

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 58, №3, 2005 Химический журнал Армении

УДК 547.493

СИНТЕЗ α,β -ДЕГИДРОПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОСТАТКИ *p*- И *m*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ
КИСЛОТЫ

В. О. ТОПУЗЯН, А. А. ОГАНЕСЯН, М. В. МКРТЧЯН,
М. С. ОВСЕПЯН и С. С. МАМЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Центр исследования структуры молекул НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 15 XII 2003

Осуществлен синтез три-, тетра- и пентапептидов, состоящих из остатков α,β -дегидроаминокислот, а также *p*- и *m*-аминобензойных кислот.

Табл. 1, библиограф. ссылки 6.

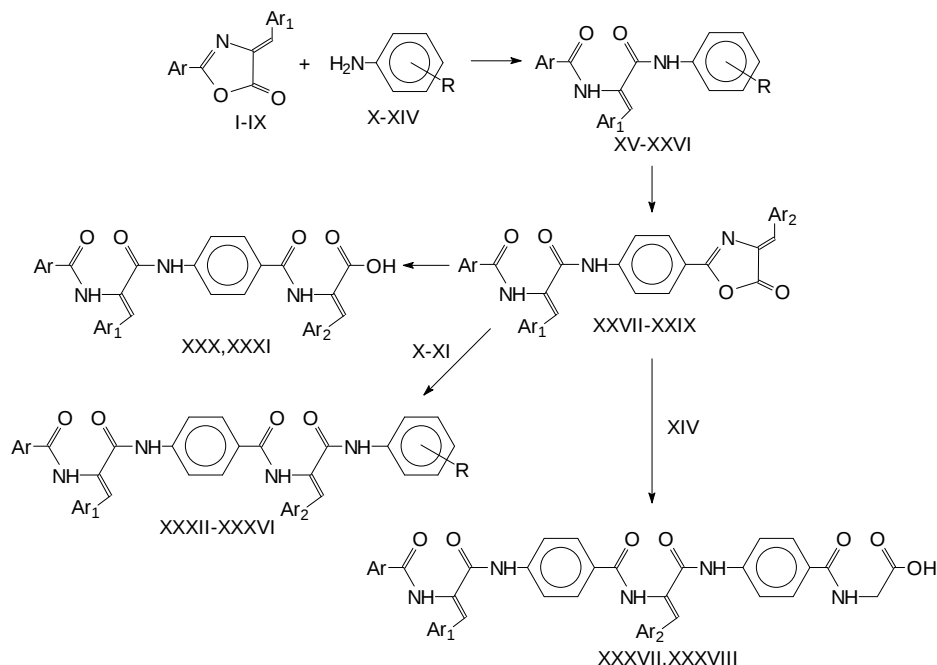
Известно, что производные как α,β -дегидроаминокислот [1,2], так и аминобензойных кислот [3] представляют интерес в качестве физиологически активных соединений.

Ранее [4] нами был разработан метод ацилирования производных аминобензойной кислоты 5(4Н)-оксазолонами. Настоящее сообщение посвящено синтезу три-, тетра- и пента- α,β -дегидропептидов, содержащих остатки *p*- и *m*-аминобензойных кислот.

Синтез трипептидов XV-XXI осуществлен взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов I-VII с *p*-аминогиппуровой кислотой XIV, а соединений XXII-XXIV – взаимодействием оксазолонов VIII и IX с *m*-аминобензойной кислотой XI или метиловым XII и этиловым эфирами *p*-аминобензойной кислоты XIII. Ацилирование производных аминобензойной кислоты ненасыщенными 5(4Н)-оксазолонами проводили в среде бензол-уксусная кислота (Б-УК) или этилацетат-уксусная кислота (ЭА-УК) в условиях кипячения реакционной смеси в течение 1-5 ч (табл.). Сравнение данных таблицы по синтезу N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-*p*-аминобензоилглицина XV показывает, что наилучший выход целевого продукта получается при кипячении реагентов в течение 5 ч в среде ЭА-УК 5:1. Синтез же тетрапептидов XXV и XXVI

осуществлен аналогичной реакцией ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов VIII, IX с арилзамещенным амином XIV.

Полученные трипептиды XV, XVII и XX реакцией Эрленмейера были превращены в соответствующие ненасыщенные 5(4H)-оксазолонны XXVII-XXIX. Основным гидролизом оксазолонов XXVII и XXVIII синтезированы α,β -дегидротрипептиды XXX и XXXI.



I Ar=Ar₁=C₆H₅; II Ar= 2-BrC₆H₄, Ar₁=C₆H₅; III Ar= 2-ClC₆H₄, Ar₁=C₆H₅; IV Ar= 2-MeOC₆H₄, Ar₁=C₆H₅; V Ar=4-MeOC₆H₄, Ar₁=C₆H₅; VI Ar= 2-C₄H₃O, Ar₁=C₆H₅; VII Ar=C₄H₃O, Ar₁=C₆H₄NO₃-3; VIII Ar=4-CH₃CONHC₆H₄, Ar₁=C₆H₅; IX Ar=4-C₆H₅CH₂OCONHC₆H₄, Ar₁=C₆H₄Cl; X R=4-COOH; XI R=3-COOH; XII R=4-COOMe; XIII R=4-COOEt; XIV R=4-CONHCH₂COOH; XV Ar=Ar₁=C₆H₅, R= 4-CONHCH₂COOH; XVI Ar=2-BrC₆H₄, Ar₁=C₆H₅, R=4-CONHCH₂COOH; XVII Ar=2-ClC₆H₄, Ar₁=C₆H₅, R=4-CONHCH₂COOH; XVIII Ar=2-MeOC₆H₄, Ar₁=C₆H₅, R=4-CONHCH₂COOH; XIX Ar= 4-MeO-C₆H₄, Ar₁=C₆H₅, R=4-CONHCH₂COOH; XX Ar=2-C₄H₃O, Ar₁=C₆H₅, R=4-CONHCH₂COOH; XXI Ar=2-C₄H₃O, Ar₁=C₆H₄NO₂-3, R=4-CONHCH₂COOH; XXII Ar=4-CH₃CONHC₆H₄, Ar₁=C₆H₅, R=3-COOH; XXIII Ar=4-CH₃CONHC₆H₄, Ar₁=C₆H₅, R=4-COOMe; XXIV Ar=4-CH₃CONHC₆H₄, Ar₁=C₆H₅, R=4-COOEt; XXV Ar=4-CH₃CONHC₆H₄, Ar₁=C₆H₅, R=4-CONHCH₂COOH; XXVI Ar=4-CH₃CONHC₆H₄, Ar₁=C₆H₄Cl-4, R=4-CO-NHCH₂COOH; XXVII Ar=Ar₁=Ar₂=C₆H₅; XXVIII Ar=2-ClC₆H₄, Ar₁=C₆H₅, Ar₂=C₆H₄Cl-4; XXIX Ar=2-C₄H₃O, Ar₁=Ar₂=C₆H₅; XXX Ar=Ar₁=Ar₂= C₆H₅; XXXI Ar=2-ClC₆H₄, Ar₁= C₆H₅, Ar₂=C₆H₄Cl-4; XXXII Ar=Ar₁=Ar₂= C₆H₅, R=4-COOH; XXXIII Ar=2-ClC₆H₄, Ar₁= C₆H₅, Ar₂=C₆H₄Cl-4, R=4-COOH;

XXXIV $\text{Ar}=2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Ar}_2=\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, $\text{R}=3\text{-COOH}$; XXXV $\text{Ar}=2\text{-C}_4\text{H}_3\text{O}$, $\text{Ar}_1=\text{Ar}_2=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}=4\text{-COOH}$; XXXVI $\text{Ar}=2\text{-C}_4\text{H}_3\text{O}$, $\text{Ar}_1=\text{Ar}_2=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}=3\text{-COOH}$; XXXVII $\text{Ar}=\text{Ar}_1=\text{Ar}_2=\text{C}_6\text{H}_5$; XXXVIII $\text{Ar}=2\text{-C}_4\text{H}_3\text{O}$, $\text{Ar}_1=\text{Ar}_2=\text{C}_6\text{H}_5$.

Взаимодействием оксазолонов XXVII-XXIX с производными аминокислоты X или XI получены тетрапептиды XXXII-XXXVI. Реакцией оксазолонов XVII или XXIX с *p*-аминогиппуровой кислотой синтезированы пентапептиды XXXVII и XXXVIII. Отметим, что реакции высших 5(4Н)-оксазолонов XXVII-XXIX с производными аминокислоты протекают медленнее, чем с оксазолонами I-IX. В отмеченных условиях реакция ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с *m*-аминобензойной кислотой протекает сравнительно быстрее, чем с *p*-производным той же кислоты X.

В таблице приведены также данные, относящиеся к синтезу и характеристикам тетра- и пентапептидов.

В ИК спектрах синтезированных α,β -дегидропептидов наблюдаются полосы поглощения при 3240-3260 и 3330-3350 см^{-1} , относящиеся к NH-группам, а также 1700-1710 и 1640-1650 см^{-1} , относящиеся к карбоксильным и амидным карбонильным группам, соответственно. В ИК спектрах соединений XXVII-XXIX наблюдаются характерные для оксазолонов поглощения при 1750 и 1770 см^{-1} .

В спектрах ЯМР синтезированных соединений протон в β -положении дегидроаминокислотного остатка проявляется в области 6,91-7,23 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации синтезированных α,β -дегидропептидов [5].

Исследованы УФ спектры синтезированных три-, тетра- и пентапептидов. Установлено, что как структурные особенности N-заместителя (Ar), так и число α,β -аминокислотных остатков оказывают влияние на область и форму поглощения исследованных пептидов.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений сняты на спектрометре "Specord M-40", спектры ЯМР – на "Varian Mercury 300", УФ спектры – на спектрофотометре "Specord UV-VIS". Ненасыщенные 5(4Н)-оксазолоны I-IX получены аналогично [6].

Три-, тетра- и пентапептиды XV-XXVI и XXXII-XXXVIII. К суспензии 0,02 моля соответствующего ненасыщенного 5(4Н)-оксазолона в смеси этилацетат-уксусная кислота (соотношения приведены в табл.) добавляют 0,02 моля производного аминокислоты и кипятят 1-18 ч. После охлаждения смесь фильтруют, промывают этилацетатом и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя (табл.).

Таблица

**Условия синтеза и физико-химические данные три- (XV-XXIV, XXX,XXXI), тетра- (XXV,XXVI, XXXII-XXXVI),
пентапептидов (XXXVII,XXXVIII) и 5(4Н)-оксазолонов (XXVII-XXIX)**

Соединение	Реакционная среда		Время кипячения, ч	Выход, %	Т. пл., °С	Рстворитель перекрис.	УФ спектр, λ, (logε)	δ HC=C в ЯМР ¹ H, м.д.	N,%	
	состав	соотношение							Найдено	Вычислено
XV	ЭА/УК	5:1	5	90,2	151-153	Этанол	295 (4,58)	7,12	9,21	9,48
XV	ЭА/УК	5:1	4	77,9	150-153	Этанол	-	-	-	-
XV	Б/УК	2,5:1	1	68,9	154-157	Этанол	-	-	-	-
XVI	ЭА/УК	6:1	3	78,6	248-250	Этанол	296 (4,57)	7,11	8,27	8,04
XVII	ЭА/УК	6:1	4	78,3	245-247	Этанол	295 (4,70)	-	8,91	8,79
XVII	ЭА/УК	5:1	3	87,6	247-249	50% Этанол	293 (4,57)	6,91	8,95	8,87
XIX	ЭА/УК	5:1	5	56,3	164-166	50% Этанол	286 (4,53)	7,07	8,59	8,87
XX	ЭА/УК	5:1	5	75,0	160-161	Этанол	293 (4,59)	7,11	9,93	9,69
XXI	ЭА/УК	5:1	2	96,1	175-177	Этанол	273 (4,51)	7,23	12,34	12,12
XXII	ЭА/УК	4:1	3	57,0	250-252	УК	-	7,11	9,09	9,48
XXIII	ЭА/УК	4:1	3	60,0	257-260	УК	-	7,04	9,11	9,18
XXIV	ЭА/УК	4:1	4	54,7	253-255	70% Этанол	-	-	9,07	8,91
XXV	ЭА/УК	5:1	2	50,0	188-190	УК	-	7,08	11,00	11,19
XXVI	ЭА/УК	5:1	2	69,4	243-246	Этанол	289 (4,99)	-	10,09	10,47
XXVII	-	-	-	74,8	236-238	УК	294 (4,64); 362(4,74)	7,09 и 7,16	8,31	8,18
XXVIII	-	-	-	75,3	255-258	УК	294 (4,61); 362(4,72)	-	7,40	7,21
XXIX	-	-	-	61,9	298-301	Этанол	294 (4,60); 362(4,73)	7,09 и 7,16	8,50	8,34
XXX	-	-	-	68,0	167-169	Этанол	294 (4,81)	7,12 и 7,22	8,11	7,90
XXXI	-	-	-	50,0	146-148	50% Этанол	-	-	7,54	7,25
XXXII	ЭА/УК	2,5:1	6	51,6	253-256	Этанол	-	7,05 и 7,12	8,73	8,61
XXXIII	-	-	5	62,6	280-283	УК	-	7,05 и 7,11	7,95	7,78
XXXIV	-	-	5	67,7	285-287	УК	-	-	8,00	7,78
XXXV	ЭА/УК	5:1	8	87,3	268-270	УК	298 (4,51)	7,07 и 7,11	8,64	8,75
XXXVI	ЭА/УК	2,5:1	5	70,7	252-253	УК	298 (4,61)	7,12 и 7,13	8,90	8,75
XXXVII	ЭА/УК	2,5:1	14	66,6	223-226	Этанол	299 (5,78)	7,09 и 7,13	14,00	13,85
XXXVII I	ЭА/УК	5:1	18	83,3	277-280	УК	299 (4,95)	7,11 и 7,12	10,21	10,04

Ненасыщенные 5(4Н)-оксазолонь XXVII-XXIX. Смесь 0,02 *моля* трипептида XV, XVII или XX, 0,03 *моля* соответствующего альдегида, 0,82 г (0,01 *моля*) ацетата натрия и 6 *мл* уксусного ангидрида перемешивают при 35-45°C 24 ч. К реакционной смеси добавляют 100 *мл* воды, выделившийся оксазолон отфильтровывают, промывают водой (3x150 *мл*), 100 *мл* 50% водного этанола, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя (табл.).

Трипептиды XXX и XXXI. К раствору 0,002 *моля* ненасыщенного 5(4Н)-оксазолонь XXVII или XXVIII в 50 *мл* ацетона добавляют 4 *мл* 1 *н* раствора едкого натра и смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 *мл* воды, отфильтровывают непрореагировавший оксазолон и водный раствор подкисляют 1 *н* раствором соляной кислоты до pH 1. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этанола (табл.).

**Ա՛- ԵՎ Ա՛-ԱՄԻՆԱԲԵՆԶՈՅԱԿԱՆ ԹԹՎԻ ՄՆԱՅՈՐԴ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ
α,β-ԴԵՀԻԴՐՈՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶՆ**

**Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Ա. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Մ. Վ. ՄԿՐՏՅԱՆ,
Մ. Ս. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ և Ս. Ս. ՄԱՄՅԱՆ**

Իրականացված է Ա՛- և Ա՛-ամինաբենզոյական թթուների ածանցյալների ացիլացում չհազեցած 5(4Н)-օքսազոլոններով, որի արդյունքում ստացված են Ա՛- և Ա՛-ամինաբենզոյական թթվի մնացորդ պարունակող տրի-, տետրա- և պենտապեպտիդներ:

**SYNTHESIS OF α,β-DEHYDROPEPTIDES CONTAINING
m- AND p-AMINOBENZOIC ACID RESIDUES**

**V. O. TOPUZYAN, A. A. HOVHANNISYAN, M. V. MKRTCHYAN,
M. S. HOVSEPYAN and S. S. MAMYAN**

By the acylation of derivatives of aminobenzoic acids with unsaturated 5-(4H)-oxazolones have been synthesized tri-, tetra- and pentapeptides containing *m*- or *p*-aminobenzoic acid residues. The physicochemical properties of them has been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Топузян В.О., Несунц Н.С., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Э.В. // Хим.-фарм.ж., 1992, т. 26, №7-8, с.31.
- [2] Топузян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Э.В., Пароникян Р.Г., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // Хим.-фарм.ж., 1995, т.29, №3, с.42.
- [3] The Merk Index. An Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Eleventh Edition.. Edt. S.Budavari. Published by Merck & Co., Inc. 1989 Rahway, N.J., USA
- [4] Топузян В.О., Оганесян А.А., Мкртчян М.В., Овсепян М.О., Хачванкян Г.Ю., Паносян Г.А. // Хим.ж. Армении, 2004, т.57, №1-2, с.119.
- [5] Morgenstern A.P., Schutig C., Nanta Th.H. // Chem.Comm., 1969, №7, p.321.
- [6] Cornforth J.W. The Chemistry of penicillin. Clarke H.T., Johnson J.R., Sir R. Eds., Princeton University, Princeton N.J., 1949, p.743.