

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

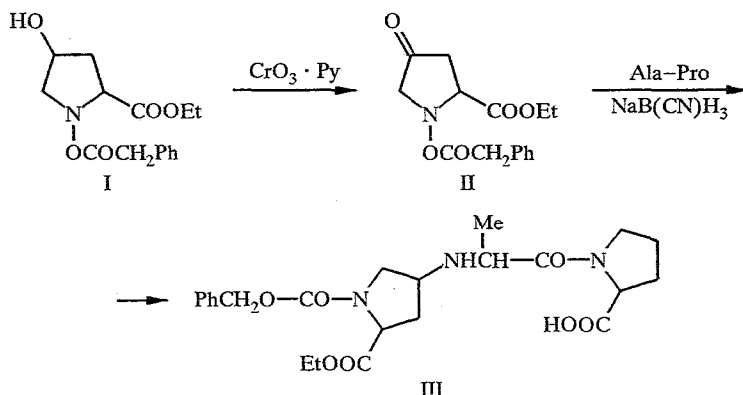
СИНТЕЗ N-(1-БЕНЗИЛОКСИКАРБОНИЛ-2-(R,S)-ЭТОКСИКАРБОНИЛ- ПИРРОЛИДИН-4-ИЛ)АЛАНИЛПРОЛИНА

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 шиффового основания осуществлено, используя $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$. Выход соответствующего малеата 5,4%.

Ингибиторы фермента, превращающего ангиотензин или кининазы II, — высокоэффективные препараты для лечения артериальной гипертензии 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 (III) 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 М AcONH₄; для этилового эфира N-Cbz-4-кетопролина — 40% CH₃CN и 60% 0,1 М фосфатный буфер, pH 2,5; λ = 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 3А. 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 °С. Выпадает масло, которое растирают под сухим эфиром до образования 0,03 г белого кристаллического осадка малеиновой соли вещества III, выход 5,4%. T_{пл} 105...108 °С, 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 М AcONH₄ (pH 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 Cγ'-Pro и ротационных изомеров по двум амидным связям двух молекул пролина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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