



УДК 595.44.8-114.52

СИНТЕЗ АРГИОПИНА

Елин Э. А., де Маседо Б. Ф.*, Опоприенко В. В.,
Осокина Н. Е., Тихомирова О. В.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва;

* Католический университет, Лима, Перу

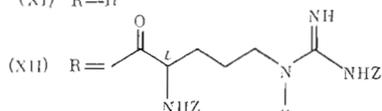
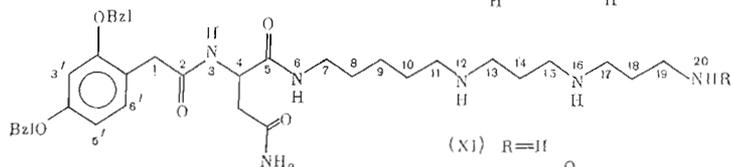
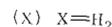
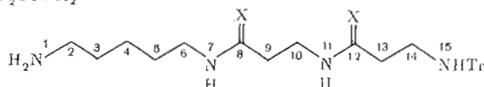
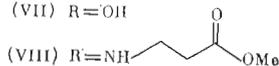
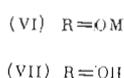
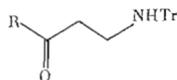
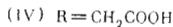
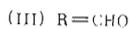
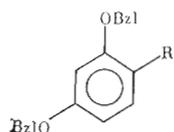
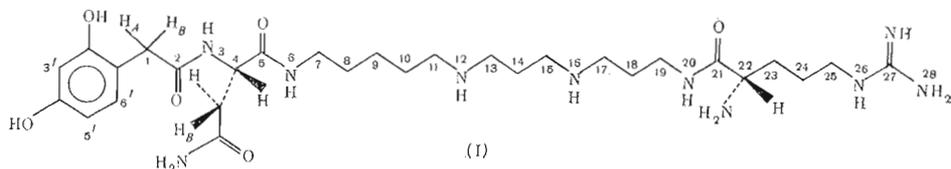
Аргиопин (I), один из низкомолекулярных нейротоксинов яда паука *Argiope lobata*, является эффективным блокаторм глутаматных рецепторов нервной системы насекомых и млекопитающих [1, 2]. В связи с этим он и его аналоги представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных средств и инсектицидов. Поскольку аргиопин (I) и его природные аналоги [3] мало доступны, основная цель данной работы состояла в получении достаточных количеств токсина для проведения биологических испытаний и в разработке общей стратегии синтеза его аналогов.

Так как молекула аргиопина (I) представляет собой тетраамин, ацилированный по первичным аминогруппам аргинином и N^α-(2',4'-дигидроксифенилацетил)аспарагином, общий план синтеза заключался в получении 2,4-дибензилоксифенилуксусной кислоты (IV), защищенного тетрамина (X) и в последующей сборке молекул токсина (I) методами пептидной химии.

Дибензиловый эфир резорцина (II) при обработке реактивом Вильсмейера (POCl₃ + DMF) образовал 2,4-дибензилоксибензальдегид (III) (выход 70%, т. пл. 85—86° С (из эфира)), превращенный по методу [4, 5] в кислоту (IV) (выход 47%, т. пл. 139—140,5° С); УФ (λ_{max}^{MeCN}, нм, ε): 204 (70 650), 230н (10 400), 280 (3580), 284н (3270); ИК (ν_{max}, см⁻¹): 1696, 1613, 1503, 1453, 1240, 1170, 1020, 737; ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м. д., J, Гц): 3,566 (CH₂COOH, с), 4,941 (4H, OCH₂Ph, с), 6,477 (5-H, дд, 9,0; 2,2), 6,532 (3-H, д, 2,2), 7,036 (6-H, д, 9,0), 7,135—7,490 (10H, C₆H₅, т); МС, m/z: 348 [M]⁺. N-Гидроксисукцинимидный эфир кислоты (IV) был сконденсирован с К-солью L-аспарагина в водном тетрагидрофуране и после подкисления был получен 2,4-дибензилоксифенилацетамид аспарагина (V), выход 71%, т. пл. 139—141° С.

N-Трифенилметильное (тритильное) производное метилового эфира β-аланина (VI) с т. пл. 86—87° С после омыления до кислоты (VII) (выход 96%, т. пл. 187—189° С) и конденсации с метиловым эфиром β-аланина в присутствии N,N'-дидиклогексилкарбодиимиды и N-гидроксисукцинимиды было переведено в метиловый эфир тритилдипептида (VIII), выход 76%, т. пл. 94,5° С. Обработка последнего избытком кадаверина (24 ч, 20° С) привела к 8,12-дикето-15-тритил-1,7,11,15-тетразапентадекану (IX), выход 70%, т. пл. 158—163° С (из бензола). При восстановлении диамида (IX) алюмогидридом лития в кипящем тетрагидрофуране образовался защищенный тетраамин (X), очищенный хроматографией на силикагеле в системе MeOH — 25% NH₃, 9 : 1, выход 47%; УФ (λ_{max}^{MeCN}, нм (ε)): 230н (11 500), 270 (920); ИК (ν_{max}^{н.с.н.а.}, см⁻¹): 3340, 3256, 3073, 3047, 3017, 1640, 1593, 1487, 1123, 705; ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м. д., J, Гц): 1,276 (4-H₂, кт, 7,5), 1,386 (5-H₂, кт, 7,5), 1,427 (3-H₂, кт, 7,5), 1,612 (13-H₂, кт, 6,8), 1,634 (9-H₂, кт, 6,6), 2,125 (14-H₂, т, 6,8), 2,520 (2-H₂, т, 7,5), 2,619 (6-H₂ + 8-H₂ + 10-H₂ + 12-H₂, м), 7,110 (3n-Ar-H, м), 7,200 (6 m-Ar-H, м), 7,380 (6o-Ar-H); МС, m/z: 458 [M]⁺.

Конденсация ситонов (V) и (X) с помощью N,N' -дициклогексилкарбонимиды в присутствии 1-гидроксибензтриазола привела после снятия трифлильной защиты водной трифторуксусной кислотой к 2,5-дикето-1-(2',4'-добензилокси)-4-карбоксамидометил-3,6,12,16,20-пентаазайкозану (XI) (выход 39%, т. пл. 190—194° С), первичная аминогруппа которого была затем ацилирована действием N -гидрокси-сукцинимидного эфира три- N -бензилоксикарбонил- L -аргинина. Защитные группировки были удалены из образовавшегося тетраамида (XII) гидрогенолизом над Pd-чернью в 0,1% метанольной CF_3COOH , и полученный тетракис-трифторацетат 22-амино-1-(2',4'-дигидроксифенил)-27-имино-3-карбоксамидометил-2,5,21-трикето-3,6,12,16,20,26,28-гептаазаоктакозана (аргиопин) (I) был очищен с помощью ВЭЖХ на колонке (10 × 250 мм) Ultrasphere-Octyl при элюции 0,1% CF_3COOH в 50% MeOH. Выход аргиопина (I) составил 72%, считая на амин (XI); УФ ($\lambda_{max}^{MeCN-MeOH}$, нм (ϵ)): 230п (13 300), 280 (4150); ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3326, 3267, 3170, 1693, 1660, 1613, 1536, 1191, 1133, 785, 712; 1H -ЯМР (H_2O , δ , м. д., J , Гц): 1,223 (9- H_2 , кт, 7,5), 1,465 (8- H_2 , м), 1,588 (10- H_2 , кт, 7,5), 1,640 (24- H_2 , кт, 6,9), 1,915 (18- H_2 + 23- H_2 , м), 2,068 (14- H_2 , кт, 7,7), 2,722 (4- CH_A , дд, 7,9; 15,0), 2,772 (4- CH_B , дд, 5,4; 15,0), 2,917 (11- H_2 , м), 3,00—3,181 (7- H_A + 13- H_2 + 15- H_2 + 19- H_2 , м), 3,181—3,277 (25- H_2 + 7- H_B , м), 3,289 (17- H_A , ддт, 5,5; 14,2; 7,0), 3,394 (17- H_B , ддт, 5,5; 14,2; 7,0), 3,493 (1- H_A , д, 15,5), 3,560 (1- H_B , д, 15,5), 3,969 (22- H , т, 6,8), 6,441 (3'- H , с), 6,451 (5'- H , д, 8,3), 6,676 ($C_{27}(NH_2)_2^+$, шс), 6,683 ($Asn-\delta NH_A$, шс), 7,085 (6'- H , д, 8,3), 7,203 (26- H , шт, 4,8), 7,537 ($Asn-\delta NH_B$, шс), 7,765 (6- H , шт, 5,1), 8,234 (3- H , шт, 7,1), 8,560 (20- H , шт, 4,8); МС(FAВ)*, m/z : 637 [$M + 1$] $^{+}$. По всем характеристикам синтетический аргиопин совпал с природным.



* FAВ — ионизация быстрыми атомами (fast atom bombardment).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tashmukhamedov B. A., Usmanov P. B., Kasakov I., Kalikulov D., Yukelson L. Y., Atakuziev B. U.* // *Toxins as tools in neurochemistry*. В.: Walter de Gruyter, 1983. P. 312—323.
2. *Гришин Е. В., Волкова Т. М., Арсеньев А. С., Решетова О. С., Оноприенко В. В., Магазаник Л. Г., Антонов С. М., Федорова И. М.* // *Биоорганич. химия*, 1986. Т. 12. № 8. С. 1121—1123.
3. *Kawai N., Miva A., Abe T.* // *Brain Res.* 1982. V. 247. N 1. P. 169—171.
4. *Синтезы органических препаратов. Сб. 2. М.: ИЛ, 1949. С. 11.*
5. *Синтезы органических препаратов. Сб. 2. М.: ИЛ, 1949. С. 164.*

Поступило в редакцию
16.XII.1987

SYNTHESIS OF ARGIOPINE

YELIN E. A., de MACEDO B. F.*, ONOPRIENKO V. V.,
OSOKINA N. E., TIKHOMIROVA O. B.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow;
* Catholic University, Lima, Peru*

Argiopine, a neurotoxin from the *Argiope lobata* spider venom, blocking glutamate-activated ion channels, has been synthesised.