

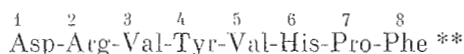


УДК 547.96;541.6

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АНАЛОГОВ  
(5-ВАЛИН)-АНГИОТЕНЗИНА II С ДВОЙНОЙ МОДИФИКАЦИЕЙ  
В N-КОНЦЕВОМ ТРИПЕПТИДЕ***Романовский П. Я., Ауна З. П., Чипенс Г. И.**Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига*

Описан синтез, дана характеристика физико-химических свойств и прессорной активности (на крысах с удаленными почками и на крысах без удаления почек) трех новых аналогов (5-валин)-ангиотензина II с модификацией структур в положении 1 и 3: (1-янтарная кислота,  $\beta$ -метилловый эфир, 3-пролин)-, (1-янтарная кислота,  $\beta$ -амид, 3-пролин)- и (1-янтарная кислота,  $\beta$ -N-метиламид, 3-пролин)-ангиотензин II. Результаты исследования прессорной активности синтезированных соединений показывают, что двойная модификация N-концевого трипептида ангиотензина снижает прессорную активность соответствующих аналогов на один порядок по сравнению с соединениями, содержащими каждую из этих модификаций в отдельности. Замена N-концевой сложноэфирной группы аналога ангиотензина, модифицированного в положении 1 и 3, на амидную приводит к 2–4-кратному повышению прессорной активности.

При изучении зависимости между структурной и биологической активностью в ряду аналогов тканевого гормона (5-валин)-ангиотензина II\*(I)



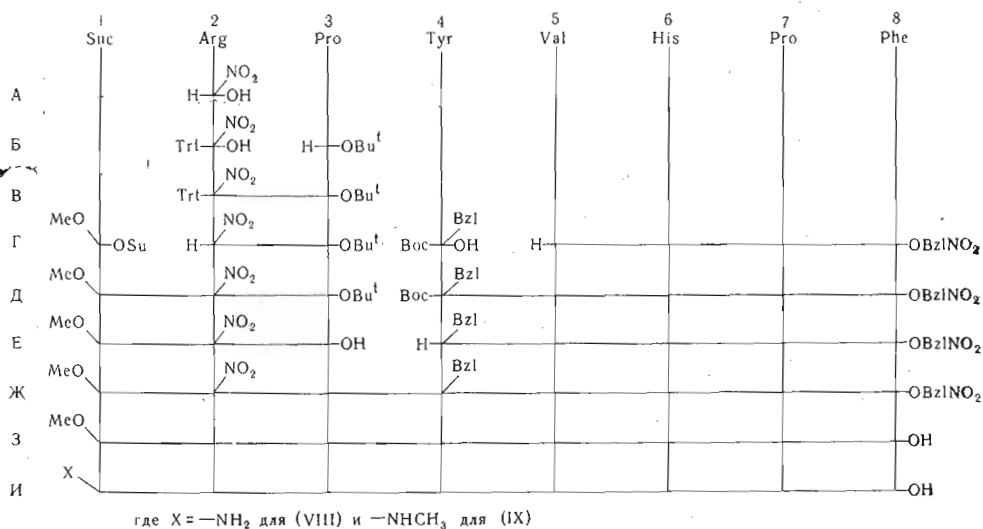
содержащих на N-конце вместо остатка аспарагиновой кислоты остатки янтарной кислоты с защищенной карбоксильной группой, нами было показано, что переход от сложноэфирной группы (II) к амиду (III) или метиламиду (IV) приводит к скачкообразному повышению прессорной активности аналогов (см. таблицу) [1, 2, 3]. Исследование динамики инактивации этих соединений ферментными системами плазмы крови показало, что именно структура модифицированного участка, а не пониженная по сравнению с природным гормоном скорость расщепления, является фактором, определяющим высокую биологическую активность последних [4]. На основании этого был сделан вывод, что предпосылкой, необходимой для проявления высокой прессорной активности аналога ангиотензина с модифицированным остатком аспарагиновой кислоты, является наличие в N-концевом остатке определенных структурных элементов-CO- и NH-группировок, соответствующих и выполняющих функции C<sup>α</sup>O- и -N<sup>α</sup>H-групп аспарагиновой кислоты [2, 3].

\* Далее в тексте ангиотензин.

\*\* В работе использованы сокращения согласно рекомендациям комиссии IUPAC-IBU, 1971 г. [5].

Согласно данным [6, 7], аспарагиновая кислота входит в состав активного фрагмента ангиотензина (Asp-Arg-Val). Подобные фрагменты, характеризующиеся наличием основной аминокислоты (аргинаина или лизина), которая расположена между пролином или валином, с одной стороны, и аминокислотой со свободной карбоксильной группой или глицинамидом, с другой стороны, встречаются в первичных структурах многих низкомолекулярных пептидных гормонов и кининов [8, 9]. Высказано предположение, что эти «общие» фрагменты принимают непосредственное участие в образовании вторичного сигнала и отражают какие-то принципы универсального физико-химического механизма действия некоторых групп физиологически активных пептидов [6, 9]. Так как конформационная подвижность остатков пролина и валина сильно ограничена и карты их конформационной энергии в известной степени сходны [10], предполагается, что в общих фрагментах пролин и валин выполняют одинаковые функции, специфически направляя боковую цепь рядом стоящей основной аминокислоты по отношению к остальной части молекулы гормона [11]. В пользу этого предположения говорит относительно высокая биологическая активность (3-пролин)-ангиотензина [12] и (1-аспарагин, 3-пролин)-ангиотензина [11] (см. таблицу, соединения (V) и (VI)).

С целью дальнейшего изучения структурной и функциональной организации молекулы ангиотензина нами проведен синтез и исследование биологической активности трех новых аналогов ангиотензина, включающих двойную модификацию в N-концевом трипептиде: замену валина в положении 3 на предполагаемый его функциональный эквивалент — пролин и, согласно вышеизложенному, замену аспарагиновой кислоты в положении 1 на метиловый эфир янтарной кислоты с последующим превращением эфира в амид и N-метиламид [13].



(1-Янтарная кислота, β-метиловый эфир, 3-пролин)-ангиотензин (VII) получен конденсацией фрагментов по схеме 3+5. Согласно выбранной схеме синтеза, *трет*-бутиловый эфир тритил-N<sup>α</sup>-нитроаргинил-пролин (В 2-3) получен конденсацией исходных компонентов карбодимидным методом. После избирательного удаления тритильной защиты действием 70%-ной уксусной кислоты полученное соединение (Г 2-3) было ацилировано α-N-оксисукцинимидом, β-метилового эфира янтарной кислоты (Г-1). Для удаления *трет*-бутильной группы продукт ацилирования — *трет*-бутиловый эфир сукцинил (β-метиловый эфир)-N<sup>α</sup>-нитроаргинил-про-

Активность аналогов ангиотензина, модифицированных в положении 1 и 3

А — кровяное давление интактной крысы, Б — кровяное давление крысы с удаленными почками

Соединение	Структура	Прессорная активность *, %	
		А	Б
(I)	Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe Стандарт	100	100
(II)	Suc(OCH <sub>3</sub> )-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe [1]	7	15
(III)	Suc(NH <sub>2</sub> )-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe [1]	63	106
(IV)	Suc(NHCH <sub>3</sub> )-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe [1]	67	76
(V)	Asp-Arg-Pro-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [12]		40
(VI)	Asn-Arg-Pro-Tyr-Val-His-Pro-Phe [11]		30
(VII)	Suc(OCH <sub>3</sub> )-Arg-Pro-Tyr-Val-His-Pro-Phe	2,3	1,1
(VIII)	Suc(NH <sub>2</sub> )-Arg-Pro-Tyr-Val-His-Pro-Phe	4,6	4,8
(IX)	Suc(NHCH <sub>3</sub> )-Arg-Pro-Tyr-Val-His-Pro-Phe	4,0	3,3

\* Прессорную активность соединений (VII)–(IX) определяли по методу [13] на интактных крысах — самцах весом 150–200 г под уретановым наркозом (А), а также по методу [14] на крысах с удаленными почками (Б). Для сравнения в качестве стандарта использовали (5-валин)-ангиотензин II (эталон А-65, выпускаемый Отделением стандартов Национального института медицинских исследований, Англия). Активность соединений определяли по четырехточечному методу, результаты вычисляли согласно [15].

лина (Д 1-3) подвергался обработке трифторуксусной кислотой. Частично защищенный С-концевой пентапептид (Е 4-8) получен присоединением *tert*-бутилоксикарбонил-О-бензилтирозина дициклогексилкарбодимидным методом к *p*-нитробензиловому эфиру валил-гистидил-пролил-фенилаланина (Г 5-8) с последующим удалением *tert*-бутилоксикарбонильной группы трифторуксусной кислотой.

Фрагменты Е 1-3 и Е 4-8 конденсировали карбодимидным методом с применением *p*-толуолсульфоната *N*-циклогексил-*N'*-β-(4-метилморфолиний)-этилкарбодимида в качестве конденсирующего агента. После отщепления защитных групп гидрированием над палладиевым катализатором полученный (VII) был очищен ионообменной хроматографией на СМ-целлюлозе и последующей обработкой аммиаком и *N*-метиламином (звращен в соответствующие амиды — (1-янтарная кислота, β-амид, 3-пролин)-ангиотензин (VIII) и (1-янтарная кислота, β-*N*-метиламид, 3-пролин)-ангиотензин (IX).

Синтезированные аналоги ангиотензина (VII), (VIII) и (IX) охарактеризованы электрофоретической подвижностью на бумаге относительно гистидина в трех буферных системах, охватывающих интервал рН от 1,9 до 5,0, хроматографической подвижностью на бумаге в двух системах растворителей. Данные по проверке прессорной активности соединений (VII), (VIII) и (IX) представлены в таблице; для сравнения в таблице приведены также прессорные активности аналогов, содержащих отдельные модификации в *N*-концевом трипептиде (II) — (VI).

Как видно из данных таблицы, одновременное изменение структуры ангиотензина в положении 1 и 3 вызывает резкое понижение его прессорной активности. При сопоставлении прессорной активности соединений (VIII) и (VI) видно, что удаление α-аминогруппы последнего вызывает снижение биологической активности на один порядок. С другой стороны, сопоставляя прессорную активность соединений (VIII), (IX) и (III), (IV), можно видеть, что замена валина в положении 3 пролином при модифицированном остатке аспарагиновой кислоты также сопровождается понижением биологической активности на порядок. Таким образом, несмотря на наличие общих с природным гормоном элементов структуры в положении 1 соединений (VIII) и (IX) и предполагаемыми одинаковыми

Функциями пролина и валина в положении 3, модификация двух аминокислотных остатков «общего» фрагмента приводит к значительной инактивации ангиотензина, что связано, по-видимому, с значительным изменением стереоэлектронной структуры молекулы. Резко выраженное понижение биологической активности при модификации молекул одновременно в двух точках наблюдается и в ряду аналогов других гормонов, несмотря на то, что эти же модификации (каждая в отдельности) приводят к образованию высокоактивных аналогов природного гормона. Например, активность окситоцина 450 М.Е. дезаминоокситоцина 800 М.Е., (4-треонин)-окситоцина 920 М.Е. [17], а (4-треонин)-дезаминоокситоцина 150 М.Е. [18].

Однако, несмотря на низкую прессорную активность аналогов ангиотензина с двойной модификацией, и в этих случаях наблюдается (2—4)-кратное повышение биологической активности при переходе от сложноэфирной к амидным группировкам (VII) — (IX), что согласуется с ранее высказанным предположением [2, 3]. Высокой прессорной активностью обладают только те модифицированные в положении 1 аналоги ангиотензина, которые на N-конце молекулы имеют функциональные группы —CO— и —NH—, соединенные ковалентной связью ( $\omega$ -амидная группа) или расположенные рядом, благодаря определенной конформации N-концевого остатка.

### Экспериментальная часть

В работе использовали аминокислоты L-конфигурации. Растворы упаривали на ротационном вакуумном испарителе при остаточном давлении 12—15 мм. Температуры плавления (разложения) определяли в открытых капиллярах (без коррекции), удельное оптическое вращение измеряли на цифровом поляриметре «Perkin Elmer» (модель 141). Электрофоретическую подвижность соединений определяли по отношению к гистидину ( $E_{\text{HIS}}$ ) на бумаге фильтрак ФН-16 (ГДР) в буферных системах: 30%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (рН 4,9) при градиенте напряжения 18 В/см; 1 н. уксусная кислота (рН 2,4) при 15 В/см; пипридин-ацетатный буфер (рН 5,0) при 9 В/см, время 1,5 ч. Для нисходящей хроматографии применяли бумагу фильтрак ФН-3 (ГДР) и системы *n*-бутанол —  $\text{CH}_3\text{COOH}$  — вода (4:1:5) (система 1) и втор-бутанол — 3%-ный аммиак (3:1) (система 2). Пятна на хромато- и электрофореграммах проявляли нингидрином [19], реактивами Паули [19] и Рейдделя — Хоппе [20]. Образцы для элементного анализа высушивали в вакууме над пятиоксидом фосфора при 100° в течение 10 ч. Свободные пептиды после лиофилизации высушивали в эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и КОН. Для синтезированных соединений данные элементного анализа отвечали вычисленным. Для определения аминокислотного состава (аминокислотный анализатор ВС-200 фирмы «Biosal») конечные продукты гидролизovali в запаянных под вакуумом ампулах бп. HCl в течение 21 ч при температуре 105—108°.

*трет-Бутиловый эфир N<sup>с</sup>-нитроаргинил-пролина (Г 2-3)*. К охлажденному до 0° раствору 3,90 г (18,8 ммоль) гидрохлорида *трет*-бутилового эфира пролина в 50 мл этилацетата добавляли 2,62 г (18,8 ммоль) триэтиламина и 20 мл эфира. Суспензию перемешивали в течение 10 мин и выпавший осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали, остаток растворяли в 25 мл ацетонитрила, добавляли 8,68 г (18,8 ммоль) тритил-N<sup>с</sup>-нитроаргинина и охлаждали до —20°. К охлажденному раствору добавляли 3,88 г (18,8 ммоль) дициклогексилкарбодимид (ДЦГК) в 15 мл ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали 17 ч при 0°, отфильтровывали выпавшую дициклогексилмочевину, и фильтрат упаривали. Сухой остаток промывали 5 мл петroleйного эфира, растворяли в 70 мл этилацетата, трижды промывали 5%-ным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , трижды водой и высушивали безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Раствор упаривали, остаток растворяли в 70 мл 70%-ной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  и выдерживали 30 мин при 35°. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали и повторно обрабатывали 40 мл 70%-

ной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  30 мин при  $35^\circ$ . Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат, упаривали, и остаток распределяли между 50 мл воды и 100 мл этилацетата. Водный слой повторно экстрагировали 50 мл этилацетата, этилацетатные вытяжки отбрасывали. Добавлением 50%-ного раствора  $\text{K}_2\text{CO}_3$  водный слой доводили до pH 9. Выпавшее масло экстрагировали трижды 15 мл смеси этилацетат — *n*-бутанол (1:1), высушивали безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривали, и остаток затирали под эфиром и петролейным эфиром. Выход 3,40 г (49%).  $R_f$  0,63 (система 1).  $E_{\text{HIS}}$  0,65 (pH 2, 4).

*$\alpha$ -N-Оксисукцинимидный  $\beta$ -метиловый эфир янтарной кислоты (Г-1)*. К охлажденному до  $-10^\circ$  раствору 1,13 г (8,55 ммоль) монометилового эфира янтарной кислоты и 0,97 г (8,55 ммоль) N-оксисукцинимида в 5 мл хлороформа добавляли 1,78 г (8,55 ммоль) ДЦГК, смесь выдерживали в течение 30 мин при  $-10^\circ$  и 24 ч при комнатной температуре. Выпавшую дидиклогексилмочевину отфильтровывали, фильтрат упаривали. Оставшееся масло быстро закристаллизовалось под петролейным эфиром. Вещество перекристаллизовывали из смеси этилацетат — петролейный эфир. Выход 1,47 г (75%). Т. пл.  $94^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_6$ .

*Сукцинил ( $\beta$ -метиловый эфир)-N<sup>c</sup>-нитроаргинил-пролин (E 1-3)*. К раствору 1,58 г (5,0 ммоль) *трет*-бутилового эфира N<sup>c</sup>-нитроаргинил-пролина (Г 2-3) в 11 мл диоксана добавляли 1,26 г (5,5 ммоль)  $\alpha$ -N-оксисукцинимидного эфира,  $\beta$ -метилового эфира янтарной кислоты (Г-1). После окончания реакции, о чем судили по исчезновению нингидрин-положительной реакции, раствор упаривали, остаток растворяли в 35 мл этилацетата и промывали 20 мл 0,1 н. HCl, насыщенным раствором NaCl, 5%-ным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , насыщенным раствором NaCl и водой, высушивали безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Оставшееся масло растворяли в 5 мл  $\text{CF}_3\text{COOH}$  и выдерживали при комнатной температуре в течение 60 мин. Затем раствор упаривали, остаток затирали под эфиром и петролейным эфиром и переосаждали из хлороформа эфиром. Выход 1,35 г (60%). Т. пл.  $110-120^\circ$  (с размягчением при  $96^\circ$ ).  $E_{\text{HIS}}$  0,21 (pH 2, 4),  $E_{\text{HIS}}$   $-0,25$  (pH 5,0).  $[\alpha]_D^{22} -50,6^\circ$  (с 1,54, этанол).  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

*n*-Нитробензиловый эфир *трет*-бутилоксикарбонил-О-бензил-тирозил-валил-гистидил-пролил-фенил-аланина (Д 4-8). К охлажденному до  $-10^\circ$  раствору 1,27 г (2,0 ммоль) *n*-нитробензилового эфира валил-гистидил-пролил-фенилаланина (Г 5-8) [21] и 0,82 г (2,2 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонил-О-бензилтирозина в 8 мл этилацетата добавляли раствор 0,49 г (2,4 ммоль) ДЦГК в 5 мл этилацетата и выдерживали при комнатной температуре 18 ч. Выпавшую дидиклогексилмочевину отфильтровывали, раствор упаривали. Сухой остаток растворяли в 25 мл этилацетата, промывали 0,1 н. HCl, насыщенным раствором NaCl, 5%-ным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , водой и высушивали безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После упаривания растворителя сухой остаток затирали под эфиром и высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и KOH. Выход 1,76 г (92%). Т. пл.  $130-135^\circ$  (с размягчением при  $98^\circ$ ).  $[\alpha]_D^{25} -30^\circ$  (с 1,75, диметилформамид).  $E_{\text{HIS}}$  0,55 (pH 1,9).  $R_f$  0,93 (система 1).  $\text{C}_{53}\text{H}_{62}\text{N}_8\text{O}_{11}$ .

*n*-Нитробензиловый эфир О-бензилтирозил-валил-гистидил-пролил-фенилаланина (E 4-8). 3,59 г (3,64 ммоль) *n*-нитробензилового эфира *трет*-бутилоксикарбонил-О-бензилтирозил-валил-гистидил-пролил-фенилаланина (Д 4-8) растворяли в 15 мл  $\text{CF}_3\text{COOH}$  и выдерживали в течение 30 мин при комнатной температуре. Раствор упаривали, оставшееся масло закристаллизовывали под эфиром и высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и KOH. Полученное вещество суспендировали в 50 мл воды, добавляли 50%-ный раствор  $\text{K}_2\text{CO}_3$  до pH 9 и трижды экстрагировали 25 мл этилацетата. Объединенные этилацетатные вытяжки высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали и растирали с эфиром. Выход 2,67 г (82%).  $E_{\text{HIS}}$  0,70 (pH 2,4).  $R_f$  0,81 (система 1).

*n*-Нитробензиловый эфир сукцинил ( $\beta$ -метиловый эфир)- $N^G$ -нитроаргинил-пролил-О-бензилтирозил-валил-гистидил-пролил-фенилаланин (Ж 1-8). К охлажденному до  $-25^\circ$  раствору 0,62 г (0,7 ммоль) *n*-нитробензилового эфира О-бензилтирозил-валил-гистидил-пролил-фенилаланин (Г 5-8) и 0,31 г (0,7 ммоль) сукцинил ( $\beta$ -метиловый эфир)- $N^G$ -нитроаргинил-пролин (Е 1-3) в 3 мл тетрагидрофурана добавляли 0,32 г (0,75 ммоль) *n*-толуолсульфоната N-циклогексил- $N'$ - $\beta$ -(4-метилморфолиний)-этилкарбодимида в 1,5 мл тетрагидрофурана и выдерживали при комнатной температуре. После 24 ч повторно добавляли 0,09 г (0,2 ммоль) компонента Г 5-8 и 0,085 г (0,2 ммоль) *n*-толуолсульфоната N-циклогексил- $N'$ - $\beta$ -(4-метилморфолиний)-этилкарбодимида в 5 мл тетрагидрофурана и выдерживали 96 ч. К реакционной смеси добавили 25 мл *n*-бутанола и промывали дважды 1 н. HCl, насыщенным раствором NaCl, 5%-ным раствором  $K_2CO_3$ , водой и высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ . Раствор упаривали, остаток растирали эфиром и петролейным эфиром. Выход 0,69 г (76%). Образец для анализа пересаждали из метанола водой и повторно из метанола этилацетатом. Т. пл.  $174-176^\circ$ ,  $E_{HIS}$  0,53 (pH 1,9),  $R_f$  0,90 (система 1),  $[\alpha]_D^{22} - 39^\circ$  (с 1,03, диметилформамид).  $C_{64}H_{78}N_{14}O_{16} \cdot 2H_2O$ .

Сукцинил ( $\beta$ -метиловый эфир) - аргинил-пролил-тирозил-валил-гистидил-пролил-фенилаланин, (1-янтарная кислота,  $\beta$ -метиловый эфир, 3-пролин)-ангиотензин (З 1-8), (VII). К раствору 0,150 г (0,11 ммоль) *n*-нитробензилового эфира сукцинил ( $\beta$ -метиловый эфир)- $N^G$ -нитроаргинил-пролил-О-бензилтирозил-валил-гистидил-пролил-фенилаланин (Ж 1-8) в 15 мл смеси метанол — вода — уксусная кислота (6 : 1 : 1) добавляли палладиевую чернь и гидрировали при атмосферном давлении. Контроль за ходом реакции осуществляли при помощи электрофореза на бумаге. После 20 ч гидрирование прекращали, катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали, сухой остаток растирали эфиром и высушивали над  $P_2O_5$  и КОН. Выход 0,128 г. Полученное вещество растворяли в 25 мл воды и экстрагировали 10 мл *n*-бутанола. Водный слой наносили на колонку (2,1×16,5), наполненную СМ-целлюлозой (в  $H^+$  форме). Колонку промывали 100 мл воды и элюировали раствором с линейно-нарастающей концентрацией ацетата аммония (сосуды смешивания содержали 500 мл воды и 500 мл 0,2 н. раствора ацетата аммония). Скорость элюирования 2,1 мл/мин, объем фракции 10,3 мл. Фракции 37—40, содержавшие основное вещество, объединяли, добавляли 5 мл  $CH_3COOH$  и упаривали. Остаток растворяли в воде и лиофилизovali. Выход 0,033 г (27%). Т. разл.  $239-240^\circ$ .  $E_{HIS}$  0,75 (pH 1,9),  $E_{HIS}$  0,68 (pH 2,4),  $E_{HIS}$  0,72 (pH 5,0).  $R_f$  0,61 (система 1),  $R_f$  0,25 (система 2).  $[\alpha]_D^{22} - 56^\circ$  (с 0,63, 50%-ная уксусная кислота).  $C_{50}H_{68}N_{12}O_{12} \cdot 2CH_3COOH$ . Аминокислотный состав: Arg 0,95, His 1,0, Phe 1,09, Pro 2,37, Tyr 0,89, Val 1,09.

Сукцинил ( $\beta$ -амид) - аргинил-пролил-тирозил-валил-гистидил-пролил-фенилаланин, (1-янтарная кислота,  $\beta$ -амид, 3-пролин)-ангиотензин (VIII). Через охлажденный до  $-10^\circ$  раствор 0,031 г (0,027 ммоль) сукцинил ( $\beta$ -метиловый эфир)-аргинил-пролил-тирозил-валил-гистидил-пролил-фенилаланин (VII) в 25 мл безводного метанола в течение 20 мин пропускали ток сухого аммиака. Раствор выдерживали в течение 140 ч при комнатной температуре, после этого упаривали, остаток растворяли в 2 мл уксусной кислоты и лиофилизovali. Полученный продукт дважды лиофилизovali из воды. Выход 0,028 г. Т. разл.  $246-248^\circ$ .  $E_{HIS}$  0,76 (pH 1,9),  $E_{HIS}$  0,67 (pH 2,4),  $E_{HIS}$  0,72 (pH 5,0).  $R_f$  0,46 (система 1),  $R_f$  0,29 (система 2).  $C_{49}H_{67}N_{13}O_{11} \cdot 2CH_3COOH \cdot 2H_2O$ . Аминокислотный состав: Arg 0,99, His 1,0, Phe 1,08, Pro 2,35, Tyr 0,87, Val 1,11.  $[\alpha]_D^{22} - 55,6^\circ$  (с 0,50, 50%  $CH_3COOH$ ).

Сукцинил ( $\beta$ -N-метиламид) - аргинил-пролил-тирозил-валил-гистидил-пролил-фенилаланин, (1-янтарная кислота,  $\beta$ -N-метиламид, 3-пролин)-ангиотензин (IX). Через охлажденный до  $-10^\circ$  раствор 0,030 г (0,026 ммоль) сукцинил ( $\beta$ -метиловый эфир)-аргинил-пролил-ти-

розил-валил-гистидил-пролил-фенилаланина (VII) в 25 мл безводного метанола в течение 20 мин пропускали ток сухого N-метиламина. Дальнейшая обработка аналогично соединению (VIII). Выход 0,031 г. Т. разл. 199–204°.  $E_{\text{His}}$  0,75 (рН 1,9),  $E_{\text{His}}$  0,67 (рН 2,4),  $E_{\text{His}}$  0,72 (рН 5,0).  $R_f$  0,53 (система 1),  $R_f$  0,37 (система 2).  $[\alpha]_D^{22} - 51^\circ$  (с 0,73, 50% уксусная кислота).  $\text{C}_{50}\text{H}_{69}\text{N}_{13}\text{O}_{11} \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Аминокислотный состав: Arg 0,57; His 1,0; Phe 0,93; Pro 2,28; Tyr 0,58; Val 1,09.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Романовский П. Я., Чипенс Г. И., Ауна З. П. (1971) Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим., 503–504.
2. Павар А. П., Романовский П. Я., Вегнер Р. Э., Чипенс Г. И., Инихова Г. А., Индулен Ю. И., Ауна З. П., Клуша В. Е. (1971) в сб.: Химия и биология пептидов, стр. 48–65, «Зинатне», Рига.
3. Chipens G. I., Romanovski P. J., Vegner R. E., Papsuevich O. S., Pavar A. P., Auna Z. P. (1973) in «Peptides 1971» (Nesvadba, H., ed.) pp. 325–334, North – Holland, Amsterdam.
4. Инихова Г. А., Чипенс Г. И., Романовский П. Я. (1972) Биохимия, 37, 1232–1236.
5. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Symbols for Amino – Acid Derivatives and Peptides. (1972) Biochem. J., 126, 773–780.
6. Chipens G. I., Auna Z. P., Klusha V. E., Krikis A. J., Pavar A. P., Papsuevich O. S., Romanovski P. Ya., Vegner R. E. (1973) in «Peptides 1972» (Hanson H., Jakubke H.-D., eds.), pp. 437–449, North – Holland, American – Elsevier, Amsterdam, N. Y.
7. Чипенс Г. И., Павар А. П., Клуша В. Е., Анцап Ю. Е., Кибрев В. К. (1973) Химия природн. соедин., 77–83.
8. Чипенс Г. И. (1971) в сб.: Химия и биология пептидов, стр. 23–47, «Зинатне», Рига.
9. Чипенс Г. И., Лиепина И. М. (1973) Химия природн. соедин., 84–88.
10. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Дашевский В. Г. (1968) Молекулярн. биология, 2, 622–630.
11. Вегнер Р. Э., Чипенс Г. И. (1972) Ж. общ. химия, 42, 2334–2341.
12. Khosla M. C., Chaturvedi N. C., Smeby R. R., Vumpus F. M. (1968) Biochemistry, 7, 3417–3421.
13. Романовский П. Я., Ауна З. П. (1972) Конференция молодых ученых, посвященная 15-летию ордена Трудового Красного Знамени Института органического синтеза АН ЛатвССР. Тезисы докладов, стр. 11–12, «Зинатне», Рига.
14. British Pharmacopoeia (1958), 942–943.
15. Gross F., Sulser F. (1956) Naunyn – Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac., 229, 374–380. Gross F. (1963) Naunyn – Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac., 245, 196–229.
16. Scyfield H. O. (1942) J. Physiol., 101, 115–130.
17. Manning M., Coy E., Sawyer W. H. (1970) Biochemistry, 9, 3925–3929.
18. Manning M., Coy E. J., Sawyer W. H. (1971) Experientia, 27, 1372–1373.
19. von Arx E., Neher R. (1963) J. Chromatog., 12, 329–337.
20. Reindel F., Hoppe W. (1954) Chem. Ber., 87, 1103–1107.
21. Павар А. П., Чипенс Г. И. (1971) Ж. общ. химии, 41, 467–476.

Поступила в редакцию \*  
10.VII.1974

#### SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW (5-VALINE)-ANGIOTENSIN II ANALOGS WITH DOUBLE MODIFICATION IN THE N-TERMINAL TRIPEPTIDE.

ROMANOVSKI P. J., AUNA Z. P., CHIPENS G. I.

*Institute of Organic Synthesis,  
Academy of Sciences of the Latvian SSR, Riga*

Synthesis of three new (5-valine)-angiotensin II analogs modified in positions 1 and 3: (1-succinic acid,  $\beta$ -methyl ester, 3-proline)-, (1-succinic acid,  $\beta$ -amide, 3-proline)- and (1-succinic acid,  $\beta$ -N-methylamide, 3-proline)-angiotensin II has been described and their physico-chemical properties and pressor activity (both on nephrectomized and intact rats) determined. The pressor activity is decreased by an order of magnitude as compared to that of analogs bearing a single modification of the same type either in position 1 or 3. However, the replacement of the N-terminal ester group of the angiotensin analogs modified in positions 1 and 3 by the amide group leads to 2–4-fold increase in pressor activity.

\* Статья из портфеля редакции журнала «Химия природных соединений», дата поступления – 22.II.1974 г.