



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. Шелякина
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 тетраамина (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^{сн}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]⁺.

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.