

Т. В. Шокол, А. С. Огородничук, В. В. Шилин,
В. Б. Милевская, В. П. Хилия

N-(5-ГИДРОКСИ-3',4'-ЭТИЛЕНДИОКСИИЗОФЛАВОНИЛ-7-ОКСИАЦЕТИЛ)ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

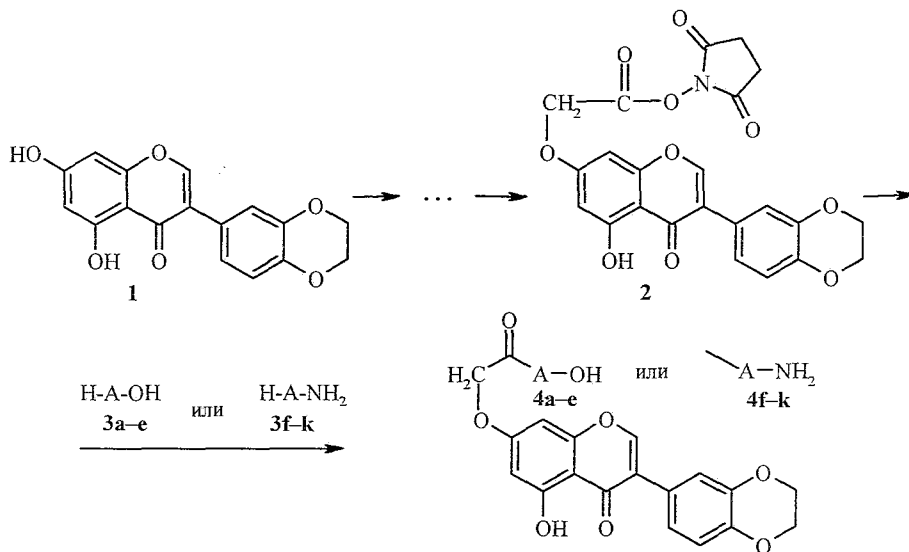
Синтезирован ряд N-(5-гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил-7-оксиацетил)-замещенных аминокислот и пептидов, строение которых подтверждено данными спектров ЯМР ¹H.

Ключевые слова: N-(5-гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил-7-оксиацетил)аминокислоты и -пептиды.

Синтез пептидов, модифицированных гетероциклами, представляет интерес в связи с возможностью их использования в качестве лекарственных средств пролонгированного действия, ингибиторов ферментативной системы и т. д. С этой точки зрения перспективны природные и синтетические изофлавоноиды, обладающие широким спектром биологического действия [1]. В частности, 5,7-дигидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонон (**1**), синтетический гомолог природного 5,7-дигидрокси-3',4'-метиленидиоксиизофлавонона [2], проявляет анаболическую активность [3]. Ранее мы модифицировали соединение **1** введением карбоксильной функции в результате алкилирования группы ОН в положении 7 эфиром бромуксусной кислоты с последующим гидролизом, что позволило синтезировать сукцинимидный эфир (5-гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил7)оксиуксусной кислоты **2**, который в дальнейшем использовали для получения аминокислотных производных [4].

Целью настоящей работы является модификация соединения **1** веществами пептидной природы, как описано ранее [4]. Для этого сукцинимидный эфир **2** вводили в реакцию с аргинином (**3a**) и пептидами на его основе (**3b–e**), пролинамидом (**3f**) и пептидом на его основе (**3g**), а также пептидами на основе глицинамида (**3h–j**) и фенилаланинамида (**3k**). Пептиды подбирали таким образом, чтобы, постепенно наращивая длину цепи и варьируя *D*- и *L*-аминокислоты, проследить за изменением биологической активности синтезируемых соединений. Известно, что, например, пептидная цепь на основе глицинамида является частью природного гормона задней доли гипофиза – окситоцина, применяемого для стимуляции родов и профилактики и лечения гипотонических маточных кровотечений [5].

Реакцию проводили в среде диоксана или водного диоксана при перемешивании в течение 1 сут при комнатной температуре. В результате были выделены бесцветные кристаллические вещества **4** с удовлетворительными выходами, очищенные переосаждением диэтиловым эфиром из их диметилформамидных растворов.



3, 4 : A = a (L)-Arg, b (L)-Leu-(D)-Arg, c (L)-Phe-(L)-Leu-(D)-Arg,
 d (D)-Phe-(L)-Leu-(D)-Arg, e (L)-Phe-(L)-Leu-(L)-Arg, f (L)-Pro, g (L)-His-(L)-Pro,
 h (L)-Leu-(L)-Gly, i (L)-Pro-(L)-Leu-(L)-Gly, j (D)-Ala-(L)-Pro-(L)-Leu-(L)-Gly,
 k (L)-Pro-(L)-Phe

Таблица I

Характеристики соединений 4a-k

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °С*	Выход, %
4a	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₉	<u>10.68</u> 10.64	228	57
4b	C ₃₁ H ₃₇ N ₅ O ₁₀	<u>10.66</u> 10.95	128	62
4c	C ₄₀ H ₄₇ N ₆ O ₁₁	<u>10.47</u> 10.67	206	72
4d	C ₄₀ H ₄₇ N ₆ O ₁₁	<u>10.88</u> 10.67	144	67
4e	C ₄₀ H ₄₇ N ₆ O ₁₁	<u>10.78</u> 10.67	174	61
4f	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₈	<u>6.16</u> 6.01	210	71
4g	C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O ₉	<u>11.85</u> 11.60	158	66
4h	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₉	<u>7.49</u> 7.79	Разл.	63
4i	C ₃₂ H ₃₆ N ₄ O ₁₀	<u>8.90</u> 8.80	198	79
4j	C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O ₁₁	<u>9.76</u> 9.90	Разл.	72
4k	C ₃₃ H ₃₁ N ₃ O ₉	<u>6.72</u> 6.85	135	68

* Все вещества плавятся с разложением.

Спектры ЯМР ^1H соединений 4

Со- еди- не- ние	Протоны хромонового цикла, δ , м. д., КССВ (J , Гц)					Протоны бензодиоксанового цикла, δ , м. д., КССВ (J , Гц)				Протоны остатков аминокислот и пептидов (А), δ , м. д.
	2H, с, C(7)OCH ₂	1H, д, C(6)H, $J = 2.3$	1H, д, C(8)H, $J = 2.3$	1H, с, C(2)H	1H, с, C(5)OH	4H, с, (CH ₂) ₂ ,	1H, д, C(8)H, $J = 8.0$	1H, д, д, C(7)H, $J_{7,5} = 2.0,$ $J_{7,8} = 8.0$	1H, д, C(5)H, $J = 2.0$	
4a	4.64	6.40	6.62	8.39	12.86	4.26	6.89	7.04	7.08	1.58 (4H, м, 2CH ₂), 3.05 (2H, м, <u>CH</u> ₂ NH), 4.04 (1H, м, CH), 7.60 (2H, уш. с, NH ₂), 7.92 (1H, с, =NH), 7.97 (1H, д, NHCO), 9.26 (1H, уш. с, NH)
4b	4.70	6.40	6.61	8.41	11.39	4.27	6.89	7.04	7.08	0.82 (6H, иск. т, 2CH ₃), 1.50 (6H, м, CH ₂ Leu + 2CH ₂ Arg), 2.15 (1H, м, <u>CH</u> (CH ₃) ₂), 3.04 (2H, м, <u>CH</u> ₂ NH), 3.98 (1H, м, CH), 4.40 (1H, м, CH), 7.55 (2H, уш. с, NH ₂), 7.79 (1H, д, NHCO), 7.95 (1H, с, =NH), 8.38 (1H, д, NHCO), 9.30 (1H, уш. м, <u>NH</u> CH ₂)
4c	4.56	6.31	6.43	8.42	11.45	4.26	6.89	7.04	7.09	0.84 (6H, иск. т, 2CH ₃), 1.51 (6H, м, CH ₂ Leu + 2CH ₂ Arg), 2.15 (1H, м, <u>CH</u> (CH ₃) ₂), 2.98 (4H, м, CH ₂ Phе + <u>CH</u> ₂ NH), 3.56 (1H, м, CH), 3.98 (1H, м, CH), 4.38 (1H, м, CH), 7.21 (5H, с, C ₆ H ₅), 7.55 (3H, уш. м, NHCO + NH ₂), 7.96 (1H, с, =NH), 8.39 (1H, д, NHCO), 8.70 (1H, д, NHCO), 9.05 (1H, уш. м, <u>NH</u> CH ₂)
4d	4.61	6.37	6.50	8.43	11.40	4.27	6.89	7.06	7.11	0.79 (6H, иск. т, 2CH ₃), 1.44 (6H, м, CH ₂ Leu + 2CH ₂ Arg), 2.05 (1H, м, <u>CH</u> (CH ₃) ₂), 2.98 (4H, м, CH ₂ Phе + <u>CH</u> ₂ NH), 3.58 (1H, м, CH), 4.04 (1H, м, CH), 4.42 (1H, м, CH), 7.21 (5H, с, C ₆ H ₅), 7.59 (3H, уш. с, NHCO + NH ₂), 7.95 (1H, с, =NH), 8.39 (1H, д, NHCO), 8.56 (1H, д, NHCO), 8.98 (1H, уш. м, <u>NH</u> CH ₂)

4e	4.56	6.35	6.47	8.45	11.40	4.27	6.91	7.07	7.10	0.83 (6H, иск. т, 2CH ₃), 1.51 (6H, м, CH ₂ Leu + 2CH ₂ Arg), 2.05 (1H, м, CH(CH ₃) ₂), 2.98 (4H, м, CH ₂ Phc + CH ₂ NH), 3.60 (1H, м, CH), 3.98 (1H, м, CH), 4.43 (1H, м, CH), 7.19 (5H, с, C ₆ H ₅), 7.60 (3H, уш. с, NHCO + NH ₂), 7.94 (1H, с, =NH), 8.42 (1H, д, NHCO), 8.56 (1H, д, NHCO), 9.23 (1H, уш. м, NHCH ₂)
4f	4.94	6.44	6.67	8.43	11.50	4.26	6.90	7.06	7.10	1.90 (4H, м, 2CH ₂), 3.39 (2H, м, CH ₂), 4.46 (1H, д, CH), 7.35 (2H, уш. с, NH ₂)
4g	4.83	6.42	6.63	8.45	12.91	4.27	6.91	7.07	7.11	1.85 (4H, м, 2CH ₂ Pro), 3.12 (2H, д, CH ₂ His), 3.48 (2H, м, CH ₂ Pro), 3.75 (1H, д, CHPro), 4.72 (1H, т, CHNH), 7.50 (2H, уш. с, NH ₂), 7.96 (2H, уш. с, H _{аром} + NHCO), 8.40 (1H, с, H _{аром}), 8.74 (1H, уш. с, NHHis)
4h	4.72	6.44	6.65	8.45	12.89	4.27	6.89	7.04	7.09	0.84 (6H, иск. т, 2CH ₃), 1.51 (2H, д. д, CH ₂), 2.16 (1H, м, CH), 3.60 (2H, с, CH ₂), 4.36 (1H, м, CH), 7.18 (2H, уш. с, NH ₂), 8.28 (2H, иск. т, 2NHCO)
4i	4.96	6.44	6.65	8.45	12.90	4.27	6.91	7.07	7.11	0.81 (6H, иск. т, 2CH ₃), 1.50 (2H, м, CH ₂), 1.92 (4H, м, 2CH ₂), 2.05 (1H, м, CH(CH ₃) ₂), 3.36 (2H, м, CH ₂), 3.56 (2H, м, CH ₂), 4.36 (1H, м, CH), 4.65 (1H, м, CH), 7.18 (2H, уш. с, NH ₂), 8.12 (1H, д, NHCO), 8.39 (1H, т, NHCO)
4j	4.69	6.44	6.64	8.45	12.88	4.27	6.90	7.06	7.10	0.82 (6H, иск. т, 2CH ₃), 1.29 (3H, д, CH ₃), 1.51 (2H, м, CH ₂), 1.89 (4H, м, 2CH ₂), 2.05 (1H, м, CH(CH ₃) ₂), 3.36 (2H, м, CH ₂), 3.61 (2H, д, CH ₂ Gly), 4.18 (1H, м, CH), 4.40 (1H, м, CH), 4.55 (1H, м, CH), 7.18 (2H, уш. с, NH ₂), 7.75 (1H, т, NHCO), 7.98 (1H, д, NHCO), 8.21 (1H, д, NHCO)
4k	4.70	6.42	6.66	8.42	12.87	4.26	6.89	7.04	7.10	1.66 (4H, м, 2CH ₂ Pro), 3.04 (2H, м, CH ₂ Phc), 3.82 (2H, м, CH ₂ Pro), 4.34 (1H, м, CH), 4.58 (1H, д. д, CH), 7.21 (5H, с, C ₆ H ₅), 7.60 (2H, уш. с, NH ₂), 7.91 (1H, д, NHCO)

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4** наблюдаются сигналы протонов, характерные для хромонового цикла, бензодиоксанового цикла, группы OH в положении 5 (11.39–12.91 м. д.), группы OCH_2 в положении 7 (4.56–4.96 м. д.) и аминокислотных остатков. Строение соединений **4** подтверждено также данными элементного анализа.

Таким образом, синтезированы новые производные, включающие в себя фрагменты 5-гидрокси-7-карбометокси-3',4'-этилендиоксиизофлавона и аминокислоты или пептида, которые могут быть использованы при разработке новых лекарственных средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Однородность синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ (Silufol UV-254, хлороформ–метанол–конц. аммиак, 16:4:1). Спектры ЯМР ^1H записаны в DMSO-d_6 на приборе Bruker WP-100 SY.

Сукцинимидный эфир **2** получали по методу [4].

Характеристики соединений **4** приведены в табл. 1, данные спектров ЯМР ^1H – в табл. 2.

N-(5-Гидрокси-3',4'-этилендиоксиизофлавонил-7-оксиацетил)аргинин (**4a**), -пролинамид (**4f**) и пептиды (**4b–e, g–k**). К раствору 1.4 г (3 ммоль) эфира **2** в 30 мл диоксана добавляют раствор 3 ммоль аргинина **3a** или пептида **3b–e, j** в 30 мл воды. Такое же количество пролинамида **3f** или пептида **3h, i, k** растворяют в минимальном (5–30 мл) объеме диоксана. В случае дигидрохлорида гистидинпролинамида **3g** его раствор в 30 мл воды нейтрализуют эквивалентным количеством 0.33 мл (3 ммоль) N-метилморфолина. Полученные реакционные смеси перемешивают на магнитной мешалке в течение 24 ч и выпавший осадок отфильтровывают. Соединения **4a–g, i** очищают пересаживанием диэтиловым эфиром из диметилформамидного раствора. Соединение **4h** пересаживают водой из диметилформамидного раствора. Полученные осадки, а также осадок соединения **4k**, выпавший после упаривания диоксана, промывают 1 н. H_2SO_4 и отфильтровывают осадок. Маслообразный продукт **4j** затирают в диэтиловом эфире и перекристаллизовывают из изопропанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межеричкий, Ю. Литкей, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во Рост. ун-та, 1985, 184.
2. М. Komatsu, I. Yokoi, V. Shirataki, *Yakugaku zasshi*, **96**, 254 (1976); *Chem. Abstr.*, **84**, 147717 (1976).
3. В. П. Хиля, А. Айтмамбетов, *Химия природ. соедин.*, № 3, 343 (1994).
4. Т. В. Шокол, А. С. Огородничук, В. В. Шилин, В. Б. Милевская, В. П. Хиля, *ХТС*, 482 (1998).
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1987, 1, 539.

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 252033,
Украина

Поступило в редакцию 10.04.2000

Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины, Киев 252660