

АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ  
 XIII. СИНТЕЗ АНАЛОГОВ АСАФАНА

Շ. Ե. АГАДЖАНЫАН, А. Д. АРУТЮНЯН, Б. Т. ГАРИБДЖАНЫАН и А. А. ЧАЧОЯН

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

Поступило 3 IX 1976

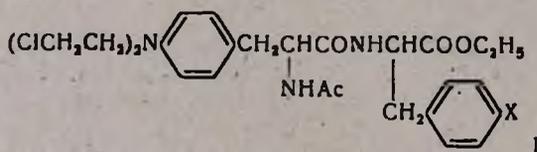
Синтезированы различные аналоги асафана. Приводятся результаты изучения их противоопухолевой активности.

Табл. 1, библиографических ссылок 10.

В продолжение исследований по изучению связи между строением и противоопухолевой активностью дипептидов N-ацетилсарколизина [1] в настоящем сообщении приводятся результаты синтеза и изучения противоопухолевой активности аналогов этилового эфира N-ацетилсарколизил-L-фенилаланина (асафан).

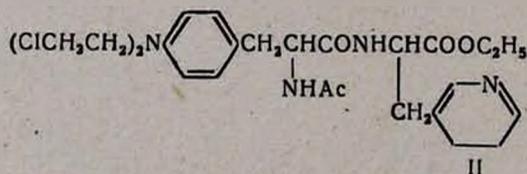
Было интересно установить изменение противоопухолевой активности асафана в зависимости от:

а) введения различных функциональных групп в пара-положение бензольного кольца фенилаланина

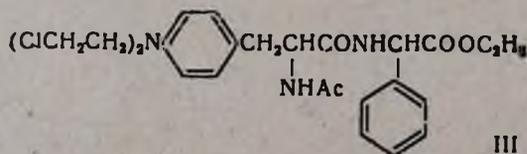


X = Cl; NO<sub>2</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O, изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O, n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O

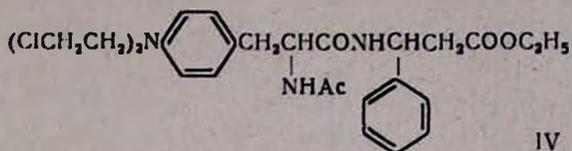
б) замены бензольного кольца фенилаланина пиридиновым



в) удаления β-CH<sub>2</sub> группы фенилаланина



г) перенесения  $\text{NH}_2$  группы фенилаланина из  $\alpha$ - в  $\beta$ -положение



Синтез указанных аналогов асафана осуществлен конденсацией N-ацетилсарколизина методом смешанных ангидридов (метилхлоркарбонат) с этиловыми эфирами соответствующих аминокислот. Вес аминокислоты, кроме O-алкил-L-тирозинов [2, 3], DL-конфигурации [4—8]. Чистота их установлена ТСХ. ИК спектры идентичны ( $\nu_{\text{CO}}$  эфир 1740,  $\nu_{\text{CO}}$  амид 1660, 1550,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  1620,  $\nu_{\text{NH}}$  3300  $\text{cm}^{-1}$ ).

Сравнительное изучение противоопухолевой активности этилового эфира N-ацетилсарколизил-DL-фенилаланина (V) и его аналогов проводилось на белых беспородных крысах и мышах по ранее описанному методу [9] с использованием саркомы 45, M-1 и 180. В химиотерапевтических опытах все соединения испытывались в одинаковых дозах— 10 мг/кг для крыс (1/50 ЛД<sub>100</sub> V) и 25 мг/кг для мышей (1/20 ЛД<sub>100</sub> V).

Из таблицы видно, что введение в пара-положение бензольного кольца фенилаланина различных функциональных групп приводит к аналогам, оказывающим сходную или повышенную по сравнению с V противоопухолевую активность в отношении саркомы 45, сходную или пониженную активность в отношении саркомы M-1 и пониженную противоопухолевую активность в отношении саркомы 180 (ср. соед. № 1—5 с 9). Замена бензольного кольца фенилаланина пиридиновым, удаление  $\beta$ - $\text{CH}_2$  группы фенилаланина, а также перенесение  $\text{NH}_2$  группы фенилаланина из  $\alpha$ - в  $\beta$ -положение (т. е. замена в V  $\beta$ -фенил- $\alpha$ -аланина неприродными  $\beta$ - (3-пиридил)- $\alpha$ -аланином, S-фенилглицином или  $\beta$ -фенил- $\beta$ -аланином) приводят к потере противоопухолевой активности в отношении саркомы 45, к сходной или пониженной противоопухолевой активности в отношении саркомы M-1 и 180 (ср. соед. № 6—8 с 9).

Скорость гидролиза C-Cl связи у аналогов I, X=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O) (23,3), II (16,3), III (5,1) и IV (5,2) меньше, чем у V (31,3%).

### Экспериментальная часть

ТСХ проводилась на окиси алюминия в системе n-пропанол—вода, 7:3 (А) и абс. бензол—абс. этанол, 15:1 (Б). Скорость гидролиза C—Cl связи определялась кипячением 0,1% водно-ацетонового (1:1) раствора дипептида при 66° в течение 30 мин. с дальнейшим титрованием раствором нитрата серебра в присутствии хромата калия [10].

Синтез аналогов асафана. К 5% раствору смеси N-ацетилсарколизина и триэтиламина (1:1) в диметилформамиде при перемешивании и охлаждении (0—2°) в течение 10 мин. прибавляли эквимольные коли-

Таблица

## Аналоги асафана

№ соединения	Вещество	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub>		Найдено, %				Вычислено, %				Торможение роста опухоли*		
				А	Б	С	Н	N	Cl	С	Н	N	Cl	к р ы с ы		мышь
														саркома 45	саркома М-1	
1	I, X=Cl	50	107—109	0,88	0,54	55,54	5,41	8,07	18,90	56,06	6,11	7,72	19,17	++	++++	+
2	I, X=NO <sub>2</sub>	65	55—57	0,96	0,48	56,65	5,70	9,47		56,79	5,64	9,87		+	+++	0
3	I, X=OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -н	40	43—45	0,86	0,41	59,88	7,2	7,87		59,99	6,83	7,27		+++	++++	+
4	I, X=OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -изо	76	39—40	0,85	0,46			7,62	13,00			7,27	12,28	+	не исп.	0
6	I, X=OC <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -н	61	70—72	0,92	0,57	62,24	7,43	6,36	11,27	62,26	7,39	6,66	11,12	0	+++	0
6	II, HCl	60	39—40	0,80	0,78	53,90	5,64		16,87	53,62	5,73		17,40	0	+++	++
7	III	86	40—42	0,73	0,71	58,88	5,36	8,00		58,98	6,12	8,26		0	+++	0
8	IV	60	49—50	0,87	0,70	59,45	6,59	7,99		59,77	6,30	8,04		0	++++	+
9	V													+	++++	++

\* 0 — отсутствие противоопухолевого эффекта.

+ — торможение роста опухоли на 30—59%.

++ — то же на 60—79%.

+++ — то же на 80—95%.

++++ — то же, больше чем на 95%.

чества охлажденных растворов метилхлоркарбоната и через 30 мин. смеси триэтиламина и гидрохлорида этиловых эфиров соответствующих аминокислот в диметилформамиде (конечная концентрация 5--7%). Смесь перемешивали 2 часа при указанной температуре и оставляли на ночь при комнатной. Осадок фильтровали, растворитель из фильтрата удаляли в вакууме. Остаток выливали в воду, через день осадок отфильтровывали, промывали 10% раствором соды, водой, перекристаллизовывали из абс. этанола, сушили в вакууме над  $P_2O_5$  (табл.).

### ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆՆԵՐ ԵՎ ՊԵՊՏԻՆՆԵՐ

#### XIII. ԱՍՏԱՆԻ ԱՆԱԼՈԳՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Յ. Ե. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ, Ա. Դ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Բ. Տ. ՂԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ  
Է Ա. Ա. ԳԱԶՈՅԱՆ

Սինթեզված են ասաֆանի (N-ացետիլսարկոլիլ-L-ֆենիլալանինի էթիլ էսթեր) անալոգներ, որոնցում  $\beta$ -ֆենիլ- $\alpha$ -ալանինը փոխարինված է C-ֆենիլգլիցինով,  $\beta$ -ֆենիլ- $\beta$ -ալանինով,  $\beta$ -(3-պիրիդիլ)- $\alpha$ -ալանինով, ինչպես նաև արոմատիկ օղակի պարա-դիրքում տարբեր ֆունկցիոնալ խմբեր պարունակող  $\beta$ -ֆենիլ- $\alpha$ -ալանինով: Ուսումնասիրված է նրանց հակառևոտըջային ակտիվությունը:

### AMINO ACIDS AND PEPTIDES

#### XIII. SYNTHESIS OF ASSAPHIAN ANALOGUES

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

Assaphan (ethyl ester of N-acetylsarcosyl-L-phenylalanine) analogues have been synthesized where the  $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanine has been substituted by C-phenylglycine,  $\beta$ -phenyl- $\beta$ -alanine,  $\beta$ -(3-pyridyl)- $\alpha$ -alanine, as well as by  $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanine containing various functional groups at the *para*-position of the aromatic ring. The antitumour activity of these compounds has been investigated.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ts. Ye. Aghajanian, K. L. Hamboyan, A. D. Arutyunian, 9th International Symposium on chemistry of Natural Products, Ottawa, 1974, Abst. Of Papers, p. 9F; Ը. Ե. Աղաճանյան, Ա. Ը. Արտյունյան, Բ. Կ. Գարիբճանյան, Ա. Ա. Կաչոյան, Արմ. քիմ. թ., 29, 879 (1976).
2. Օ. Լ. Մնձջոյան, Ը. Ե. Աղաճանյան, Ն. Ն. Փրաճկին, Օ. Մ. Առաքյան, Օ. Տ. Որաքյան, Խիմ. ֆարմ. թ., № 7, 4 (1971).

3. Ц. Е. Агаджанян, Н. Н. Фрадкина, О. Л. Миджоян, О. М. Авакян, А. В. Погосян, Арм. хим. ж., 25, 323 (1972).
4. E. Fisher, H. Scheibler, R. Groh, Ber., 43, 2027 (1910).
5. E. Fisher, O. Weichhold, Ber., 41, 1292 (1908).
6. Г. А. Агафонова, Н. Е. Герасимова, М. В. Гусева, ЖОХ, 40, 2502 (1970).
7. F. Bergel, J. A. Stock, J. Chem. Soc., 1954, 2409.
8. J. H. Burckhalter, V. C. Stephens, J. Am. Chem. Soc., 73, 56 (1951).
9. В. А. Чернов, Б. Т. Гарибджанян, Фармакология и токсикология, № 3, 340 (1965).
10. W. C. Ross, J. Chem. Soc., 1949, 183.