



УДК 547.466.22

СИНТЕЗ ОКТАДЕЦИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГИСТИДИНСОДЕРЖАЩИХ ТРИПЕПТИДОВ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ

© 1995 г. Ан. А. Огрель, Е. Н. Звонкова, Р. Г. Гафуров*

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,
117571, Москва, просп. Вернадского, 86;

* Институт физиологически активных веществ РАН,
г. Черноголовка Московской обл.

Поступила в редакцию 11.05.94 г. После доработки 02.03.95 г.

Синтезированы октадециловые эфиры ди- и трипептидов строения Phe-His, Val-His, Phe-Val-His и Val-Phe-His с применением различных методов. С использованием компьютерных программ минимизации рассчитаны наиболее энергетически выгодные конформации этих пептидов и проведен их сравнительный анализ с известным регулятором роста растений – паклобутразолом. Показано, что удлинение пептидной цепи приводит к более точному топохимическому соответствию пептидных производных паклобутразолу, чем это имеет место для производных аминокислот.

Ключевые слова: гистидин, валин, фенилаланин, октадециловые эфиры пептидов, регуляторы роста растений.

Поскольку аминокислоты и их производные нашли применение в качестве средств защиты растений [1], в последнее время активно проводятся работы по созданию новых высокоактивных соединений на базе ди- и трипептидов. Развитию этого направления в пестицидной химии также способствовало и обнаружение природных пептидов, проявляющих различные рострегулирующие свойства. Примером может служить широко известный фунгицид и гербицид биалафос – трипептид состава *L*-2-амино-4-(гидрокси(метил)фосфиноил)бутирил-*L*-аланил-*L*-аланин, выделенный из водорослей. Особенность этого пестицида заключается главным образом в его безвредности для окружающей среды: он легко разлагается и усваивается почвенной микрофлорой, нетоксичен для пчел и рыб и не вызывает отдаленных последствий у теплокровных [2]. В настоящее время в качестве регуляторов роста растений применяются также синтетические олигопептиды и их производные, например *L*-Ala(Val)-дегидро-Phe-Gly-OEt [3].

Как нами отмечалось ранее [4], для обеспечения высокой ретардантной активности важную роль играет наличие в одной молекуле регуля-

тора разветвленной гидрофобной, ароматической и азольной групп, а также высшей алифатической цепи. В настоящей работе мы провели, как это было сделано нами ранее для производных гистидина [4], компьютерный расчет энергетически наиболее выгодных конформаций некоторых октадециловых эфиров трипептидов и производных дипептидов, содержащих вышеперечисленные функциональные группы, с целью отбора объектов синтеза. Критерием отбора служило максимальное топохимическое соответствие рассчитанных структур паклобутразолу (4,4-диметил-2-(1,2,4-триазолил-1)-1-(4-хлорфенил)пентанол-3), который был выбран нами в качестве эталона [5]. Расчет проведен на компьютере IBM PC/AT-286 по программе Alchemy II (TRIPOS Associates St. Louis, Mo., SIGMA Chemical Company, каталог 1991 г., № А 9806). При минимизации использовался сопряженно-градиентный алгоритм, причем минимизируемая функция – энергия – зависит от длин связей, валентных и торсионных углов, изгиба плоских структур и ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Критерии останковки расчета: 1) достигнут предел количества итераций – 3200; 2) энергия после очередной итерации изменилась менее, чем на заданную величину порога, которая для расчетов принимается равной 0.01; 3) градиент энергии не превышает квадрата величины порога, т.е. 0.0001.

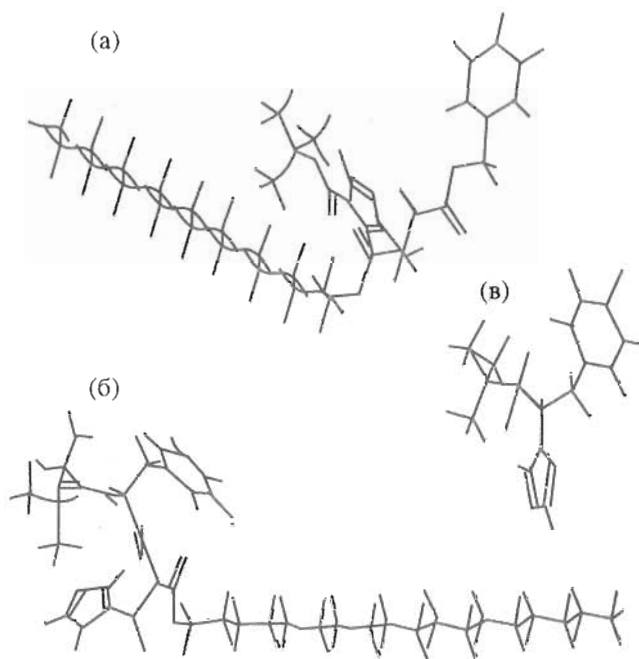
Сокращения: IBC – изобутилхлоркарбонат, NMM – *N*-метилморфолин, НОВТ – 1-гидроксибензотриазол, ONp – *n*-нитрофенилокси, Bom – бензилоксиметил, Dnp – 2,4-динитрофенил, Ode – октадецил, TFA – трифторуксусная кислота.

Отбор выгодных конформеров осуществлялся путем взаимного совмещения на дисплее компьютера (*S,S*)-паклобутразола и рассчитанных пептидных молекул с наиболее выгодной конформацией. Визуальные сопоставления показали, что более точное топохимическое соответствие паклобутразолу наблюдается в случае ди- и особенно трипептидов по сравнению с производными гистидина, которые были рассмотрены нами в работе [4] с аналогичных позиций (ср., например, (а) и (б) с (в) на рисунке). Это можно объяснить тем, что конформационные возможности производных аминокислот существенно отличаются от возможностей ди- и трипептидов в связи с появлением у последних наряду с близкими также средних взаимодействий между соседними по цепи аминокислотными остатками. Это позволяет пептидным фрагментам принимать компактные свернутые и полусвернутые структуры, стабилизированные дополнительными взаимодействиями между звеньями основной цепи. Эту способность мы наблюдали также при изучении поведения гидрофобных пептидов в фосфолипидом бислое [6]. Поэтому в качестве объектов исследования мы выбрали октадециловые эфиры дипептидов *Z*-Val-His и *Woc*-Phe-His и трипептидов Val-Phe-His и Phe-Val-His.

На основании компьютерного анализа мы предположили, что преимущества предложенных нами пептидных биорегуляторов перед аминокислотными могут основываться на следующем: 1) пептидные соединения могут проявить более высокую активность, так как они в большей степени соответствуют пространственной структуре паклобутразола, 2) пептиды должны быть менее токсичны, поскольку ксенобиотические (неприродные) *Z*- и *Woc*-группы, обеспечивающие для производных гистидина структурное сходство с паклобутразолом [4], заменены в ди- и трипептидах на остатки аминокислот, содержащие соответствующие заместители.

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 октадециловых эфиров пептидов на основе *N*^α-*Woc*, *N*^{im}-*Dnp*-гистидина, где хромофорная динитрофенильная группа может служить удобным маркером.

Синтез осуществлялся ступенчатым наращиванием цепи с *C*-конца (см. схему). В качестве исходных соединений использовались синтезированные нами ранее [4] октадециловые эфиры производных гистидина (I) - (III). Для синтеза пептидов был применен метод активированных *l*-нитрофениловых эфиров. Как известно [7], использование в этом методе в качестве исходных соеди-



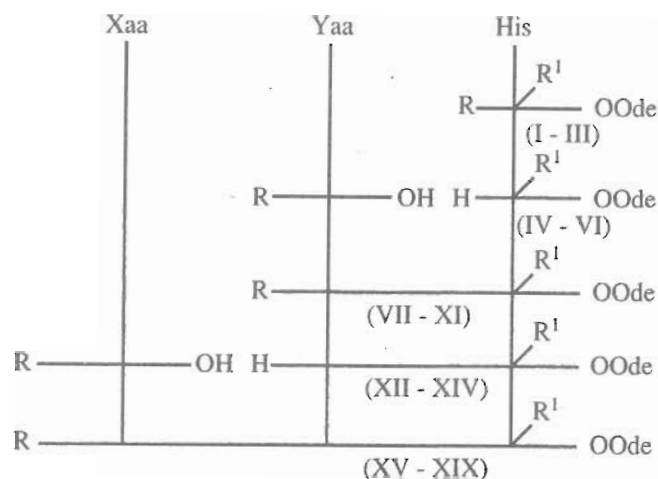
Компьютерное изображение энергетически наиболее выгодных конформаций (*S,S*)-паклобутразола (в) и октадециловых эфиров *Z*-His(*Woc*) (а) и Val-Phe-His (б).

нений трифторацетатов аминокислот приводит к необратимому ацилированию последних трифторуксусной кислотой, что существенно снижает выход целевого продукта. Поэтому после стадии снятия *Woc*-защитных групп с соответствующих октадециловых эфиров 50% трифторуксусной кислотой в хлористом метиле полученные соли обрабатывали 5% водным раствором бикарбоната натрия. Получали деблокированные с *N*-конца исходные соединения (IV) - (V), (XII) - (XIV). Выходы дипептидов (VII) - (X) и трипептидов (XV) - (XVII) при этом составляли около 80%. Вопреки сложившемуся мнению о невысокой реакционной способности *l*-нитрофениловых эфиров все реакции завершались в течение 4 ч. По-видимому, это можно объяснить автокаталитическим влиянием имидазольной группы гистидина [8].

Интересно, что в ¹H-ЯМР-спектрах соединений, содержащих *Woc*-защитную группу имидазольного цикла гистидина, наблюдаются две группы сигналов от двух протонов метиленовой группы гистидина, что говорит о неэквивалентности этих протонов.

Таким образом, нами был успешно применен метод активированных *l*-нитрофениловых эфиров для синтеза октадециловых эфиров гистидинсодержащих ди- и трипептидов.

Соединения (I), (XI), (XVIII) и (XIX), а также паклобутразол испытывались в Институте физиологически активных веществ РАН на проростках огурца, пшеницы, гороха и некоторых других



| Соединение | Xaa | Yaa | R | R ¹ | Метод или реагент | Выход, % |
|------------|-----|-----|-----|----------------|-------------------|----------|
| (I) | - | - | Z | Boc | - | - |
| (II) | - | - | Boc | Bom | - | - |
| (III) | - | - | Boc | Dnp | - | - |
| (IV) | - | - | - | Bom | TFA | >90 |
| (V) | - | - | - | Dnp | TFA | >90 |
| (VI) | - | - | - | Boc | Ni-Reney | 85 |
| (VII) | - | Val | Z | Boc | ONp-эфир | 79 |
| (VIII) | - | Phe | Boc | Bom | ONp-эфир | 83 |
| (IX) | - | Phe | Boc | Dnp | ONp-эфир | 82 |
| (X) | - | Val | Boc | Bom | ONp-эфир | 78 |
| (XI) | - | Phe | Boc | H | Ni-Reney | 73 |
| (XII) | - | Phe | - | Bom | TFA | >90 |
| (XIII) | - | Phe | - | Dnp | TFA | >90 |
| (XIV) | - | Val | - | Bom | TFA | >90 |
| (XV) | Val | Phe | Boc | Bom | ONp-эфир | 75 |
| (XVI) | Val | Phe | Boc | Dnp | ONp-эфир | 79 |
| (XVII) | Phe | Val | Boc | Bom | ONp-эфир | 81 |
| (XVIII) | Val | Phe | Boc | H | Ni-Reney | 70 |
| (XIX) | Phe | Val | Boc | H | Ni-Reney | 72 |

Схема.

растений в интервале концентраций 10^{-11} - 10^{-4} М, в котором действуют природные фитогормоны. Активность оценивали по изменению длины (веса) в процентах по отношению к контрольным растениям в сериях из 50 - 70 опытов (табл. 1 - 3).

Результаты предварительных испытаний показали, что данные соединения проявляют искомую ретардантную активность; некоторые из них стимулировали на 25 - 40% увеличение веса проростков гороха (табл. 2). Анализ полученных результатов показывает, что с удлинением пептидной цепи в ряду соединений (I), (XI) и (XVIII) происходит усиление ретардантной активности (концентрация 10^{-6} М) при отсутствии гербицидного эффекта в отношении огурца "Либелла" (табл. 1). Это подтверждает правильность выводов, сделанных на основании результатов компьютерного расчета. Синтезированные соединения в отличие от паклобутазола не проявили фитотоксичности в тесте на всхожесть семян (табл. 3). Более подробную информацию об этих испытаниях предполагается дать в наших дальнейших публикациях.

Таким образом, проведенные исследования позволяют рассматривать октадециловые эфиры производных гистидина и гистидинсодержащих пептидов в качестве потенциальных регуляторов роста растений.

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали аминокислоты и их производные L-ряда (Reanal, Венгрия); изобутилхлоркарбонат, 1-гидроксибензотриазол, N-метилморфолин (Aldrich, США). В ходе синтеза использовали очищенные безводные растворители.

¹H-ЯМР-спектры регистрировали на импульсном фурье-спектрофотометре MSL-200 (Bruker, ФРГ) с рабочей частотой 200 МГц, используя гексаметилдисилоксан в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры снимали на спектрофотометре Shimadzu IR-435 (Япония) в виде пленки или суспензии в вазелиновом масле. Температуры плавления измеряли на приборе Voetius (ФРГ), углы оптического вращения - на спектрополяриметре Perkin-Elmer MC-241M (Великобритания). Элементный анализ выполняли на автоматическом анализаторе Heraeus CHNO-Rapid (ФРГ). Для контроля хода реакций применялась ТСХ на пластинках Silufol (Чехо-Словакия) в системах растворителей: хлороформ-ацетон-метанол, 8 : 1 : 1 (А); хлороформ-метанол, 99 : 1 (В). Проявление осуществлялось 0.5% раствором нингидрина в ацетоне с последующим нагреванием. Адсорбционную

колоночную хроматографию проводили на колонке с силикагелем L40/100 (Chemapol, Чехо-Словакия) в системе растворителей эфир-метанол, 50 : 1.

Снятие Z- (Bom-) защитных групп осуществлялось по общей методике: в раствор 0.4 (0.2) ммоль защищенного пептида в 3 мл метанола вносили Ni-Repey, полученный непосредственно перед реакцией из 1.3 г никель-алюминиевого сплава по методике [9], и перемешивали 18 ч. Катализатор отфильтровывали, промывали 3 раза по 3 мл метанолом, объединенный метанольный слой упаривали, остаток сушили в глубоком вакууме. Выход деблокированных пептидов – около 70%.

Z-Val-His(Boc)-OODE (VII). К раствору 73 мг (0.2 ммоль) Z-Val-ONp в 1 мл этилацетата приливали раствор 100 мг (0.2 ммоль) His(Boc)-OODE (VI), 31 мг (0.23 ммоль) НОВТ и 26 мкл (0.23 ммоль) NMM в 2 мл этилацетата. Перемешивали 4 ч при 20°C.

Растворитель упаривали, остаток растворяли в 5 мл этилацетата и промывали 10% водным раствором лимонной кислоты, водой, 5% водным раствором бикарбоната натрия, водой до pH 7. Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии (стандартная обработка).

Получали 115 мг (79%) соединения (VII); т. пл. 48 - 50°C; $[\alpha]_D^{20} -8^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 68.18; Н 9.43; N 7.51. C₄₂H₆₈N₄O₇. Вычислено, %: С 68.06; Н 9.27; N 7.56. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3350 сл., 1750 ср., 1730 ср., 1710 ср., 1510 ср. ¹H-ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.80 (д, 3H); 0.85 (д, 3H); 0.87 (т, 3H); 1.25 (м, 30H); 1.58 (с, 9H); 1.62 (м, 2H); 3.10 (д, 2H); 3.92 (м, 1H); 4.08 (т, 2H); 4.80 (м, 1H); 4.90 (т, 1H); 5.05 (с, 2H); 6.10 (д, 1H); 6.85 (д, 1H); 7.10 (с, 1H); 7.32 (м, 5H); 7.95 (с, 1H).

Boc-Phe-His(Boc)-OODE (VIII). К раствору 77 мг (0.20 ммоль) Boc-Phe-ONp в 1 мл этилацетата приливали раствор 100 мг (0.19 ммоль) His(Bom)-OODE (IV), 31 мг (0.23 ммоль) НОВТ и 26 мкл (0.23 ммоль) NMM в 2 мл этилацетата. Перемешивали 4 ч при 20°C.

После стандартной обработки получали 120 мг (82%) соединения (VIII); т. пл. 43 - 45°C; $[\alpha]_D^{20} -4^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 70.43; Н 8.93; N 7.07. C₄₆H₇₀N₄O₆ · 0.5H₂O. Вычислено, %: С 70.45; Н 9.14; N 7.14. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3300 сл., 1740 ср., 1690 ср., 1650 ср., 1510 сл., 1070 ср. ¹H-ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.87 (т, 3H); 1.25 (м, 30H); 1.40 (с, 9H); 1.62 (м, 2H); 3.02 (д, 2H); 3.12 (дд, 2H); 4.08 (т, 2H); 4.35 (м, 1H); 4.45 (с, 2H); 4.83 (м, 1H); 5.15 (д, 1H); 5.25 (с, 2H); 6.75 (с, 1H); 6.85 (д, 1H); 7.20 (м, 5H); 7.32 (м, 5H); 7.45 (с, 1H).

Таблица 1. Влияние полученных соединений на длину проростков огурца "Либелла" (n = 70, % к контролю)*

| Соединение | Часть растения | с, М | | | | |
|---------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 10 ⁻⁴ | 10 ⁻⁵ | 10 ⁻⁶ | 10 ⁻⁷ | 10 ⁻⁸ |
| (I) | Стебель | 74 | 75 | 82 | 88 | 83 |
| (XI) | Стебель | 73 | 81 | 75 | - | - |
| | Корень | 94 | 89 | 72 | - | - |
| (XVIII) | Стебель | 73 | 69 | 62 | - | - |
| | Корень | 99 | 87 | 82 | - | - |
| (XIX) | Стебель | 82 | 108 | 113 | - | - |
| | Корень | 81 | 74 | 65 | - | - |
| Паклобутразол | Стебель | 20 | 31 | 45 | 100 | 88 |
| | Корень | 49 | 56 | 58 | - | - |

* Здесь и далее прочерк означает отсутствие данных.

Таблица 2. Влияние полученных соединений на вес проростков гороха (n = 50, % к контролю)

| Соединение | Часть растения | с, М | | | | |
|---------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 10 ⁻⁴ | 10 ⁻⁵ | 10 ⁻⁶ | 10 ⁻⁷ | 10 ⁻⁸ |
| (I) | Стебель | 123 | 99 | 107 | 112 | 105 |
| | Корень | 108 | 111 | 101 | 109 | 103 |
| (XI) | Стебель | 102 | 118 | 114 | - | - |
| | Корень | 94 | 102 | 99 | - | - |
| (XVIII) | Стебель | 103 | 131 | 122 | - | - |
| | Корень | 106 | 99 | 102 | - | - |
| (XIX) | Стебель | 117 | 137 | 120 | - | - |
| | Корень | 103 | 118 | 116 | - | - |
| Паклобутразол | Стебель | 69 | 81 | 87 | - | - |
| | Корень | 73 | 82 | 85 | - | - |

Таблица 3. Влияние полученных соединений на всхожесть тест-культур (n = 70, % к контролю)

| Соединение | с, М | Огурец | Пшеница | Салат | Горчица |
|---------------|------------------|--------|---------|-------|---------|
| (I) | 10 ⁻⁴ | 98 | 96 | 72 | 76 |
| | 10 ⁻⁵ | 97 | 98 | 62 | 79 |
| | 10 ⁻⁶ | 93 | 98 | 64 | 80 |
| | 10 ⁻⁷ | 84 | 99 | 68 | 82 |
| (XI) | 10 ⁻⁴ | 93 | 73 | 17 | - |
| | 10 ⁻⁵ | 93 | 73 | 17 | - |
| | 10 ⁻⁶ | 90 | 63 | 66 | - |
| (XVIII) | 10 ⁻⁴ | 90 | 50 | 60 | - |
| | 10 ⁻⁵ | 86 | 60 | 51 | - |
| | 10 ⁻⁶ | 90 | 57 | 86 | - |
| (XIX) | 10 ⁻⁴ | 90 | 52 | 90 | - |
| | 10 ⁻⁵ | 90 | 52 | 93 | - |
| | 10 ⁻⁶ | 93 | 60 | 93 | - |
| Паклобутразол | 10 ⁻⁴ | 86 | 20 | 10 | 56 |
| | 10 ⁻⁵ | 90 | 20 | 17 | 63 |
| | 10 ⁻⁶ | 90 | 50 | 20 | 78 |
| | 10 ⁻⁷ | 91 | 60 | 23 | 74 |

Вос-Phe-His(Dnp)-OOde (IX). К раствору 67 мг (0.17 ммоль) Вос-Phe-ONp в 1 мл этилацетата приливали раствор 100 мг (0.17 ммоль) His(Dnp)-OOde (V), 29 мг (0.21 ммоль) НОВТ и 25 мкл (0.21 ммоль) NMM в 2 мл этилацетата. Перемешивали 4 ч при 20°C.

После стандартной обработки получали 110 мг (78%) соединения (IX); т. пл. 35 - 37°C; $[\alpha]_D^{20} -6^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 64.35; Н 8.08; N 10.17. $C_{44}H_{64}N_6O_9$. Вычислено, %: С 64.36; Н 7.87; N 10.23. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3300 сл., 1740 ср., 1700 ср., 1660 ср., 1600 ср., 1530 ср. 1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.87 (т, 3H); 1.25 (м, 30H); 1.40 (с, 9H); 1.62 (м, 2H); 3.05 (д, 2H); 3.12 (д, 2H); 4.08 (т, 2H); 4.38 (м, 1H); 4.85 (м, 1H); 5.15 (д, 1H); 6.75 (с, 1H); 7.00 (д, 1H); 7.20 (м, 5H); 7.53 (с, 1H); 7.70 (д, 1H); 8.58 (дд, 1H); 8.85 (дд, 1H).

Вос-Val-His(Bom)-OOde (X). К раствору 64 мг (0.19 ммоль) Вос-Val-ONp в 1 мл этилацетата приливали раствор 100 мг (0.19 ммоль) His(Bom)-OOde (IV), 31 мг (0.23 ммоль) НОВТ и 26 мкл (0.23 ммоль) NMM в 2 мл этилацетата. Перемешивали 4 ч при 20°C.

После стандартной обработки получали 145 мг (83%) соединения (X); т. пл. 55 - 57°C; $[\alpha]_D^{20} -6^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 68.51; Н 9.42; N 7.52. $C_{42}H_{70}N_4O_6 \cdot 0.5H_2O$. Вычислено, %: С 68.52; Н 9.74; N 7.61. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3300 сл., 1720 ср., 1680 ср., 1640 ср., 1510 ср., 1100 ср. 1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.80 (д, 3H); 0.85 (д, 3H); 0.87 (т, 3H); 1.25 (м, 30H); 1.40 (с, 9H); 1.62 (м, 2H); 3.15 (дд, 2H); 3.92 (м, 1H); 4.08 (т, 2H); 4.42 (с, 2H); 4.80 (м, 1H); 4.92 (т, 1H); 5.05 (д, 1H); 5.25 (с, 2H); 6.82 (с, 1H); 6.85 (д, 1H); 7.32 (м, 5H); 7.46 (с, 1H).

Вос-Val-Phe-His(Bom)-OOde (XV). К раствору 62 мг (0.16 ммоль) Вос-Val-ONp в 1 мл этилацетата приливали раствор 100 мг (0.16 ммоль) Phe-His(Bom)-OOde (XII), 26 мг (0.19 ммоль) НОВТ и 21 мкл (0.19 ммоль) NMM в 2 мл этилацетата. Перемешивали 4 ч при 20°C.

После стандартной обработки получали 90 мг (75%) соединения (XV); т. пл. 75 - 77°C; $[\alpha]_D^{20} -24^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 69.21; Н 8.99; N 7.78. $C_{51}H_{79}N_5O_7 \cdot 0.5H_2O$. Вычислено, %: С 69.34; Н 9.15; N 7.92. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3300 сл., 1740 ср., 1680 ср., 1650 ср., 1520 сл., 1090 ср. 1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.80 (д, 3H); 0.85 (д, 3H); 0.87 (т, 3H); 1.25 (м, 30H); 1.40 (с, 9H); 1.62 (м, 2H); 3.02 (д, 2H); 3.12 (дд, 2H); 3.90 (м, 1H); 4.08 (т, 2H); 4.44 (с, 2H); 4.63 (м, 1H); 4.78 (м, 1H); 4.90 (т, 1H); 5.15 (д, 1H); 5.25

(с, 2H); 6.56 (д, 1H); 6.80 (с, 1H); 6.85 (д, 1H); 7.20 (м, 5H); 7.32 (м, 5H); 7.50 (с, 1H).

Вос-Val-Phe-His(Dnp)-OOde (XVI). К раствору 46 мг (0.14 ммоль) Вос-Val-ONp в 1 мл этилацетата приливали раствор 100 мг (0.14 ммоль) Phe-His(Dnp)-OOde (XIII), 22 мг (0.16 ммоль) НОВТ и 18 мкл (0.16 ммоль) NMM в 2 мл этилацетата. Перемешивали 4 ч при 20°C.

После стандартной обработки получали 100 мг (79%) соединения (XVI); т. пл. 69 - 71°C; $[\alpha]_D^{20} -15^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 63.77; Н 8.10; N 10.53. $C_{49}H_{73}N_7O_{16}$. Вычислено, %: С 63.95; Н 8.01; N 10.65. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3300 сл., 1730 ср., 1690 ср., 1640 ср., 1600 ср., 1530 ср. 1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.80 (д, 3H); 0.85 (д, 3H); 0.87 (т, 3H); 1.25 (м, 30H); 1.40 (с, 9H); 1.62 (м, 2H); 3.02 (д, 2H); 3.12 (д, 2H); 3.80 (м, 1H); 4.08 (т, 2H); 4.65 (м, 1H); 4.75 (м, 1H); 4.85 (т, 1H); 5.12 (д, 1H); 6.60 (д, 1H); 6.85 (с, 1H); 7.05 (д, 1H); 7.20 (м, 5H); 7.62 (с, 1H); 7.80 (д, 1H); 8.55 (дд, 1H); 8.85 (дд, 1H).

Вос-Phe-Val-His(Bom)-OOde (XVII). К раствору 50 мг (0.15 ммоль) Вос-Phe-ONp в 1 мл этилацетата приливали раствор 100 мг (0.15 ммоль) Val-His(Bom)-OOde (XIV), 25 мг (0.18 ммоль) НОВТ и 20 мкл (0.18 ммоль) NMM в 2 мл этилацетата. Перемешивали 4 ч при 20°C.

После стандартной обработки получали 105 мг (81%) соединения (XVII); т. пл. 58 - 60°C; $[\alpha]_D^{20} -20^\circ$ (с 1, хлороформ). Найдено, %: С 69.58; Н 9.14; N 7.78. $C_{51}H_{79}N_5O_7 \cdot 0.5H_2O$. Вычислено, %: С 69.34; Н 9.15; N 7.92. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3300 сл., 1730 ср., 1690 ср., 1640 ср., 1520 ср., 1100 сл. 1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.80 (д, 3H); 0.85 (д, 3H); 0.87 (т, 3H); 1.25 (м, 30H); 1.40 (с, 9H); 1.62 (м, 2H); 3.02 (д, 2H); 3.12 (дд, 2H); 4.08 (т, 2H); 4.20 (м, 1H); 4.35 (м, 1H); 4.42 (с, 2H); 4.85 (м, 1H); 4.95 (т, 1H); 5.15 (д, 1H); 5.25 (с, 2H); 6.62 (д, 1H); 6.78 (с, 1H); 6.85 (д, 1H); 7.20 (м, 5H); 7.32 (м, 5H); 7.45 (с, 1H).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kida T., Mizuno H., Okutsu M. Пат. 4032325 США (РЖ "Химия", 1978. № 5. Разд. О. № 563).
2. Нуриджанян К.А., Фомина Л.М., Бакуменко Л.А., Соложенцев В.А., Ломовская Н.Д., Мкртумян Н.М. Биалафос (Гербиас) - природный гербицид // Обзор. инф. Сер. Химические средства защиты растений. М.: НИИТЭХИМ, 1990.
3. Edwards J., Lax A. Пат. 4735651 США (РЖ "Химия", 1989. № 6. Разд. О. № 417).

4. Огрель Ан.А., Звонкова Е.Н., Гафуров Р.Г. // Био-
орган. химия. 1993. Т. 19. С. 880 - 888.
5. Sugavanam B. // Pestic. Sci. 1984. V. 15. P. 296 - 300.
6. Хабарова Е.И., Дубовский П.В., Василенко И.А.,
Звонкова Е.Н., Гусев Д.Г., Огрель Ан.А. // Биол.
мембраны. 1989. Т. 6. С. 378 - 385.
7. Bodanszky M. // Peptides. Proc. 9th Europ. Peptide
Sympos. Amsterdam Norht Holland Publ., 1969. P. 150.
8. Coleman C., Poirier V. // Acta Chim. Scand. B. 1983.
V. 37. P. 809.
9. Беккер Х., Домике Г., Фангхенель Э. Органикум.
Т. 2. Пер. с нем. М.: Мир, 1992. С. 419.

Synthesis of Octadecyl Esters of Histidine-Containing Tripeptides as Potential Regulators of Plant Growth

Ан. А. Огрель*,¹ Е. Н. Звонкова*, and R. G. Gafurov**

* *Lomonosov Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia*

** *Institute of Physiologically Active Substances, Russian Academy of Sciences,
Chernogolovka, Moscow oblast', Russia*

Abstract – Octadecyl esters of dipeptides and tripeptides of the type Phe-His, Val-His, Phe-Val-His and Val-Phe-His were synthesized using different methods. The minimum energy conformations of these peptides were calculated with computer minimization programs and compared with those of paclobutrazol, a well-known regulator of plant growth. It was demonstrated that the elongation of the peptide chain leads to a higher topochemical correspondence between paclobutrazol and the peptide derivatives than between paclobutrazol and amino acid derivatives.

Key words: histidine, valine, phenylalanine, octadecyl esters of peptides, plant growth regulators.

¹ To whom correspondence should be addressed.