

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **63, №3, 2010** Химический журнал Армении

УДК 547.466

**СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛОГОВ ХЕМОТАКТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕБЕЛКОВЫХ АМИНОКИСЛОТ**

**Ю. М. ДАНГЯН, Т. О. САРГСЯН, С. М. ДЖАМГАРЯН,
Э. А. ГЮЛУМЯН, Г. А. ПАНОСЯН и А. С. САГИАН**

Научно-исследовательский институт биотехнологии

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374 10) 654 183 E-mail: biotech@netsys.am

Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Впервые синтезированы аналоги хемотактических ди- и трипептидов с использованием N-формилметионина и оптически чистых небелковых аминокислот – (S)- и (R)-аллилглицинов, (2S,3R)- и (2R,3S)-β-гидроксильцинов, (S)- и (R)-β-(N-бензиламино)аланинов. Пептидный синтез осуществлен методом активированных эфиров.

Библ. ссылок 7.

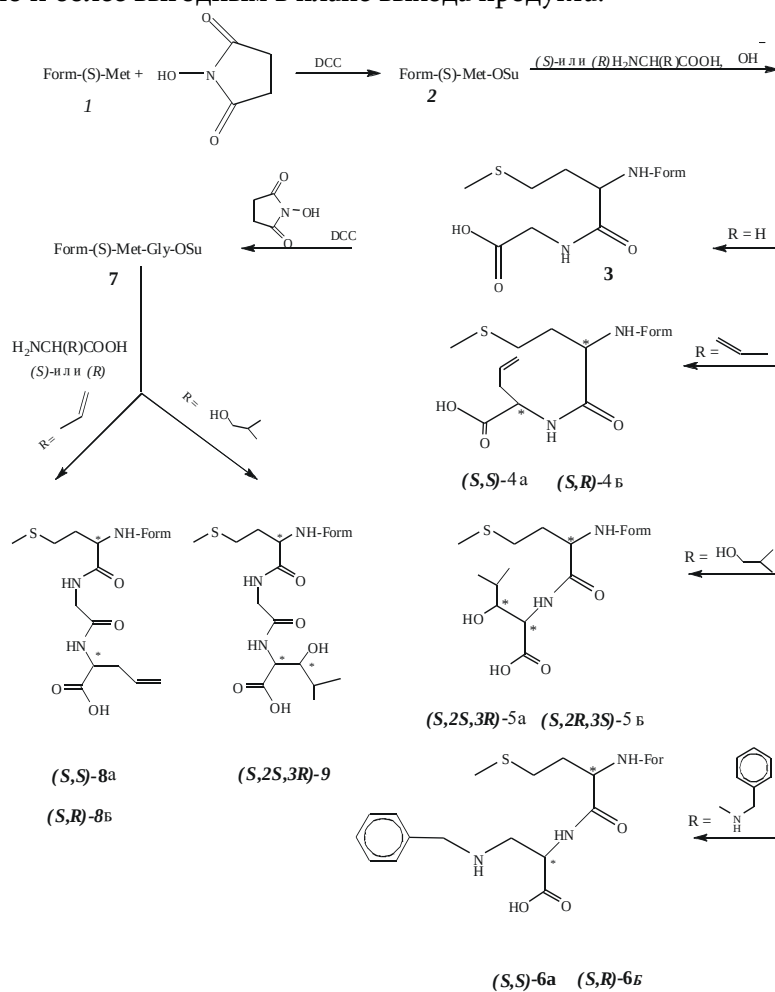
В последнее время в мире широко проводятся разработки лекарственных средств на основе пептидов и их производных. Они не ослабляют иммунную систему организма и широко используются в диагностических препаратах. Пептиды, содержащие N-формилметионильный фрагмент, обладают хемотаксическим действием, т.е. регулируют миграцию лейкоцитов (гранулоцитов), и способствуют пластиночной адгезивности тромбоцитов [1-3]. Эти и другие свойства вышеуказанных пептидов обуславливают возможность создания на их основе физиологически и фармакологически активных препаратов.

В настоящее время огромный интерес представляют пептиды, в состав которых входят также неприродные аминокислоты. Области исследований физиологической активности этих пептидов многочисленны. Поэтому мы сочли актуальным изучить возможность синтеза ряда пептидов, содержащих формилметионильный фрагмент и неприродные аминокислоты [4,5]. Последние были получены методом асимметрического синтеза на основе металлокомплексного катализа и обладали высокой оптической чистотой (более 98%) что, в свою очередь, предоставляло возможность отследить наличие или отсутствие рацемизации при получении конкретного пептида.

Для синтеза пептидов нами был применен метод активированных эфиров [6,7]. В качестве аминокислот, помимо N-формил-(S)-метионина (**1**), были использованы глицин, (S)- и (R)-аллилглицины, (2S,3R)- и (2R,3S)-β-гидроксиэцины, (S)- и (R)-β-(N-бензиламино)аланины.

На первой стадии с помощью дициклогексилкарбодиимида (DCC) из N-формил-метионина получали его N-оксисукцинимидный (OSu) активированный эфир **2**, который, как показано на схеме, в щелочной водно-органической среде конденсируется с разными аминокислотами с образованием соответствующих дипептидов **3**, **4a**, **4б**, **5a**, **5б**, **6a** и **6б**.

Трипептиды **8a**, **8б** и **9** были получены по той же схеме. Реакцию вели без выделения промежуточного N-оксисукцинимидного эфира, что оказалось не только проще, но и более выгодным в плане выхода продукта.



Как было отмечено выше, в реакциях были использованы аминокислоты высокой оптической чистоты. Исследование продуктов реакции методом ЯМР ^1H -спектроскопии показало, что происходит частичная рацемизация (до 15%) при образовании пептидной связи с участием оптически чистых форм β -гидроксилейцина. Разделение пептидов на оптически чистые изомеры было осуществлено методом колоночной хроматографии. По данным ЯМР ^1H , у соединения **5a**, полученного из гидроксилейцина (2S,3R)-конфигурации, сигнал протона при атоме азота (фрагмент гидроксилейцина) проявляется в более сильном магнитном поле по сравнению с сигналом того же протона для соединения **5б**, содержащего (2R,3S)-гидроксилейцин (соответственно 7.64 м.д. для соединения **5a** и 7.73 м.д. для соединения **5б**). Данное различие позволяет определить соотношение диастереомерных изомеров синтезированных пептидов методом ЯМР ^1H .

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе “Varian Mercury 300VX” с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе $\text{DMSO-}d_6/\text{CCl}_4$ 1/3 с использованием метода двойного резонанса. ТСХ проводили на пластинках “Silufol UV-254” (проявитель – хлор-толуидин). Колоночное разделение осуществляли с помощью SiO_2 L 40/100.

Синтез N-формил-(S)-метионина (1). В четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещали 1,79 г (12 ммоль) (S)-метионина и 25 мл 98% муравьиной кислоты. Содержимое колбы перемешивали до полного растворения метионина и охлаждали до -2°C . Затем медленно, при непрерывном перемешивании, добавляли 8.5 мл (84 ммоль) уксусного ангидрида, поддерживая температуру реакционной смеси в интервале $0-5^\circ\text{C}$. Перемешивание при этой температуре продолжали еще 1 ч, после чего убрали охлаждение, давая возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. К реакционной смеси приливали 10 мл ледяной дистиллированной воды и упаривали смесь под вакуумом при 50°C . Полученный маслообразный остаток растворяли в 10 мл сухого этилацетата, осаждали целевой продукт с помощью петролейного эфира и выдерживали при $0-5^\circ\text{C}$ в течение 12 ч для полной кристаллизации продукта. Кристаллы отфильтровывали, сушили под вакуумом при 50°C в течение 6 ч. Выход продукта 1 80%, т.пл. $99-100^\circ\text{C}$.

Синтез сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионина (2). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 1.77 г (10 ммоль) N-формил-(S)-метионина и 1.27 г (11 ммоль) N-оксисукцинимиды, растворенных в 9 мл смеси диоксан-метилен хлористый в соотношении 2/1. Содержимое колбы охлаждали до -5°C и двумя порциями добавляли 2.16 г (10.5 ммоль) дициклогесилкарбодиимида, растворенного предварительно в 2 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, постепенно поднимая температуру до 20°C , и оставляли на ночь в холодильнике. Образовавшуюся

ся дициклогексилмочевину отфильтровывали на фильтре Шота, промывали осадок сухим этилацетатом (3 мл) и удаляли растворитель из реакционной смеси вакуум-выпариванием при температуре не выше 50°C. Оставшееся масло последовательно растирали в изопропанол и гексане (2 мл + 2 мл) и оставляли на ночь в холодильнике. На следующий день растворитель декантировали, оставшееся масло промывали гексаном (3 мл) и сушили под вакуумом при 35-40°C. Выход продукта **2** 70%. Хроматографический контроль проводили с помощью ТСХ в системе растворителей хлороформ–этилацетат–метанол, 2:4:1.

Синтез N-формил-(S)-метионилглицина (3). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.09 г (1.7 ммоль) глицина, 2.5 мл 0.5 М раствора NaOH и 0.11 г (1.3 ммоль) NaHCO₃. При комнатной температуре добавляли 0.5 г (1.8 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионина в 5 мл диоксана и перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч. На следующий день к содержимому колбы приливали 5 мл этилацетата, 2 мл 10% водного раствора лимонной кислоты и добавляли 0.2 г NaCl. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетом (два раза по 10 мл). Объединенные органические фракции сушили безводным сульфатом натрия, декантировали и упаривали в вакууме. Целевой продукт кристаллизовали из смеси этилацетат–гексан, фильтровали и высушивали под вакуумом при 50-60°C. Выход продукта **3** в расчете на сукцинимидный эфир 68%, т.пл. 130-131°C. Найдено, %: С 41.45; Н 6.51; N 12.43. C₈H₁₄ N₂O₄S. Вычислено, %: С 41.02; Н 6.02; N 11.96. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.81 (м., 1H) и 1.96 (м., 1H, CH₂-CH); 2.06 (с., 3H, SCH₃); 2.46 (м., 2H, SCH₂); 3.74 (д.д., 1H, ²J=17.5, ³J=5.8) и 3.78 (д.д., 1H, ²J=17.5, ³J=5.8, NCH₂); 4.51 (т.д., 1H, ³J=8.3, ³J=5.4, NCH); 8.00 (д., 1H, ³J=1.5, CHO); 8.11 (д.д., 1H, ³J=5.4, ³J=1.5, NH); 8.12 (т., 1H, ³J=5.8, CH₂NH); 11.20 (ш., 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)-аллилглицин (4a). Синтез проводили аналогично синтезу пептида **3**, с той разницей, что вместо глицина использовали 0.2 г (1.7 ммоль) (S)-аллилглицина. Целевой продукт **4a** кристаллизовали из смеси этилацетат–гексан. Выход продукта в расчете на сукцинимидный эфир 65%, т.пл. 159-161° С. Найдено, %: С 54.95; Н 7.91; N 12.01. C₁₁H₁₈ N₂O₄S. Вычислено, %: С 54.54; Н 7.48; N 11.56. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.82 (м., 1H) и 1.94 (м., 1H, CH₂CH); 2.06 (с., 3H, SCH₃); 2.37÷2.57 (м., 4H, SCH₂ и CH₂CH=CH₂); 4.29 (т.д., 1H, ³J=7.8, ³J=5.2, NCH); 4.51 (т.д., 1H, ³J=8.1, ³J=5.4, NCH); 5.05 (д.к., 1H, ³J=10.2, ⁴J=1.5) и 5.11 (д.к., 1H, ³J=17.0, ⁴J=1.5, =CH₂); 5.77 (д.д.т., 1H, ³J=17.0, ³J=10.2, ³J=6.9, =CH); 7.96 (д., 1H, ³J=7.9, NH); 7.99 (д., 1H, ³J=1.8, CHO); 8.08 (д.д., 1H, ³J=8.6, ³J=1.8, NH); 12.34 (ш., 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(R)-аллилглицин (4b). Синтез (*S,R*)-диастереомера N-формилметионилаллилглицина осуществляли по методике, аналогичной методике синтеза (*S,S*)-диастереомера **4a**. Выход продукта **4b** в расчете на сукцинимидный эфир 65%, т.пл. 161-163° С. Найдено, %: С 55.04; Н 8.01; N 11.91. $C_{11}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 54.54; Н 7.48; N 11.56. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 1.78 (м., 1H) и 1.91 (м., 1H, CH_2); 2.05 (с., 3H, SCH_3); 2.41 (м., 2H, SCH_2); 2.50÷2.60 (м., 2H, $\underline{CH_2}CH=CH_2$); 4.33 (т.д., 1H, 3J 8.1, 3J 4.9, NCH); 4.55 (т.д., 1H, $^3J=8.3$, $^3J=5.4$, NCH); 5.05 (д.к., 1H, $^3J=10.0$, $^4J=1.5$) и 5.11 (д.к., 1H, $^3J=17.0$, $^4J=1.5$, $=CH_2$); 5.74 (д.д.т., 1H, $^3J=17.0$, $^3J=10.0$, $^3J=7.0$, $=CH$); 7.99 (д., 1H, $^3J=1.5$, CHO); 8.08 (д.д., 1H, $^3J=8.6$, $^3J=1.5$, $\underline{NH}CHO$); 8.10 (д., 1H, $^3J=8.1$, NH); 12.3 (ш., 1H, COOH).

Синтез N-формил-(S)-метионил-(2S,3R)- β -гидроксилейцина (5a). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.24 г (1.7 ммоль) (2S,3R)- β -гидроксилейцина, 2.5 мл 0,5 М раствора NaOH и 0.11 г (1.3 ммоль) $NaHCO_3$. При комнатной температуре добавляли 0,5 г (1,8 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионина в 5 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день к содержимому колбы добавляли 6 мл этилацетата, 3 мл 10% водного раствора лимонной кислоты и 0.2 г NaCl. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный слой два раза экстрагировали этилацетом (по 5 мл). Объединенный органический слой сушили безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом досуха при 50°С. Конечный вязкий продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля L-40/100, элюент – метанол-хлороформ-этилацетат в соотношении 1/6/6, соответственно. Выход продукта **5a** в расчете на сукцинимидный эфир 45%. Найдено, %: С 47.55; Н 7.81; N 9.61. $C_{12}H_{22}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 47.05; Н 7.23; N 9.14. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.83 (д., 3H, $^3J=6.6$, CH_3) и 0.96 (д., 3H, $^3J=6.6$, CH_3); 1.6 (д.сп., 1H, $^3J=9.0$, $^3J=6.6$, $\underline{CH}(CH_3)_2$); 1.89-2.02 (м., 2H, CH_2); 2.06 (с., 3H, SCH_3); 2.49 (м., 2H, CH_2); 3.54 (д.д., 1H, $^3J=9.0$, $^3J=2.5$, $\underline{CHOH}$); 4.46 (д.д., 1H, $^3J=9.0$, $^3J=2.5$, CHN); 4.46 (ш., 1H, OH); 4.54 (д.д.д., 1H, $^3J=8.5$, $^3J=7.6$, $^3J=5.5$, CHN); 7.64 (д., 1H, $^3J=9.0$, NH); 8.01 (д., 1H, $^3J=1.5$, CHO); 8.10 (д.д., 1H, $^3J=8.5$, $^3J=1.5$, NH); 10.2 (ш., 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(2R,3S)- β -гидроксилейцин (5b). Синтез (2R,3S)-N-изомера формилметионил- β -гидроксилейцина (**5b**) осуществляли по методике, аналогичной методике синтеза (2S,3R)-изомера N-формил-(S)-метионил-(R,S)- β -гидроксилейцина (**5a**). Выход продукта в расчете на исходный сукцинимидный эфир 50%. Найдено, %: С 47.65; Н 7.61; N 9.47. $C_{12}H_{22}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 47.05; Н 7.23; N 9.14. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.84 (д., 3H, $J=6.7$, CH_3) и 0.98 (д., 3H, $J=6.7$, CH_3); 1.56 (д.сп., 1H, $^3J=9.0$, $^3J=6.6$, $\underline{CH}(CH_3)_2$); 1.85-2.03 (м., 2H, CH_2); 2.07 (с., 3H, SCH_3); 2.44 (т., 2H, $^3J=7.9$, CH_2); 3.53 (д., 1H, $^3J=9.0$, $\underline{CHOH}$); 4.44 (д.д., 1H, $^3J=9.2$, $^3J=2.5$, CHN); 4.55 (ш., 1H, OH); 4.56 (т.д., 1H, $^3J=8.3$, $^3J=5.2$, CHN); 7.73 (д., 1H, $^3J=9.2$, NH); 8.03 (д., 1H, $^3J=1.5$, CHO); 8.16 (д.д., 1H, $^3J=8.6$, $^3J=1.6$, NH); 10.3 (ш., 1H, COOH).

Синтез N-формил-(S)-метионил-(S)-β-(N-бензиламино)аланина (6a). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.35 г (1.8 ммоль) (S)-β-(N-бензиламино)аланина в 2.5 мл 0.5 М раствора NaOH. Затем при комнатной температуре двумя порциями добавляли 0.5 г (1.8 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионина в 4 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день к содержимому колбы добавляли 6 мл гексана, после перемешивания отделяли органическую фракцию, добавляли 6 мл этилацетата и 3 мл 10% водного раствора лимонной кислоты. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный слой упаривали в вакууме досуха при 50°C. Полученный сухой остаток обрабатывали два раза 10 мл смеси метанол-этилацетат (в соотношении 1/1). Объединенный органический слой нейтрализовали небольшим количеством пищевой соды, фильтровали и после удаления органического растворителя остаток подвергали хроматографической очистке на колонке с SiO₂. В качестве элюента использовали метанол-этилацетат в соотношении 2/3. Получили белые кристаллы целевого продукта **6a** с выходом 30%, т.п. 180-181°C. Найдено, %: С 54.75; Н 7.01; N 12.02. C₁₆H₂₃ N₃O₄S. Вычислено, %: С 54.37; Н 6.55; N 11.89. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.86 (м., 1H) и 1.99 (м., 1H, CH₂CH₂S); 2.04 (с., 3H, SCH₃); 2.47 (т., 2H, ³J=7.5, CH₂S); 2.97 (д.д., 1H, ²J=11.7, ³J=7.1) и 3.16 (д.д., 1H, ²J=11.7, ³J=4.8, NHCH₂CH); 3.50 (ш., 2H, NH и COOH); 4.00 (с., 2H, CH₂C₆H₅); 4.25 (д.д.д., 1H, ³J=7.1, ³J=6.6, ³J=4.8, CHCO₂); 4.48 (м., 1H, CH(CH₂)₂S); 7.26-7.34 (м., 3H) и 7.40-7.44 (м., 2H, C₆H₅); 7.90 (д., 1H, J=6.6, NHCHCO₂); 8.06 (с., 1H, CHO); 8.15 (д., 1H, ³J=8.4, NHCHO).

N-Формил-(S)-метионил-(R)-β-(N-бензиламино)аланин (6b). Синтез **6b** проводили согласно методике, приведенной для синтеза пептида **6a**, с использованием (R)-β-(N-бензиламино)аланина. Получили кристаллы белого цвета с выходом 40%, т.п. 179-180 °C. Найдено, %: С 54.95; Н 7.21; N 12.32. C₁₆H₂₃ N₃O₄S. Вычислено, %: С 54.37; Н 6.55; N 11.89. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.82 (м., 1H) и 1.98 (м., 2H, CH₂CH₂S); 2.05 (с., 3H, SCH₃); 2.45 (т., 2H, ³J=7.5, CH₂S); 2.91 (д.д., 1H, ²J=11.7, ³J=7.1) и 3.12 (д.д., 1H, ²J=11.7, ³J=4.8, NHCH₂CH); 4.01 (с., 2H, CH₂C₆H₅); 4.20 (ш., 2H, NH и COOH); 4.25 (д.д.д., 1H, ³J=7.1, ³J=6.6, ³J=4.8, CHCO₂); 4.49 (м., 1H, CH(CH₂)₂S); 7.26-7.36 (м., 3H) и 7.40-7.46 (м., 2H, C₆H₅); 8.04 (д., 1H, ³J=6.6, NHCHCO₂); 8.05 (с., 1H, CHO); 8.30 (д., 1H, ³J=6.5, NHCHO).

Сукцинимидный эфир N-формил-(S)-метионилглицина (7) получали согласно методике, приведенной для синтеза соединения **2**. После удаления из реакционной смеси (предварительно отфильтрованной от мочевины) вакуум-выпариванием при 30°C хлористого метилена оставшийся раствор сукцинимидного эфира в диоксане использовали для получения **N** трипептида.

Синтез -формил-(S)-метионилглицил-(S)-аллилглицина (8a) . В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.3 г (2.6 ммоль) (S)-аллилглицина в 3.75 мл 0.5 М раствора NaOH и 0.17 г (1.9 ммоль) NaHCO₃. При комнатной температуре добавляли 0.91 г (2.6 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионилглицина в 8 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день к содержимому колбы добавляли 12 мл этилацетата и 4.5 мл 10% водного раствора лимонной кислоты. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный два раза экстрагировали этилацетом (по 5 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом натрия и затем упаривали в вакууме до суха. Сухой остаток при нагревании растворяли в 5 мл этилацетата и оставляли на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали смесью этилацетат-гексан (1/3) и высушивали в вакууме при 50°C. Выход продукта **8a** в расчете на сукцинимидный эфир 60%, т.пл. 145-146°C. Найдено, %: С 47.65; Н 7.01; N 12.92. C₁₃H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 47.12; Н 6.38; N 12.68. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.83 (м., 1H) и 1.97 (м., 1H, SCH₂CH₂); 2.07 (с., 3H, SCH₃); 2.35÷2.56 (м., 4H, CH₂CH=CH₂ и SCH₂CH₂); 3.68 (д.д., 1H, ²J=16.7, ³J=5.5) и 3.82 (д.д., 1H, ²J=16.7, ³J=6.0, NHCH₂); 4.32 (т.д., 1H, ³J=7.9, ³J=5.2, NHCH); 4.44 (т.д.д., 1H, ³J=8.1, ³J=5.4, ³J=0.8, NHCH); 5.04 (д.д.т., 1H, ³J=10.1, ²J=2.1, ⁴J=1.1) и 5.10 (д.д.т., 1H, ³J=17.1, ²J=2.1, ⁴J=1.1, =CH₂); 5.74 (д.д.т., 1H, ³J=17.1, ³J=10.1, ³J=7.0, =CH); 7.74 (д., 1H, ³J=7.9, NHCH); 8.01 (д.д., 1H, ³J=1.6, ³J=0.8, CHO); 8.19 (м., 2H, NHCH и NHCH₂); 12.15 (ш., 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионилглицил-(R)-аллилглицин (8b). Синтез (S,R)-диастереомера N-формилметионилглицилаллилглицина (**8b**) проводили согласно методике синтеза (S,S)-диастереомера **8a**. Выход продукта **8b** в расчете на сукцинимидный эфир составил 60%, т.пл. 144-145° С. Найдено, %: С 47.43; Н 6.81; N 13.12. C₁₃H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 47.12; Н 6.38; N 12.68. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.84 (м., 1H) и 1.98 (м., 1H, SCH₂CH₂); 2.07 (с., 3H, SCH₃); 2.36÷2.58 (м., 4H, CH₂CH=CH₂ и SCH₂CH₂); 3.75 (д., 2H, ³J=5.6, NHCH₂); 4.31 (т.д., 1H, ³J=7.8, ³J=5.3, NHCH); 4.44 (т.д.д., 1H, ³J=8.2, ³J=5.3, ³J=0.8, NHCH); 5.05 (д.д.т., 1H, ³J=10.1, ²J=2.0, ⁴J=1.0) и 5.11 (д.к., 1H, ³J=17.1, ²J=⁴J=1.5, =CH₂); 5.75 (д.д.т., 1H, ³J=17.1, ³J=10.1, ³J=7.0, =CH); 7.74 (д., 1H, ³J=7.8, NHCH); 8.02 (д.д., 1H, ³J=1.6, ³J=0.8, CHO); 8.12 (т., 1H, ³J=5.6, NHCH₂); 8.18 (д., 1H, ³J=8.3, NHCH); 12.3 (ш., 1H, COOH).

Синтез N-формил-(S)-метионилглицил-(2S,3R)гидроксилейцина (9). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.79 г (0.6 ммоль) (2S,3R)гидроксилейцина, 1.2 мл 0.5 М раствора NaOH и 0.025 г (0.3 ммоль) NaHCO₃. При комнатной температуре добавляли двумя порциями 0.215 г (0.6 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионилглицина в 3 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч. На следующий день к содержимому колбы добавляли 6 мл этилацетата, 2 мл 10% водного раствора лимонной кислоты и 0.2 г NaCl. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный два раза экстрагировали этилацетатом (по 5 мл). Объединенный органический слой сушили безводным сульфа-

том натрия, затем упаривали в вакууме досуха. Образовавшийся маслообразный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле L 40/100. В качестве элюента использовали метанол-этилацетат в соотношении 1/8. Получили вязкий целевой продукт **9** с выходом 55%. Найдено, %: С 46.95; Н 7.31; N 11.92. $C_{14}H_{25}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 46.27; Н 6.93; N 11.56. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., *Гц*: 0.82 (д., 3H, $^3J=6.7$) и 0.94 (д., 3H, $^3J=6.7$, CH_3); 1.55 (м., 1H, $\underline{CH}(CH_3)_2$); 1.83 (м., 1H) и 1.96 (м., 1H, $\underline{CH_2CH_2S}$); 2.06 (с., 3H, SCH_3); 2.47 (м., 2H, CH_2S); 3.52 (д.д., 1H, $^3J=9.0$, $^3J=2.5$, $\underline{CHOH}$); 3.70 (д.д., 1H, $^2J=16.6$, $^3J=5.6$) и 3.84 (д.д., 1H, $^2J=16.6$, $^3J=6.0$, $\underline{CH_2NH}$); 4.41 (т.д., 1H, $^3J=8.0$, $^3J=5.4$, $\underline{CHNH}$); 4.42 (ш., 1H, OH); 4.47 (д.д., 1H, $^3J=9.2$, $^3J=2.5$, $\underline{CHNH}$); 7.45 (д., 1H, $^3J=9.2$, $\underline{CHNH}$); 8.0 (с., 1H, CHO); 8.33 (д., 1H, $\underline{NHCH}$); 8.35 (т., 1H, $^3J=5.8$, $\underline{NHCH_2}$).

**ՔԵՄՈՏԱԿՏԻԿ ՊԵՊՏԻՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱՆԱԼՈԳՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
ՈՉ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑԱՅԻՆ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՆԵՐԳՐԱՎՄԱՐԲ**

**ՅՈՒ. Մ. ԴԱՆԴՅԱՆ, Տ. Հ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Մ. ԶԱՄԳԱՐՅԱՆ,
Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱՂԻՅԱՆ**

Սինթեզված են դի- և տրիպեպտիդների նմանակները ոչ սպիտակուցային ամինաթրթուների՝ (S)- և (R)-ալիլգլիցինների, (2S, 3R)- և (2R, 3S)-β-հիդրօքսիլէյցինների, (S)- և (R)-β-(N-բենզիլամինո)ալանինների օգտագործմամբ: Պեպտիդային սինթեզը կատարվել է ակտիվացված եթերների եղանակով:

SYNTHESIS OF NEW ANALOGS OF CHEMOTACTIC PEPTIDES WITH THE USE OF NONPROTEIN AMINO ACIDS

Yu. M. DANGHYAN, T. H. SARGSYAN, S. M. DJAMGARYAN, E. A. GYULUMYAN,
H. A. PANOSYAN and A. S. SAGHIYAN

Scientific Research Institute of Biotechnology
14 Gyurjan Str., Yerevan, 0056, Armenia
Fax: (374 10) 654 183 E-mail: biotech@netsys.am
Molecule Structure Research Center NAN RA
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

For the first time analogs of chemotactic di- and tripeptides have been synthesized with the use of N-formylmethionine and optically pure nonprotein amino acids of (S)- and (R)-allylglycine, (2S,3R)- and (2R,3S)- β -hydroxyleucine, (S)- and (R)- β -(N-benzylamino)alanine. The peptide synthesis was conducted by the method of activated ethers.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Wilkinson P.C.* // Immunology, 1979, v.36 (3), p.579.
- [2] *Elisabeht J.C, Kay A.B.* // Clin.exp.Immunol., 1980, v. 39, p. 768.
- [3] *Nelson R.D., Gracuk J.M., Fiegel V.D., Herron M.J., Chenoweth D.E.* // Biood., 1981, v. 58, №4, p. 752.
- [4] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.A., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // Tetrahedron Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [5] *Belokon Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.A., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, p. 5507.
- [6] *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M.* // Ibid., 1963, v. 85, №19, p. 3039.
- [7] *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M.* // J. Amer. Chem. Soc., 1964, v. 86, №9, p. 1839.