

М. Ю. Каткевич, Дз. Э. Силе, Э. Х. Корчагова,
В. А. Славинская, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ

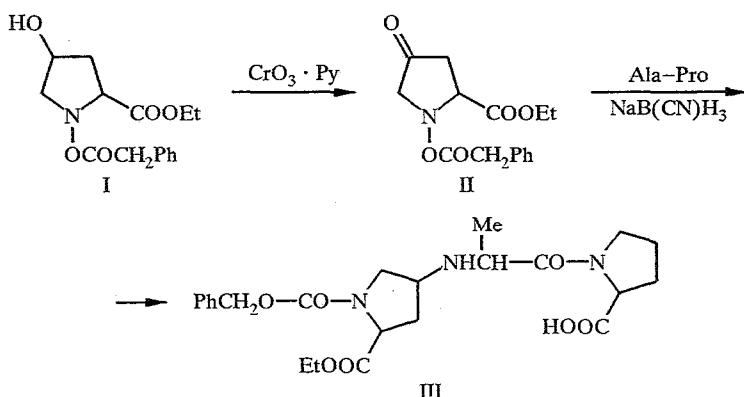
N-(1-БЕНЗИЛОКСИКАРБОНИЛ-2-(R,S)-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-ПИРРОЛИДИН-4-ИЛ)АЛАНИЛПРОЛИНА

Разработан метод синтеза ингибитора ангиотензинпревращающего фермента N-(1-бензилоксикарбонил-2-(R, S)-этоксикарбонилпирролидин-4-ил)аланилпролина конденсацией этилового эфира N-бензилоксикарбонил-4-кетопролина с аланилпролином; восстановление промежуточного шиффова основания осуществлено, используя NaB(CN)H₃. Выход соответствующего малеата 5,4%.

Ингибиторы фермента, превращающего ангиотензин или кининазы II, — высокоэффективные препараты для лечения артериальной гипертонии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Наибольшее применение имеют не содержащие серу ингибиторы фермента — эналаприл, лизиноприл и их аналоги.

В основе синтеза ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов пептидной природы — предложенная Кашменом и Ондетти [2] модель взаимодействия ингибитора с ферментом. Показано также, что в дизайне активных и стабильных ингибиторов ферментов важную роль играет замена амидной связи другими видами негидролизующихся связей. Кроме того, очень плодотворной оказалась замена остатка пролина в молекуле эналаприла остатком неприродных аминокислот, варьирование предпоследней аминокислоты и N-конца молекулы ингибитора.

Мы считали целесообразным варьировать N-конец молекулы ингибитора введением в нее остатка N-бензилоксикарбонилпирролидин-4-ила, так как при планарном расположении пирролидинового кольца на поверхности фермента в комплексообразовании с ионом цинка ангиотензинпревращающего фермента возможно участие не только этоксикарбонильной группы, но и пирролидинового кольца. С этой целью нами осуществлена конденсация этилового эфира N-бензилоксикарбонил-4-кетопролина с дипептидом аланилпролином согласно схеме:



Окисление этилового эфира N-бензилоксикарбонил-4-оксипролина проведено по методу [4]. Кроме того, осуществлено окисление соединения I оксидом хрома, нанесенным на Al_2O_3 . Однако в этом случае не была

достигнута полная конверсия сырья и целевой продукт оказался загрязненным значительным количеством побочных продуктов.

Конденсацию этилового эфира N-бензилоксикарбонил-4-кетопролина с дипептидом Ala-Pro осуществляют в присутствии прокаленных молекулярных сит в растворе абсолютизированного этанола. В качестве восстановителя использован NaB(CN)H₃. Выделение продукта III хроматографическое.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В исследованиях использован N-Cbz-оксипролин - циклогексиламин(СНА) (Reanal, Венгрия). Этерификация N-Cbz-оксипролина (после снятия циклогексиламина) абсолютизированным этанолом осуществлена по известному методу в присутствии хлористого тионила [3]. Чистота соединения I 98%.

Этиловый эфир N-Cbz-кетопролина (II) синтезирован по методу [4]. Содержание N-Cbz-оксипролина и этилового эфира N-Cbz-4-кетопролина, а также чистоту целевого продукта определяли методом ВЭЖХ на хроматографе Du Pont 850; использовали колонку, заполненную обращенно-фазовым сорбентом Silasorb C₁₈; размер колонки 4,6 × 100 мм. Элюент N-Cbz-оксипролина и его этилового эфира — система, состоящая из 15% CH₃CN и 85% 0,2 M AcONH₄; для этилового эфира N-Cbz-4-кетопролина — 40% CH₃CN и 60% 0,1 M фосфатный буфер, pH 2,5; $\lambda = 220$ нм. Спектры ПМР сняты на приборе Bruker AM-360 в растворе ДМСО при использовании ТМС в качестве внутреннего стандарта.

Синтез N-(1-бензилоксикарбонил-2-(R,S)-этоксикарбонилпирролидин-4-ил)аланилпролина. К раствору 0,22 г (1 ммоль) Ala-Pro · HCl и 1,17 г (4 ммоль) Cbz-оксо-Pro-OEt (II) в 3,5 мл абсолютизированного этанола добавляют 1,6 г порошкообразных прокаленных молекулярных сит ЗА. Через 1 ч добавляют 0,06 г (1 ммоль) NaB(CN)H₃ в 1 мл абсолютизированного этанола. Через 24 ч молекулярные сита отфильтровывают, промывают этанолом, раствор упаривают. К остатку добавляют 3 мл H₂O, 10% раствором K₂CO₃ доводят pH до 9 и побочные продукты экстрагируют этилацетатом (5 × 3 мл). Водяной слой подкисляют 1 н. HCl, доводят до pH 2. Образуется масло, которое протирают в течение часа для разложения соединений бора. Затем pH раствора доводят до 4 при помощи K₂HPO₄, к смеси добавляют 4 г NaCl и целевой продукт экстрагируют этилацетатом (5 × 5 мл). Раствор AcOEt сушат безводным Na₂SO₄. Последний отфильтровывают, к фильтрату добавляют 0,0813 г (0,7 ммоль) малеиновой кислоты. Раствор упаривают. Остаток растворяют в 1 мл ацетонитрила, нерастворившийся остаток отфильтровывают. К раствору ацетонитрила добавляют сухой эфир и оставляют при 0 °C. Выпадает масло, которое растирают под сухим эфиром до образования 0,03 г белого кристаллического осадка малеиновой соли вещества III, выход 5,4%. $T_{\text{пл}} 105 \dots 108$ °C, $R_f 0,54$ (система AcOEt—BuOH—H₂O—AcOH, 1 : 1 : 1 : 1). Аналитический образец очищен методом ВЭЖХ на Silasorb C₁₈, элюент CH₃CN—0,2 M AcONH₄ (рН 5,0), 1 : 3.

Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 7,42...7,27 (5H, Ph), 5,13...4,99 (2H, Ph-CH₂O), 4,36...4,30 (2H, -OCH₂CH₃), 4,28...3,90 (1H, α -Pro, 1H, α' -Pro, 1H, α -Ala, 1H, γ -Pro), 3,86...3,69 и 3,50...3,37 (2H, δ -Pro, 2H, δ -Pro), 2,28...2,15 (1H, β' -Pro, 1H, β -Pro, 1H, β' -Pro), 2,08...1,84 (2H, γ -Pro, 1H, β -Pro, 1H, β' -Pro), 1,45...1,35 (3H, CH₃ Ala), 1,22...1,06 м. д. (3H, CH₃). Мультиплетность сигналов не определена в связи с наличием двух энантиомеров у C γ' -Pro и ротационных изомеров по двум амидным связям двух молекул пролина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Чипенс Г. И., Славинская В. А., Страутиня А. К., Силе Дз. Э., Корчагова Э. Х., Галкин О. М. Структура и действие ингибиторов цинксодержащих ферментов — кининазы II и энкефалиназы / Под ред. Чипенса Г. И. — Рига: Зиннатне, 1990. — 238 с.
- Cushman D. W., Ondetti M. A. // Inhibitors of ACE (rev.). Progress Med.Chem. — 1980. — Vol. 17. — P. 41.
- Гринштейн Дж., Виниц М. // Химия аминокислот и пептидов. — М.; Л.: Мир, 1965. — С. 427.
- Sufrin J. R., Balasubramanian T. M., Vora C. M., Marshall G. R. // Int. J. Peptide and Protein Res. — 1982. — Vol. 20. — P. 438.