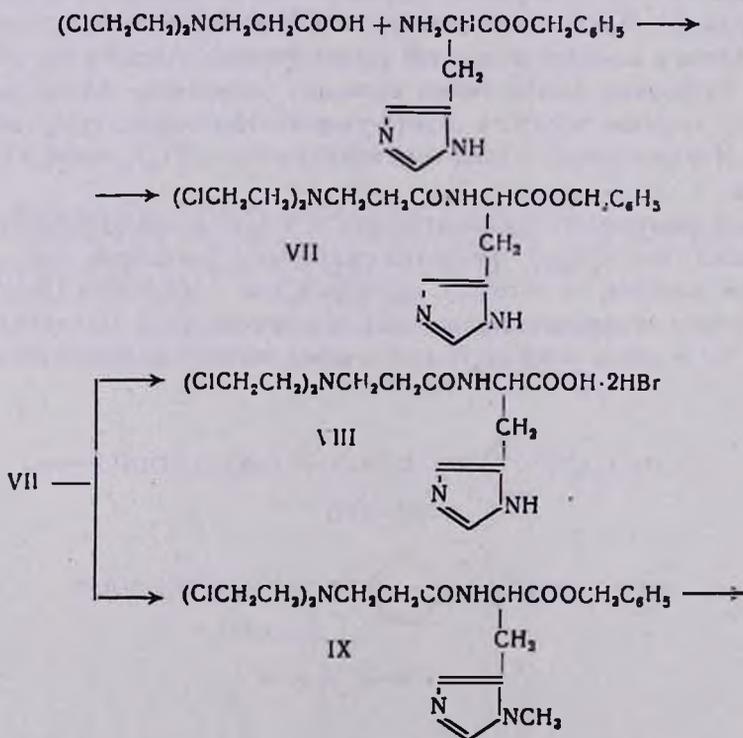


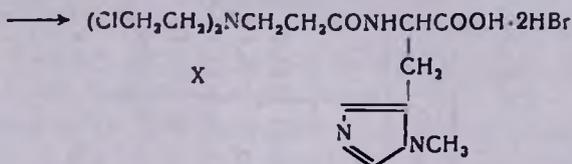
II. $n=2$; III. $n=3$



N-Ацетилсарколизилкарнозин (IV) получен также присоединением N-ацетилсарколизина непосредственно к карнозину [7] с помощью метилового эфира хлоругольной кислоты.

Получены также производные карнозина и ансерина VIII и X с двумя 2-хлорэтильными группами у аминного азота. Для этого ди(2-хлорэтил)-β-аланин конденсировали карбодиимидным методом с бензильным эфиром L-гистидина. Далее удаляли бензильную группу либо действием насыщенного раствора бромистого водорода в абс. диоксане, либо после предварительного метилирования диазометаном NH группы имидазольного кольца.





В ИК спектрах VII и IX имеются две широкие полосы в области 1500—1800 см^{-1} , состоящие из нескольких перекрывающихся своими основаниями пиков, наиболее интенсивными из которых являются соответственно пики при 1545, 1565 и 1630. 1655, 1675 см^{-1} , имеется также пик при 1740 см^{-1} . ИК спектры VIII и X идентичны вышеуказанным, с той разницей, что в них пик при 1630 см^{-1} отсутствует.

Чистоту полученных веществ контролировали ТСХ. Наиболее токсичным из полученных веществ оказалось X (ЛД_{100} 200 мг/кг), ЛД_{100} остальных соединений составляет 400—700 мг/кг . За исключением VIII, соединения оказались опоспособными в дозе 1/20 от ЛД_{100} продлевать среднюю продолжительность жизни мышей с асцитной карциномой Эрлиха примерно в 1,5 раза по сравнению с нелеченым контролем. Значительное антибластическое действие в отношении сарком 45 и М—I проявили при применении в дозе 1/50 от ЛД_{100} IV и VI.

Экспериментальная часть

ТСХ проведена на окиси алюминия в системе бензол—этанол, 15:1 (А) и закрепленном слое силикагель-гипс в системе *n*-бутанол—уксусная кислота—вода, 3:1:1 (Б), проявление—парами иода.

Пептиды *N*-ацетилсарколизина. К охлажденному до 0° раствору 0,003 моля *N*-ацетилсарколизина, II или III и 0,003 моля триэтиламина в 7—10 мл диметилформамида при перемешивании прикапывали 0,003 моля метилового эфира хлоругольной кислоты и перемешивали на холоду 25 мин. К реакционной смеси в течение 15—20 мин. прибавили раствор эквимольных количеств карнозина, β -аланина или γ -аминомасляной кислоты (в случае II, III—L-гистидина или N^{im} -метил-L-гистидина) и триэтиламина в 5 мл воды и перемешивали 3 часа. Прибавили 40 мл воды, охладил льдом и подкислили 1 *n* HCl до pH 3—4. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и перекристаллизовали из ацетонитрила (табл.).

Бензиловый эфир ди(2-хлорэтил)- β -аланил-L-гистидина (VII). К раствору 1,03 г (0,0048 моля) ди(2-хлорэтил)- β -аланина [8] и 1,17 г (0,0048 моля) бензилового эфира L-гистидина [9] в 10 мл абс. ТГФ прибавили 1 г (0,0048 моля) *N*, *N'*-дициклогексилкарбодимид в 5 мл ТГФ. На следующий день к смеси прибавили 2 капли ледяной уксусной кислоты и отфильтровали дициклогексилмочевину. Раствор упарили в вакууме ($<40^\circ$), бензольный раствор остатка промыли раствором соды, водой, высушили над сульфатом натрия. Оставшееся после отгонки бензола в вакууме маслообразное вещество при растирании абс. эфиром закристаллизовалось. Выход 1,1 г (52%), т. пл. 97—99°, R_f 0,61 (А).

Таблица

Пептиды N-ацетилсарколизина

Соединение	Название препарата	Выход, %	Т. пл., °C	R _f (Б)	Найдено, %				Вычислено, %			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
II	Ac-Sarc-β-Ala-OH	86	173—175	0,60	51,74	6,10	9,65	16,73	51,67	5,98	10,05	16,98
III	Ac-Sarc-γ-Abu-OH	75	110—112	0,71	53,18	6,30	9,89	16,70	52,77	6,25	9,72	16,43
IV	Ac-Sarc-β-Ala-L-His-OH*	65; 33	167—169	0,48	52,03	6,00	15,39	12,43	51,89	5,77	15,43	12,79
V	Ac-Sarc-β-Ala-N ^m -Me-L-His-OH	80	160—162	0,51	52,65	6,17	14,41	12,16	52,72	5,98	14,76	12,43
VI	Ac-Sarc-γ-Abu-L-His-OH	75	153—155	0,83	52,31	6,18	14,41	12,81	52,72	5,98	15,76	12,48

* При получении по схеме N-ацетилсарколизин-β-аланин + L-гистидин 65%, а N-ацетилсарколизин + карлизин 33%.

Найдено %: С 53,87; Н 6,16; Cl 15,72; N 12,08. $C_{20}H_{26}N_4O_3Cl_2$. Вычислено %: С 54,42; Н 5,89; Cl 16,09; N 11,89.

Бензиловый эфир ди(2-хлорэтил)-β-аланил-N^{1m}-метил-L-гистидина (IX). К раствору 0,5 г (0,00113 моля) VII в 10 мл плороформа при 0° и перемешивании прикапали 5 мл эфирного раствора diazometана (0,28 г, 0,0066 моля). После 3-часового перемешивания при комнатной температуре растворитель упарили под вакуумом. Остаток растирали абс. эфиром до получения порошка. Выход 0,5 г (96%), т. пл. 75—77°, R_f 0,65 (A). Найдено %: Cl 15,21. $C_{21}H_{28}N_4O_3O_2$. Вычислено %: Cl 15,60.

Дигидробромид ди(2-хлорэтил)-β-аланил-L-гистидина (VIII). Суспензию 0,5 г VII в 5 мл абс. диоксана, насыщенного сухим бромистым водородом, время от времени встряхивая, оставили при комнатной температуре на 3 часа, затем прибавили к ней 30 мл абс. эфира. Выпавшее маслообразное вещество растерли абс. эфиром до получения порошка. Выход 0,5 г (86%), т. пл. 222—224°, R_f 0,70 (B). Найдено %: Br 30,78. $C_{13}H_{22}N_4O_3Br_2Cl_2$. Вычислено %: Br⁻ 31,30.

Дигидробромид ди(2-хлорэтил)-β-аланил-N^{1m}-метил-L-гистидина (X). Получен аналогично из 0,4 г IX и 4 мл насыщенного раствора бромистого водорода в абс. диоксане. Выход 0,4 г (87%), т. пл. 127—129°, R_f 0,63 (B). Найдено %: Br⁻ 29,82. $C_{14}H_{24}N_4O_3Cl_2Br_2$. Вычислено %: Br⁻ 30,36.

ԱՄԻՆԱԲՐՈՒՆԵՐ ԵՎ ՊԵՊՏԻՆԵՐ

XI. ՑԻՏՈՑՈՔՍԻԿ ԽՄՐԵՐ ՊԱՐՈՆԱԿՈՂ ՄԻ ՔԱՆԻ ԲՆԱԿԱՆ ՕԼԻԳՊԵՊՏԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ց. Ե. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ, Կ. Լ. ՀԱՄԲՈՅԱՆ, Բ. Տ. ԴԱՐԻԲԶԱՆՅԱՆ Լ Ա. Ա. ՉԱՉՈՅԱՆ

Մինթեզված են կարնոզինի, անսերինի և հոմոկարնոզինի ածանցյալներ, որոնք մոլեկուլի N-ծայրում պարունակում են N-ացետիլսարկոլիզինի մնացորդ, ինչպես նաև կարնոզինի և անսերինի ածանցյալներ, որոնք վերջիններիս NH₂ խմբի փոխարեն պարունակում են բիս(2-քլորէթիլ)ամինային խումբ:

AMINO ACIDS AND PEPTIDES

X. SYNTHESIS OF SOME NATURAL OLIGOPEPTIDES CONTAINING CYTOTOXIC GROUPS

Ts. Ye. AGHAJANIAN, K. L. HAMBOYAN, B. T. GHARIBJANIAN
and A. A. CHACHOYAN

Derivatives of carnosine, anserine and homocarnosine containing a N-acetylsarcosine residue at the N-terminal, as well as those of carnosine and anserine have been synthesized containing a bis(2-chloroethyl)amino group instead of the NH₂ one.

Results of toxicity and antitumour activity studies are given.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. П. И. Шилейкене, А. Б. Паулюконис, В. С. Веса, Тр. АН Лит. ССР, Серия Б, 2(61), 93 (1970).
2. В. С. Веса, П. И. Шилейкене, Тр. АН Лит. ССР, Серия Б, 1(64), 145 (1971).
3. В. В. Баев, Л. Б. Радина, ЖОрХ, 9, 1305 (1973).
4. К. Н. Курдюмова, Н. М. Кашникова, Л. И. Смирнов, Л. П. Сушкина, Е. Н. Шкодинская, Тр. II всесоюзн. конф. по химиотерапии злокачественных опухолей, М.-К., 1974, стр. 20.
5. З. В. Пушкарева, В. Н. Конюхов, Л. Б. Радина, Л. В. Алексеева, В. С. Мокрушич, Н. М. Хвороба, Л. Ф. Петрова, С. Л. Гурина, В. И. Нифонтов, Г. С. Сокович, Р. Х. Батулина, В. И. Офицеров, Т. Г. Кокшарова, Л. В. Крупнова, Т. А. Бандурина, Н. В. Малышева, Н. А. Плашкина, В. А. Третьяков, М. Н. Лабунец, Г. В. Андосова, Л. А. Пак, Г. П. Андронникова, С. А. Азева, С. Ф. Иаанова, Л. Б. Свалова, Г. М. Аношина, А. С. Бабырин, Тр. II всесоюзн. конф. по химиотерапии злокачественных опухолей, М.-К., 1974, стр. 61.
6. O. K. Behrens, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem., 120, 517 (1937).
7. R. A. Turner, J. Am. Chem. Soc., 75, 2388 (1953).
8. M. Ishidate, J. Sakurai, I. Aiko, Chem. Pharm. Bull., 8, 732 (1960).
9. М. И. Дагене, Л. П. Растейкене, О. В. Кильдишева, И. Л. Кнунянц, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 1822.