

А. О. Мартirosян, С. П. Гаспарян, М. В. Алексанян, В. Е. Оганесян,  
В. В. Мартirosян, А. А. Чачоян, Б. Т. Гарибджанян

## СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ, АЦИЛИРОВАННЫХ 2-МЕТИЛ-3-ОКСО-1-ФЕНИЛ-1-ЦИКЛОПЕНТАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

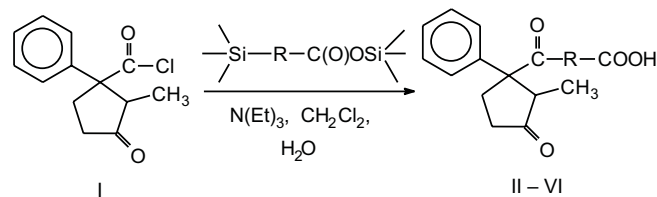
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА, Ереван, Армения

Ацилированием силиловых эфиров аминокислот, в частности глицина, β-аланина, саркозина, глицилглицина и 6-аминопенициллановой кислоты, с хлорангидридом 1-фенил-3-оксо-2-метил-1-циклопентанкарбонической кислоты синтезированы новые аналоги известного противоопухолевого антибиотика саркомицина. Синтезированные соединения проявляют высокую противоопухолевую активность.

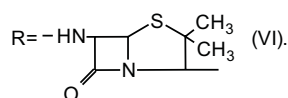
**Ключевые слова:** ацилирование, силиловые эфиры аминокислот, 6-аминопенициллановая кислота, 1-фенил-2-метил-3-оксо-1-циклопентанкарбоническая кислота, дигидросаркомицин.

Многие методы, успешно применяемые для создания пептидной связи, не могут быть использованы для введения ацильного остатка, например, остатка дигидросаркомицина — 2-метил-3-оксо-1-циклопентанкарбонической кислоты — в молекулы аминокислот и пептидов [1]. Для получения такого рода соединений, в частности для ацилирования аминокислот и пептидов аналогом дигидросаркомицина — 2-метил-3-оксо-1-фенил-1-циклопентанкарбонической кислотой — нами были использованы различные методы ацилирования, такие как метод смешанных ангидридов, карбодимидный метод и др. В качестве аминокислот использованы глицин, β-аланин, саркозин и глицилглицин. Лучшие результаты были получены при ацилировании силиловых эфиров аминокислот и пептидов [2] хлорангидридом 1-фенил-3-оксо-2-метил-1-циклопентанкарбонической кислоты (I) [3].

Учитывая высокие выходы конечных продуктов II – V, этот же метод был применен нами для синтеза 6-(2-метил-3-оксо-1-фенил-1-циклопентилкарбамоил-)пенициллановой кислоты (VI).



R = –NHCH<sub>2</sub>– (II); R = –NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>– (III); R = –N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>– (IV);  
R = –NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>– (V);



Следует отметить, что конечные продукты II – VI получались в виде смеси *цис*- и *транс*-стереоизомеров в соотношении примерно 1:1 (табл. 1).

Строение синтезированных соединений II – VI подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектрами, а чистота — методом ТСХ. В ИК-спектре полусинтетического пенициллина VI об-

наружены характерные полосы поглощения при 1600 см<sup>-1</sup> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1670 см<sup>-1</sup> (C=O амидной группы), 1700 см<sup>-1</sup> (C=O), 1790 см<sup>-1</sup> (C=O β-лактамного кольца).

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-20 (ГДР) в виде суспензии в вазелиновом масле. ПМР-спектры регистрировались на приборе “Mercury-300” (Varian). Контроль за ходом реакции и оценку чистоты веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” (ЧССР).

**N-(2-Метил-3-оксо-1-фенил-1-циклопентил)глицин (II).** К раствору *n*-толуолсульфокислотной соли глицина, полученной из 0,25 г (3,3 ммоль) глицина и 0,75 г (4,3 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты (*n*-ТСК) по методике [2], в 10 мл метилхлориде при перемешивании и комнатной температуре прибавляют 0,48 г (2,9 ммоль) гексаметилдисилазана, перемешивание продолжают 30 мин. Выпавшую аммониевую соль *n*-ТСК отфильтровывают, к раствору при комнатной температуре прибавляют 0,3 г (2,9 ммоль) триэтиламина и 0,48 г (2,2 ммоль) хлорангидрида 2-метил-3-оксо-1-фенил-1-циклопентанкарбонической кислоты (I) [3]. Перемешивание продолжают 1 ч, реакционную смесь промывают водой и сушат над безводным сернокислым натрием. Растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из эфира. Выход 0,51 г (85 %). Соединения III – VI синтезированы аналогично (табл. 1).

Соединения II – VI подвергнуты биологическим испытаниям в виде соответствующих натриевых солей, которые получены нейтрализацией этих кислот 8 % раствором бикарбоната натрия (рН 7,1) с последующей лиофилизацией.

### Экспериментальная биологическая часть

Противоопухолевую активность изучали по методу [4] на 30 белых беспородных крысах массой 90 – 120 г с саркомой 45 и с карциносаркомой Уокера 256, и на 110 мышах массой 17 – 21 г — с саркомой 180, асцит-

## Свойства синтезированных соединений II – VI

| Соединение | Выход, % | Т. пл., °С                    | R <sub>f</sub> * | Спектры ПМР                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|----------|-------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| II         | 85       | 135 – 136 (эфир)              | 0,40 (а)         | (DMCO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 0,75 и 1,25 дд (3H, J 7 Гц, <i>цис</i> - и <i>транс</i> -CH <sub>3</sub> ), 2,20 – 2,90 м (4H, 4- и 5-CH <sub>2</sub> ), 3,20 к (1H, 2-CH), 3,70 д (J 6 Гц, 2H, CONCH <sub>2</sub> CO), 7,0 – 7,50 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,60 т (1H, CONH).     |
| III        | 62       | 167 – 168 (вода)              | 0,54 (а)         | (CD <sub>3</sub> OD), δ, м.д.: 0,90 и 1,40 дд (3H, J 7 Гц, <i>цис</i> - и <i>транс</i> -CH <sub>3</sub> ), 2,30 – 3,0 м (6H, 4- и 5-CH <sub>2</sub> , -CH <sub>2</sub> CO-), 3,0 – 4,0 м (3H, 2-CH, NCH <sub>2</sub> ), 7,40 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ).                               |
| IV         | 86       | 158 – 159 (CCl <sub>4</sub> ) | 0,32 (а)         | (DMCO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 0,60 и 1,10 дд (J 7 Гц, 3H, <i>цис</i> - и <i>транс</i> -CH <sub>3</sub> ), 2,70 с (3H, CON-CH <sub>3</sub> ), 2,30 – 3,80 м (5H, 2-CH, 4- и 5-CH <sub>2</sub> ), 3,90 – 4,20 м (2H, CON-CH <sub>2</sub> CO), 7,30 – 7,60 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ). |
| V          | 72       | 171 – 172 (эфир)              | 0,54 (б)         | (DMCO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.: 0,60 и 1,15 дд (3H, J 7 Гц, 2-CH <sub>3</sub> <i>цис</i> - и <i>транс</i> -), 2,0 – 3,40 м (5H, 4- и 5-CH <sub>2</sub> , 2-CH), 3,50 – 4,0 м (4H, NHCH <sub>2</sub> CO), 7,20 – 7,40 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,90 – 8,40 м (2H, CONH).            |
| VI         | 85       | 88 – 89 (с разл.)             | 0,62 (в)         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

\* в системах ацетон — гексан, 1:1 (а); ацетон — гексан, 3:2 (б); пропанол — вода, 7:1 (в)

Таблица 2

## Противоопухолевая активность соединений II – VI

| Соединение | Саркома-45  |      |        | Саркома-180 |      |        | Саркома-37  |      |        | Асцитная карцинома Эрлиха |        |        |
|------------|-------------|------|--------|-------------|------|--------|-------------|------|--------|---------------------------|--------|--------|
|            | Доза, мг/кг | T, % | P      | Доза, мг/кг | T, % | P      | Доза, мг/кг | T, % | P      | Доза, мг/кг               | УПЖ, % | P      |
| II         | 150         | 42,5 | < 0,05 | 250         | 37   | > 0,05 | 250         | 44   | < 0,05 | 250                       | 0      | ...    |
| III        | 200         | 0    | ...    | 350         | 0    | ...    | 350         | 0    | ...    | 350                       | 0      | ...    |
| IV         | 150         | 32   | > 0,05 | 250         | 0    | ...    | 250         | 33   | > 0,05 | 250                       | 0      | ...    |
| V          | 150         | 47   | < 0,05 | 250         | 39   | > 0,05 | 250         | 45,5 | = 0,05 | 250                       | 42     | = 0,05 |
| VI         | 200         | 34   | > 0,05 | 350         | 73   | < 0,05 | 350         | 40   | > 0,05 | 350                       | 59     | < 0,05 |

Примечание: Все соединения в отношении карциномы Уокера 256 оказались неактивными.

ной и солидной формой саркомы 37. Натриевые соли соединений II – VI животным вводили в изотоническом растворе хлорида натрия. Определяли острую токсичность на белых мышах при однократном внутрибрюшинном введении. Количественную оценку токсического действия указанных соединений проводили по абсолютно смертельной (ЛД<sub>100</sub>) и максимально переносимой (МПД) дозам. Препаратом сравнения служил карминомицин. Некоторые наиболее активные соединения испытаны на крысах с лимфосаркомой ЛИО-1. Соединения вводили внутрибрюшинно в дозах 1/20 и 1/10 от ЛД<sub>100</sub> соответственно для крыс и мышей. Параметрами эффективности соединений II – VI являлись торможение роста опухоли (T, %) или увеличение продолжительности жизни животных (УПЖ, %) по отношению к контролю.

Согласно полученным данным соединения II, IV, V и VI оказались нетоксичными (ЛД<sub>100</sub> = 3000 – 5000 мг/кг).

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, при саркоме 45 и 37 статистически достоверное противоопухолевое действие оказывают соединения II и V, а при саркоме 180 — VI.

Таким образом, замена в ацильном остатке 6-аминопенициллановой кислоты другими аминокислотами, помимо небольшого снижения активности, привело к изменению спектра противоопухолевого действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Щукина, Р. Г. Вдовина, З. И. Матвеева, *Журн. орг. химии*, **30**, 1135 – 1139 (1960).
2. A. Arrietta and C. Palomo, *Synthesis*, **12**, 1050 – 1054 (1982).
3. С. П. Гаспарян, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Ереван (1999).
4. В. А. Чернов, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медгиз, Москва (1971), с. 357.

Поступила 13.05.09

## SYNTHESIS AND ANTITUMOR PROPERTIES OF AMINO ACIDS ACYLATED WITH 2-METHYL-3-OXO-1-PHENYL-1-CYCLOPENTANECARBOXYLIC ACID

A. O. Martirosyan, S. P. Gasparyan, M. V. Alexanyan, V. E. Oganessian, V. V. Martirosyan, A. A. Chachoyan, and B. T. Gharibdzhanian

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia

A series of new analogs of the well-known antitumor antibiotic sarcomycin have been synthesized by acylating silyl ethers of amino acids (glycine, β-alanine, sarcosine, glycyglycine, and 6-aminopenicillanic acid) with 2-methyl-3-oxo-1-phenyl-1-cyclopentanecarboxylic acid chloride. The synthesized compounds showed high antitumor activity.

**Key words:** Acylation, silyl ethers of amino acids, 6-aminopenicillanic acid, 1-phenyl-2-methyl-3-oxo-1-cyclopentanecarboxylic acid, dihydrosarcomycin