

## ХИМИЯ ДЕПСИПЕПТИДОВ \*

М. М. Шемякин

Депсипептидами мы называем<sup>1,2</sup> группу соединений типа (1), построенных из остатков окси- и аминокислот, соединенных между собой амидными и сложноэфирными связями. Разнообразные представители этой группы довольно часто встречаются среди природных веществ, а в последнее время начали интенсивно изучаться и пути их синтетического получения. Депсипептидам родственны в отношении строения и путей синтеза тиодепсипептиды, построенные из остатков меркапто- и аминокарбоновых кислот.

Недавно для соединений типа (1) Расселлом<sup>3</sup> было предложено название «пептолиды», которое недостаточно удачно потому, что оно применимо лишь для циклических, а не линейных соединений. Поэтому Расселл<sup>4</sup> вскоре отказался от своего названия, считая термин «депсипептиды» более правильным.

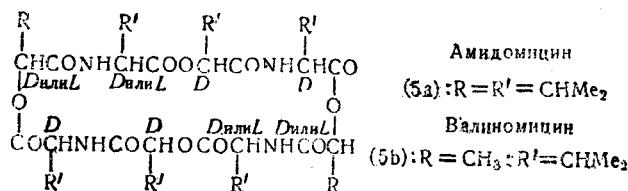
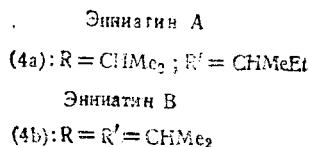
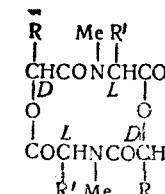
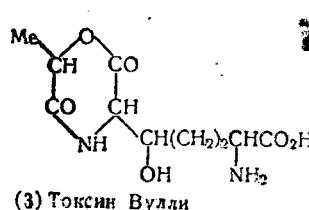
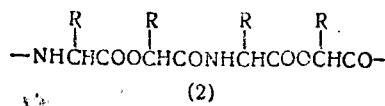
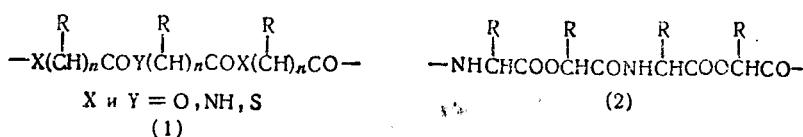
Известные сейчас природные и синтетические депсипептиды облают как линейным, так и циклическим строением. Они могут быть подразделены на несколько типов.

К первой группе принадлежат депсипептиды с правильно чередующейся последовательностью остатков  $\alpha$ -амино- и  $\alpha$ -оксикислот (2).

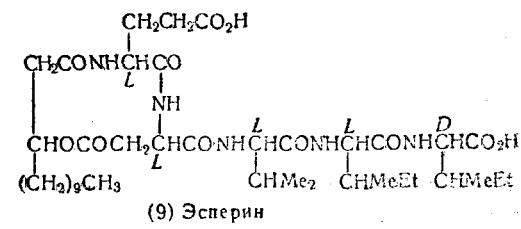
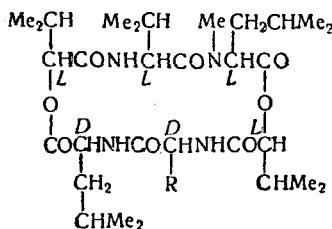
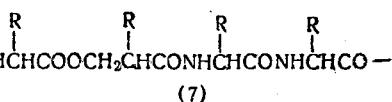
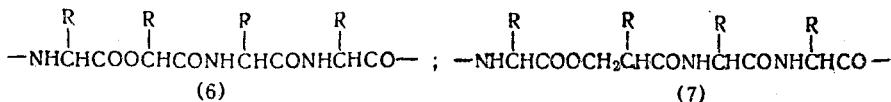
Все природные соединения этой группы представляют собой циклодепсипептиды. Простейшим из них является описанный в 1955 г. Вулли<sup>5</sup> фитопатогенный токсин (3), оказавшийся циклодепсипептидом. Последний, являясь производным дикетоморфолина, аналогичен дикетопiperазинам в ряду циклопептидов. Далее, к этой же группе принадлежат несколько антибиотиков депсипептидной природы — циклотетрадепсипептиды энниатин А (4a) и энниатин В (4b), строение которых изучалось. Платтнером и Куком<sup>6-17</sup>, а также два циклооктадепсипептида — амидомицин и валиномицин. По данным Вайнинга<sup>18-20</sup>, амидомицин обладает строением (5a), а валиномицин, изучавшийся Брокманом<sup>21, 22</sup>, вероятно, имеет строение (5b), причем в последнем случае осталась не вполне выясненной последовательность расположения окси- и аминокислотных остатков. Рассмотренным соединениям, по-видимому, родственны еще несколько малоизученных антибиотиков — энниатин С<sup>11</sup>, самбуцинин, авенацеин, фруктигенин, латеритин II<sup>12, 14</sup>, баккатин А<sup>16</sup> и фузофунгин<sup>17</sup>, которые, однако, не были получены в чистом виде и степень их индивидуальности остается пока невыясненной\*\*.

\* Статья является расширенным докладом, прочитанным на Международном симпозиуме по химии природных соединений, состоявшемся 1—3 марта 1961 г. в Стенфордском университете (Пало Альто, Калифорния, США).

\*\* Совсем недавно было показано, что баккатин А является смесью энниатинов А и В<sup>23</sup>.



Ко второй группе депептидов принадлежат соединения с нерегулярным чередованием остатков окси- и аминокислот. Эта группа может включать соединения, содержащие остатки как  $\alpha$ -оксикислот (например, тип 6), так и  $\beta$ -оксикислот (тип 7). Из природных соединений к первому типу относятся изученные в 1960 г. Расселлом<sup>3,4</sup> споридесмолид I и споридесмолид II, являющиеся продуктами обмена гриба *Sporidesmium bakeri*. У этих соединений пока не обнаружено какой-либо фармакологической, в частности антибиотической активности. Оба они являются циклогексадепептидами — споридесмолид I обладает строением (8a), а споридесмолид II, по-видимому, является его гомологом и имеет строение (8b).



Споридесмолид I  
(8a): R = CHMe<sub>2</sub>

Споридесмолид II  
(8b): R = CHMeEt

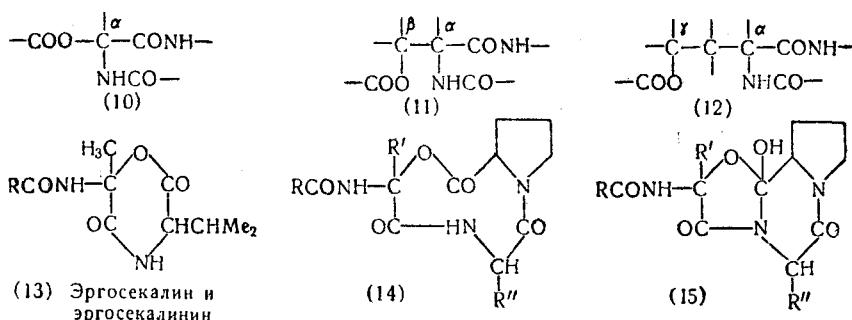
К депептидам этой же группы, но содержащим остатки  $\beta$ -оксикислот (тип 7), относится антибиотик эсперин, строение которого (9) было недавно выяснено японскими исследователями<sup>24\*</sup>.

\* По данным Тодда<sup>25</sup>, в пептидном антибиотике остреогрицине А, строение которого окончательно еще не установлено, имеется сложноэфирная связь, образованная за счет гидроксильной группы остатка  $\beta$ -оксикислоты.

Совсем недавно был описан<sup>78</sup> новый антибиотик серратамолид, оказавшийся циклотетрагедепептидом, построенным из двух остатков L-серина и двух остатков  $\beta$ -оксикислоты — 3-оксидекановой кислоты.

Депептиды третьей группы характеризуются наличием одного или нескольких остатков оксиаминокислоты, имеющей гидроксильную и аминную функцию в одной и той же молекуле. Этую группу можно подразделить на соединения, включающие остатки  $\alpha$ -окси- $\alpha$ -аминокислот (10), остатки  $\beta$ -окси- $\alpha$ -аминокислот (11), остатки  $\gamma$ -окси- $\alpha$ -аминокислот (12) и т. д.

К первой подгруппе из природных веществ относятся обнаруженные в 1959 г. японскими исследователями<sup>26</sup> два новых эргоалкалоида — эргосекалин и эргосекалинин, для которых предложено циклодидепептидное строение (13). Сюда же могут быть отнесены и давно известные эргоалкалоиды эрготаминовой и эрготоксиновой групп, если принять для них циклотридепептидную формулу Джекобса — Крайга — Барджера (14)<sup>27,28</sup> или изомерную ей формулу Штолля (15)<sup>29,30</sup>, возникшую из предыдущей в результате транс-аннулярного взаимодействия одной из амидных групп со сложноэфирной группировкой.



R-Лизергиновая кислота	R'	R''	R-Изолизергиновая кислота
Эргокристин	CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	Эргокристин
Эготамин	Me	CH <sub>2</sub> Ph	Эрготаминин
Эргокриптин	CH <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	Эргокриптинин
Эргокорнин	CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	Эргокорнинин
Эргозин	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	Эргозинин

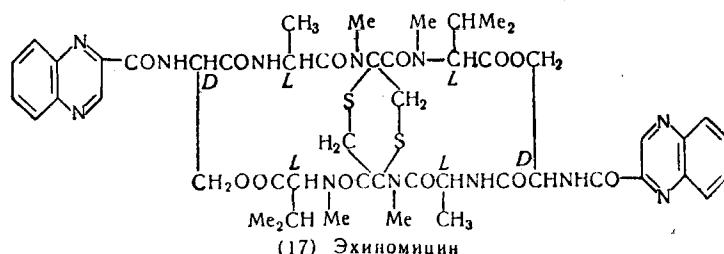
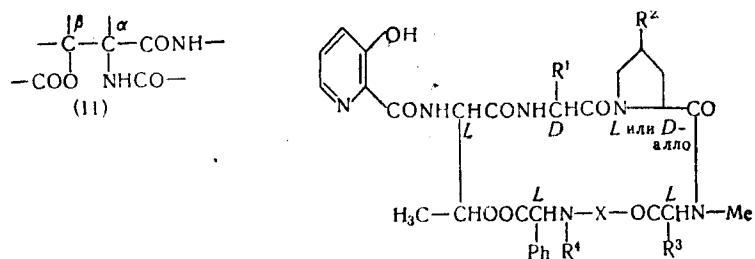
Следует, однако, заметить, что вопрос о строении пептидной части эргоалкалоидов окончательно еще не разрешен и является, в частности, предметом наших специальных исследований.

Вторая подгруппа охватывает большое число разнообразных веществ типа (11), которые содержат, наряду с остатками различных  $\alpha$ -аминокислот, соединенных амидными связями, еще один или несколько остатков  $\beta$ -окси(или  $\beta$ -меркапто)- $\alpha$ -аминокислоты, связанной с другими остатками аминокислот не только амидной, но и сложноэфирной (тиоэфирной) связью\*. Из природных соединений сюда принадлежит несколько родственных друг другу антибиотиков — этамицин (16a)<sup>32-34</sup>, стафиломицин S (16b)<sup>35,36</sup> и остреогрицин B (16c)<sup>37,38\*\*</sup>, в молекулах которых содержится по одному остатку треонина, включенному в депептидный цикл за счет не только амидной, но и сложноэфирной связей, тогда как амино-группа треонина ацилирована остатком окси-

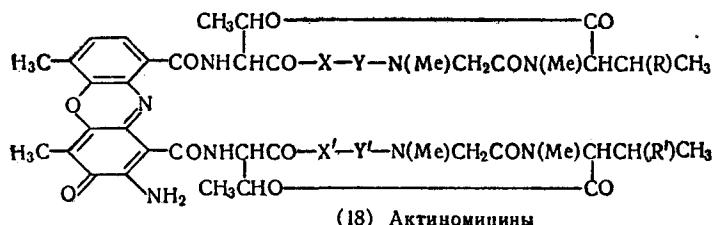
\* Соединения типа (11) иногда называют О-пептидами<sup>31</sup>. Однако это название вообще нельзя применять к депептидам, так как О-пептиды фактически обозначают депептиды.

\*\* По последним данным Тодда<sup>25</sup>, к перечисленным соединениям могут быть добавлены еще два антибиотика — остреогрицины B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub>.

николиновой кислоты. К этим антибиотикам близко примыкает еще один — эхиномицин (17)<sup>39-41</sup>, депептидный цикл которого содержит два остатка серина, включенных в цикл за счет сложноэфирных и амидных связей.



Но две циклодепептидные группировки содержат все актиномицетовые антибиотики общей формулы (18), наиболее подробно изучавшиеся Брокманном<sup>42, 43</sup>. Каждый из депептидных циклов актиномицина всегда включает по одному остатку треонина, тогда как другие  $\alpha$ -аминокислотные остатки могут сильно варьироваться.

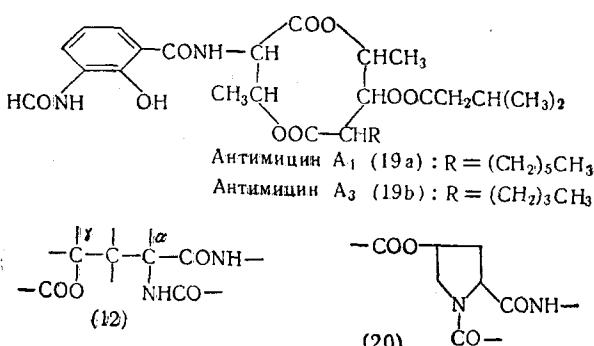


(18) Актиномицины

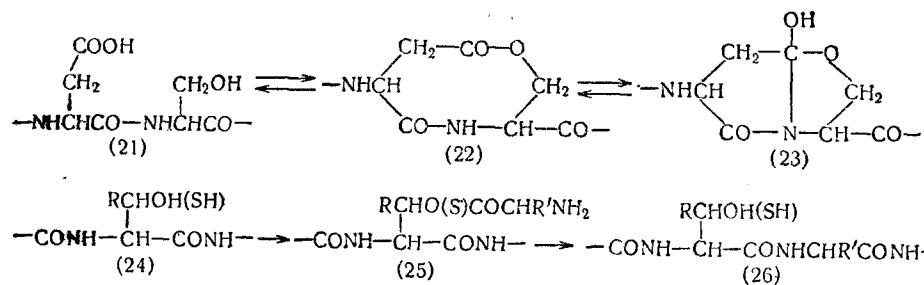
Актиномицин	X и X'	Y и Y'	R и R'	Актиномицин	X и X'	Y и Y'	R и R'
I ( $X_0\beta$ )	Val	Pro; HyPro	CH <sub>3</sub>	E <sub>1</sub>	alleu	Pro	CH <sub>3</sub> ; C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
II ( $F_5$ )	Val	Sar	CH <sub>3</sub>	E <sub>2</sub>	alleu	Pro	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>
III ( $F_9$ )	Val	Sar; Pro	CH <sub>3</sub>	F <sub>1</sub>	alleu;	Sar	CH <sub>3</sub>
IV ( $C_1$ )	Val	Pro	CH <sub>3</sub>	F <sub>2</sub>	alleu; Val	Sar; Pro	CH <sub>3</sub>
V ( $X_2$ )	Val	Pro; $\gamma$ -OPro	CH <sub>3</sub>	F <sub>3</sub>	alleu	Sar	CH <sub>3</sub>
VI ( $C_2$ )	alleu; Val	Pro	CH <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	alleu	Sar; Pro	CH <sub>3</sub>
VII ( $C_3$ )	alleu	Pro	CH <sub>3</sub>	X <sub>1</sub> $\alpha$	Val	Sar; $\gamma$ -OPro	CH <sub>3</sub>
				X <sub>0</sub> $\delta$	Val	Pro; HyPro	CH <sub>3</sub>

Существенно отличаются и стоят особняком от рассмотренных соединений антимицин  $A_1$  (19a) и антимицин  $A_3$  (19b), строение которых было установлено в 1960 г.<sup>44-46</sup>. Каждый из этих антибиотиков содержит по одному остатку треонина, но, в отличие от всех предыдущих депептидов, здесь на одну пептидную связь приходятся три сложноэфирные связи.

Подгруппа депептидов типа (12), в молекулы которых входят остатки  $\gamma$ -окси- $\alpha$ -аминокислот, представляет особый интерес, так как к ней принадлежат белки соединительных тканей — проколлаген и коллаген. В этих белках остатки аминокислот соединены между собой не только пептидными, но и сложноэфирными связями, причем недавно было показано<sup>47</sup>, что последние образованы за счет гидроксильной группы оксипролина и карбоксильной группы глутаминовой или аспаргиновой кислоты (20).



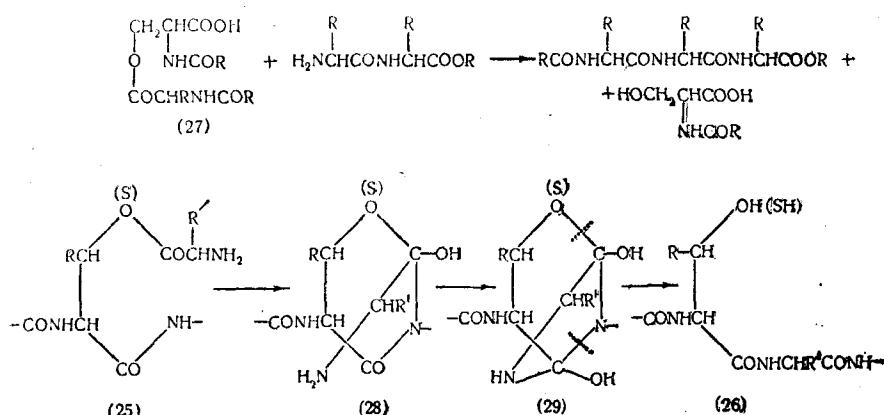
Таким образом, к классу депептидов принадлежат самые разнообразные представители природных соединений, начиная с алкалоидов и различных антибиотиков и кончая некоторыми белками. Более того, депептидные группировки могут, по-видимому, возникать и в процессе биохимических превращений. Так, по данным Бернхарда<sup>48</sup>, не исключена возможность, что действие эстераз связано со способностью их активного центра (21) к превращениям, ведущим к образованию циклодепептидной группировки (22) и таутомерной или изомерной ей циклольной структуры (23). С другой стороны, согласно Бреннеру<sup>49,50</sup>, синтез и перестройка некоторых белковых молекул типа (24) могут быть связаны с промежуточным возникновением соответствующих депептидов и тиодепептидов (25), которые перегруппировываются затем в энзиматических условиях с образованием нормальной пептидной цепи (26):



Важной общей особенностью всех депептидов является их легкая расщепляемость в условиях щелочного гидролиза только по сложноэфирным связям. Это обстоятельство принципиально меняет методы

и приемы изучения депептидов по сравнению с пептидами. Возможность щелочного расщепления депептидов на части в точно фиксированных местах молекулы существенно облегчает исследование их строения, в частности, выяснение оптической чистоты депептидов, получаемых синтетически.

Вопрос об отношении сложноэфирных и амидных связей депептидов к соответствующим энзимам остается пока еще мало изученным, хотя некоторые факты говорят о том, что здесь можно ожидать интересных особенностей. Так, в последние годы Ботвиник показала<sup>51-54</sup> на частной группе депептидов типа (27), что они могут не только подвергаться ферментативному гидролизу химотрипсином по сложноэфирной связи. Оказалось, что в присутствии эфиров аминокислот или дипептидов под влиянием химотрипсина происходит перенос на последнее аминоациального остатка депептида с образованием эфиров соответствующих ди- и трипептидов.



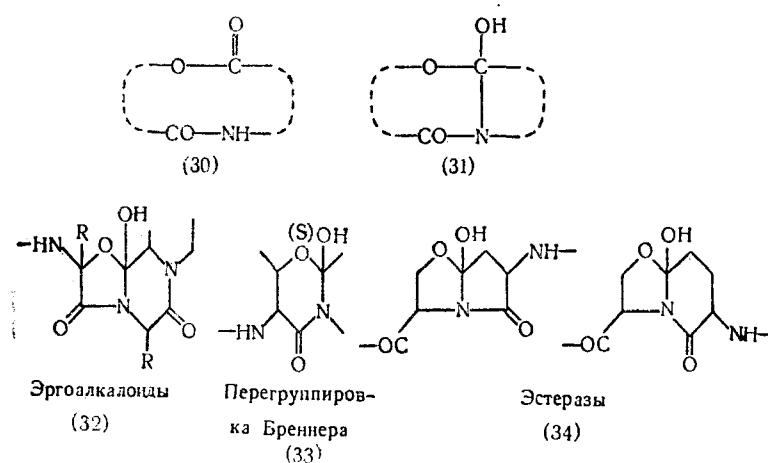
Другой характерной чертой той же частной группы депептидов типа (25), содержащей остатки  $\beta$ -окси(или меркапто)- $\alpha$ -аминокислот, является их склонность к уже упоминавшейся перегруппировке в соединения (26), которая протекает, по Бреннеру<sup>49, 50</sup>, в результате внутримолекулярного взаимодействия сначала амидной и сложноэфирной групп (28), а затем амидной и аминной групп (29).

Возможно, что такого рода склонность амидных и сложноэфирных групп к внутримолекулярному взаимодействию — одно из общих свойств как линейных, так, особенно, циклических депептидов. В случае последних (30) такое транс-аннулярное взаимодействие должно приводить к образованию бициклических соединений типа (31). Этот вопрос неоднократно поднимался в литературе Виткопом<sup>55</sup> в отношении эргоалкалоидов (32), Бреннером<sup>49, 50</sup> при обсуждении открытой им перегруппировки (33), Бернхардом<sup>48</sup> в связи с механизмом действия эстераз (34).

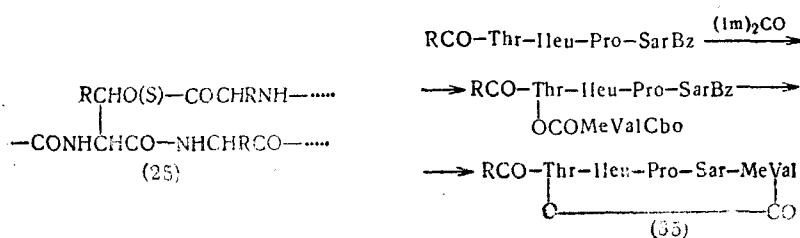
Однако с экспериментальной стороны возможность внутримолекулярного взаимодействия амидных и сложноэфирных групп остается пока еще совершенно недоказанной.

Сейчас этот вопрос изучается нами на ряде модельных примеров, аналогичных приведенным, и, в частности, на примере эргоалкалоидов, где разработанный нами несколько лет тому назад общий метод синтеза  $\alpha$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот и их пептидов<sup>56-59</sup> создал предпосылки к синтезу<sup>60, 79</sup> и изучению пептидной части эргоалкалоидов\*.

\* Совсем недавно швейцарскими исследователями было опубликовано предварительное сообщение о синтезе одного из эргоалкалоидов — эрготамина<sup>61</sup>.



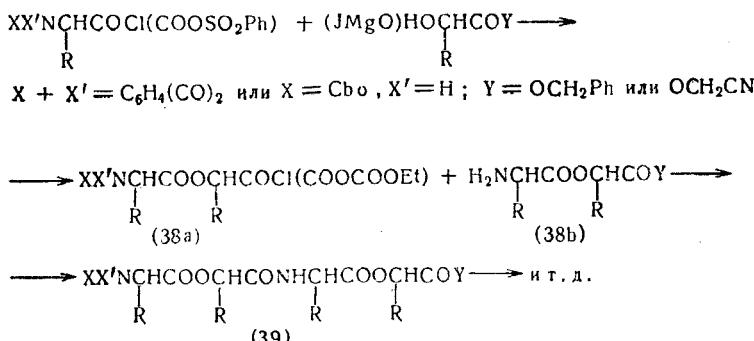
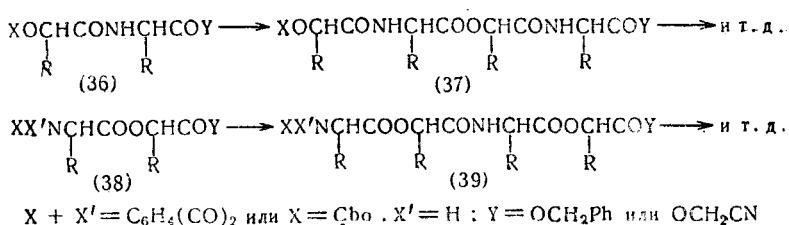
Что касается проблемы синтеза депептидов, то в широком плане этот вопрос до последнего времени вообще не ставился, хотя в отдельных, частных случаях, касающихся синтеза депептидов типа (25), включающих остаток  $\beta$ -окси- (или  $\beta$ -меркапто)- $\alpha$ -аминокислоты (серин, греонин, цистein), синтетические работы привели к получению желаемых соединений. При этом следует заметить, что обычно сложноэфирная (тиоэфирная) связь создавалась уже после образования пептидных связей, причем наилучшими оказались, по-видимому, карбодиимидный метод и метод смешанных ангидридов (Щукина<sup>62-64</sup>, Бреннер<sup>65-67</sup> и др.<sup>68-70</sup>), позволяющие получать депептиды и тиодепептиды типа (25) с высокими выходами и в кристаллическом виде. При синтезе актиномицина C<sub>3</sub>, успешно осуществленном Брокманном<sup>71, 72</sup>, сложноэфирная связь циклодепептидной части молекулы (35) создавалась на одном из промежуточных этапов при помощи N, N'-карбонилдиimidазола, причем замыкание кольца осуществлялось в результате образования пептидной связи.



Экспериментальное изучение вопроса об общих путях синтеза различных типовdepsipeptидов было начато под руководством Шемякина и Щукиной несколько лет назад в связи с тем интересом, который все в большей степени вызывает к себе этот новый класс соединений. К настоящему времени Виноградовой, Лурье-Фейгиной, Алдановой и Олдакиной<sup>2,73</sup> разработаны общие методы построения depsipeptидной цепи как с регулярным, так и с нерегулярным расположением остатков optически активных  $\alpha$ -окси- и  $\alpha$ -аминокислот, а также показана возможность замыкания линейных depsipeptидов в циклические.

Синтез линейныхdepsipeptидов, построенных из правильно чередующихся остатков  $\alpha$ -окси- и  $\alpha$ -аминокислот, может быть осуществлен двумя принципиально различными путями. Первый путь — соединение соответствующих остатков окси- и аминокислоты амидной связью (36),

удаление либо одной (X), либо другой (Y) защитной группы и затем соединение между собой полученных фрагментов сложноэфирной связью (37); в этом случае вся депсипептидная цепь будет в дальнейшем строиться путем многократного создания только сложноэфирных связей. Второй путь предусматривает соединение соответственно замещенных остатков амино- и оксикислоты сложноэфирной связью (38), последующее удаление либо одной (X), либо другой (Y) защитной группы и затем соединение между собой образующихся фрагментов амидной связью (39); здесь дальнейшее построение всей депсипептидной цепи будет осуществлено в результате многократного создания только амидных связей. Поскольку в химии пептидов методы образования амидной связи, а также приемы введения и удаления защитных группировок достаточно хорошо разработаны, был предпочтен второй путь. Однако в этом случае необходимо считаться с постоянным наличием в молекулах лабильных сложноэфирных группировок, что ограничивает выбор методов, применимых для построения депсипептидной цепи.



Выбор защитных группировок должен определяться возможностью их последующего удаления без затрагивания сложноэфирных связей депсипептида. Было выяснено, что при получении соединений типов (38) и (39) карбоксил  $\alpha$ -оксикислотной компоненты целесообразно защищать превращением в бензиловый или цианметиловый эфир. В случае необходимости цианметиловый эфир депсипептида можно омылять мягким щелочным гидролизом без существенного затрагивания сложноэфирных связей самого депсипептида, тогда как бензиловый эфир целесообразнее расщеплять путем гидрогенолиза\*. Для защиты аминогруппы наиболее пригодными оказались фтaloильная и карбобензокси-группа, поскольку первую можно удалять гидразином, а вторую — бромистым водородом в условиях, мало затрагивающих сложноэфирные связи депсипептидов; конечно, карбобензокси-группу можно удалять и

\* В последнее время мы стали широко применять защиту карбоксильной группы превращением ее в трет.-бутиловый эфир, как известно, устойчивый в щелочных и неустойчивый в кислых средах.

гидрогенолизом. Удаление защитных группировок не сопровождается рацемизацией.

Образование сложноэфирной связи при синтезе соединений типа (38) протекает довольно трудно, так как обычно гидроксильная группа  $\alpha$ -оксикислотной компоненты является вторичной и поэтому многие, часто применяемые методы ацилирования спиртов, не могут быть использованы. Для создания такой сложноэфирной связи необходима сильная активация карбоксильной группы ацилирующей аминокислотной компоненты, что достигается превращением ее в смешанный ангидрид или хлорангидрид. Сильная активация карбоксила сама по себе не опасна в отношении рацемизации N-ациламинокислот — в отсутствии оснований рацемизация не наблюдается даже в случае хлорангидрида фтaloил-*D*-валина, у которого  $\alpha$ -водородный атом должен обладать значительной подвижностью, благодаря наличию двух сильных электроноакцепторных групп. Однако ацилирование гидроксильной группы  $\alpha$ -оксикислотной компоненты как ангидридами, так и хлорангидридами N-ациламинокислот часто идет только в присутствии оснований (пиридин, триэтиламин), сильно способствующих рацемизации. Так, при получении смешанного ангидрида действием на фтaloил-*D*-валин бензолсульфохлорида в присутствии избытка пиридина происходит полная рацемизация фтaloил-*D*-валина еще до его взаимодействия с  $\alpha$ -оксикислотной компонентой. Все же рацемизации удается избежать, если проводить ацилирование хлорангидридами фтaloиламинокислот, беря строго эквимолекулярные количества пиридина. Ацилирование можно осуществлять и в отсутствие оснований, но тогда необходимо предварительно активировать гидроксильную группу  $\alpha$ -оксикислотной компоненты, например, путем получения галоидных алкоголятов магния. В случае карбобензоксиаминокислот ацилирование можно проводить методом смешанных ангидридов (с бензолсульфохлоридом) и в избытке пиридина, так как в отличие от фтaloиламинокислот здесь рацемизация совершенно не наблюдается. Следует заметить, что недавно предложенный Гибианом и Любке<sup>74, 75</sup>, а затем использованный Швицером<sup>76</sup> способ получения соединений типа (38) действием на диазоуксусные эфиры и амиды N-ациламинокислотами не может иметь общего значения, так как он не дает возможности синтезировать депептиды, содержащие остатки оптически деятельных оксикислот\*.

Что касается способов образования амидной связи при получении линейных депептидов типа (39), то наиболее перспективными оказались метод смешанных ангидридов и особенно хлорангидридный метод. Их применение не вызывает рацемизации, потому, что активации подвергается только карбоксим окикислотного остатка соединений типа (38a), тогда как аминокислотная компонента соединений типа (38b) в активации не нуждается и ее рацемизация исключена. Это обстоятельство дает возможность использовать метод смешанных ангидридов и хлорангидридный метод для синтеза разнообразных тетра- и октадепептидов с высоким выходом без заметной рацемизации.

Таким образом, получение оптически деятельных депептидов можно осуществлять по разработанной нами схеме в гораздо более жестких условиях, чем синтез соответствующих пептидов. Благодаря этому получение депептидов осуществимо значительно проще последних и без тех осложнений, с которыми обычно связан синтез оптически деятельных пептидов.

Целесообразно остановиться более подробно на ряде конкретных примеров синтеза депептидов. Получение первого фрагмента депеп-

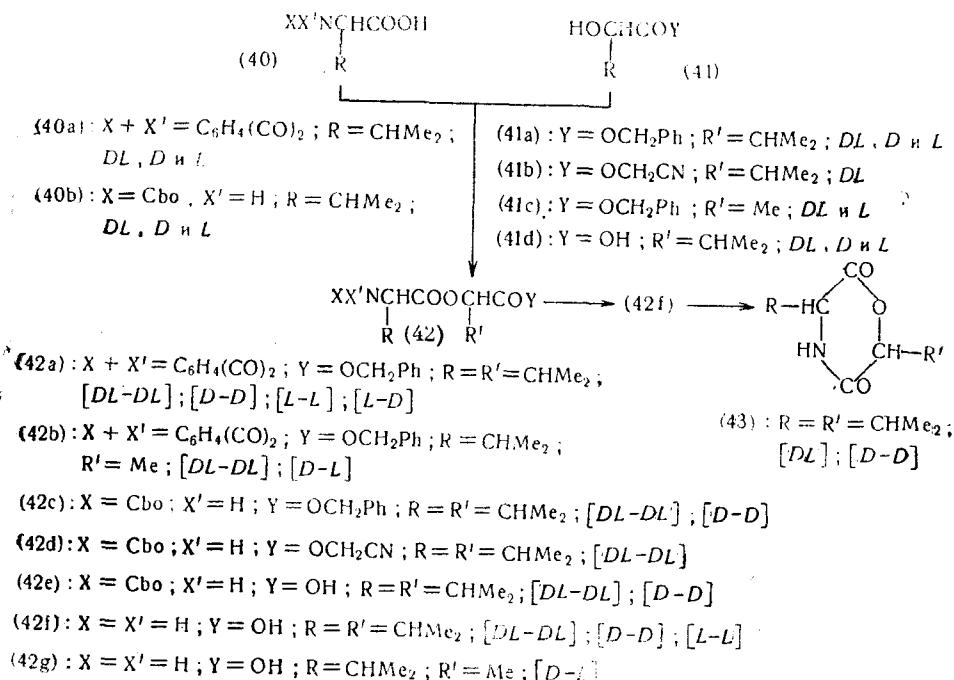
\* Тем же недостатком обладает опубликованный в конце 1961 г. способ получения тридепептидов конденсацией ациламинокислот, альдегидов (кетонов) и эфиров  $\alpha$ -изоцианкарбоновых кислот<sup>77</sup>.

пептидной цепи — рацемических и оптически деятельных соединений типа (42) — было прежде всего осуществлено, исходя из фталоил- (40a) или карбобензокси- (40b) валина и бензилового (41a) или цианметилового (41b) эфиров  $\alpha$ -оксизовалериановой кислоты, а также бензилового эфира молочной кислоты (41c). Методом смешанных ангидридов (действием бензолсульфохлорида и избытка пиридина при 0—2°) были легко синтезированы с выходами 65—70% рацемические соединения (42a), (42b), (42c) и (42d), которые представляют собой кристаллические вещества или масла, перегоняющиеся в вакууме. Тот же прием был применен и для конденсации карбобензоксивалина (40b) с  $\alpha$ -оксизовалериановой кислотой (41d), что позволило получить с 70% выходом непосредственно  $N$ -карбобензоксивалил- $\alpha$ -оксизовалериановую кислоту (42e).

Однако при синтезе оптически деятельных соединений типа (42) рассмотренный метод может быть использован только в тех случаях, когда в качестве исходных соединений берутся карбобензоксиаминокислоты. Так, бензиловый эфир карбобензокси-*D*-валил-*D*- $\alpha$ -оксизовалериановой кислоты (42c) был получен с 65% выходом в оптически чистом состоянии, тогда как при конденсации в тех же условиях фталоил-*D*-валина (40a) с бензиловыми эфирами *D*- $\alpha$ -оксизовалериановой (41a) или *L*-молочной (41c) кислот наблюдалась полная рацемизация фталоил-*D*-валина. Изменение условий реакции (количества пиридина, температуры, последовательности введения компонентов) не привели к устраниению рацемизации. Если защитной группой является фталоильный остаток, то оптически деятельные соединения типа (42) можно получить иным путем — конденсацией хлорангидридов фталоиламинокислот с эфирами  $\alpha$ -оксикислот в бензole в присутствии 1 моля пиридина. Например, бензиловый эфир фталоил-*D*-валил-*L*-молочной кислоты (42b) был получен в этих условиях с выходом 95%. Хорошие результаты были достигнуты и при действии хлорангидридами фталоиламинокислот на галоидные магниевые алкоголяты эфиров  $\alpha$ -оксикислот; так, бензиловый эфир фталоил-*D*-валил-*D*- $\alpha$ -оксизовалериановой кислоты (42a) был синтезирован с выходом 70%.

Для доказательства оптической чистоты полученных соединений типа (42) у них удаляли защитные группировки, после чего использовали следующие два приема: 1) термическую циклизацию в легко возгоняющиеся замещенные морфолина (43); 2) кислотный гидролиз с последующим выделением оптически деятельных  $\alpha$ -амино- и  $\alpha$ -оксикислот, причем оптическую чистоту *D*- $\alpha$ -аминокислот дополнительно проверяли при помощи *D*-аминооксидазы, а *L*-молочной кислоты — с применением соответствующей дегидрогеназы. Так, из соединений (42a; *D*—*D*) и (42c; *D*—*D*) через (42f; *D*—*D*) был получен морфолин (43; *D*—*D*), идентичный ранее выделенному при изучении строения антибиотика амидомицина, а в результате кислотного гидролиза соединений (42f; *D*—*D*) и (42g; *D*—*L*) были выделены соответствующие оптически активные амино- и оксикислоты без примесей рацематов.

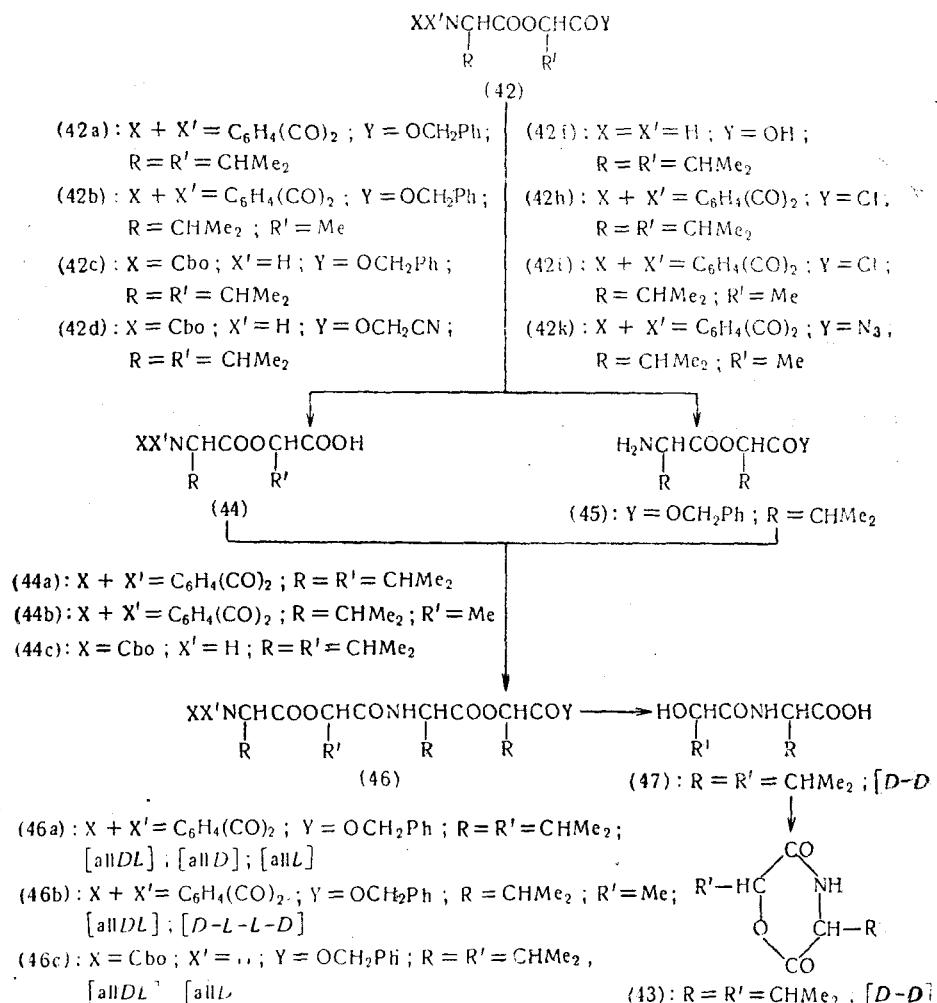
Для дальнейшего построения депептидной цепи было проведено отщепление защитных группировок у карбоксильной или аминогруппы соединений типа (42) и затем осуществлена конденсация фрагментов (44) и (45) в рацемические и оптически деятельные тетрадепептиды (46). Бензильную группу у соединений (42a) и (42b) удаляли гидрогенолизом в обычных условиях, причем кислоты (44a) и (44b) были получены с выходами, достигающими 80%. Гидрогенолиз же соединения (42c), естественно, привел к образованию соединения (42f) со свободными амино- и карбоксильной группами. Отщепление фталоильной группы у соединения (42a) было осуществлено нагреванием его со спиртовым раствором 1 моля гидразингидрата; в этих условиях бензиловый эфир валил- $\alpha$ -оксизовалериановой кислоты (45) образуется с выходом



~80%. Этот же аминоэфир был получен с 60% выходом и в результате отщепления карбобензоксигруппы у соединения (42c) действием  $\text{HBr}$  в ледяной уксусной кислоте. Для соединения фрагментов (44) и (45) амидной связью был использован хлорангидридный метод — действием на (44a) и (44b) хлористым тионилом были получены соответствующие хлорангидриды (42h) и (42i), взаимодействие которых с аминоэфиром (45) в присутствии триэтиламина или пиридина привело к образованию замещенных тетрадепептидов типа (46). Так, оптически деятельные тетрадепептиды (46a; all  $D$ ) и (46a; all  $L$ ) были получены этим методом в кристаллическом состоянии с выходом 75%, а оптически деятельный тетрадепептид (46b;  $D-L-L-D$ ) выделен в виде масла с почти количественным выходом. Последнее соединение было получено также азидным методом через хлорангидрид (42i) и азид (42k), но лишь с 50% выходом. Соединения (46a; all  $D$ ) и (46c; all  $D$ ) были синтезированы и методом смешанных ангидридов с выходами ~70% — при действии на (44a) или (44c) в обычных условиях этиловым эфиром хлоругольной кислоты, а затем аминоэфиром (45). Попытки же применить для синтеза тетрадепептида (46c) цианэтиловый эфир (42d) привели к отрицательным результатам — из-за недостаточной активности этот эфир оказался неспособным вступать в конденсацию с аминоэфиром (45).

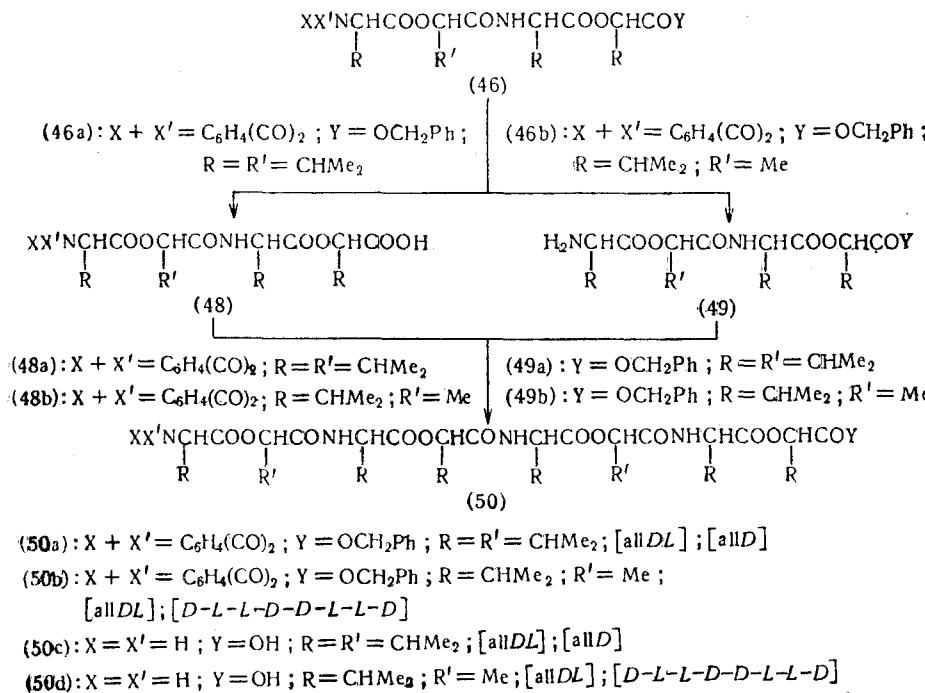
Оптическая чистота тетрадепептидов типа (46) выяснялась путем их частичного щелочного гидролиза, приводящего к избирательному расщеплению сложноэфирных связей и образованию соединений типа (47) со свободными гидроксильной и карбоксильной группами. Термическая циклизация этих соединений с одновременной возгонкой в вакууме приводит к образованию замещенных морфолинов (43). Например, из оптически деятельного тетрадепептида (46a; all  $D$ ) был получен морфолин (43;  $D-D$ ), идентичный ранее выделенному при изучении строения амидомицина. С другой стороны, полный кислотный гидролиз тетрадепептида (46b;  $D-L-L-D$ ) с последующим определением  $D$ -валина при помощи  $D$ -аминооксидазы и  $L$ -молочной кислоты при

помощи соответствующей дегидрогеназы также подтвердили отсутствие заметной рацемизации в процессе синтеза тетрадепептидов рассмотренным путем.



Аналогично превращению соединений типа (42) в тетрадепептиды (46) был осуществлен переход от последних к рацемическим и оптически активным октадепептидам (50). С этой целью гидрогенолизом соединений (46a) и (46b) были получены фталоиламинокислоты (48a) и (48b), а отщепление при помощи гидразина фталоильной группы у соединений (46a) и (46b) привело к аминоэфирам (49a) и (49b). Конденсацию соединений (48a) или (48b) с (49a) или (49b) проводили хлорангидридным методом, а удаление защитных групп у полученных соединений (50a) и (50b) осуществляли в тех же условиях, что и у соответствующих замещенных тетрадепептидов. При этом, например, октадепептид (50a; all D) был получен в кристаллическом состоянии с 80% выходом. Описанный процесс удлинения депептидной цепи с правильно чередующимися остатками  $\alpha$ -окси- и  $\alpha$ -аминокислот может быть продолжен и далее.

Изложенный путь синтеза был использован и для получения линейных депептидов с нерегулярным расположением остатков  $\alpha$ -окси- и

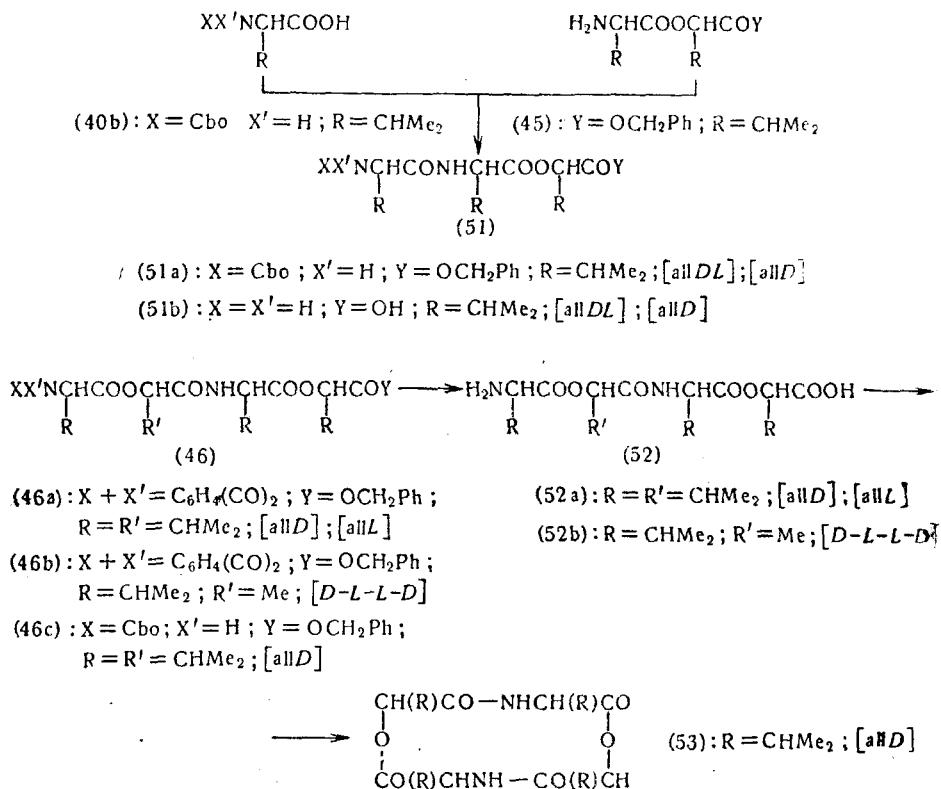


$\alpha$ -аминокислот. Так, методом смешанных ангидридов карбобензоксивалин (40b) был сконденсирован с аминоэфиром (45), в результате чего были получены с 80% выходом соединения (51a; all *DL*) и (51a; all *D*), гидрогенолиз которых привел к тридепептидам (51b; all *DL*) и (51b; all *D*), содержащим два рядом расположенных остатка аминокислоты. Этим путем могут быть синтезированы депептиды с любым чередованием остатков  $\alpha$ -окси- и  $\alpha$ -аминокислот.

Линейные три-, тетра- и октадепептиды со свободными концевыми амино- и карбоксильными группами могут служить исходными продуктами синтеза циклодепептидов. Такого рода незамещенные линейные депептиды можно получать различными путями. Так, гидрогенолиз оптически деятельного тетрадепептида (46c; all *D*) привел с 80% выходом к *D*-валил-*D*- $\alpha$ -оксизовалерил-*D*-валил-*D*- $\alpha$ -оксизовалериановой кислоте (52a), полученной с более низким выходом и из тетрадепептида (46a; all *D*) путем ступенчатого удаления у него защитных групп — сначала фталоильной (при помощи гидразина), а затем бензильной (гидрогенолизом). Что касается циклизации линейных депептидов, то в случае, например, тетрадепептида (52a), его превращение в циклотетрадепептид (53) проще всего осуществимо хлорангидридным методом — хлорангидрид этого тетрадепептида циклизуется в условиях сильного разбавления в бензольном растворе в присутствии триэтиламина.

Влияние различных структурных и, особенно, стерических факторов на циклизацию линейных депептидов, циклизация за счет создания сложноэфирной связи, а также ряд других вопросов химии депептидов с регулярным и нерегулярным чередованием различных амино- и оксикислот, являются предметом наших исследований, проводимых в настоящее время.

Разрабатываемые нами методы могут быть использованы в дальнейшем для синтеза различных природных депептидов, в частности антибиотиков. Кроме того, эти методы, открывают возможность синтеза



нового типа аналогов биологически активных пептидов, в которых некоторые из пептидных связей заменены на сложноэфирные, т. е. остатки тех или иных  $\alpha$ -аминокислот заменены на остатки соответствующих  $\alpha$ -оксикислот. В этом отношении представляет особый интерес введение остатков  $\alpha$ -оксикислот в пептиды, проявляющие ферментативную или гормональную активность, так как не исключено, что среди такого рода аналогов будут найдены вещества, обладающие сильным антагонистическим действием. Сейчас в этой области наши интересы сосредоточены на двух пептидах — глутатионе, проявляющем широкий спектр биологического действия, и брадикинине, обладающем заметной гипотензивной активностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. М. М. Шемякин, А. С. Хохлов, М. Н. Колосов, Л. Д. Бергельсон, В. К. Антонов, Химия антибиотиков, Москва, 1961, стр. 1161.
2. М. М. Шемякин, Angew. Chem., 71, 741 (1959); 72, 342 (1960).
3. D. W. Russell, Biochim. Biophys. Acta, 38, 382 (1960).
4. D. W. Russell, Частное сообщение, Biochim. Biophys. Acta, 45, 411 (1960).
5. D. W. Woolley, G. Schaffner, A. C. Braun, J. Biol. Chem., 215, 485 (1955).
6. E. Gäumann, S. Roth, L. Ettlinger, P. A. Plattner, U. Nager, Experientia, 3, 202 (1947).
7. P. A. Plattner, U. Nager, Там же, 3, 325 (1947).
8. P. A. Plattner, U. Nager, A. Boller, Helv. Chim. Acta, 31, 594 (1948).
9. P. A. Plattner, U. Nager, Там же, 31, 665 (1948).
10. P. A. Plattner, U. Nager, Там же, 31, 2192 (1948).
11. P. A. Plattner, U. Nager, Там же, 31, 2203 (1948).
12. A. H. Cook, S. F. Cox, T. H. Farmer, M. C. Lacey, Nature, 160, 31 (1947).
13. A. H. Cook, S. F. Cox, T. H. Farmer, Там же, 162, 61 (1948).
14. A. H. Cook, S. F. Cox, T. H. Farmer, J. Chem. Soc., 1949, 1022.
15. M. O. Tirupurayapan, M. Sirsi, J. Indian Inst. Sci., 39AB, A185 (1957).

16. M. et Mme. Guerillot-Viné, L. Guyot, J. Montégut, L. Roux, C. r., **230**, 1424 (1950).
17. Франц. пат. 1164181; РЖХим., **1960**, 58393.
18. W. A. Taber, L. C. Vining, Bacteriol. Proc. Soc. Amer. Bacteriologists, **1957**, 70.
19. W. A. Taber, L. C. Vining, Canad. J. Microbiol., **3**, 953 (1957).
20. L. C. Vining, W. A. Taber, Canad. J. Chem., **35**, 1109 (1957).
21. H. Brockmann, G. Schmidt-Kastner, Ber., **88**, 57 (1955).
22. H. Brockmann, H. Geegel, Lieb. Ann., **603**, 216 (1957).
23. G. E. Hall, Chem. and Ind., **1960**, 1270.
24. T. Ito, H. Ogawa, Bull. Agric. Chem. Soc. Japan, **23**, 536 (1959); РЖХим., **1960**, 96659.
25. A. Todd, Доклад на Международном симпозиуме по химии природных соединений. Стенфордский университет, Пало Альто, Калифорния, США, 1—3 марта 1961 г.
26. M. Abe, T. Yamano, S. Yamatodani, Y. Kosu, M. Kusumoto, H. Komatsu, S. Yamada, Bull. Agric. Chem. Soc. Japan, **23**, 246 (1959), РЖХим., **1960**, 69675.
27. W. Jacobs, L. C. Craig, J. Biol. Chem., **122**, 419 (1938).
28. G. Barger, Handbuch der Exp. Pharm., **6**, 84, 222 (1938).
29. A. Stoll, A. Hofmann, Th. Petrzilka, Helv. Chim. Acta, **34**, 1544 (1951).
30. A. Stoll, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, 1952, стр. 114.
31. М. М. Ботвиник, С. М. Аваева, ДАН, **84**, 951 (1952).
32. R. B. Arnold, A. W. Johnson, A. B. Mauger, J. Chem. Soc., **1958**, 4466.
33. J. C. Sheehan, H. G. Zachau, W. B. Lawson, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3349 (1958).
34. J. C. Sheehan, H. G. Zachau, W. B. Lawson, CIBA Foundation Symposium on Amino Acids and Peptides with Antimetabolic Activity, London, 1958, стр. 149.
35. H. Vanderhaeghe, G. Parmentier, Bull. Soc. Chim. Belg., **68**, 716 (1959).
36. H. Vanderhaeghe, G. Parmentier, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4414 (1960).
37. F. W. Fastwood, B. K. Snell, A. Todd, J. Chem. Soc., **1960**, 2286.
38. K. Watanabe, H. Yonehara, H. Umezawa, Y. Sumiki, J. Antibiotics (Japan), Ser. A, **13**, 293 (1960).
39. R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser, H. Zäner, Helv. Chim. Acta, **40**, 199 (1957).
40. W. Keller-Schierlein, V. Prelog, Там же, **40**, 205 (1957).
41. W. Keller-Schierlein, M. L. Mihailović, V. Prelog, Там же, **42**, 305 (1959).
42. H. Brockmann, Ann. New York Academy Sciences, **89**, 323 (1960).
43. A. W. Johnson, CIBA Foundation Symposium on Amino Acids and Peptides with Antimetabolic Activity, London, 1958, стр. 123.
44. A. J. Birch, D. W. Rickards, Y. Narada, Proc. Chem. Soc., **1960**, 22.
45. F. M. Strong, J. P. Dickie, M. E. Loomans, E. E. van Tamelen, R. S. Deway, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1513 (1960).
46. W. W. Chinlin, E. E. van Tamelen, F. M. Strong, Там же, **82**, 1652 (1960).
47. E. Buddecke, Angew. Chem., **72**, 663 (1960).
48. S. Bernhard, J. Cellular and Comparative Physiology, Suppl. I to vol. **54**, 1959, стр. 252.
49. M. Brenner, CIBA Foundation Symposium on Amino Acids and Peptides with Antimetabolic Activity, London, 1958, стр. 157.
50. M. Brenner, J. Cellular and Comparative Physiology, Suppl. I to vol. **54**, 1959, стр. 221.
51. М. М. Ботвиник, С. М. Аваева, Л. М. Кокшарова, В. А. Оладкина, ЖХХ, **30**, 3883 (1960).
52. М. М. Ботвиник, С. М. Аваева, ДАН, **112**, 1053 (1957).
53. С. М. Аваева, М. М. Ботвиник, С. Н. Карапурза, Вопросы медицинской химии, **5**, 102 (1959).
54. М. М. Ботвиник, В. И. Остославская, ДАН, **123**, 285 (1958).
55. L. A. Cohen, B. Witkor, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6595 (1955).
56. Е. С. Чаман, М. М. Шемякин, ЖХХ, **25**, 1360 (1955).
57. М. М. Шемякин, Е. С. Чаман, Г. А. Равдель, ДАН, **107**, 706 (1956).
58. М. М. Шемякин, Л. И. Денисова, Е. С. Чаман, Изв. АН СССР, ОХН, **1959**, 690.
59. М. М. Шемякин, Е. Т. Чаман, Л. И. Денисова, Г. А. Равдель, В. Я. Родионов, Bull. Soc. Chim. France, **1959**, 530; М. М. Шемякин, В. К. Антонов, ДАН, **129**, 349 (1959); М. М. Шемякин, Coll. Czechosl. Chem. Com., **24**, 143 (1959).
60. В. К. Антонов, Г. А. Равдель, М. М. Шемякин, Chimia, **14**, 374 (1960).
61. A. Hofmann, A. J. Frey, H. Ott, Experientia, **17**, № 5, 206 (1961).
62. Л. А. Щукина, С. Н. Карапурза, Р. Г. Вдовина, ЖХХ, **29**, 340 (1959).
63. Л. А. Щукина, С. Н. Карапурза, Р. Г. Вдовина, ЖХХ, **30**, 1139 (1960).
64. Л. А. Щукина, С. Н. Карапурза, Г. Ф. Громова, ДАН, **136**, 1351 (1961).
65. M. Brenner, I. Potakai, Angew. Chem., **69**, 187 (1957).
66. M. Brenner, I. Potakai, Helv. Chim. Acta, **39**, 1525 (1956).

67. М. Brenner, I. Zimmermann, P. Quitt, W. Schneider, A. Hartmann, Там же, **40**, 604 (1957).
68. М. М. Ботвиник, С. М. Аваева, ЖОХ, **23**, 971 (1953).
69. С. М. Аваева, М. М. Ботвиник, ЖОХ, **26**, 2329 (1956).
70. J. Pless, H. Moser, Chimia, **14**, 377 (1960).
71. H. Brockmann, H. Lacker, Naturwiss., **47**, 230 (1960).
72. H. Brockmann, H. Lacker, Angew. Chem., **72**, 533 (1960).
73. М. М. Шемякин, Е. И. Виноградова, М. Ю. Фейгина, Н. А. Алданова, В. А. Оладкина, Л. А. Щукина, ДАН, **140**, 387 (1961).
74. H. Gibian, K. Lübbe, Chimia, **14**, 380 (1960).
75. H. Gibian, K. Lübbe, Angew. Chem., **72**, 523 (1960); Lieb. Ann., **644**, 130 (1961).
76. R. Schwyzter, J. P. Cargioli, Helv. Chim. Acta, **43**, 2101 (1960).
77. I. Ugi, U. Fetzer, Angew. Chem., **73**, 621 (1961).
78. H. H. Wasserman, J. J. Keggi, J. E. McKeon, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4107 (1961).
79. Г. А. Равдель, Н. А. Крит, Л. А. Щукина, М. М. Шемякин, ДАН, **137**, 1377 (1961).

Институт химии природных соединений  
АН СССР