

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.787

СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ АМИДОВ И ПЕПТИДОВ N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОТИРОЗИНА И N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРО-3-АЛКОКСИТИРОЗИНА

М. М. ХАЛАТЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: vtop@web.am

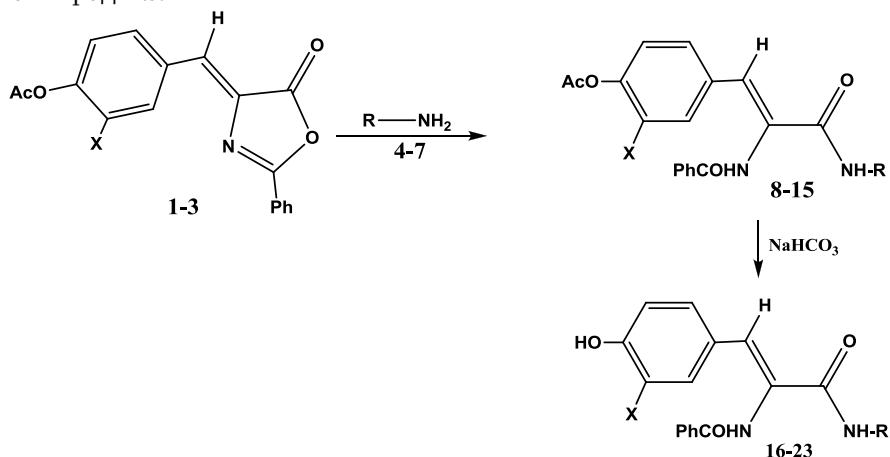
Поступило 27 XII 2017

С применением азлактонного метода осуществлен синтез ряда амидов (бензил, фенэтил, этанол, пропанол) и дипептидов, содержащих фрагменты α,β -дегидротирозина, 3-метокси- и 3-этокси- α,β -дегидротирозинов. Показано, что в случае пептидов имеет место расщепление О-ацетильной защитной группы α,β -дегидротирозиновой части. Установлено, что в синтезированных соединениях α,β -дегидроаминокислотный остаток имеет Z-конфигурацию. Изучены антирадикальные свойства синтезированных соединений в реакциях с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ*). Рассчитаны первичные скорости реакции и время полуингибирования радикала ДФПГ* всех амидов и пептидов. Установлено, что соединения, содержащие остаток 3-алкокси- α,β -дегидротирозина, проявляют сравнительно высокую ингибирующую активность по отношению к стабильному радикалу ДФПГ*. Определены концентрации, ингибирующие радикал ДФПГ* на 50% ($IC_{50\%}$) соединений, обладающих сравнительно высокой активностью. Исследованные амиды и пептиды превосходят 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол (DBMP), однако уступают галловой кислоте и витамину С по параметру $IC_{50\%}$.

Табл. 2, библиографические ссылки 7.

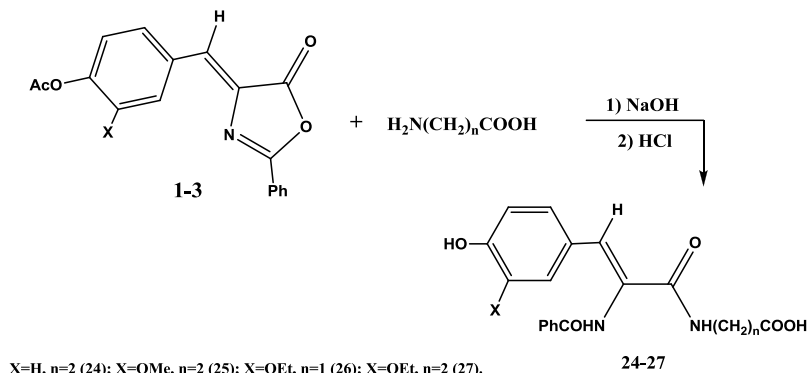
Ранее было установлено, что гидразиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот [1] и их гидразоны [2] проявляют антирадикальную активность. Настоящая работа посвящена синтезу большого ряда амидов **8-23** и пептидов **24-27** N-бензоил- α,β -дегидротирозина, 3-метокси-

α,β -дегидротирозина и 3-этокси- α,β -дегидротирозина, а также изучению их антирадикальных свойств.



X=H (1); X=OMe (2); X=OEt (3); R=CH₂C₆H₅ (4); R=CH₂CH₂C₆H₅ (5); R=CH₂CH₂OH (6); R=CH₂CH₂CH₂OH (7); X=H, R=CH₂C₆H₅ (8); X=H, R=CH₂CH₂C₆H₅ (9); X=H, R=CH₂CH₂OH (10); X=H, R=CH₂CH₂CH₂OH (11); X=OMe, R=CH₂C₆H₅ (12); X=OMe, R=CH₂CH₂C₆H₅ (13); X=OEt, R=CH₂C₆H₅ (14); X=OEt, R=CH₂CH₂C₆H₅ (15); X=H, R=CH₂C₆H₅ (16); X=H, R=CH₂CH₂C₆H₅ (17); X=H, R=CH₂CH₂OH (18); X=H, R=CH₂CH₂CH₂OH (19); X=OMe, R=CH₂C₆H₅ (20); X=OMe, R=CH₂CH₂C₆H₅ (21); X=OEt, R=CH₂C₆H₅ (22); X=OEt, R=CH₂CH₂C₆H₅ (23).

Синтез амидов **8-15** осуществлен взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1-3** с первичными аминами **4-7** в смеси этилацетата и диэтилового эфира (1/2). При проведении реакции в среде этилацетата или бензола наблюдается частичное расщепление О-ацетильной группы. Гидролиз амидов **8-15** осуществляли в среде метанол/вода (1/0.6) в присутствии бикарбоната натрия. В синтезе N-бензоил- α,β -дегидропептидов **24-27** в качестве исходных соединений также применялись оксазолонны **1-3**, глицин и β -аланин.



X=H, n=2 (24); X=OMe, n=2 (25); X=OEt, n=1 (26); X=OEt, n=2 (27).

Реакции сопровождаются полностью омылением ацетильной группы.

В ЯМР 1H спектрах соединений **8-27** синглетный сигнал водородного атома винильной группы α,β -дегидроаминокислотной части проявляется

при 7.11-7.31 м.д, что свидетельствует о Z-конфигурации синтезированных амидов и пептидов α,β -дегидроаминокислотного остатка.

Изучены антирадикальные свойства синтезированных амидов и пептидов N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозинов **8-27** (табл. 1). Исследования проводились с помощью реакций последних со свободным стабильным радикалом – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ*), в соотношении реагентов 1:1 в среде метанола при температуре 25°C. Измерения проводились спектрофотометрическим методом [3]. Для количественной оценки антирадикальной активности (АРА,%) использовали формулу 1:

$$АРА, \% = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100, (1)$$

где A_0 – оптическая плотность раствора в отсутствие ингибитора, A_1 – оптическая плотность раствора на данный момент в присутствии ингибитора.

Таблица 1

Данные антирадикальных свойств амидов и пептидов
N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозина
8-27, DBMP, витамина С и галловой кислоты

№	Подавление ДФПГ*, % (АРА, %)						$V_{нач.},$ %, с	$T_{50\%},$ мин
	1 мин	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин		
8	2.0	3.0	5.0	6.0	7.0	8.0	0.03	*****
9	3.3	4.3	5.2	5.2	5.2	5.2	0.06	*****
10	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	0.04	*****
11	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	0.10	*****
12	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	0.19	*****
13	7.1	7.1	7.5	8.3	8.3	8.3	0.12	*****
14	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	0.05	*****
15	7.1	7.5	7.8	8.0	8.4	8.7	0.12	*****
16	16.7	39.1	51.9	64.7	71.1	74.4	0.28	9.20
17	17.5	41	54.6	67.0	73.3	76.9	0.29	8.50
18	28.0	54.0	65.6	73.8	77.3	78.5	0.47	4.35
19	17.5	40.6	52.6	63.8	69.2	73.0	0.29	8.85
20	83.4	85.8	86.1	86.1	86.1	86.1	1.39	0.50****
21	81.0	86.7	86.7	86.7	86.7	86.7	1.35	0.51****
22	80.1	82.4	82.4	82.4	82.4	82.4	1.34	0.52****
23	84.0	85.5	85.5	85.5	85.5	85.5	1.40	0.49****
24	7.8	16.9	24.4	35.2	42.0	47.9	0.13	*****
25	87.4	89.7	89.7	89.7	89.7	89.7	1.46	0.48****
26	88.1	89.8	89.8	89.8	89.8	89.8	1.47	0.47****
27	79.1	86.3	87.6	87.6	87.6	87.6	1.32	0.53****
DBMP*	21.5	53.1	67.4	76.5	79.9	80.8	0.36	4.35
GA**	88.8	88.8	88.8	88.8	88.8	88.8	1.46	0.47****

VC***	93.5	93.5	93.5	93.5	93.5	93.5	1.57	0.44****
-------	------	------	------	------	------	------	------	----------

* — 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол; ** — галловая кислота; *** — витамин С; **** — максимальный % ингибирования достигается в течение 1 мин; ***** — 50% ингибирование в течение 40 мин не наблюдается.

Рассчитаны также скорости реакции ДФПГ• с амидами и пептидами N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозина в начальный момент (до 1 мин) времени. Величину скорости ($V_{\text{нач.}}$) исследуемых реакций определяли как тангенс угла наклона начального прямолинейного участка кинетической кривой (формула 2).

$$V_{\text{нач}} = \frac{I_1}{60}, \quad (2)$$

где I_1 — значение ингибирования ДФПГ• данным веществом через 1 мин.

Данные подавления 50% радикала ($T_{50\%}$) рассчитаны построением графика зависимости времени от процента подавления радикалов ДФПГ•.

Данные АРА, %, $V_{\text{нач.}}$ и $T_{50\%}$ соединений **8-27** приведены в табл. 1. Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что производные О-ацетилтирозина **8-15** практически лишены антирадикальных свойств. После удаления ацетильной группы в соединениях **16-23** в течение 40 мин подавляют стабильный радикал ДФПГ• в пределах 47-89%. При этом сравнительно высокую антирадикальную активность проявляют амиды с алкоксигруппой в α,β -дегидротирозиновом остатке (**20-23**). Тот же эффект наблюдается в случае пептидов **24-27**. Увеличение значения начальной скорости реакции ($V_{\text{нач.}}$), а также уменьшение времени полуингибирования радикала ДФПГ• наблюдаются также при переходе от производных α,β -дегидротирозина к 3-алкокси- α,β -дегидротирозинам.

Среди синтезированных амидов и пептидов сравнительно высокая активность проявляется у N-бензоил-3-этокси- α,β -дегидротирозилглицина (**26**), который, по данным $V_{\text{нач.}}$ и $T_{50\%}$, превосходит известный синтетический антиоксидант 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол (DBMP) и не уступает витамину С.

Для соединений **20-23** и **25-27** определяли величину $IC_{50\%}$, которая эквивалентна количеству субстрата, необходимого для восстановления половины радикала [4-6]. Полученные данные $IC_{50\%}$ представлены в табл. 2. Расчет проводили построением корреляционной прямой типа $y=kx+b$, при этом значение коэффициента достоверной корреляции (r^2) находилось в интервале 0.994-0.998, что свидетельствует о высокой достоверности проведенной аппроксимации. Согласно приведенным в табл. 2 данным, соединения **20-23** и **25-27** по значениям $IC_{50\%}$ превосходят показатель стандарта — DBMP, однако уступают аскорбиновой и

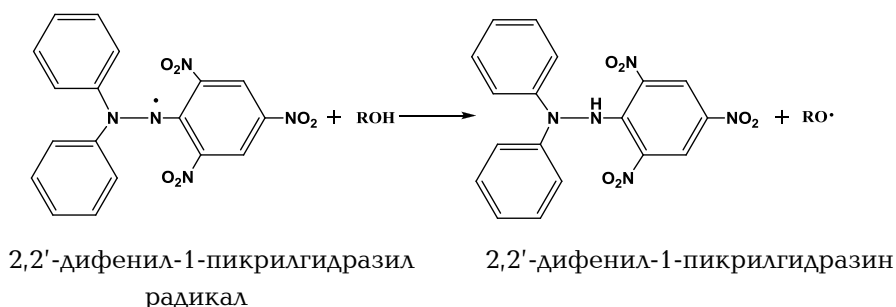
галловой кислотам. В этом ряду сравнительно высокой активностью выделяется 2-фенилэтиламид N-бензоил-3-этокси- α,β -дегидротирозина (23).

Таблица 2

Значения $IC_{50\%}$ соединений 20-23, 25-27, 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенола (DBMP), витамина С (VC) и галловой кислоты (GA)

Соединение	r^2	$IC_{50\%}, \mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$
20	0.997	12.01
21	0.995	12.73
22	0.995	11.96
23	0.994	11.11
25	0.998	11.67
26	0.968	17.41
27	0.994	11.23
DBMP	0.998	19.9
VC	0.986	3.90
GA	0.999	1.97

Обобщая результаты проведенных исследований, следует констатировать, что все исследуемые производные α,β -дегидротирозина **16-27** реагируют со свободным стабильным радикалом ДФПГ $^{\bullet}$, и скорости реакций различных амидов и пептидов N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозинов отличаются друг от друга. Очевидно, что исследуемый процесс протекает с отрывом от гидроксильной группы ROH атома водорода и превращением радикала ДФПГ $^{\bullet}$ в 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразин.



Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C — на приборе Varian "Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. ТСХ проведена на пластинках "TLC Silica gel 60 F $_{254}$ ", элюент

— бензол/ментол (5/2), проявитель — УФ-лучи и пары йода. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям. Синтез исходных 5-(4Н)-оксазолонов **1-3** осуществлен по методу, описанному в работе [7].

Общий способ синтеза амидов N-бензоил-О-ацетил- α,β -дегидротирозинов 8-15. К раствору 0.005 моля оксазолона **1-3** в 20 мл смеси этилацетат/эфир (1/2) добавляли 0.005 моля первичного амина. Через 24 ч выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из 50% этанола.

Бензиламид N-бензоил-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (8). Выход 75.0%, т. пл. 202-204°C, R_f 0.70. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1641 (СО-амидн.); 1756 (СО-эфирн.); 3268 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 2.26 (3H, с, CH₃), 4.44 (2H, д, J = 6.0, CH₂), 7.02-7.07 (2H, м, C₆H₄), 7.16-7.22 (1H, м, 4-CH, Ph), 7.23 (1H, уш. с, =CH), 7.26-7.37 (4H, м, C₆H₅), 7.43-7.55 (3H, м, C₆H₅), 7.57-7.62 (2H, м, C₆H₄), 8.03-8.08 (2H, м, C₆H₅), 8.45 (1H, уш. т, J = 6.0, NHCH₂), 9.81 (1H, уш. с, NH).

2-Фенилэтиламид N-бензоил-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (9). Выход 57.5%, т. пл. 164-167°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1635 (СО-амидн.); 1760 (СО-эфирн.); 3207 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 2.25 (3H, с, CH₃), 2.83 (2H, т, J = 7.3, CH₂), 3.43 (2H, тд, J = 7.3, 5.6, NCH₂), 7.01-7.06 (2H, м, C₆H₄), 7.11 (1H, уш. с, =CH), 7.10-7.17 (1H, м, C₆H₅), 7.18-7.25 (4H, м, C₆H₅), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.54-7.59 (2H, м, C₆H₄), 7.88 (1H, уш. т, J = 5.6, NHCH₂), 8.00-8.05 (2H, м, 2, 2'-CH, C₆H₅), 9.75 (1H, уш. с, NH).

2-Этаноламид N-бензоил-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (10). Выход 68.0%, т. пл. 217-220°C, R_f 0.54. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1646 (СО-амидн.); 1754 (СО-эфирн.); 3282 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 2.25 (3H, с, CH₃), 3.31 (2H, к, J = 5.7, NCH₂), 3.53 (2H, к, J = 5.7, OCH₂), 4.30 (1H, т, J = 5.7, OH), 7.01-7.06 (2H, м, C₆H₄), 7.19 (1H, с, =CH), 7.43-7.55 (3H, м, C₆H₅), 7.55-7.60 (2H, м, C₆H₄), 7.81 (1H, уш. т, J = 5.7, NHCH₂), 7.99-8.05 (2H, м, C₆H₅), 9.79 (1H, уш. с, NH).

3-Пропаноламид N-бензоил-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (11). Выход 71.0%, т. пл. 198-200°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1640 (СО-амидн.); 1759 (СО-эфирн.); 3318 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.62-1.70 (2H, м, CH₂); 2.25 (3H, с, CH₃), 3.31 (2H, тд, J = 6.2, 5.7, NCH₂), 3.50 (2H, тд, J = 6.2, 5.7, OCH₂), 4.12 (1H, т, J = 5.7, OH), 7.01-7.06 (2H, м, C₆H₄), 7.17 (1H, уш. с, =CH), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.55-7.60 (2H, м, C₆H₄), 7.90 (1H, уш. т, J = 5.7, NHCH₂), 7.99-8.05 (2H, м, C₆H₅), 9.76 (1H, уш. с, NH).

Бензиламид N-бензоил-3-метокси-4-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (12). Выход 65.0%, т. пл. 165-168°C, R_f 0.66. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1642 (СО-амидн.); 1765 (СО-эфирн.); 3212 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 2.23 (3H, с, COCH₃), 3.59 (3H, с, OCH₃), 4.45 (2H, д, J = 6.1, CH₂), 6.95 (1H, д, J = 8.3, C₆H₃), 7.12 (1H, дд, J = 8.3, 1.8, C₆H₃), 7.16-7.22 (1H, м, C₆H₅),

7.26-7.37 (6H, м, =CH и C₆H₅), 7.43-7.55 (3H, м, C₆H₅), 8.07-8.14 (2H, м, C₆H₅CO), 8.47 (1H, уш. т, J = 6.1, NHCH₂), 9.86 (1H, уш. с, NH).

2-Фенилэтиламин N-бензоил-3-метокси-4-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (13). Выход 65.3%, т. пл. 160-163°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1638(СО-амидн.); 1764 (СО-эфирн.); 3188 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 2.24 (3H, с, СОСН₃), 2.83 (2H, т, J = 7.5, CH₂Ph), 3.59 (3H, с, ОСН₃), 6.94 (1H, д, J = 8.2, C₆H₃), 7.09 (1H, дд, J = 8.2, 1.8, C₆H₃), 7.11-7.25 (5H, м, C₆H₅), 7.17 (1H, уш. с, =CH), 7.31 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.89 (1H, уш. т, J = 5.7, NHCH₂), 8.04-8.10 (2H, м, C₆H₅CO), 3.44 (2H, тд, J = 7.5, 5.7, NCH₂), 9.80 (1H, уш. с, NH).

Бензиламид N-бензоил-3-этокси-4-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (14). Выход 61.0%, т. пл. 163-165°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1628 (СО-амидн.); 1765 (СО-эфирн.); 3197, 3299 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 2.24 (3H, с, СОСН₃), 3.78 (2H, к, J = 6.9, ОСН₂), 4.45 (2H, д, J = 6.0, NCH₂), 6.95 (1H, д, J = 8.2, C₆H₃), 7.10 (1H, дд, J = 8.2, 1.7, C₆H₃), 7.17-7.23 (1H, м, C₆H₅), 7.26-7.38 (6H, м, =CH и C₆H₅), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 8.08-8.14 (2H, м, C₆H₅), 8.47 (1H, уш. т, J = 6.0, NHCH₂), 1.19 (3H, т, J = 6.9, СН₃), 9.86 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1, 19.9, 42.6, 63.2, 113.6, 122.1, 122.3, 126.0, 127.0, 127.5, 127.6, 127.9, 128.5, 129.9, 130.9, 132.7, 133.5, 139.5, 139.6, 149.6, 164.7, 165.5, 167.1.

2-Фенилэтиламин N-бензоил-3-этокси-4-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (15). Выход 65.8%, т. пл. 193-195°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1639 (СО-амидн.); 1767 (СО-эфирн.); 3206 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.19 (3H, т, J = 7.0, СН₃CH₂), 2.22 (3H, с, СОСН₃), 2.83 (2H, т, J = 7.5, CH₂Ph), 3.43 (2H, тд, J = 7.5, 5.8, NCH₂), 3.78 (2H, к, J = 7.0, ОСН₂), 6.94 (1H, д, J = 8.2, C₆H₃), 7.07 (1H, дд, J = 8.2, 1.8, C₆H₃), 7.09-7.24 (5H, м, C₆H₅), 7.16 (1H, уш. с, =CH), 7.28 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.87 (1H, уш. т, J = 5.8, NHCH₂), 8.03-8.10 (2H, м, 2, 2'-СН C₆H₅CO), 9.79 (1H, уш. с, NH).

Общий способ синтеза амидов N-бензоил- α,β -дегидротирозинов 16-23. К смеси 0.005 моля амида (8-15) в растворе, содержащем 8 мл раствора метанол/вода (1/0.6), добавляют 0.42 г (0.005 моля) бикарбоната натрия. Оставляют при комнатной температуре 12 ч. Смесь подкисляют водным раствором соляной кислоты (рН 2). Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

Бензиламид N-бензоил- α,β -дегидротирозина (16). Выход 90.0%, т. пл. 141-143°C, R_f 0.75. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1630 (СО-амидн.); 3251 (NH); 3617 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 4.42 (1H, д, J = 6.0, СН₂), 6.68-6.73 (2H, м, C₆H₄), 7.15-7.21 (1H, м, C₆H₅), 7.21 (1H, уш. с, =CH), 7.25-7.35 (4H, м, C₆H₅), 7.37-7.42 (3H, м, C₆H₄), 7.43-7.55 (3H, м, C₆H₅), 8.04-8.10 (2H, м, C₆H₅), 8.26 (1H, уш. т, J = 6.0, NHCH₂), 9.40 (1H, с, ОН), 9.65 (1H, уш. с, NH).

2-Фенилэтиламин N-бензоил- α,β -дегидротирозина (17). Выход 90.2%, т. пл. 228-231°C, R_f 0.77. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1631 (СО-амидн.); 3243, 3316 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 2.81(2H, т, J = 7.4, CH_2), 3.42 (2H, тд, J = 7.4, 5.7, NCH_2), 6.68-6.73 (2H, м, C_6H_4), 7.12 (1H, уш. с, =CH), 7.10-7.24 (5H, м, C_6H_5), 7.35-7.40 (2H, м, C_6H_4), 7.44-7.56 (3H, м, C_6H_5), 7.67 (1H, уш. т, J = 5.7, NH), 8.01-8.07 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 9.38 (1H, с, OH), 9.60 (1H, уш. с, NH).

2-Этаноламид N-бензоил- α,β -дегидротирозина (18). Выход 78.2%, т. пл. 152-154°C, R_f 0.50. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1642 (СО-амидн.); 3225, 3365 (NH); 3510 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.29 (2H, к, J = 5.6, NCH_2), 3.51 (2H, к, J = 5.6, OCH_2), 4.28 (1H, т, J = 5.6, OH), 6.67-6.72 (2H, м, C_6H_4), 7.16 (1H, уш. с, =CH), 7.35-7.40 (2H, м, C_6H_4), 7.44-7.56 (3H, м, C_6H_5), 7.63 (1H, уш. т, J = 5.6, NHCH_2), 8.01-8.06 (2H, м, C_6H_5), 9.37 (1H, с, OH), 9.63(1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 42.0, 60.1, 115.1, 124.8, 126.5, 127.6, 127.7, 129.3, 130.7, 133.7, 157.9, 165.2.

3-Пропаноламид N-бензоил- α,β -дегидротирозина (19). Выход 90.3%, т. пл. 227-229°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1654 (СО-амидн.); 3235, 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.59-1.68 (2H, м, CH_2), 3.30 (2H, тд, J=6.0, 5.8, NCH_2), 3.48 (2H, тд, J=6.0, 5.7, OCH_2), 4.14 (1H, т, J = 5.7, OH), 6.67-6.72 (2H, м, C_6H_4), 7.15 (1H, с, =CH), 7.35-7.40 (2H, м, C_6H_4), 7.43-7.58 (3H, м, C_6H_5), 7.74 (1H, уш. т, J = 5.8, NHCH_2), 8.00-8.06 (2H, м, C_6H_5), 9.37 (1H, уш. с, OH), 9.61(1H, уш. с, NH).

Бензиламид N-бензоил-3-метокси- α,β -дегидротирозина (20). Выход 83.3%, т. пл. 103-106°C, R_f 0.70. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1649 (СО-амидн.); 3242(NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.55 (3H, с, OCH_3), 4.44 (2H, д, J = 6.1, CH_2), 6.74 (1H, д, J = 8.3, C_6H_3), 6.98 (1H, дд, J = 8.3, 1.9, C_6H_3), 7.19 (1H, тт, J = 7.0, 1.5, C_6H_5), 7.22 (1H, с, =CH), 7.24-7.36 (5H, м, C_6H_5), 7.43-7.56 (3H, м, C_6H_5), 8.09-8.15 (2H, м, C_6H_5), 8.31 (1H, уш. т, J = 6.1, NHCH_2), 8.87 (1H, уш. с, NH), 9.72 (1H, с, OH).

2-Фенилэтиламин N-бензоил-3-метокси- α,β -дегидротирозина (21). Выход 97.0%, т. пл. 199-201°C, R_f 0.43. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1656 (СО-амидн.); 3308, 3356 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 2.81 (2H, т, J = 7.4, CH_2), 3.43 (2H, тд, J = 7.4, 5.8, NCH_2), 3.55 (3H, с, OCH_3), 6.72 (1H, д, J = 8.3, C_6H_3), 6.95 (1H, дд, J = 8.3, 1.8, C_6H_3), 7.09-7.16 (1H, м, C_6H_5), 7.17 (1H, уш. с, =CH), 7.19-7.24 (4H, м, C_6H_5), 7.43-7.56 (3H, м, C_6H_5), 7.70 (1H, уш. т, J = 5.8, NHCH_2), 8.06-8.11 (2H, м, C_6H_5), 8.84 (1H, уш. с, OH), 9.63 (1H, уш. с, NH).

Бензиламид N-бензоил-3-этокси- α,β -дегидротирозина (22). Выход 58.6%, т. пл. 98-100°C, R_f 0.68. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1660 (СО-амидн.); 3230, 3348 (NH); 3438 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.21 (3H, т, J = 6.9, CH_3), 3.73 (2H, к, J = 6.9, OCH_2), 4.44 (2H, д, J = 6.0, NCH_2), 6.74 (1H, д, J = 8.2, C_6H_3), 6.97 (1H, дд, J = 8.2, 1.8, C_6H_3), 7.16-7.22 (1H, м, C_6H_5), 7.19 (1H, уш. с, =CH), 7.25-7.37 (5H, м, C_6H_5), 7.44-7.57 (3H, м, C_6H_5), 8.10-

8.15 (2H, м, C₆H₅), 8.30 (1H, уш. т, J = 6.0, NCH₂), 8.74 (1H, уш. с, OH), 9.70 (1H, уш. с, NH).

2-Фенилэтиламин N-бензоил-3-этокси-α,β-дегидротирозина (23). Выход 86.7%, т. пл. 112-115°C, R_f 0.78. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1638 (СО-амидн.); 3330, 3365(NH); 3580 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.20 (3H, т, J = 7.0, CH₃), 2.81(2H, т, J = 7.5, CH₂), 3.42 (2H, тд, J = 7.5, 5.8, NCH₂), 3.73 (2H, к, J = 7.0, OCH₂), 6.72 (1H, д, J = 8.3, C₆H₃), 6.93 (1H, дд, J = 8.3, 1.8, C₆H₃), 7.08-7.18 (1H, м, C₆H₅), 7.16 (1H, уш. с, =CH), 7.19-7.23 (4H, м, C₆H₅), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.69 (1H, уш. т, J = 5.8, NHCH₂), 8.06-8.11 (2H, м, C₆H₅), 8.71 (1H, с, OH), 9.63 (1H, уш. с, NH).

Общий способ синтеза дипептидов N-бензоил-α,β-дегидротирозинов 24-27. К суспензии 0.005 моля оксазолонa **1-3** в 50 мл смеси ацетон/вода (2/1) добавляют 10 мл 0.005 моля водного раствора натриевой соли соответствующей аминокислоты, приготовленного из аминокислоты и едкого натра. Реакционную смесь перемешивают магнитной мешалкой при комнатной температуре 40 ч, при этом аэлактон полностью растворяется. После разбавления 50 мл воды смесь отфильтровывают, подкисляют соляной кислотой до pH 1, насыщают хлоридом натрия и оставляют при 4°C на 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Полученный сухой осадок кипятят в 50 мл этилацетата, отфильтровывают (для удаления NaCl) и растворитель отгоняют. Остаток переосаждают из смеси этилацетат/гексан (1/1).

N-Бензоил-α,β-дегидротирозил-β-аланин (24). Выход 56.6%, т. пл. 220-223°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1653 (СО-амидн.); 1738 (СООН); 3248 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.45 (2H, т, J = 6.8, CH₂), 3.42 (2H, тд, J = 6.8, 5.8, NCH₂), 6.67 - 6.72 (2H, м, C₆H₄), 7.16 (1H, уш. с, =CH), 7.34-7.39 (2H, м, C₆H₄), 7.42-7.55 (3H, м, C₆H₅), 7.69 (1H, уш. т, J = 5.8, NHCH₂), 8.00-8.05 (2H, м, C₆H₅), 9.36 (1H, с, OH), 9.61 (1H, уш. с, NH), 11.91 (1H, ш. с, СООН).

N-Бензоил-3-метокси-α,β-дегидротирозил-β-аланин (25). Выход 49.5%, т. пл. 197-200°C, R_f 0.46. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1663 (СО-амидн.); 1737 (СООН); 3353(NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.46 (2H, т, J = 6.9, CH₂), 3.43 (2H, тд, J = 6.9, 5.7, NCH₂), 3.54 (3H, с, OCH₃), 6.72 (1H, д, J = 8.3, 5-CH C₆H₃), 6.95 (1H, дд, J = 8.2, 1.8, C₆H₃), 7.17 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃), 7.21 (1H, уш. с, =CH), 7.43-7.55 (3H, м, C₆H₅), 7.75 (1H, уш. т, J = 5.7, NHCH₂), 8.04-8.10 (2H, м, C₆H₅), 8.84 (1H, уш. с, OH), 9.67 (1H, уш. с, NH), 11.92 (1H, ш. с, СООН).

N-Бензоил-3-этокси-α,β-дегидротирозилглицин (26). Выход 75.4%, т. пл. 157-160°C, R_f 0.18. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1653 (СО-амидн.); 1711 (СООН); 3251, 3356 (NH); 3457 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.18 (3H, т, J = 6.9, CH₃), 3.71 (2H, к, J = 6.9, OCH₂), 3.85 (2H, д, J = 5.7, NCH₂), 6.72 (1H, д, J = 8.3, C₆H₃), 6.95 (1H, дд, J = 8.3, C₆H₃), 7.18 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃), 7.31 (1H, уш. с, =CH), 7.44-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.94 (1H, уш. т, J =

5.7, NHCH_2), 8.07-8.12 (2H, м, C_6H_5), 8.75 (1H, уш. с, OH), 9.72 (1H, уш. с, NH), 12.20 (1H, ш. с, COOH).

N-Бензоил-3-этокси- α,β -дегидротирозил- β -аланин (27). Выход 84.6%, т. пл. 160-162°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1658 (CO -амидн.); 1741 (COOH); 3335(NH); 3525 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.19 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3), 2.45 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2), 3.42 (2H, тд, $J = 6.9$, 5.7, NCH_2), 3.72 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2), 6.71 (1H, д, $J = 8.3$, C_6H_3), 6.93 (1H, дд, $J = 8.3$, 1.8, C_6H_3), 7.17 (1H, д, $J = 1.8$, C_6H_3), 7.20 (1H, уш. с, $=\text{CH}$), 7.43-7.56 (3H, м, C_6H_5), 7.73 (1H, уш. т, $J = 5.7$, NHCH_2), 8.04-8.10 (2H, м, C_6H_5), 8.71 (1H, с, OH), 9.65 (1H, уш. с, NH), 11.91 (1H, ш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.2, 33.6, 35.1, 63.2, 113.4, 114.9, 123.8, 125.1, 126.3, 127.5, 127.7, 130.1, 130.7, 133.6, 146.1, 147.7, 164.8, 165.2, 172.2.

Определение антирадикальных свойств. Кинетику взаимодействия амидов и пептидов **8-27**, а также 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенола, витамина С и галловой кислоты с ДФПГ $^\bullet$ при 25°C исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре "Specord UV-VIS" (Германия) по изменению во времени оптической плотности ДФПГ $^\bullet$ при 520 нм. Исходные концентрации ДФПГ $^\bullet$ — 0.025×10^{-5} моль/л, соединений **8-27** — 1.25×10^{-5} моль/л.

К 2.0 мл раствора ДФПГ $^\bullet$ в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл метанольного раствора исследуемого вещества и после перемешивания измеряли оптическую плотность смеси в течение 1 до 40 мин.

Определение значений $\text{IC}_{50\%}$ осуществляли вышеуказанным способом варьированием соотношений ДФПГ $^\bullet$ — исследуемое соединение от 1/1 до 1/0.025. При этом использованы данные измерений через 10 мин после приготовления смеси.

N-ԲԵՆԶՈՒԼ- α,β -ԴԵՆԻՏԻՐՈՅԻՐՈՋԻՆԻ ԵՎ N-ԲԵՆԶՈՒԼ- α,β -ԴԵՆԻՏԻՐՈՆ-3-ԱԿՏՈՔՍԻԹԻՐՈՋԻՆԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՊԵՊՏԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԹՁՆ ՈՒ ՆԱԿԱՌԱՂԻԿԱԼԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Մ. Մ. ԽԱԼԱԹՅԱՆ

Ազդակտոնային մեթոդի կիրառմամբ իրականացվել է α,β -դենհիդրոթիրոզինի և 3-մեթօքսի-3-էթօքսի- α,β -դենհիդրոթիրոզինների մնացորդներ պարունակող մի քանի ամիդների (բենզիլ, ֆենէթիլ, էթանոլ, պրոպանոլ) և դիպեպտիդների սինթեզ: Ապացուցվել է, որ պեպտիդների սինթեզի ժամանակ տեղի է ունենում Օ-ացետիլ պաշտպանիչ խմբի հեռացում α,β -դենհիդրոթիրոզինի մնացորդից: Հաստատվել է, որ սինթեզված միացություններում α,β -դենհիդրոամինաթթվային մնացորդը ունի Z-կոնֆիգուրացիա: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների հակառակիկալային ակտիվությունը, ելնելով նրանց և 2,2-դիֆենիլ-1-պիկրիլհիդրազի կայուն ռադիկալի (ԴՖՊՀ $^\bullet$) փոխադրեցությունից: Բոլոր ամիդների և պեպտիդների համար հաշվարկվել են ռեակցիայի առաջնային արագությունը և ԴՖՊՀ $^\bullet$ ռադիկալի կիսաջեղքացման ժամանակը: Հաստատվել է, որ միացությունները, որոնք պարունակում են 3-ակտօքսի- α,β -դենհիդրոթիրոզինի մնացորդ, ցուցաբերում են համեմատաբար բարձր ընդունակություն մարելու ԴՖՊՀ $^\bullet$ կայուն ռադիկալը: Համեմատաբար բարձր ակտիվությամբ օժտված միացու-

թյունների համար որոշվել է ԴՖՊՀ՞ ռադիկալը 50%-ով մարող կոնցենտրացիան (IC50%): Այս պարամետրով հետազոտվող ամիդները և պեպտիդները գերազանցում են 2,6-դիտերտբուտիլ-4-մեթիլֆենոլին, սակայն զիջում են գալաթթվին և վիտամին C-ին:

SYNTHESIS AND ANTIRADICAL ACTIVITY OF SOME AMIDES AND PEPTIDES OF N-BENZOIL- α,β -DEHYDROTYROSINE AND N-BENZOIL- α,β -DEHYDRO-3-ALKOXYTYROSINE

M. M. KHALATYAN

Scientific technological center of organic and pharmaceutical chemistry
NAS Republic of Armenia
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: vtop@web.am

The synthesis of some amides (benzyl, phenethyl, ethanol, propanol) and dipeptides containing the residues of α,β -dehydrotyrosine, 3-methoxy- and 3-ethoxy- α,β -dehydrotyrosines was carried out by using the azlactone method. It is determined that O-acetyl protective group has being split up from α,β -dehydrotyrosine residue during the peptides synthesis process. It is proven α,β -dehydroamino acid residues has Z-configuration in the synthesized compounds. The antiradical activity of the synthesized compounds has been investigated under their interaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH $\bullet$) stable radical. The primary velocity of the reaction and the time of the semi – deceleration of DPPH $\bullet$ radical have been computed for all synthesized amides and peptides. It is determined that the compounds containing the residue of 3-alkoxy- α,β -dihydrotyrosine demonstrate relatively high inhibitive activity towards DPPH $\bullet$ stable radical. The concentration inhibiting DPPH $\bullet$ radical by 50% (IC_{50%}) is determined for the compounds which have relatively high antiradical activity. According to this parameter (IC_{50%}) the studied amides and peptides have higher value of IC_{50%} than 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (DBMP), while they have less value of IC_{50%} than gallic acid and vitamin C.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р. // Хим.ж.Армении, 2017, т. 70, №3, с. 357.
- [2] Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Манвелян А.Р., Паносян Г.А., Галстян Л.Х. // Хим.ж.Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 161.
- [3] Molyneux P. // Songklanakarin J.Sci.Technol., 2004, v. 26, p. 211.
- [4] Brant-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. // Lebensm.Wiss.Technology, 1995, v.28, №1, p. 25.
- [5] Huang D., Ou B., Prior R.L. // J.Agric.Food Chem., 2005 v. 53, №6, p. 1841.
- [6] Sanchez-Moreno C., Larrauri J.A., Saura-Calixto F. // J.Sci. Food Agric. 1978, v.76, p. 270.
- [7] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №3, с. 369.