

К.х.н. ¹ Валуик В.Ф., к.х.н. ² Шилін С.В.

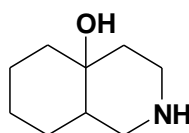
¹ Уманський державний педагогічний університет ім. Павла Тичини, природничо-географічний факультет, кафедра агробіотехнологій та хімії, 02003, Україна, Умань, вул. Садова 2, e-mail: Vvalyuk@mail.ru

² Київський національний університет імені Тараса Шевченка, хімічний факультет, кафедра органічної хімії. 01033 Україна, Київ, вул. Володимирська, 64.

Синтез амідів пептидних похідних кумаринів

Як відомо, одним з обмежень широкого медичного застосування біологічно активних пептидів є їх чутливість до розщеплення ферментами організму [1]. Найпростішим методом подолання цього недоліку є N- або C-блокування поліпептидів. Для захисту C-кінцевої групи синтетичних пептидів часто використовують перетворення вільної карбоксильної функції сполуки у амідне угруповання і, зокрема, з використанням вторинних амінів. Зважаючи на сказане, блокування вільної карбоксильної групи в роботі вели з використанням конформаційно утрудненого 10-гідроксидекагідроізохіноліну **1**.

Схема 1.



1

Гетероциклічна система ізохіноліну та його гідрованих похідних розповсюджена у природі дуже широко. Вона входить до складу багатьох біологічно активних речовин, наприклад, лікарських препаратів або алкалоїдів ізохінолінового ряду, які знайдені у рослинах 30 сімейств. Система декагідроізохіноліну зустрічається у структурах інгібіторів ВІЛ-протеази, два з яких – саквінавір та нелфінавір одержали дозвіл на практичне застосування для лікування цієї хвороби [2-3]. Похідні декагідроізохіноліну є антагоністами рецепторів так званих збуджуючих амінокислот [4-5]. Вони знаходять застосування для профілактики та лікування цілої низки неврологічних

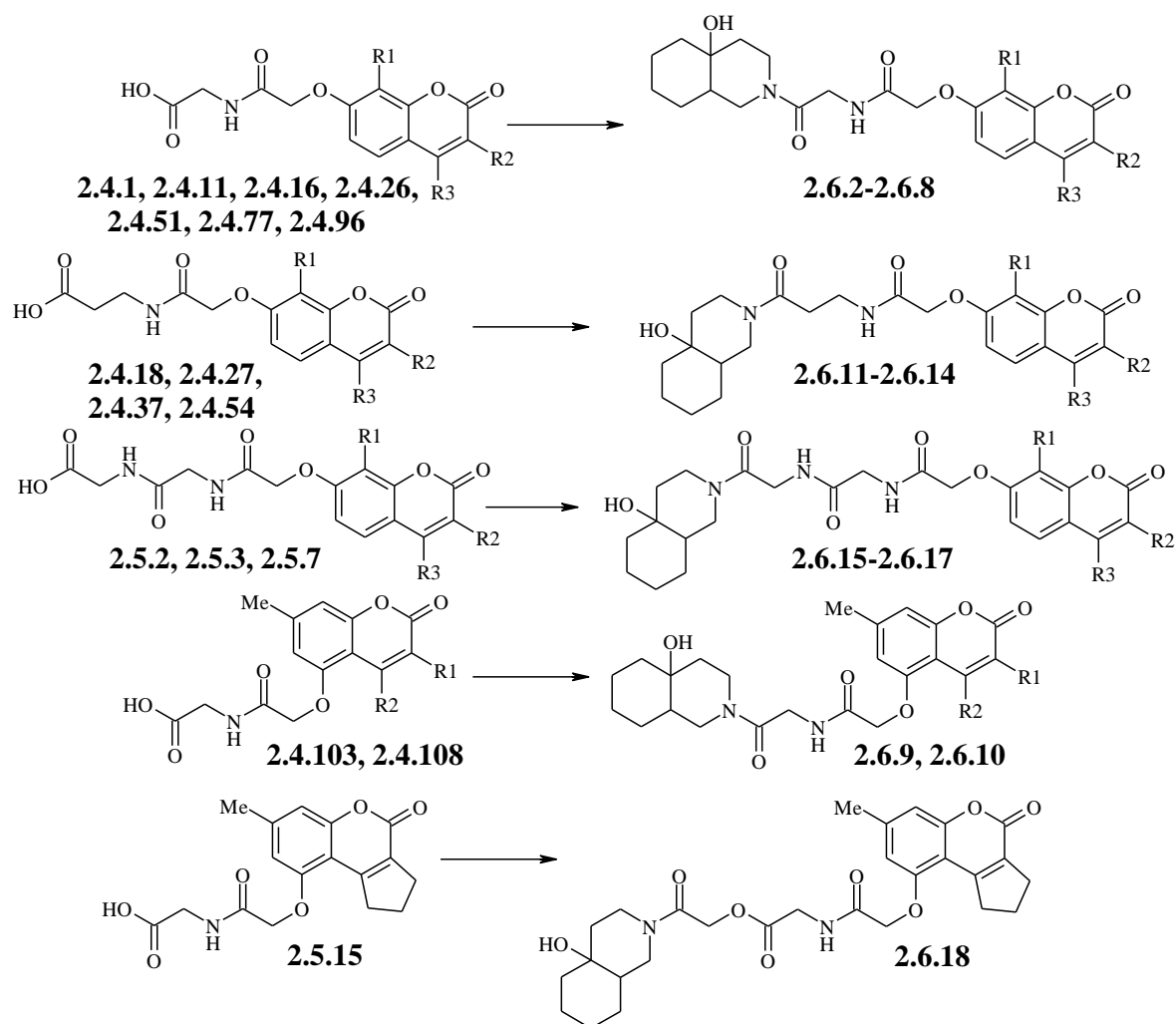
захворювань: церебральної ішемії, травм спинного мозку, хвороби Альцгеймера, спазмів м'язів, хвороби Паркінсона, мігрені, хронічних болів і таке інше. Можна припустити, що включення системи декагідроізохіноліну в структуру пептиду приведе до створення сполук з новими цікавими біологічними характеристиками.

Реагенти і методи дослідження.

Для синтезу пептидів та кумариніл-пептидів використовували L- та D,L-амінокислоти фірми Реанал (Угорщина). Температуру плавлення визначали на столі Кофлера. Перебіг реакцій та чистоту одержаних сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F254 у системах хлороформ – метанол (9:1) або (95:5). Спектри ПМР записували на спектрометрах Varian VXR-300 и Varian Mercury-400 при частоті 300 і 400 МГц відповідно відносно ТМС (внутрішній стандарт). Результати елементного аналізу всіх синтезованих сполук відповідали розрахованим величинам.

Загальна методика синтезу амідів амінокислотних та пептидних похідних кумаринів (2.6.2-2.6.18). До розчину 3 ммоль відповідного амінокислотного або пептидного похідного кумарину і 0.38 г (3,3 ммоль) N-гідроксисукциніміду в 20 мл абсолютного діоксану при інтенсивному перемішуванні додають 0.52 мл (3.3 ммоль) дізопропілкарбодіміду. Реакційну суміш витримують при перемішуванні протягом 2 год (хід реакції контролюють методом ТШХ). До утвореного активованого ефіру додають розчин 0,51 г (3.3 ммоль) 10-гідроксидекагідроізохіноліну в 10 мл абсолютного діоксану. Суміш перемішують протягом 2-4 год (хід реакції контролюють методом ТШХ). По завершенню реакції відфільтровують осад дізопропілсечовини, до фільтрата додають 200 мл води. Утворений осад фільтрують та кристалізують з водного етанолу.

Реакцію блокування декагідроізохіноліном вільної карбоксильної групи кумариніл-амінокислот чи кумаринілпептидів здійснювали N-гідроксисукцинімідним методом в присутності дізопропілкарбодіміду в якості конденсуючого агенту (схема 2.).



Література:

1. *Kleinert H.D.* Renin inhibitors: Discovery and development. // *Am. J. Hypertens.* – 1989. – Vol. 2, № 8. – P. 800-808.
2. *Ghosh A.K., Bilcer G., Schiltz G.* Synthesis of FDA approved HIV protease inhibitors. // *Synthesis* . – 2001, № 15. – P. 2203-2229.
3. *Parkes K.E.B., Bushnell D.J., Crackett P.H., et al.* Studies toward the large-scale synthesis of the HIV proteinase inhibitor Ro 31-8959. // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59, № 13. – P. 3656-3664.
4. *Anold M.B, Augenstein N.R., Bertsch C.F. et al.* Excitatory amino acid receptor antagonists. EP 0590789 B9. – 2003.
5. *Ornstein P.L., Schoepp D.D., Arnold M.B., et al.* 6-Substituted decahydroisoquinoline-3-carboxylic acids as potent and selective conformationally constrained NMDA receptor antagonist. // *J. Med. Chem.*- 1992. – Vol. 35, № 19. – P. 3547-3560.