



УДК 547.466.22.057

© 1993 Ан. А. Огрель, Е. Н. Звонкова,
Р. Г. Гафуров

СИНТЕЗ ОКТАДЕЦИЛОВЫХ ЭФИРОВ ПРОИЗВОДНЫХ ГИСТИДИНА И 3-(1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-3)АЛАНИНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ

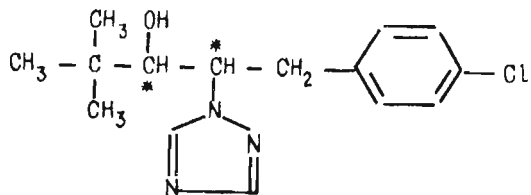
*Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова;
Институт физиологически активных веществ РАН, г. Черноголовка Мос-
ковской обл.*

Синтезированы октадециловые эфиры различных производных гистидина и его аналога — 3-(1,2,4-триазолил-3)аланина по методу смешанных ангидридов. Рассчитаны по программе Alchemy II энергетически наиболее выгодные конформации этих соединений и проведен сравнительный анализ их с эталонным паклобутразолом с целью выяснения возможной биологической активности. При изучении рострегулирующей активности на различных растениях было показано, что синтезированные соединения влияют на рост стеблей и корней, а также способствуют увеличению веса проростков. Вместе с тем влияния испытываемых соединений на всхожесть семян не обнаружено.

Поиск высокоэффективных и вместе с тем экологически безопасных средств защиты растений является актуальной задачей для исследователей разных стран. Как правило, сочетания обоих этих качеств в одном соединении достичь не удается. Причем в настоящее время требованию экологической чистоты уделяется первостепенное внимание и часто в ущерб эффективности препаратов. По-видимому, этому качеству будут прежде всего отвечать природные или синтезированные на их основе соединения, например производные аминокислот [1—3], которые зарекомендовали себя как эффективные регуляторы роста растений.

С другой стороны, при выборе объектов синтеза мы обратили внимание на то, что высокую активность ряда соединений, имеющих практическое значение, определяют азольная, фенильная и разветвленная гидрофобная группы [4—6]. Интересно, что у оптически деятельных соединений такого рода биологическая активность энантиомеров различна. Показателен в этом отношении такой известный препарат, как паклобутразол (4,4-диметил-2-(1,2,4-триазолил-1)-1-(4-хлорфенил)пентанол-3):

Принятые сокращения: Dnp — 2,4-динитрофенил, Bom — бензилоксиметил, Boc₂O — ди-*tert*-бутилпироксикарбонат, Alk — октадецил, TFA — трифторацетат.



У его *S,S*-изомера обнаружена ретардантная активность, а у *R,R*-изомера — фунгицидная, но *S,R*- и *R,S*-изомеры физиологически инертны [7]. Это соединение ввиду низкой биodeградируемости является достаточно токсичным пестицидом. Кроме того, сохраняясь в почве, оно подавляет на второй год после применения всхожесть семян многих растений, т. е. действует как гербицид. Принимая во внимание вышеизложенное, интересным для нас представлялось получить некоторые структурные аналоги паклобутразола на основе производных аминокислот и изучить их биологическую активность.

В качестве ключевых соединений мы использовали октадециловые эфиры *L*-гистидина и его неприродного аналога — 3-(1,2,4-триазалил-3)-*D,L*-аланина. Необходимость присутствия в молекуле остатка высшего спирта, позволяющего таким соединениям органично, как нами было показано [8], встраиваться в бислойные модельные фосфолипидные мембраны, обусловлена тем, что процессы, на которые влияют регуляторы роста растений, протекают на уровне клеточных мембран [9].

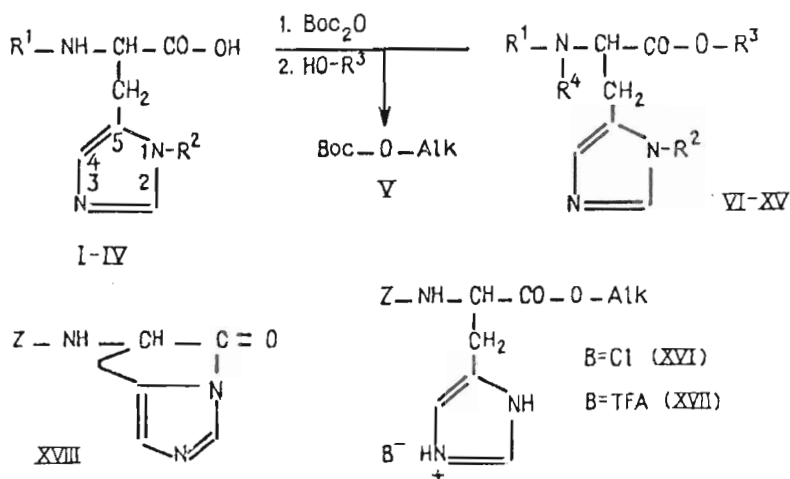
Проблема, которую нам предстояло решить на втором этапе нашей работы, заключалась в выборе из большого числа возможных структурных аналогов паклобутразола тех производных гистидина, у которых а priori можно было бы предсказать определенную физиологическую активность. Поскольку в обеспечении активности существенную роль играет пространственная организация молекулы, для *S,S*- и *R,R*-паклобутразола были рассчитаны по программе Alchemy II (TRIPOS Associates St. Louis, Mo., Sigma Chemical Company, каталог 1991 г., № А 9806) наиболее энергетически выгодные конформации. Далее аналогичным образом был рассчитан ряд производных гистидина, имеющих, на наш взгляд, структурное сходство с паклобутразолом. После сравнительного анализа к синтезу были предложены те производные гистидина, которые проявили топохимическое сходство с паклобутразолом (см. схему 1). Например, из рисунка видно, что у октадецилового эфира N^{α} -Z, N^{im} -Вос-*L*-гистидина (X) наблюдается сходство с *R,R*-паклобутразолом, и от него можно было бы ожидать проявления фунгицидных свойств.

Как известно из биохимии растений, различные фитогормоны могут проявлять разные свойства в зависимости от места действия в растении. Поэтому для изучения путей метаболизма пептидных биорегуляторов нами был также осуществлен синтез октадецилового эфира N^{α} -Вос, N^{im} -Dnp-гистидина (XIV), где хромофорная динитрофенильная группа может служить удобным маркером.

Кроме того, с целью синтеза ди- и трипептидов с теми же предполагаемыми свойствами были получены октадециловые эфиры N^{α} , N^{im} -ди-Вос-*L*-гистидина (VI) и N^{α} -Вос, N^{im} -Воп-*L*-гистидина (XV) (схема 1), а также аналог гистидина — 3-(1,2,4-триазалил-3)аланин (XIX) и его ди-Вос-защищенный октадециловый эфир (XXI) (схема 2). Необходимость в этом соединении вызвана тем, что, имея у нас данным, триазолсодержащие вещества обладают более высокой ретардирующей активностью по сравнению с диазолсодержащими.

За основу методов синтеза мы избрали предложенные Поздневым способы получения ди-*трет*-бутилоксикарбонилгистидина [10] и ментиловых эфиров защищенных аминокислот [11] с помощью ди-*трет*-бутилпиокарбоната. При этом в качестве объектов алкилирования использовались незащищенный (I), монозащищенный (II) и дизащищенный гистидин (III, IV) (см. схему 1).

В случае проведения реакции с незащищенным гистидином (I) мы подбирали условия, при которых можно было осуществить одновременную защиту N^{α} - и

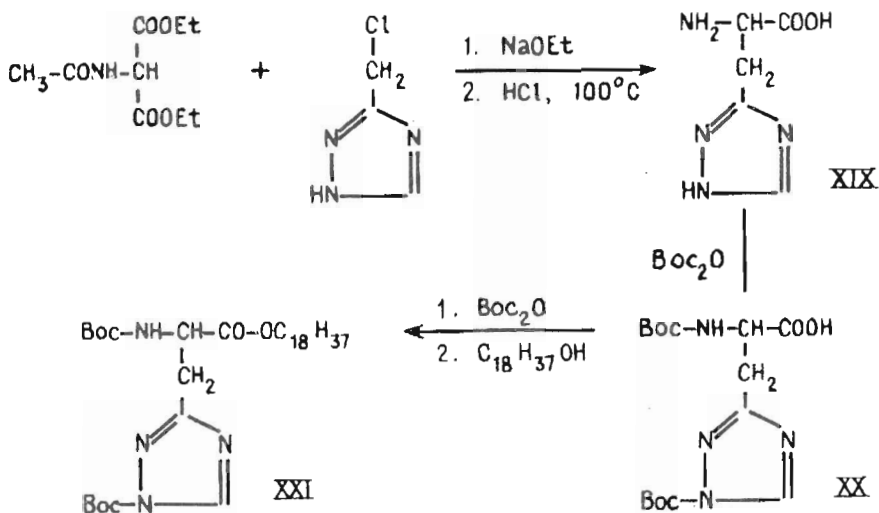


Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
I	H	H	-	-
II	Z	H	-	-
III	Boc	Dnp	-	-
IV	Boc	Bom	-	-
VI	Boc	Boc	Alk	H
VII	Boc	Boc	Bu ^t	H
VIII	Boc	Boc	Alk	Boc
IX	Z	H	Et	H
X	Z	Boc	Alk	H
XI	Z	Boc	Bu ^t	H
XII	Z	Boc	Et	H
XIII	Boc	Boc	Et	Boc
XIV	Boc	Dnp	Alk	H
XV	Boc	Bom	Alk	H

N^{im}-положений и алкилирование карбоксильной группы гистидина. При этом было установлено, что наибольшие выходы достигаются при проведении реакции в диоксане. При использовании водного диоксана выход эфира (VI) составил 7%, а при проведении реакции в сухом диоксане — 10%. В ходе синтеза были выделены и охарактеризованы побочные соединения (V), (VII) и (XIII).

Реакции в водном диоксане проводились и ранее при защите аминогрупп гистидина с помощью Boc-азида [12]. В случае использования Boc₂O также происходило образование ди-Boc-гистидина. Однако одновременное образование сложноэфирной связи было затруднено из-за присутствия воды. Добавление многократного избытка Boc₂O не привело к увеличению выхода эфира (VI), но было отмечено образование октадецилового эфира N^α, N^α, N^{im}-три-Boc-гистидина (VIII).

Проведение реакции в сухом диоксане несколько повысило выход соединения (VI), но в этом случае лимитирующим фактором стала слабая растворимость гистидина. Диоксан оказался непригодным также для растворения октадеканола, что вызвало необходимость замены его в процессе реакции на хлороформ.



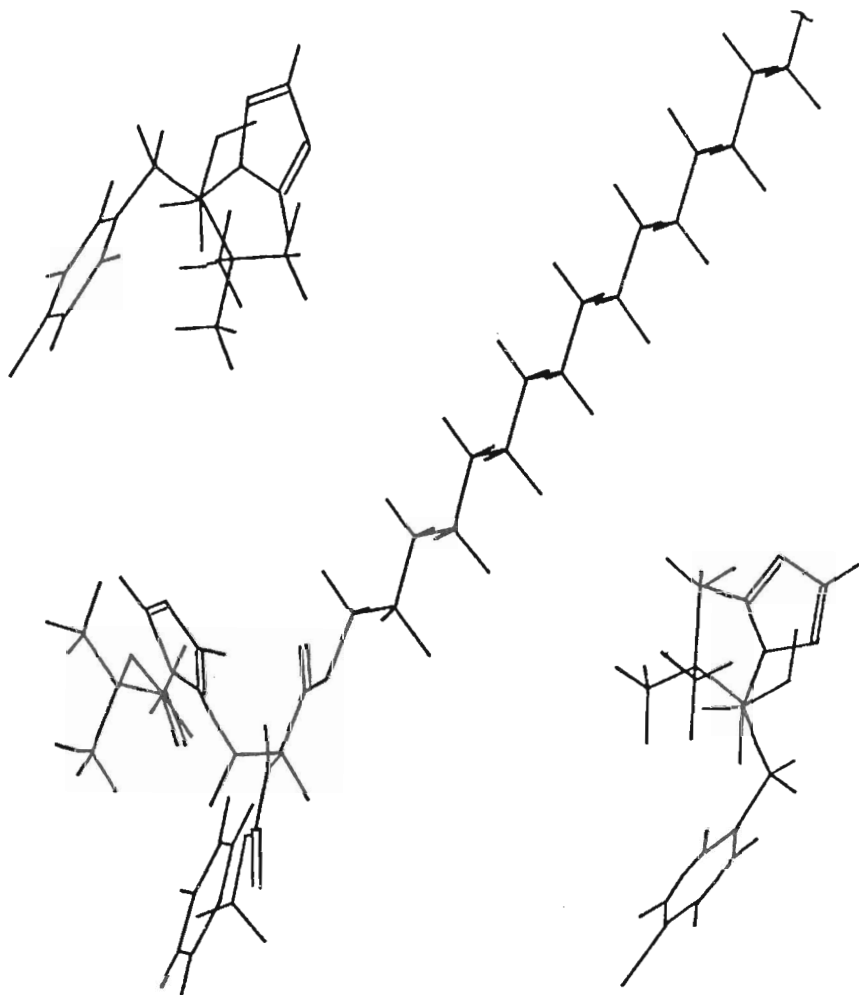
Неудовлетворительные выходы в этом варианте проведения реакции побудили нас использовать в дальнейшем в качестве исходных соединений защищенные производные гистидина. Так, мы исследовали реакцию алкилирования N^α-Z-гистидина (II). Синтез проводился по типовой методике [11] с использованием Voc₂O в присутствии пиридина и каталитических количеств 4-диметиламинопиридина с внесением необходимых изменений применительно к производным гистидина.

При осуществлении реакции нами было установлено, что взаимодействие производного (II) с 1 экв. Voc₂O не приводит к активации карбоксильной группы гистидина и последующему образованию алкилового эфира, а образуется, по всей видимости, достаточно устойчивое к спиртам карбонилимидазольное циклическое производное гистидина (XVIII) (R, 0,5 (A)). Выделить его в индивидуальном состоянии нам не удалось, однако о возможности образования (XVIII) известно из ряда источников [13, 14]. При пониженных температурах (0° С и ниже) это соединение может существовать в растворе продолжительное время, не вступая в реакции со спиртами. Однако при 20° С в течение 1 сут в присутствии этанола происходит его полное разложение с образованием исходного (II) и сложного эфира (IX) с незначительным выходом.

При осуществлении реакции N^α-Z-гистидина (II) со спиртами в присутствии 2 экв. Voc₂O происходило быстрое (1 ч, 20° С) алкилирование с одновременным введением Voc-защиты в имидазольный цикл гистидина с образованием (X). При более длительном проведении реакции в среде хлороформа был выделен также хлоргидрат (XVI).

С целью повышения выхода целевого продукта (X) мы определили, какие побочные соединения образуются в этой реакции. Было обнаружено, что N^α-Z-гистидин (II) может реагировать с образующимся в процессе разложения Voc₂O *трет*-бутанолом, давая соответствующий эфир (XI) с выходом до 3%, а октадеканол может вступать в реакцию непосредственно с Voc₂O с образованием соединения (V) (ПМР-спектр (δ, м.д.): 0,87 (т, 3H); 1,25 (м, 30H); 1,48 (с, 9H); 1,60 (м, 2H); 4,05 (т, 2H) (CDCl₃). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1740 (в вазелиновом масле)).

Особо следует отметить, что применяемый нами в качестве растворителя хлороформ должен быть тщательно очищен от присутствующего в нем стабилизатора — этанола, который вступает в конкурирующие реакции с образованием этиловых эфиров (XII) и (XIII).



Компьютерное изображение Z-His(Boc)-OAlk (X) (в центре) и S,S-паклобутразола (слева сверху) и R,R-паклобутразола (справа внизу)

Соединения (XIV) и (XV) были получены по типовой методике [11] с выходами 86 и 83% соответственно.

3-(1,2,4-Триазолил-3)аланин (XIX) был синтезирован из ацетамидомалонового эфира и 3-хлорметил-1,2,4-триазола [15], его ди-Вос-производное (XX) — согласно методике [10], а октадециловый эфир N^α-Вос, 3-(1-Вос-1,2,4-триазолил-3)аланина (XXI) был получен аналогично соединению (XIV) (см. схему 2).

В результате проведенных исследований по применению Boc_2O в реакциях с различными производными гистидина мы смогли установить, что основной побочной реакцией является образование соединения (V) (до 60% в расчете на октадеканол). Этот нежелательный процесс можно свести к минимуму при соблюдении следующих условий: во-первых, обеспечение хорошей растворимости исходных производных гистидина и, во-вторых, немаловажную роль играет здесь порядок загрузки реагентов. Так, внесение в реакционную массу последним октадеканолом существенно снижало выход целевых соединений (VI), (X), (XIV), (XV) и (XXI) (до 15—30%).

В процессе синтеза снятие Вос-защиты в соединении (X) проводили трифторуксусной кислотой в хлористом метиле [16] с образованием (XVII).

Соединение	R ² (В)	H-C2	β -CH ₂
(XVI)	Cl	9,22 с	2,98 д
(XVII)	TFA	8,28 с	3,05 дд 3,30 дд
(VIII)	Вос	7,95 с	3,05 дд 3,40 дд
(XIII)	Вос	7,95 с	3,10 дд 3,40 дд
(XIV)	Dnp	7,60 с	3,10 д
(XV)	Вом	7,47 с	3,00 дд 3,17 дд

Анализ ПМР-спектров показывает, что по значению химического сдвига для протона С2 имидазола можно судить о характере замещения при N1 атоме (таблица). Кроме того, в ПМР-спектрах соединений (VIII), (XIII), (XV) и (XVII) нами было отмечено наличие двух групп сигналов от двух протонов метиленовой группы гистидина (таблица). Такой характер расщепления говорит о неэквивалентности данных протонов в этих соединениях. В то же время в спектрах соединений (VI), (VII), (IX—XII), (XIV) и (XVI) сигнал протонов метиленовой группы гистидина представляет дублет (~3,10 м.д.).

Синтезированные соединения, а также паклобутразол были испытаны в Институте физиологически активных веществ РАН на проростках огурца, пшеницы, гороха и некоторых других растений.

Опыты проводили в интервале концентраций испытываемых соединений от 10^{-11} до 10^{-4} М, т. е. в интервале концентраций, при которых действуют природные фитогормоны. Активность оценивали в процентах по отношению к контрольным растениям в сериях из 40—60 опытов. При этом соединения (X) и (XVII) обнаружили различную рострегулирующую активность, а соединение (XVII), кроме того, стимулировало увеличение веса проростков. Влияния синтезированных соединений на всхожесть семян не обнаружено.

Таким образом, результаты испытаний позволяют рассматривать октадециловые эфиры производных гистидина в качестве потенциальных регуляторов роста растений.

Кроме того, нами были продемонстрированы применимость метода Позднева по использованию Вос₂O при синтезе октадециловых эфиров защищенного гистидина, а также возможность прикладного использования компьютерных программ конформационного расчета молекул органических соединений для отбора объектов синтеза.

Авторы глубоко признательны А. А. Махмутовой (ИФАВ РАН) за помощь в проведении испытаний.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислоты и их производные L-ряда (Reanal, Венгрия), октадеканол (Merck, ФРГ) и ди-*трет*-бутилпирокарбонат (Олайн, Латвия). Остальные реагенты производства «Союзреактив».

ПМР-спектры регистрировали на импульсном фурье-спектрофотометре MSL-200 (Bruker, ФРГ) с рабочей частотой 200 МГц, используя растворы веществ в CDCl₃ и гексаметилдисиоксан в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры снимали на спектрофотометре Shimadzu IR-435 (Япония) в вазелиновом масле. Температуры плавления измеряли на приборе Voetius (ФРГ), углы оптического вращения — на спектрополяриметре Perkin — Elmer MC-241 M (Великобритания). Элементный анализ выполняли на автоматическом анализаторе Heгаues CHNO-Rapid (ФРГ). Для контроля хода реакций применялась ТСХ на пластинках Silufol

(ЧСФР) в системах растворителей: хлороформ — ацетон — метанол, 8:1:1 (А) и эфир — гексан, 1:1 (В), проявление осуществлялось 0,5% раствором нингидрина в ацетоне с последующим нагреванием. Адсорбционную колоночную хроматографию проводили на колонке с силикагелем L 40/100 (Сhemapol, ЧСФР) в системе растворителей: эфир — гексан, 1:1.

Октадециловый эфир N^{α}, N^{m} -ди-*трет*-бутилоксикарбонил-*L*-гистидина (VI). 50 мг (0,32 ммоль) гистидина (I) и 150 мг (0,7 ммоль) ди-*трет*-бутилпирокарбоната перемешивали в 2 мл сухого диоксана в присутствии 100 мкл (1,24 ммоль) пиридина при 40° С в течение 12 ч.

Растворитель удаляли, остаток суспендировали в 2 мл хлороформа и добавляли 105 мг (0,39 ммоль) октадеканола, 84 мг (0,38 ммоль) ди-*трет*-бутилпирокарбоната, 16 мг (0,1 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 100 мкл (1,24 ммоль) пиридина. Перемешивали 48 ч при 20° С.

Растворитель удаляли, остаток растворяли в 5 мл этилацетата и экстрагировали 10% водным раствором лимонной кислоты, водой, 5% водным раствором бикарбоната натрия, водой до pH 7. Органический слой сушили сульфатом натрия и упаривали.

После выделения методом колоночной хроматографии получали:

(VI): 20 мг (10%); R_f 0,4 (В), т.пл. 45—46° С, $[\alpha]_D^{20}$ —22° (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 66,32; Н 10,04; N 6,43. $C_{34}H_{61}N_3O_6 \cdot 0,5 H_2O$. Вычислено, %: С 66,19; Н 10,15; N 6,81. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3350, 1740, 1710, 1510. ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,87 (т, 3H); 1,25 (м, 30H); 1,40 (с, 9H); 1,58 (с, 9H); 1,62 (м, 2H); 3,02 (д, 2H); 4,08 (т, 2H); 4,52 (м, 1H); 5,65 (д, 1H); 7,10 (с, 1H); 7,95 (с, 1H).

(VII): 5 мг; R_f 0,3 (В). ПМР-спектр (δ , м.д.): 1,40 (с, 9H); 1,42 (с, 9H); 1,58 (с, 9H); 3,00 (д, 2H); 4,40 (м, 1H); 5,55 (д, 1H); 7,10 (с, 1H); 7,95 (с, 1H).

(VIII): 5 мг; R_f 0,5 (В). ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,87 (т, 3H); 1,25 (м, 30H); 1,40 (с, 18H); 1,58 (с, 9H); 1,62 (м, 2H); 3,05 (дд, 1H); 3,40 (дд, 1H); 4,10 (т, 2H); 5,28 (м, 1H); 7,10 (с, 1H); 7,95 (с, 1H).

(XIII): 5 мг; R_f 0,2 (В). ПМР-спектр (δ , м.д.): 1,23 (т, 3H); 1,40 (с, 18H); 1,58 (с, 9H); 3,10 (дд, 1H); 3,40 (дд, 1H); 4,15 (м, 2H); 5,25 (м, 1H); 7,10 (с, 1H); 7,95 (с, 1H).

Октадециловый эфир N^{α} -бензилоксикарбонил- N^{m} -*трет*-бутилоксикарбонил-*L*-гистидина (X). К раствору 100 мг (0,35 ммоль) N^{α} -*Z*-гистидина (II) и 105 мг (0,39 ммоль) октадеканола в 2 мл хлороформа приливали 56 мкл (0,7 ммоль) пиридина, а затем добавляли 160 мг (0,74 ммоль) ди-*трет*-бутилпирокарбоната и 8 мг (0,07 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Перемешивали 4 ч при 20° С.

После стандартной обработки реакционной массы и выделения (см. первую методику) получали:

(X): 133 мг (60%); R_f 0,4 (В), т.пл. 41—42° С, $[\alpha]_D^{20}$ —5° (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 69,44; Н 9,40; N 6,35. $C_{37}H_{59}N_3O_6$. Вычислено, %: С 69,22; Н 9,28; N 6,55. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3350, 1750, 1730, 1710, 1510. ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,87 (т, 3H); 1,25 (м, 30H); 1,58 (с, 9H); 1,62 (м, 2H); 3,06 (д, 2H); 4,08 (т, 2H); 4,62 (м, 1H); 5,07 (с, 2H); 6,05 (д, 1H); 7,12 (с, 1H); 7,32 (м, 5H); 7,96 (с, 1H).

(IX): 5 мг; R_f 0,25 (А). ПМР-спектр (δ , м.д.): 1,23 (т, 3H); 3,10 (д, 2H); 4,12 (м, 2H); 4,55 (м, 1H); 5,08 (с, 2H); 6,32 (д, 1H); 6,80 (с, 1H); 7,32 (м, 5H); 7,65 (с, 1H).

(XI): 10 мг; R_f 0,25 (В). ПМР-спектр (δ , м.д.): 1,42 (с, 9H); 1,58 (с, 9H); 3,02 (д, 2H); 4,50 (м, 1H); 5,10 (с, 2H); 5,95 (д, 1H); 7,12 (с, 1H); 7,32 (м, 5H); 7,95 (с, 1H).

(XII): 5 мг; R_f 0,2 (В). ПМР-спектр (δ , м.д.): 1,23 (т, 3H); 1,58 (с, 9H); 3,08 (д, 2H); 4,18 (м, 2H); 4,62 (м, 1H); 5,10 (с, 2H); 6,08 (д, 1H); 7,12 (с, 1H); 7,32 (м, 5H); 7,96 (с, 1H).

(XVI): 5 мг; R_f 0,35 (А). ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,87 (т, 3H); 1,25 (м, 30H); 1,62 (м, 2H); 3,00 (д, 2H); 4,15 (т, 2H); 4,60 (м, 1H); 5,10 (с, 2H); 5,70 (д, 1H); 7,10 (с, 1H); 7,32 (м, 5H); 9,22 (с, 1H).

Октадециловый эфир N^α-трет-бутилоксикарбонил-N^m-2,4-динитрофенил-L-гистидина (XIV). К раствору 200 мг (0,48 ммоль) N^α-Вос, N^m-Дпр-гистидина (III) и 140 мг (0,52 ммоль) октадеканола в 3 мл хлороформа приливали 40 мкл (0,52 ммоль) пиридина, а затем добавляли 115 мг (0,52 ммоль) ди-трет-бутилпирокарбоната и 7 мг (0,05 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Перемешивали 4 ч при 20° С.

После стандартной обработки реакционной массы и выделения (см. первую методику) получали 275 мг (86%); т.пл. 55—57° С, $[\alpha]_D^{20} -4^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 62,59; Н 8,14; N 10,75. C₃₃H₅₅N₅O₈. Вычислено, %: С 62,38; Н 8,24; N 10,39. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3350, 1720, 1680, 1600, 1530. ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,87 (т, 3H); 1,25 (м, 30H); 1,40 (с, 9H); 1,62 (м, 2H); 3,10 (д, 2H); 4,08 (т, 2H); 4,58 (м, 1H); 5,70 (д, 1H); 6,85 (с, 1H); 7,60 (с, 1H); 7,68 (д, 1H); 8,55 (дд, 1H); 8,80 (дд, 1H).

Октадециловый эфир N^α-трет-бутилоксикарбонил-N^m-бензилоксиметил-L-гистидина (XV). К раствору 100 мг (0,27 ммоль) N^α-Вос, N^m-Вом-гистидина (IV) и 80 мг (0,29 ммоль) октадеканола в 2 мл хлороформа приливали 25 мкл (0,29 ммоль) пиридина, а затем добавляли 64 мг (0,29 ммоль) ди-трет-бутилпирокарбоната и 4 мг (0,03 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Перемешивали 4 ч при 20° С.

После стандартной обработки реакционной массы и выделения (см. первую методику) получали 145 мг (85%); т.пл. 46—49° С, $[\alpha]_D^{20} -14^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 70,80; Н 9,69; N 6,75. C₃₇H₆₁N₃O₅. Вычислено, %: С 70,81, Н 9,73, N 6,70. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3350, 1730, 1690, 1510, 1100. ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,87 (т, 3H); 1,25 (м, 30H); 1,40 (с, 9H); 1,62 (м, 2H); 3,08 (дд, 1H); 3,17 (дд, 1H); 4,08 (т, 2H); 4,42 (с, 2H); 4,53 (м, 1H); 5,21 (д, 1H); 5,26 (с, 2H); 6,85 (с, 1H); 7,32 (м, 5H); 7,47 (с, 1H).

Трифторацетат октадецилового эфира N^α-бензилоксикарбонил-L-гистидина (XVII). К раствору 100 мг (0,16 ммоль) октадецилового эфира N^α-Z-, N^m-Вос-гистидина (X) в 0,5 мл хлористого метилена добавляли 0,25 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 0,5 ч при 20° С.

Растворитель удаляли, остаток растворяли в 1 мл метанола и выливали в 8 мл воды. Осадок отфильтровывали, получали 90 мг (88%); т.пл. 49—50° С, $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 60,50; Н 7,72; N 6,18. C₃₂H₅₁N₃O₄·CF₃COOH·H₂O. Вычислено, %: С 60,59; Н 8,09; N 6,24. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3300, 1735, 1680, 1530. ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,87 (т, 3H); 1,25 (м, 30H); 1,62 (м, 2H); 3,05 (дд, 1H); 3,30 (дд, 1H); 4,10 (т, 2H); 4,60 (м, 1H); 5,00 (с, 2H); 6,30 (д, 1H); 7,04 (с, 1H); 7,25 (м, 5H); 8,28 (с, 1H).

3-(1,2,4-Триазолил-3)-D,L-аланин (XIX). К раствору 0,23 г (10 ммоль) натрия в 10 мл этанола добавляли 1,086 г (5 ммоль) ацетамидолаонового эфира, охлаждали до 0° С и приливали раствор 0,77 г (5 ммоль) хлоридрата 3-хлор-метил-1,2,4-триазола в 10 мл этанола. Перемешивали 6 ч при 20° С.

Растворитель удаляли, остаток растворяли в 20 мл 2 н. соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом, водный слой подщелачивали карбонатом натрия до pH 8 и экстрагировали этилацетатом.

После удаления растворителя маслянистый остаток гидролизovali в 5 мл концентрированной соляной кислоты в течение 12 ч. Растворитель удаляли, остаток растворяли в 5 мл этанола и добавляли 0,5 мл анилина. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из горячего 95% этанола.

Получали 0,6 г (40%); т.пл. 265—267° С [15]; т.пл. 263—264° С.

N^α-Вос, 3-(1-Вос-1,2,4-триазолил-3)аланин (XX). К раствору 100 мг (0,64 ммоль) 3-(1,2,4-триазолил-3)аланина (XIX) и 97 мг (0,71 ммоль) карбоната калия в 1 мл воды и 0,5 мл изопропанола добавляли 310 мг (1,40 ммоль) ди-трет-бутилпирокарбоната. Перемешивали 2 ч при 40° С.

Реакционную массу разбавляли водой до 5 мл, экстрагировали эфиром, водный слой подкисляли лимонной кислотой до pH 3 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, насыщенной хлоридом натрия, высушивали сульфатом натрия и упаривали.

Получали 200 мг (88%) (масло); R_f 0,5 (A). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3350, 1710, 1680.

Октадециловый эфир N^{α} -Boc-3-(1-Boc-1,2,4-триазолил-3)аланина (XXI). К раствору 100 мг (0,28 ммоль) N^{α} -Boc-3-(1-Boc-1,2,4-триазолил-3)аланина (XX) и 80 мг (0,29 ммоль) октадеканола в 2 мл хлороформа приливали 50 мкл (0,60 ммоль) пиридина, а затем добавляли 64 мг (0,29 ммоль) ди-*трет*-бутилпирокарбоната и 4 мг (0,03 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Перемешивали 4 ч при 20° С.

После стандартной обработки реакционной массы и выделения (см. первую методику) получали 80 мг (50%) (масло); R_f 0,4 (В). Найдено, %: С 63,87; Н 10,15; N 9,21. $C_{33}H_{60}N_4O_6 \cdot 0,5 H_2O$. Вычислено, %: С 64,14; Н 9,97; N 9,06. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3350, 1740, 1710, 1510. ПМР-спектр (δ , м.д.): 0,87 (т, 3H); 1,25 (м, 30H); 1,40 (с, 9H); 1,58 (с, 9H); 1,62 (м, 2H); 3,25 (д, 2H); 4,10 (т, 2H); 4,70 (м, 1H); 5,55 (д, 1H); 8,65 (с, 1H).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hubelle A. // Pestic. Chem. Human Welfare and Environ. Proc. 5th Intern. Congr. Kyoto. Oxford etc.: Pergamon Press, 1983. V. 1. P. 309—312.
2. Osamu D., Masasi O., Nobuyuki K. // Япон. пат., № 55—40565. 1981. РЖ «Химия», 18 0, 322.
3. Takiharu T., Naoki H., Massayuki S. // U.S.P., № 4778514. 1990. РЖ «Химия», 6 0, 687.
4. Deas A., Clifford D. // Pestic. Biochem. and Physiol. 1982. V. 17. № 2. P. 120—128.
5. Мельников Н. Н., Новожилов К. В., Белан С. Р., Пылова Т. Н. Справочник по пестицидам. М.: Химия, 1985. С. 282.
6. Baldwin B., Wiggins T. // Pestic. Sci. 1984. V. 15. P. 156—165.
7. Sugavanam B. // Pestic. Sci. 1984. V. 15. P. 296—300.
8. Хабарова Е. И., Дубовский П. В., Василенко И. А., Звонкова Е. Н., Гусев Д. Г., Огрель А. А. // Биол. мембраны. 1989. Т. 6. № 4. С. 378—385.
9. Гудвин Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений: Пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1986. С. 207—210.
10. Поздnev В. Ф. // Химия природн. соединений. 1980. № 3. С. 379—383.
11. Поздnev В. Ф. // Биоорган. химия. 1985. Т. 11. № 6. С. 725—731.
12. Jacobs R., White S. // J. Prakt. Chem. 1970. V. 312. № 6. P. 1097—1105.
13. Merrifield R., Woolley D. // J. Amer. Chem. Soc. 1956. V. 78. P. 4646—4660.
14. Wieland T., Schneider G. // Ann. Chem. 1953. V. 580. P. 159—167.
15. Jones R., Ainsworth C. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 6. P. 1538—1540.
16. Шредер Э., Любке К. Пептиды: Пер. с англ. Т. 1. М.: Мир, 1967. С. 70—73.

Поступила в редакцию
12.III.1993

A. A. Ogrel, E. N. Zvonkova, R. G. Gafurov *

OCTADECYL ESTERS OF MODIFIED HISTIDINE AND 3-(1,2,4-TRIAZOLYL-3)ALANINE. SYNTHESIS AND PLANT GROWTH REGULATING ACTIVITY

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow;

* Institute for Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences,
Chernogolovka, Moscow Region

Octadecyl esters of modified histidine and its analogue 3-(1,2,4-triazolyl-3)alanine were synthesized by the method of mixed anhydrides with Boc_2O . Based on the energy minimization programme Alchemy II, the preferred conformations of these compounds were calculated and compared with those of paclobutrasol to look for any topochemical resemblance and to predict a possible biological activity. The compounds synthesized did not affect the seed sprouting but some of them increased the weight of the sprouts formed. All the compounds tested showed a certain biological effect on the stem and root growth.