



УДК 547.514.466.615

## ТОТАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОСТАГЛАНДИНОВ. XXXVIII\*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАГЛАНДИНА-Е<sub>1</sub> С АМИНОКИСЛОТАМИ И АМИНАМИ

© 1995 г. Г. П. Соколов, Я. Ф. Фрейманис, И. В. Туровский, Н. В. Мышлякова

Латвийский институт органического синтеза, Рига, ул. Айзкрауклес, 21

Поступила в редакцию 16.05.94 г.

Для изучения физиологического действия 11-дезоксипростагландина Е<sub>1</sub>-α методом смешанных ангидридов синтезирован ряд его амидов с аминокислотами и некоторыми аминами. Исследованы их миотропные свойства.

Ключевые слова: 11-дезоксипростагландин Е<sub>1</sub>-α, аминокислоты, синтез, миотропная активность.

Современные биохимические исследования рецепторов, G-белков [1] и других мембранных структур стимулируют развитие нового вида модификации физиологически активных лекарственных препаратов с направленным органоспецифическим действием, которое достигается введением гидрофобных или гидрофильных привесок, а также маркеров и "якорей". Прогресс в выделении простагландиновых рецепторных белков и сопутствующих им G-белков позволяет допустить существование нескольких механизмов передачи сигнала простагландинами [2, 3]. Синтез и свойства производных простагландинов по карбоксильной группе исследованы недостаточно, особенно их мембранотропные и фармакологические свойства. Ранее нами были получены аналоги липидов, фосфолипидов и гликолипидов с включением 11-дезоксипростагландина Е<sub>1</sub>-α (ДПГ) вместо одного из ацильных остатков высших кислот [4 - 7].

В настоящем сообщении описан синтез производных ДПГ с L-аминокислотами и некоторыми аминами, в том числе с гистамином. Эти соединения (I) - (XIV) (табл. 1) получали с помощью смешанного ангидрида ДПГ и n-бутилхлоругольного эфира [4]. Поскольку ацилированию подвергали метиловые эфиры аминокислот, полученные производные ДПГ омыляли до N-замещенных аминокислот (IVa) - (VIIa), (IXa) - (XIVa).

Аналогичным образом получили эфир ДПГ с диметиламиноэтанолом (XV), который далее превращали в триметиламмониевую соль (XVa) (см. "Экспериментальную часть").

Строение синтезированных соединений подтверждено при помощи спектров <sup>1</sup>H-ЯМР.

Биологическую активность производных ДПГ изучали в опытах на изолированных препаратах матки крысы, подвздошной кишки и трахеи морской свинки. В опытах на матке определяли миотропную активность исследуемых веществ по сравнению с ДПГ, в опытах на подвздошной кишке и трахее - спазмолитическую активность веществ по отношению к спастической активности ацетилхолина, гистамина и серотонина.

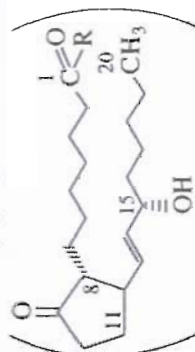
Данные, полученные в экспериментах на изолированных препаратах матки крысы (табл. 2), свидетельствуют о том, что показатели "внутренней" активности (α)\*\* соединений (II), (IXa) и (XVa) не отличаются от таковой для ДПГ; одинаковы также и показатели специфического сродства к рецепторам (pD<sub>2</sub>)\*\*\* соединений (II) и (XVa), что, по-видимому, объясняется гидрофильными свойствами производных, обеспечивающими высокую биологическую активность. Введение гидрофобных группировок в молекулу ДПГ вызывает понижение миотропной активности (как у соединения (XIVa)), вплоть до полного ее исчезновения у соединений (III), (VIa), (XIIa) и (XIIIa). Аналогичная закономерность наблюдается и при сравнении активности близких по строению пар соединений: (VIa)/(VIIa), (IVa)/(IXa) и (IX)/(IXa). Таким образом, производные ДПГ, растворимые в воде или несущие в аминокислотном фрагменте гидроксильную группу, обладают высокой миотропной активностью, достоверно совпадающей с таковой для ДПГ. Отсутствие активности у соединения (Xa) может

\* Сообщение XXXVII (А. Силиньш и др.) будет опубликовано в одном из ближайших номеров журнала "Latvijas Kimijas Žurnāls", 1995.

\*\* Показатель α определяет способность вещества вызывать возбуждение при соединении вещества с рецептором.

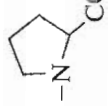
\*\*\* Показатель pD<sub>2</sub> определяет прочность присоединения вещества к рецептору.

Таблица 1. Характеристики амидов 11-дезоксипростагландина E<sub>1</sub>-α с аминами (соединения (I) - (III)), метиловыми эфирами аминокислот (амиды (IV) - (XIV)), соответствующими аминокислотами ((IVa) - (VIIa)), (IXa) - (XIVa)) и эфира диметиламиноэтанола (XV)



Соединение	R	R'	В. вых. %	R <sub>f</sub>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (с, СНСl <sub>3</sub> )	°С	Спектры <sup>1</sup> H-ЯМР, δ, м. д.								
							3 H <sub>2</sub> O Т	H <sub>8</sub> М	COOCH <sub>3</sub> С	H15 М	NCH М	CH=CH М	NH М	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> М	Другие протоны
(I)	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-	82	0.71	-49(1)	40 - 45	0.9	1.83	-	4.1	5.12	5.6	5.78д	7.2 - 7.4	1.46д (CH <sub>3</sub> )
(II)	$\begin{matrix} \text{-NH-C(CH}_2\text{OH)}_3 \end{matrix}$	-	80	0.13	-	-	0.9	1.83	-	4.12	-	5.62	6.53с	-	3.66м (CH <sub>2</sub> O)
(III)	$\begin{matrix} \text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-} \\   \\ \text{NH} \\   \\ \text{N} \end{matrix}$	-	56	0.13	-	111 - 114	0.85	1.85	-	4.13	-	5.61	-	-	2.85м (CH <sub>2</sub> ) 3.5м (CH <sub>2</sub> ) 7.6м (NHC)
(IV)	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{COOR}' \end{matrix}$	CH <sub>3</sub>	82	0.29	-6.5(0.8)	-	0.95	1.87	3.75	4.1	4.6	5.6	6.1	-	-
(IVa)	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{COOR}' \end{matrix}$	H	90	0.08	-5.4(0.59)	-	0.95	1.87	-	4.1	4.6	5.6	6.22д*	-	-
(V)	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{COOR}' \end{matrix}$	CH <sub>3</sub>	70	0.56	+92(0.92)	57 - 62	0.9	1.81	3.71	4.1	3.7	5.6	6.43	7.35	-
(Va)	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{COOR}' \end{matrix}$	H	90	0.13	+15.5(1)	93 - 95	0.9	1.81	-	4.1	3.7	5.6	6.62д*	-	-
(VI)	$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{COOR}' \end{matrix}$	CH <sub>3</sub>	80	0.41	+43(1.3)	-	0.89	1.87	3.73	4.12	4.9	5.6	5.9д	-	3.1 (CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> )
(VIa)	$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{COOR}' \end{matrix}$	H	95	0.16	+36(1.1)	-	0.89	1.87	-	4.12	4.9	5.6	6.2д*	-	-
(VII)	$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-n} \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{COOR}' \end{matrix}$	CH <sub>3</sub>	70	0.26	+42.6(1.15)	-	0.9	1.85	3.76	4.12	4.86	5.61	5.85	-	6.7 - 6.95м (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
(VIIa)	$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-n} \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{COOR}' \end{matrix}$	H	90	0.06	+22(1.23)	-	0.9	1.85	-	4.12	4.86	5.61	5.95г*	-	-
(VIII)	$\begin{matrix} \text{CH(CH}_3\text{)C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{-NH-CH} \\   \\ \text{COOR}' \end{matrix}$	CH <sub>3</sub>	75	0.58	+5.5(2)	-	0.9	1.85	3.73	4.08	4.6	5.62	5.95д	-	0.85, 0.95м (2CH <sub>3</sub> )

Таблица I. Окончание

Соединение	R	R'	Выход, %	$R_f$	$[\alpha]_D^{20}$ (c, CHCl <sub>3</sub> )	°C	Спектры <sup>1</sup> H-ЯМР, δ, м. д.								
							3 H <sub>2</sub> O T	H <sub>8</sub> M	COOCH <sub>3</sub> C	H15 M	NCH M	CH=CH M	NH M	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> M	Другие протоны
(IX)	CH <sub>2</sub> OH   -NH-CH   COOR'	CH <sub>3</sub>	71	0.25	+14.5(1)	-	0.9	1.84	3.75	4.1	4.64	5.61	6.7д	-	3.95м (CH <sub>2</sub> O)
(IXa)	H	H	90	0.04	+1.5(0.6)	-									
(X)	CH <sub>2</sub> COOR'   -NH-CH   COOR'	CH <sub>3</sub>	51	0.58	+29(0.3)	40 - 42	0.89	1.84	2 × 3.7	4.1	4.88	5.6	6.49д	-	-
(Xa)	H	H	90	0.1	+18(0.5)	-							6.83д*		
(XI)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH-ДПГ   -NH-CH   COOR'	CH <sub>3</sub>	72	0.16	+4(0.3)	-	2 × 0.95	2 × 1.82	3.75	2 × 4.1	4.6	2 × 5.62	5.72г 6.2д	-	3.22м (CH <sub>2</sub> N)
(XIa)	H	H	90	0.04	+3.6(0.5)	-							6.26г 0.73д*		
(XII)	 -N-COOR'	CH <sub>3</sub>	76	0.42	-36(1)	-	0.9	1.85	3.7	4.1	4.5	5.61	-	-	-
(XIIa)	H	H	90	0.08	-67.1(1.2)	-									
(XIII)	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SCH <sub>3</sub>   -NH-CH   COOR'	CH <sub>3</sub>	66	0.22	+22.5(1)	-	0.89	1.85	3.7	4.12	4.7	5.62	6.4	-	2.1с (SCH <sub>3</sub> )
(XIIIa)	H	H	90	0.04	+13(0.9)	-									
(XIV)	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   -NH-CH   C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SCH <sub>3</sub>   CONHCHCOOR'	CH <sub>3</sub>	34	0.48	+13(1.05)	-	0.88	1.85	3.75	4.1	4.6; 4.35	5.62	6.12м 6.45м	7.3	2.1с (SCH <sub>3</sub> )
(XIVa)	H	H	90	0.1	+6(1.2)	-							6.27м*		
(XV)	-OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	60	0.25	-	-	0.95	1.84	-	4.1	-	5.6	-	-	2.65г (CH <sub>2</sub> N) 4.2г (CH <sub>2</sub> O) 2.34с (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

\* Для аминокислотного фрагмента.

Таблица 2. Миотропная активность ( $\alpha$  и  $pD_2$ ) ДПГ и его производных

Показатель активности	ДПГ	(II)	(III)	(IVa)	(VIa)	(VIIa)	(IX)	(IXa)	(Xa)	(XIa)	(XIIa)	(XIIIa)	(XIVa)	(XVa)
$\alpha \pm \sigma$	1.00	0.95 ± ±0.05	0	0.78 ± ±0.10	0	0.71 ± ±0.03	0.66 ± ±0.22*	0.92 ± ±0.05	0	0.59 ± ±0.05*	0	0	0.22 ± ±0.08*	0.95 ± ±0.16
$pD_2 \pm \sigma$	6.65 ± ±0.12	6.50 ± ±0.40	0	5.43 ± ±0.00*	0	5.56 ± ±0.10*	5.59 ± ±0.15*	5.89 ± ±0.17*	0	5.94 ± ±0.23*	0	0	5.49 ± ±0.04	6.50 ± ±0.03

\*  $P \leq 0.05$ .

быть связано с двумя полярными карбоксильными группами в аминокислотном компоненте, которые, по-видимому, совместно со шпилечной конформацией ДПГ создают неприемлемую для взаимодействия с рецептором разветвленную структуру.

В опытах на изолированных препаратах подвздошной кишки все вещества не влияли на миотропную активность ацетилхолина и гистамина. Изученные на трахее соединения (II), (IXa), (XIa) и (XVa) не обладали бронхолитической активностью, так как не влияли на спастическую активность ацетилхолина, гистамина и серотонина.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры  $^1H$ -ЯМР сняты на приборе Bruker WH (ФРГ) в  $CDCl_3$  с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены в шкале  $\delta$  (м. д.). Оптическое вращение веществ (растворитель –  $CHCl_3$ ) определяли на поляриметре Perkin-Elmer 141.

Состав хроматографируемых продуктов реакции и значения  $R_f$  определяли методом ТСХ на пластинках Silufol-254 в системе хлороформ–метанол (20 : 1). Вещества обнаруживали опрыскиванием 10% раствором фосфорномолибденовой кислоты в спирте с последующим нагреванием.

Выделение и очистку продуктов осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Lachema 100 - 250 мкм.

**Амиды 11-дезоксипростагландина  $E_1$ - $\alpha$  (I) - (XIV) (общий метод).** К раствору 0.34 г (1 ммоль) 11-дезоксипростагландина  $E_1$ - $\alpha$  и 0.11 г триэтиламина в 10 мл хлороформа, охлажденному до  $-5^\circ C$ , прибавляли 0.14 г *n*-бутилхлоругольного эфира и смесь выдерживали 15 мин при  $0^\circ C$ . Затем прибавляли предварительно приготовленный раствор 1 ммоль соответствующего амина или гидрохлорида метилового эфира аминокислоты и 0.22 г триэтиламина в 5 мл DMF. Смесь выдерживали 1 сут при  $20^\circ C$ . Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в эфире, промывали водой, насыщенным раствором двууглекислого

натрия и хлористого натрия, высушивали сульфатом натрия и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с 15 г силикагеля, элюируя смесью хлороформ–метиловый спирт в градиенте метилового спирта от 2 до 5%. Амиды (II), (IV), (VI) - (IX), (XI) - (XIII) (см. табл. 1) выделяли в виде некристаллизующихся густых жидкостей, а амиды (I), (III), (V) и (X) затирали с гексаном до твердого состояния.

**Метилвый эфир 11-дезоксипростагландин-1-оил- $E_1$ - $\alpha$ -фенилаланилметионина (XIV)** получили из соединения (VIa) (см. ниже) и гидрохлорида метилового эфира метионина по аналогичному методу.

**Диметиламиноэтиловый эфир 11-дезоксипростагландина  $E_1$ - $\alpha$  (XV).** К раствору 0.34 г (1 ммоль) 11-дезоксипростагландина  $E_1$ - $\alpha$  и 0.11 г триэтиламина в 20 мл ацетона, охлажденному до  $-5^\circ C$ , прибавляли 0.14 г *n*-бутилхлоругольного эфира и смесь выдерживали 15 мин при  $0^\circ C$ . Затем прибавляли предварительно приготовленный раствор 0.16 г (2 ммоль) диметиламиноэтанола и 0.22 г триэтиламина в 5 мл ацетона. Смесь выдерживали 1 сут при  $20^\circ C$  и обрабатывали так же, как при получении амидов (I) - (XIV).

**Гидролиз амидоэфиров 11-дезоксипростагландина  $E_1$ - $\alpha$  (общий метод).** Амидоэфиры (IV) - (VII), (IX) - (XIV) растворяли в 10-кратном количестве метилового спирта, добавляли 1.2 экв. 2 М водного раствора едкого натра (для соединения (X) 2.4 экв.) и выдерживали 2 ч при  $20^\circ C$ . Затем растворитель отгоняли в вакууме, к остатку добавляли 20 мл воды, подкисляли водным раствором уксусной кислоты (1 : 1) до pH 3, экстрагировали этилацетатом, промывали три раза водой, насыщенным раствором хлористого натрия, высушивали сульфатом натрия и упаривали. Остаток выдерживали 1 ч в вакууме при 2 мм рт. ст. Получали N-ДПГ-кислоты (IVa) - (VIIa), (IXa) - (XIVa), которые, за исключением (Va), представляют собой некристаллизующиеся густые жидкости.

**Четвертичная соль диметиламиноэтилового эфира 11-дезоксипростагландина  $E_1$ - $\alpha$  (XVa).** К раствору соединения (XV) в этилацетате

прибавляли 0.1 мл иодистого метила. Выпавший осадок растирали до кристаллического состояния, фильтровали и промывали 0.5 мл этилацетата. Получали 0.09 г (65%) соединения (XVa), т. пл. 78 - 80°C. Найдено, %: С 54.45, Н 8.25, N 2.65.  $C_{24}H_{46}O_4Ni$ . Вычислено, %: С 54.44, Н 8.41, N 2.45.

**Биологические исследования.** Препараты матки изолировали из крыс самок массой 180 - 200 г, которым за сутки до этого вводили синестрол (0.1 мл 2% раствора внутримышечно) и инкубировали в растворе Жалона при 35°C, воздушной аэрации и нагрузке 1 г. Миотропную активность определяли по методу van Rossum и оценивали параметрами  $\alpha$  ("внутренняя" активность) и  $pD_2$  (показатель специфического сродства к рецепторам) [8]. Препараты подвздошной кишки и трахеи изолировали из морских свинок обоего пола массой 350 - 500 г и инкубировали в растворе Тироде при 37°C, воздушной аэрации и нагрузке 1 и 2 г соответственно. Спазмолитическую активность веществ определяли по методу [9].

Сокращение изолированных препаратов регистрировали в изотоническом режиме датчиками ТВ-611Т на полиграфе RM-6000 (Nihon Kohden, Япония). Результаты рассчитывали как средние арифметические из 6 опытов  $\pm$  средняя квадратическая ошибка ( $\sigma$ ) и обрабатывали статистически для определения достоверности отличий по *t*-тесту Стьюдента при  $P \leq 0.05$ .

Авторы выражают благодарность за содействие сотрудникам лаборатории химии пептидов Латвийского института органического синтеза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simon M.J., Starathman M.P., Gautem N. // Science. 1991. V. 252. P. 802 - 808.
2. Ito S., Hashimoto H., Negishi M., Suzuki M., Koyano H., Noyori R., Ischikawa A. // J. Biol. Chem. 1992. V. 267. № 28. P. 20326 - 20330.
3. Knezevic J., Borg C., Le Breton G.C. // J. Biol. Chem. 1993. V. 268. № 34. P. 26011 - 26017.
4. Соколов Г.П., Каула И.Я., Фрейманис Я.Ф., Гаварс М.П. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 5. С. 670 - 678.
5. Соколов Г.П., Гаварс М.П., Фрейманис Я.Ф. // Журн. орган. химии. 1988. Т. XXIV. № 12. С. 2553 - 2557.
6. Соколов Г.П., Туровский И.В., Фрейманис Я.Ф. // Биоорган. химия. 1989. Т. 15. № 5. С. 690 - 697.
7. Соколов Г.П., Каула И.Я., Фрейманис Я.Ф., Туровский И.В., Гаварс М.П. // Биоорган. химия. 1992. Т. 18. № 3. С. 437 - 443.
8. van Rossum J.V. // Arch. Int. Pharmacodyn. 1963. V. 143. P. 299 - 330.
9. Shild H.O. // Pharmacod. Rev. 1957. № 9. P. 242 - 246.

## Total Synthesis and Properties of Prostaglandins. Part XXXVIII: Synthesis of 11-Deoxyprostaglandin $E_1$ Amino Acid and Amine Derivatives

G. P. Sokolov, Ya. F. Freimanis, I. V. Turovskii, and N. V. Myshlyakova

*Institute of Organic Synthesis of Latvia, ul. Aizkraukles 21, Riga, Latvia*

**Abstract** – In order to study the physiological functions of 11-deoxyprostaglandin  $E_1$ - $\alpha$ , a series of its amide derivatives with amino acids and some amines were synthesized using mixed anhydride technique. The myotropic properties of newly synthesized compounds were investigated.

*Key words:* 11-deoxyprostaglandin  $E_1$ - $\alpha$ , amino acids, synthesis, myotropic activity.