

В. А. Славинская, Д. Э. Силе, М. Каткевич, Э. Х. Корчагова,  
И. У. Липсбергс, И. В. Туровский, Э. Лукевиц

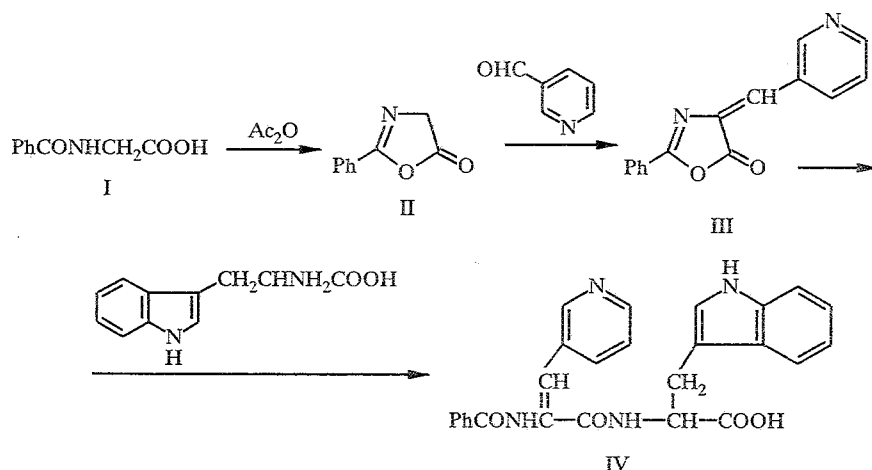
### СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ГЕТЕРИЛДЕГИДРОПЕПТИДОВ ОКСАЗОЛОНОВЫМ МЕТОДОМ

Реакцией 2-фенил-4-(3-пиридилиден)-5(4Н)-оксазолон с триптофаном синтезирован (*E*)-*N*-бензоилдегидро-3-(3-пиридил)аланилтриптофан с выходом ~89%. При взаимодействии 4-[1-(2-фурилиден)этил]- и 4-(3-пиридилиден)-2-фенил-5(4Н)-оксазолон с аланилтриптофаном образуется смесь *Z*- и *E*-изомеров соответствующих дегидротрипептидов. Рацемизация аланил- и триптофилозатков не обнаружена.

Оксазолонный метод широко используется в синтезе модифицированных аминокислот и пептидов [1], является основным способом получения дегидроаминокислот [2],  $\alpha$ -метиламинокислот и ряда других соединений. Этот метод, особенно плодотворный в синтезе нехиральных  $\alpha,\alpha$ -диалкиламещенных аминокислот, характеризуется сравнительно высоким выходом и отсутствием необходимости в дорогостоящих реагентах. В ряде случаев оксазолонный метод отличается более высокими выходами, чем дициклогексилкарбодиимидный метод. Для предотвращения эпимеризации аминокислотных остатков в оксазолонном методе получения пептидов [3] применяются кислоты Льюиса и другие катализаторы [4, 5].

Нами использован оксазолонный метод для синтеза производных триптофана и дипептида аланилпролина. Дегидродипептиды, содержащие остаток триптофана, имеют противоопухолевые свойства [6]. Производные аланилпролина перспективны как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [7].

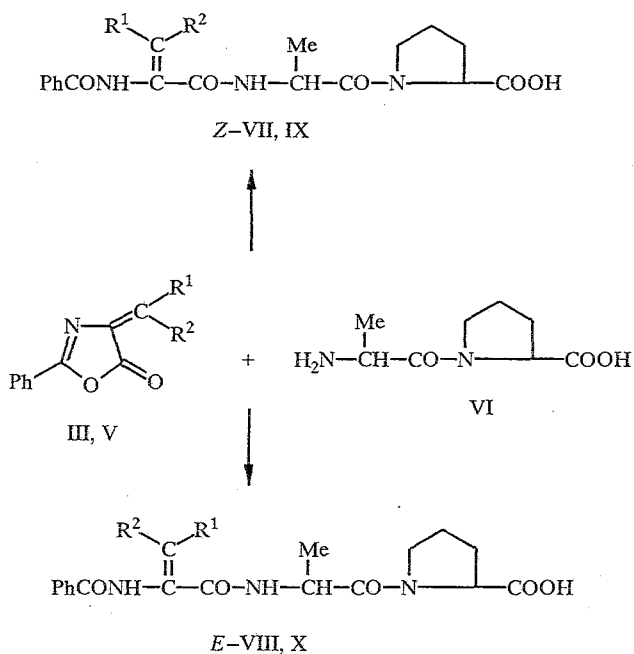
*N*-Бензоилдегидро-3-(3-пиридил)аланилтриптофан получен конденсацией 2-фенил-4-(3-пиридилиден)-5(4Н)-оксазолон с триптофаном в присутствии триэтиламина как конденсирующего средства. Синтез осуществлен исходя из гиппуровой кислоты согласно схеме:



Соединение III синтезируют взаимодействием гипшуровой кислоты с 3-пиридинальдегидом в присутствии уксусного ангидрида и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> по методу, предложенному в работе [8]. (Попытка конденсации 2-пиридинальдегида с гипшуровой кислотой оказалась безуспешной вследствие сильного осмоления реакционной среды.)

Продукт конденсации IV содержит практически только *E*-изомер остатка соответствующего дегидроаланина. Выход продукта 88,7%. Получить соответствующее производное триптофана, содержащее 2-фурилрадикал в остатке дегидроаланина, нам не удалось, так как реакция в этом случае протекает неселективно.

Конденсация 2-фенил-4-(3-пиридилиден)-5(4H)-оксазолон (III) и 2-фенил-4-[1'-(2-фурил)этилиден]-5(4H)-оксазолон (V) с аланилпролином (VI) приводит к образованию *Z*- и *E*-изомеров производных аланилпролина:



III, IX, X R<sup>1</sup> = 3-пиридил, R<sup>2</sup> = H; V, VII, VIII R<sup>1</sup> = 2-фурил, R<sup>2</sup> = Me

Соотношение выделенных изомеров *Z*-VII : *E*-VIII = 1 : 2 и *Z*-IX : *E*-X = 1 : 2,5 указывает на исключительное влияние структуры аминокислоты или аминокислотного остатка, с которым производные соответствующего оксазолон образуют пептидную связь, на структуру конечного продукта. В исследованных нами условиях разделить *Z*- и *E*-изомеры соответствующих производных аланилпролина не удалось. Рацемизация аминокислотного остатка, непосредственно связанного с остатком дегидроаланила, не обнаружена.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Гипшуровая кислота приготовлена ацилированием глицина бензоилхлоридом в щелочной среде [9]. Чистота продукта 97%. Использованы 2- и 3-пиридинальдегиды чистотой 98 и 97% (Fluka Chemie AG), 2-ацетилфуран чистотой 96% (ТУ 6-09-16-898-74, НИО Биохимреактив), 2-фенил-4-[1'-(2-фурил)этилиден]-5(4H)-оксазолон и 2-фенил-4-(3-пиридилиден)-5(4H)-оксазолон синтезированы по методу [7].

Непрореагировавшее сырье и продукты реакции анализируют методом жидкостной хроматографии на хроматографе Du Pont 830 при использовании колонки размером 4,6 × 110 мм. При анализе *N*-бензоилдегидро-3-(3-пиридил)аланилтриптофана и *N*-бензоилдегидро-3-(3-пиридил)аланилаланилпролина колонка наполнена адсорбентом Silasorb SPH C<sub>18</sub>, элюент 22% ацетонитрил и 78% 0,2 М раствора ацетата аммония, λ 230 нм и 225 нм соответственно. При анализе *N*-бензоилдегидро-3-(метил)-3-(2-фурил)аланилаланилпролина использована колонка размером 4,6 × 150 мм, наполненная адсорбентом Zorbax C<sub>8</sub>, элюент 20% ацетонитрил и 80% 0,2 М раствор ацетата аммония, λ 254 нм.

Очистка целевых продуктов произведена на препаративном хроматографе Büchi. Колонка размером 26 × 470 мм, наполненная сорбентом Silasorb C<sub>18</sub> (LC). Элюент при выделении *N*-бензоилдегидро-3-(метил)-3-(2-фурил)аланилаланилпролина — 25% ацетонитрил и 75% 0,1 М ацетат аммония, при выделении *N*-бензоилдегидро-3-(3-пиридил)аланилаланилпролина — 15% ацетонитрил и 85% 0,1 М ацетат аммония.

Спектры ПМР целевых продуктов сняты на приборе Bruker AM-360 в растворе DMSO-D<sub>6</sub> при использовании ТМС в качестве внутреннего стандарта при температуре 30 °С. Идентификация *Z*- и *E*-изомеров проводилась по методам [10, 11]. Масс-спектры сняты на спектрометре MS-50 (AEI) при ионизирующем напряжении 70 эВ.

Данные элементного анализа на С, Н, N для вновь синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

*N*-Бензоилдегидро-3-(метил-3-(2-фурил)аланилаланилпролин (VII, VIII, C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>). К раствору 0,719 г (2,99 ммоль) гидрохлорида аланилпролина и 0,76 г (3 ммоль) 2-фенил-4-[1'-(2-фурил)этилиден]-5(4H)-оксазолон в 15 мл тетрагидрофурана добавляют 0,6 г (6 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения следов дипептида ~6 сут. Затем упаривают растворитель, образовавшийся сухой остаток промывают сухим эфиром. Кристаллизуют из этанола. Получают 1,15 г вещества, которое содержит 92,8% (1,069 г) целевого продукта, выход 81,2%. Для аналитических целей целевой трипептид очищают на препаративном хроматографе. Соотношение *Z*- и *E*-изомеров 1 : 2.

Спектр ПМР, δ, м. д.: 7,69 (*Z*), 7,73 (*E*) (NH), 2,25 (*E*), 2,31 (*Z*) (CH<sub>3</sub>), 6,54, 6,65, 7,45...7,62, 7,95 (4-HFu, 3-HFu, 5-HFu, *m,p*-HPh, *o*-HPh соответственно) — ΔA<sub>1a</sub>, 7,92 (*Z*), 7,97 (*E*) (NH), 4,42 (*Z*), 4,58 (*E*) (α-H), 1,2 (*Z*), 1,26 (*E*) (β-H) — A<sub>1a</sub>, 4,06 (*Z*), 4,20 (*E*) (α-H), 1,70, 1,90, 2,05, 2,55 (β + γ CH<sub>2</sub>), 3,30 и 3,40 (*Z*), 3,50 и 3,70 (*E*) (δ CH<sub>2</sub>) — Pro\*.

*N*-Бензоилдегидро-3-(3-пиридил)аланилаланилпролин (IX, X, C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>). К раствору 0,77 (3,2 ммоль) гидрохлорида аланилпролина, 0,89 г (3,5 ммоль) 2-фенил-4-(3-пиридилиден)-5(4H)-оксазолон в 15 мл тетрагидрофурана добавляют 0,89 мл триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения следов дипептида ~12 сут. Затем реакционную смесь упаривают, полученный осадок промывают эфиром и кристаллизуют из ацетонитрила. Получают 1,26 г (2,88 ммоль) целевого продукта, выход 90,1%. Для аналитических целей целевой трипептид очищают на препаративном хроматографе. Соотношение *Z*- и *E*-изомеров 1 : 2,5. T<sub>пл</sub> 162 °С.

Спектр ПМР, δ, м. д.: 10,05 (*E*), 10,20 (*Z*) (NH), 7,30 (*E*), 7,41 (*Z*) (β-H), 7,38, 7,50...7,70, 7,92, 7,97, 8,36, 8,75 (5-HPy, 4-HPy, *m,p*-HPh, *o*-HPh, 2-HPy, 6-HPy соответственно) — ΔA<sub>1a</sub>, 8,20 (NH), 4,45 (*Z*), 4,65 (*E*) (α-H), 1,20 (*Z*), 1,25 (*E*) (β-H) — A<sub>1a</sub>, 4,22 (α-H), 1,70...2,20 (β + γ CH<sub>2</sub>), 3,20...3,50 (δ CH<sub>2</sub> (*Z*)), 3,52 и 3,70 (δ CH<sub>2</sub> (*E*)) — Pro\*.

(*E*)-*N*-Бензоилдегидро-3-(3-пиридил)аланилтриптофан (IV, C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>). К раствору 1,12 г (5,5 ммоль) триптофана и 1,50 г (5,9 ммоль) 2-фенил-4-(3-пиридилиден)-5(4H)-оксазолон в 17 мл тетрагидрофурана добавляют 3 капли триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре примерно 12 сут до исчезновения следов триптофана. Затем упаривают растворитель, образовавшийся желтый осадок промывают эфиром и кристаллизуют из этанола. Получают 2,4 г продукта, который содержит 92% целевого дипептида. T<sub>пл</sub> 147 °С.

Спектр ПМР, δ, м. д.: 9,95 (NH), 7,20 (β-H), 7,45...7,65 (NCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,68, 8,45, 7,90, 7,35 (β-HPy, 2-HPy, 6-HPy, 4-HPy, 5-HPy соответственно) — ΔA<sub>1a</sub>, 8,23 (NH), 4,59 (α-H), 3,20, 3,29 (β-H), 12,58 (COOH), 10,85 (Trp NH), 7,95, 7,32, 7,19, 7,05, 6,45 (4-H, 7-H, 2-H, 6-H, 5-H Trp соответственно) — Trp.

\* β-H см. вместе с γ CH<sub>2</sub>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Славинская В. А., Силе Д. Э., Каткевич М. Ю., Корчагова Э. Х., Лукевиц Э. // ХГС. — 1994. — № 6. — С. 829.
2. Чипенс Г. И., Славинская В. А., Страутина А. К., Силе Д. Э., Крейле Д. Р., Крикис А. Ю. // Модифицированные аминокислоты и пептиды на их основе. — Рига: Зинатне, 1987. — С. 67.
3. Doxerty D. G., Tietzman J. E., Bergmann M. // J. Biol. Chem. — 1943. — Vol. 147. — P. 617.
4. Wipf P., Heimgartner H. // Helv. Chim. Acta. — 1986. — Vol. 69, Fasc. 5. — P. 1153.
5. Wipf P., Heimgartner H. // Helv. Chim. Acta. — 1988. — Vol. 71, Fasc. 1. — P. 140.
6. Pat. 2659154 BRD / Etschenberg E., Opitz W., Raddatz S. // С. А. — 1978.
7. Чипенс Г. И., Славинская В. А., Страутина А. К., Силе Д. Э., Корчагова Э. Х., Галкин О. М. // Структура и действие ингибиторов цинксодержащих ферментов — киназы П и энкефалиназы / Под ред. Чипенса Г. И. — Рига: Зинатне, 1990. — С. 12.
8. Griffith R. K., Harwood H. J. // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 2658.
9. Синтезы органических препаратов. Сб. 2. — М.: Изд-во иностр. лит., 1949. — С. 158.
10. Tatsuta K., Miura S., Gunji H., Tamai T., Yoshida R., Inagaki T., Kurita Y. // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1994. — Vol. 67. — P. 1701.
11. Srinivasan A., Richard V. D., Olsen R. K. // Tetrah. Lett. — 1976. — N 12. — P. 891.

Латвийский институт органического  
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 12.12.94