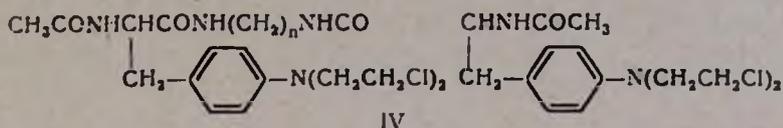


Синтезированы также некоторые аналоги вышеуказанных трипептидов конденсацией алкилендиаммина с двумя молями ацетилсарколизина



т. е. аналоги, в которых изменено направление одной из амидных связей.

Конденсацию во всех случаях проводили методом смешанных ангидридов с помощью метилового эфира хлоругольной кислоты. Карбобензоксигруппу удаляли действием насыщенного раствора сухого НВг в ледяной уксусной кислоте. Чистоту синтезированных веществ проверяли тонкослойной хроматографией. ИК спектры подтверждают их строение.

Противоопухолевую активность трипептидов, их аналогов (табл. 2) и сарколизина (взятого нами в качестве контроля) определяли на саркоме 45, карциносаркоме Уокера 256 крыс и саркоме 180 мышей по методике [3]. Для получения сравнимых результатов испытуемые вещества изучали в одинаковых режимах, т. е. крыс лечили с использованием дозы 2,5, а мышей—1,5 мг/кг. Трипептиды (III) на всех трех штаммах оказались неактивными. Из производных алкилендиаммина (II) аналог с $n=2$ на саркомах 45 и 180 проявил умеренную активность, а с $n=3$ —неактивен. Последний на карциносаркоме Уокера 256 проявил высшую, чем аналог с $n=2$, но равную с сарколизином противоопухолевую активность (96% торможения роста опухоли).

Экспериментальная часть

ТСХ проверяли на окиси алюминия в системе бензол—спирт, 15:1 (А) или *n*-пропанол—вода, 7:3 (Б), на силуфол в системе *n*-пропанол—вода, 7:3 (В). Проявление—парами йода.

Гидробромид этилового эфира N-аминоацилсарколизина (II). К раствору 0,01 моля карбобензоксиаминокислоты в 20 мл ДМФА прибавляют эквимолярное количество триэтиламина в 5 мл ДМФА, охлаждают до -2° и при перемешивании прибавляют раствор эквимолярного количества метилового эфира хлоругольной кислоты в 5 мл ДМФА. После получасового перемешивания при той же температуре прибавляют раствор смеси эквимолярных количеств гидрохлорида этилового эфира сарколизина и триэтиламина в 25 мл ДМФА. Перемешивают 2 часа при -2° и оставляют при комнатной температуре до утра, фильтруют, растворитель упаривают в вакууме. Остаток растворяют в хлороформе, хлороформный раствор промывают водой, 10% раствором соды, водой и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток сушат в вакууме над пятиокисью фосфора. Получают I в виде хроматографически чистых, некристаллизующихся густых масел (приведены n , вы-

ход, $R_f(A)$ —2, 53, 0,61; 3,70, 0,82; 5,54, 0,54). К I прибавляют насыщенный раствор НВг в ледяной уксусной кислоте (10 мл на 1 г вещества) и оставляют при комнатной температуре 1 час. К полученному раствору приливают 200 мл абс. эфира, через 3 часа фильтруют выпавший осадок, промывают его несколько раз абс. эфиром и сушат в вакууме над КОН (табл. 1).

Таблица 1

Гидробромиды этиловых эфиров N-аминоацетилсарколизина (II)

п	Выход, %	Т. пл., °C	R_f (Б)	Найдено Вг ⁻ , %	Вычислено Вг ⁻ , %
2	73	120—121	0,36	17,01	16,49
3	70	124—125	0,31	16,60	16,03
5	65	130—131	0,30	15,39	15,18

Этиловый эфир N-ацетилсарколизиламиноацетилсарколизина (III). К раствору 0,01 моля N-ацетилсарколизина в 20 мл ДМФА прибавляют эквимолярное количество триэтиламина в 5 мл ДМФА, охлаждают до 0° и при перемешивании добавляют эквимолярное количество метилового эфира хлоругольной кислоты в 5 мл ДМФА. Продолжая охлаждение и перемешивание через полчаса прибавляют эквимолярные количества II и триэтиламина в 25 мл ДМФА и оставляют до следующего дня при комнатной температуре. После фильтрования растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в хлороформе. Хлороформный раствор промывают водой, 10% раствором соды, водой и сушат над сульфатом натрия. После удаления хлороформа остаток сушат в вакууме над пятиокисью фосфора, перекристаллизовывают из этанола (табл. 2). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 3440, 3350 (NH амидн.), 1730 (CO сл. эф.), 1660 (Co амидн.), 1610 (C=C аром.), 1525 (H-амидн.).

Таблица 2

Трипептиды и их аналоги

Соединение	п	Выход, %	Т. пл., °C	R_f	Найдено, %				Вычислено, %			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
III	2	80	50—52	0,71 (A)	54,47	6,00	9,57	19,38	54,62	6,14	9,56	19,37
	3	75	85—87	0,68 (A)	54,50	6,02	9,41	18,66	54,61	6,28	9,37	19,00
	5	60	90—91	0,64 (A)	54,95	7,06	9,43	18,10	55,74	6,58	9,20	13,64
IV	2	80	70—71	0,92 (B)	53,79	6,21	12,10	19,71	53,48	6,13	11,69	19,77
	3	50	105—106	0,90 (B)	54,73	6,83	11,20	18,73	54,09	6,27	11,34	19,39

Алкилендиамид N-ацетилсарколизина (IV). К охлажденному до—2° раствору смеси 0,01 моля N-ацетилсарколизина и 0,01 моля триэтиламини-

на в 30 мл хлороформа при перемешивании прибавляют 0,01 моля метилового эфира хлоругольной кислоты в 5 мл ДМФА. Через полчаса добавляют 0,005 моля диамина и 0,01 моля триэтиламина в 20 мл хлороформа. Продолжают перемешивание при той же температуре еще 2 часа и оставляют при комнатной температуре до утра. После фильтрования большую часть растворителя упаривают в вакууме, остаток выливают в воду. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой, 10% раствором соды, водой, сушат над пятиокисью фосфора, перекристаллизовывают из этанола (табл. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400 (NH амидн.), 1660 (CO амидн.), 1610 (C=C аром.), 1520 (H амидн.).

ԱՄԻՆԱԹՐՈՒՆԵՐ ԵՎ ՊԵՊՏԻԴՆԵՐ

XIV. 2 ՄՈԼԵԿՈՒԼ ՍԱՐԿՈԼԻՑԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՆԱԼՈԳՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱՌԻՐՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Յ. Ե. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ, Ա. Դ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ռ. Ա. ՄՈՎՍԵՍՅԱՆ,
Ա. Ա. ԶԱՉՈՅԱՆ և Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴԻԱՆ

Հակառուսոցքային ակտիվության ուսումնասիրության նպատակով սինթեզված են արիլիկատիդներ, որոնք N-և C-ծայրերում պարունակում են սարկոլիլիդի մնացորդներ, տարբեր հեռավորությամբ, ինչպես նաև անոլոգ միացություններ՝ ստացված դիամինների և 2 մոլեկուլ ացետիլսարկոլիլիդի լիոսազդեցությամբ:

AMINO ACIDS AND PEPTIDES

XIV. SYNTHESIS AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF TRIPEPTIDES AND THEIR ANALOGUES HAVING TWO SARCOLYSINE MOLECULES

Ts. Ye. AGHAJANIAN, A. D. HAROUTYUNIAN, R. A. MOVSESIAN,
A. A. CHACHOYAN and R. Ye. MURADIAN

A number of tripeptides, bearing sarcolysine residues at their N- and C-terminals at various distances between them, have been synthesized.

Similarly, analogous compounds were prepared by the interaction of diamines and two molecules of acetylsarcolysine.

The antitumour activity of the synthesized compounds has been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Շ. Ե. Ագաճյան, Ա. Ժ. Արություն, Բ. Դ. Գարիբճյան, Ա. Ա. Կաչոյան, Արմ. քիմ. թ., 29, 879 (1976).
2. Շ. Ե. Ագաճյան, Ա. Ժ. Արություն, Բ. Դ. Գարիբճյան, Ա. Ա. Կաչոյան, Արմ. քիմ. թ., 30, 776 (1977).
3. В. А. Чернов, Методы экспериментальной химиотерапии, М., 1971, стр. 357.