

СИНТЕЗ ФОСФИНОВОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА Met-Glu-His-Phe

© 2024 г. В. П. Шевченко¹, А. В. Бородачев², М. Э. Дмитриев², К. В. Шевченко¹,
И. П. Калашникова², А. Н. Иванов³, И. Ю. Нагаев¹, В. В. Рагулин^{2,*}, Н. Ф. Мясоедов¹

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

² Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

³ Университет «Синергия», Москва, 129090 Россия

*e-mail: rvalery@dio.ru

Поступило в редакцию 2 августа 2024 г.

После доработки 15 августа 2024 г.

Принято к печати 20 августа 2024 г.

Предложен синтез фосфинового структурного аналога тетрапептида Met-Glu- γ -His-Phe путем присоединения дипептидной компоненты His-Phe к адамантиловому эфиру фосфинового псевдо-Met-[P]-Glu-пептида в форме циклического глутаматного ангидрида. Найдены условия взаимодействия фосфинового псевдо-Met-[P]-Glu-ангидрида с His-Phe в свободной форме с образованием фосфинового Met-[P]-Glu- γ -His-Phe тетрапептида. Проведены хромато-масс-спектральное, включая MS2, и ЯМР исследования фосфинового тетрапептида на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР ^1H – ^1H COSY, ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC.

Ключевые слова: семакс, адренокортикотропный гормон, амидоалкилирование, фосфиновые кислые псевдопептиды, циклический ангидрид, фосфиновый псевдометионилглутамилгистидилфенилаланин

DOI: 10.31857/S0044460X24050087, **EDN:** FJXPXF

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине просматривается тенденция в разработке лекарственных препаратов двойного назначения. В одних сочетаниях и дозах они оказывают помощь больным пациентам, в других – помогают здоровым людям адаптироваться в неблагоприятных условиях, которые могут возникнуть на работе и в быту. Большой интерес, в связи с этим, привлекают нейропептиды, компоненты адренокортикотропного гормона [1]. Эти соединения способны участвовать в процессах, связанных с функционированием центральной нервной системы. Одним из таких пептидов является фрагмент адренокортикотропного гормона Met-Glu-His-Phe. Несмотря на свою привлекательность в качестве биологически активного соединения, этот пептид

оказался ферментативно лабильным и нуждался в модифицировании для увеличения стабильности при медицинском применении. Удачным подходом к решению проблемы защиты С-терминальной составляющей этого пептида оказалась его конденсация с «коллагеновым» трипептидом Pro-Gly-Pro. Образовавшийся препарат Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, получивший название Семакс, является более, чем в 50 раз более устойчивым к воздействию карбокси-пептидаз по сравнению с исходным пептидом [1, 2]. Это позволило использовать Семакс в медицинской практике для стимулирования умственной работоспособности, лечения острого ишемического инсульта и других заболеваний ЦНС [3]. Повышение устойчивости Met-Glu-His-Phe можно ожидать и при модификации самой молекулы этого пептида, например, превращая альфа-глутамилпептиды в гам-

ма-глутамилпептиды. Оба типа пептидных аналогов являются биологически активными соединениями. Найдено, что (*R*)-2-амино-5-{[(*S*)-1-карбокси-2-(1*H*-индол-3-ил)этил]амино}-5-оксопентановая кислота, состоящая из остатков гамма-глутаминовой кислоты и триптофана, оказывает иммунодепрессивное действие, подавляет реакции гуморального и клеточного иммунитета, нетоксична и не обладает мутагенными и тератогенными свойствами [4, 5].

Кроме того, устойчивость Met-Glu-His-Phe по отношению к аминопептидазам можно повысить путем фосфиновой модификации N-терминальной составляющей этого пептида (схема 1). Замена природной пептидной NHC(O) связи негидролизуемым $\text{CH}_2\text{P(O)OH}$ фрагментом при сохранении исходной аминокислотной последовательности приводит к имитации переходного состояния пептидного гидролиза с тетраординированным атомом углерода [6–8] и придает фосфиновым кислым пептидам свойства мощных ингибиторов Zn-металлопротеиназ [9–12]. Таким образом, фосфоизомеры пептидов характеризуется повышенной устойчивостью псевдопептидной связи к гидролитическому воздействию аминопептидаз [9–12]. Следовательно, можно ожидать более длительное сохранение молекулы фосфоизомера Met-[P]-Glu, где [P] = $\psi[\text{P(O)(OH)CH}_2]$, на пути к

биомишени, по сравнению с исходным пептидом Met-Glu, лабильным в условиях протеолиза [1–3]. Подобные модификации Met-Glu-His-Phe могут придать его фосфиновому аналогу не только высокую ферментативную и гидролитическую устойчивость, но и интересные биологические свойства, что наблюдалось при изучении фосфинового аналога Pro-[P]-Gly-Pro [13].

В данной работе осуществлен синтез ранее не описанного фосфинового тетрапептида EtOC(O)-Met- $\psi[\text{P(O)(OAd)CH}_2]$ -Glu- γ -His-Phe-OH **1** и проведено хромато-масс-спектральное и ЯМР исследование этого уникального соединения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез тетрапептида **1** основан на разработанной ранее процедуре получения N,P-дизащищенного строительного блока Met- $\psi[\text{P(O)OAd}]$ -Glu **2** с карбоновыми функциями, связанными в ангидридный глутаматный цикл (схема 2). Ангидрид **2** синтезирован согласно опубликованной ранее методике [14], представленной в Дополнительных материалах. В соответствии с развиваемой нами методологией синтеза фосфиновых пептидов мы осуществили синтез N-защищенного фосфинового изомера Met-Glu, дипептидной составляющей Семакса [15–18]. Последующее получение адамантилового эфира образовавшейся фосфиновой кислоты, содержащей структурный изостер глутамата и образование глутаматного ангидридного цикла дает структурный блок **2** [14].

Синтез EtOC(O)-Met- $\psi[\text{P(O)OAd}]$ - γ -Glu-His-Phe **1** проводили конденсацией пептида His-Phe **3** с ангидридом **2** в растворе метанола. После очистки методом ВЭЖХ был получен тетрапептид **1** в виде порошкообразного вещества с отсутствием четкой температуры плавления, что, вероятно можно объяснить наличием четырех асимметрических центров на атомах углерода и одного на атоме фосфора (не считая наличие асимметрии на углеродах адамантилового фрагмента). Это позволяет предположить, что исследуемый фосфиновый тетрапептид может существовать в виде смеси достаточно большого числа (>10) диастереомеров, в различной степени проявляющихся в спектрах ЯМР. В этой связи был необходим детальный ЯМР-спектральный анализ тетрапептида **1**.

Схема 1.

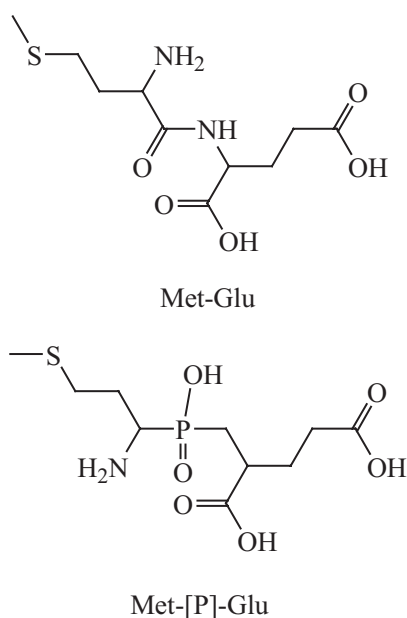
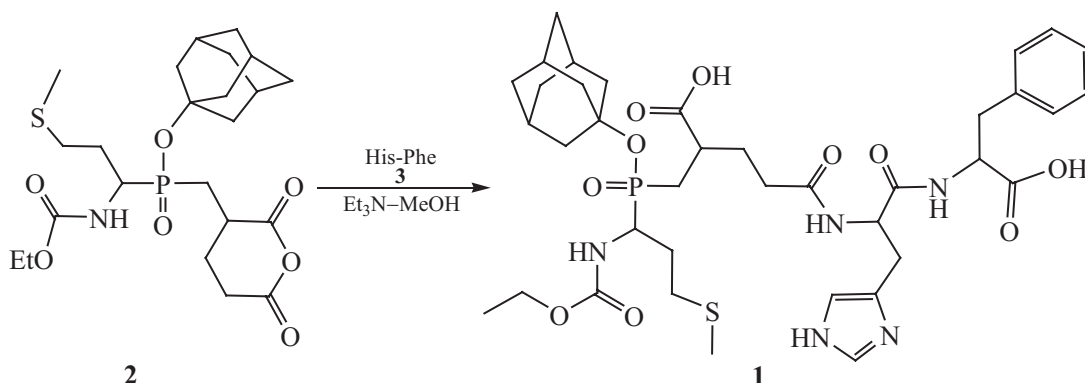


Схема 2.



Наблюдаемое экспериментально с применением методов двумерного ЯМР усложнение спектров дополнительно обусловлено наличием различных конформерных (ротамерных) состояний, связанных с затрудненным вращением вокруг амидной и карбаматной связей. Возможно также наличие стерических затруднений вращению, обусловленных наличием объемного эфирного адамантилового фрагмента при атоме фосфора. Различные конформерные состояния связаны с особенностями сольватации различными растворителями, это позволило найти оптимальную среду для съемки спектров ЯМР исследуемого фосфинового тетрапептида **1**. Наиболее наглядно наличие диастереомерных и конформерных форм проявляется в спектрах ЯМР ^{31}P . На рис. 1 представлены спектры ^{31}P ЯМР в CDCl_3 , ацетоне- d_6 , смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.) в области сигналов целевой молекулы **1**.

Амфифильность тетрапептида **3** приводит к агрегации с образованием мицелл или подобных

надмолекулярных структур, что ведет к уширению спектральных линий, особенно в спектрах ЯМР ^1H . Однако степень агрегации снижается в ряду растворителей $\text{CDCl}_3 > \text{ацетон-}d_6 > \text{ацетон-}d_6\text{-D}_2\text{O}$, что подтверждает общий вид спектров ЯМР ^1H в CDCl_3 , ацетоне- d_6 , смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.) (рис. 2).

Наилучшее разрешение в спектре ЯМР ^1H в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.) позволило сделать отнесение большинства сигналов характерных фрагментов молекулы фосфинового тетрапептида **1** (рис. 3), привлекая данные двумерного ЯМР (см. Дополнительные материалы). Сигналы растворителя (ацетон- d_6) частично маскируют сигналы соединения как в спектре ЯМР ^1H , так и в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Однако большинство сигналов характерных фрагментов молекулы тетрапептида **1** удалось достоверно отнести в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, снятом в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.) (рис. 4–8),

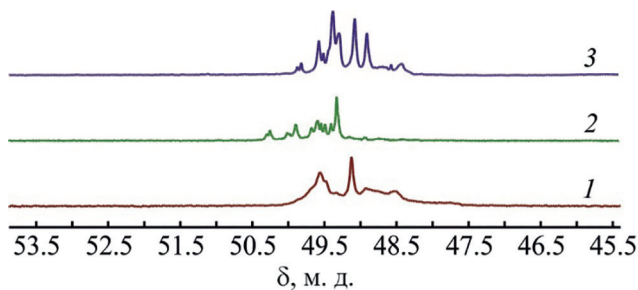


Рис. 1. Спектры ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202.48 МГц) тетрапептида **1** в CDCl_3 (1), ацетоне- d_6 (2), смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.) (3).

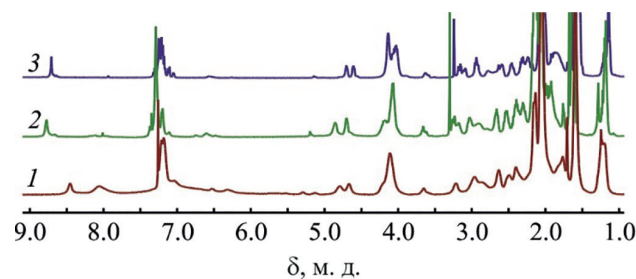


Рис. 2. Спектры ЯМР ^1H (500.2 МГц) тетрапептида **1** в CDCl_3 (1), ацетоне- d_6 (2), смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.) (3).

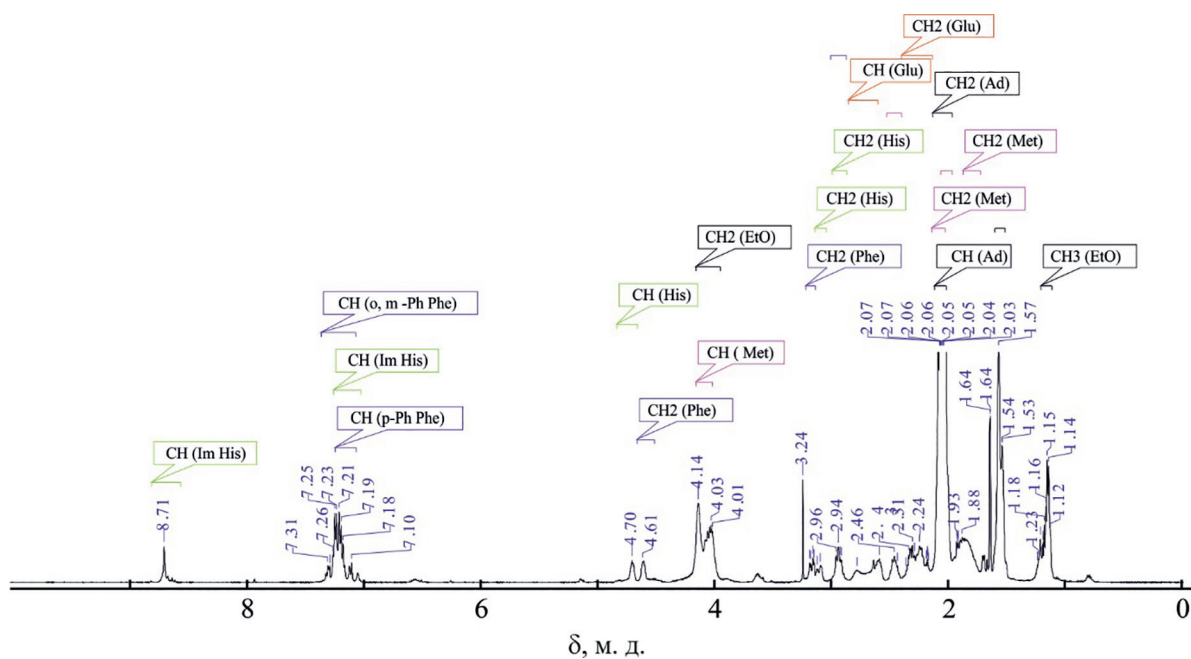


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H (500.2 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.).

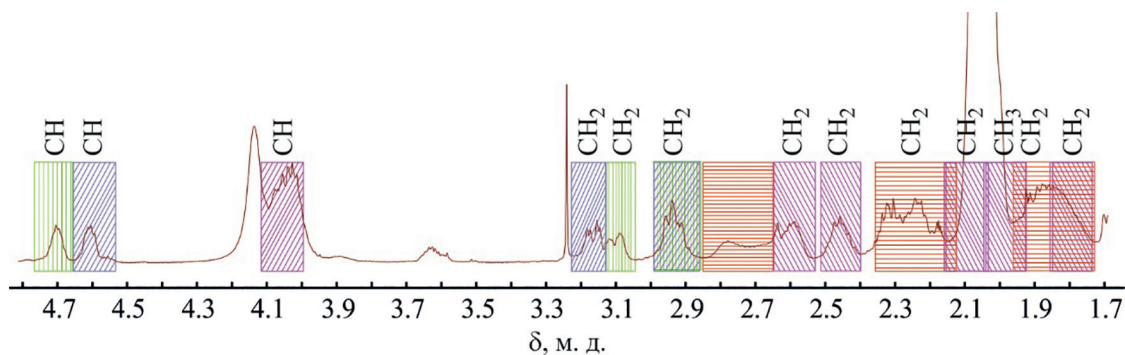


Рис. 4. Фрагмент спектра ЯМР ^1H (500.2 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.). Зеленым отмечены сигналы гистидина, синим – фенилаланина, красным – псевдоглутамин, сиреневым – псевдометионина.

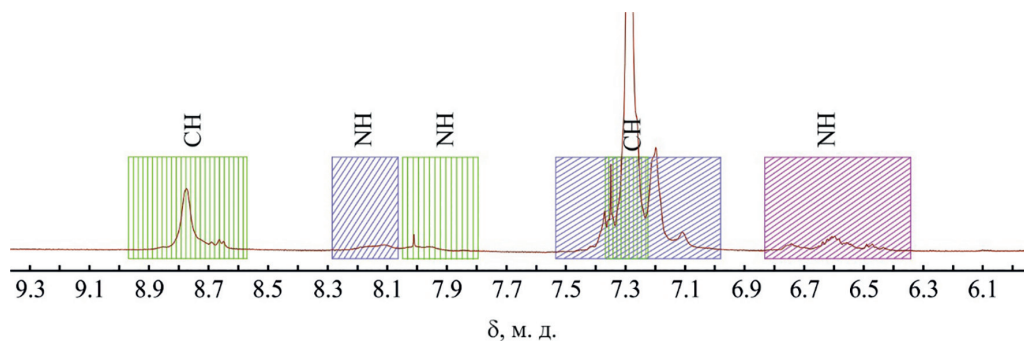


Рис. 5. Фрагмент спектра ЯМР ^1H (500.2 МГц) тетрапептида **1** в ацетоне- d_6 (область NH и CH= протонов).

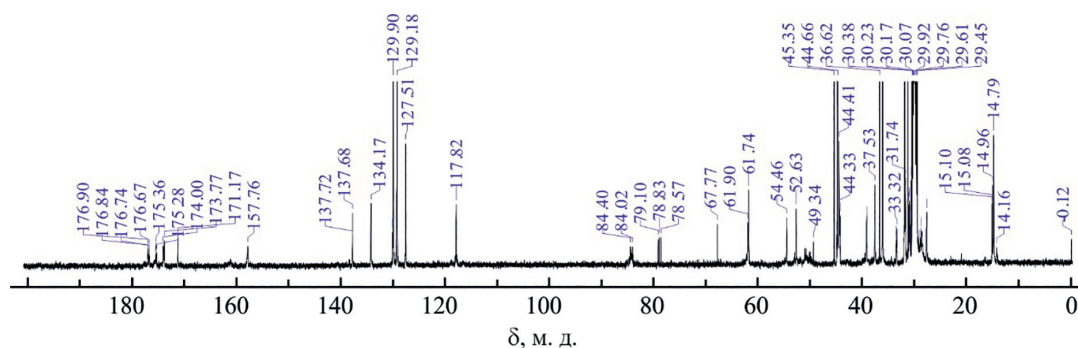


Рис. 6. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.79 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.).

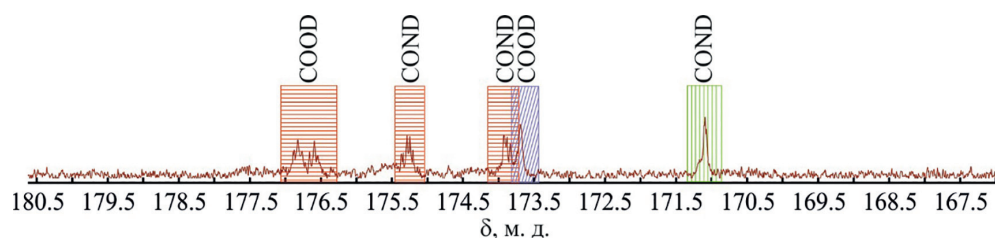


Рис. 7. Фрагмент спектра ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.79 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.). Приведена область карбоксильных и амидных углеродов. Усложнение сигналов обусловлено различными диастереомерными и конформерными формами.

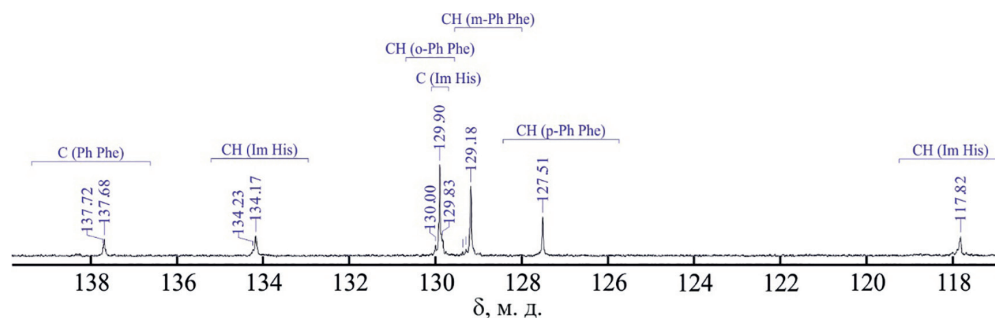


Рис. 8. Фрагмент спектра ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.79 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.). Приведена область ароматических углеродов.

на основе данных двумерного ЯМР. Отнесение сигналов сделано с помощью корреляций ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC (рис. 9–12).

Использование D_2O для большей дезагрегации молекулы **1** позволяет подтвердить отнесение сигналов NH-групп, которые подавляются из-за обмена протонов на дейтерий, что наблюдается во фрагменте спектра ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ в области амидных (пептидных углеродов) (рис. 5, 6).

Кроме того, тетрапептид **1** был дополнительно исследован с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения. На схеме 3 особенности фрагментации молекулы фосфинового тетрапептида **1** в условиях масс-спектрометрии на основе сигналов идентифицированных фрагментов. Черным отмечена фрагментация в условиях ионизации электроспреем, зеленым фрагментация в условиях тандемной масс-спектрометрии. Детальные данные масс-спектрометрии HRMS приведены в Дополнительных материалах.

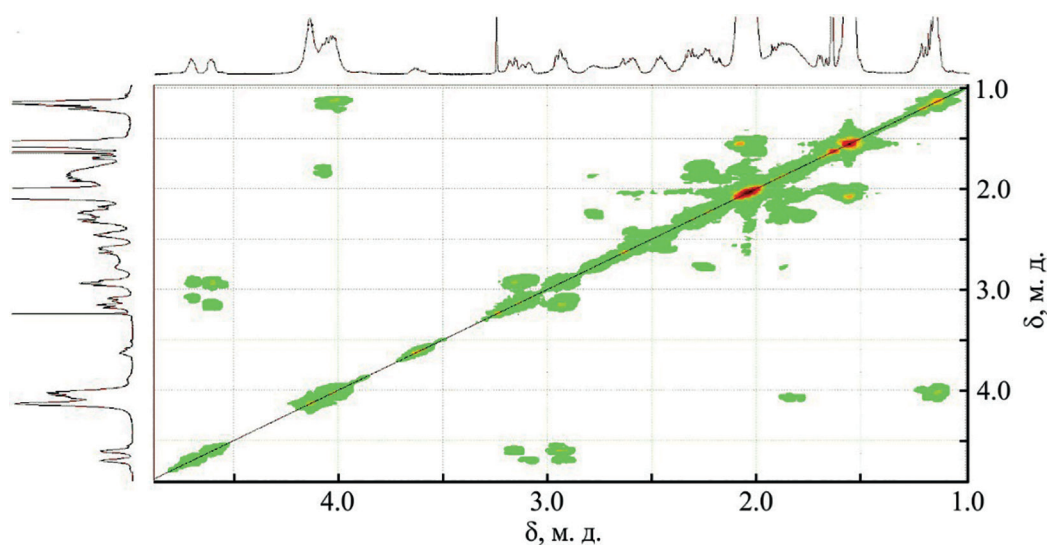


Рис. 9. Спектр ЯМР ^1H - ^1H COSY (500.2 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.).

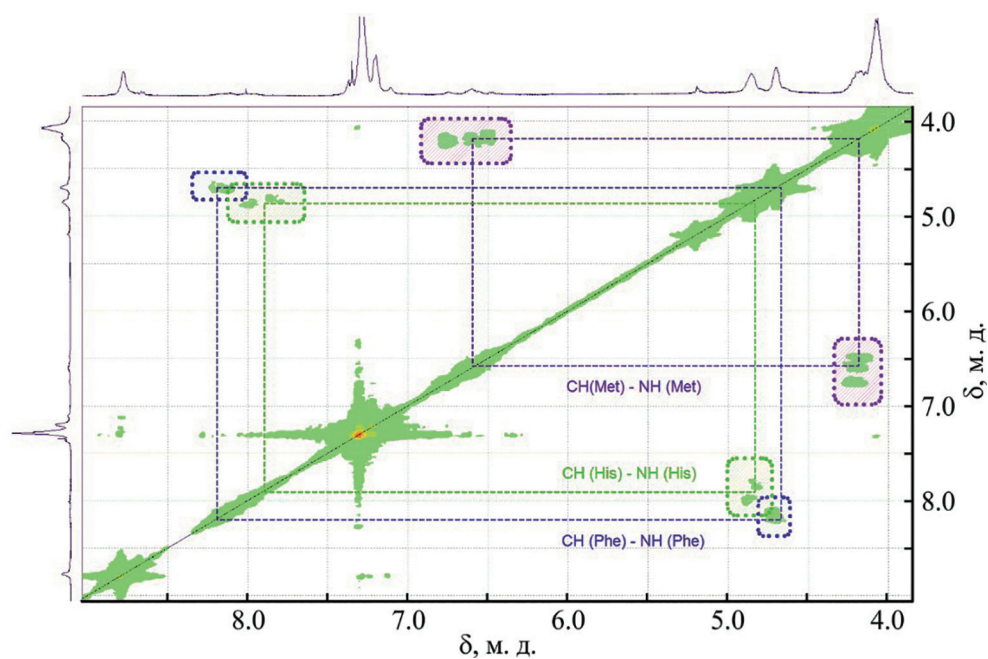


Рис. 10. Спектр ЯМР ^1H - ^1H COSY (500.2 МГц) тетрапептида **1** в ацетоне- d_6 . Приведена область сигналов группы NH.

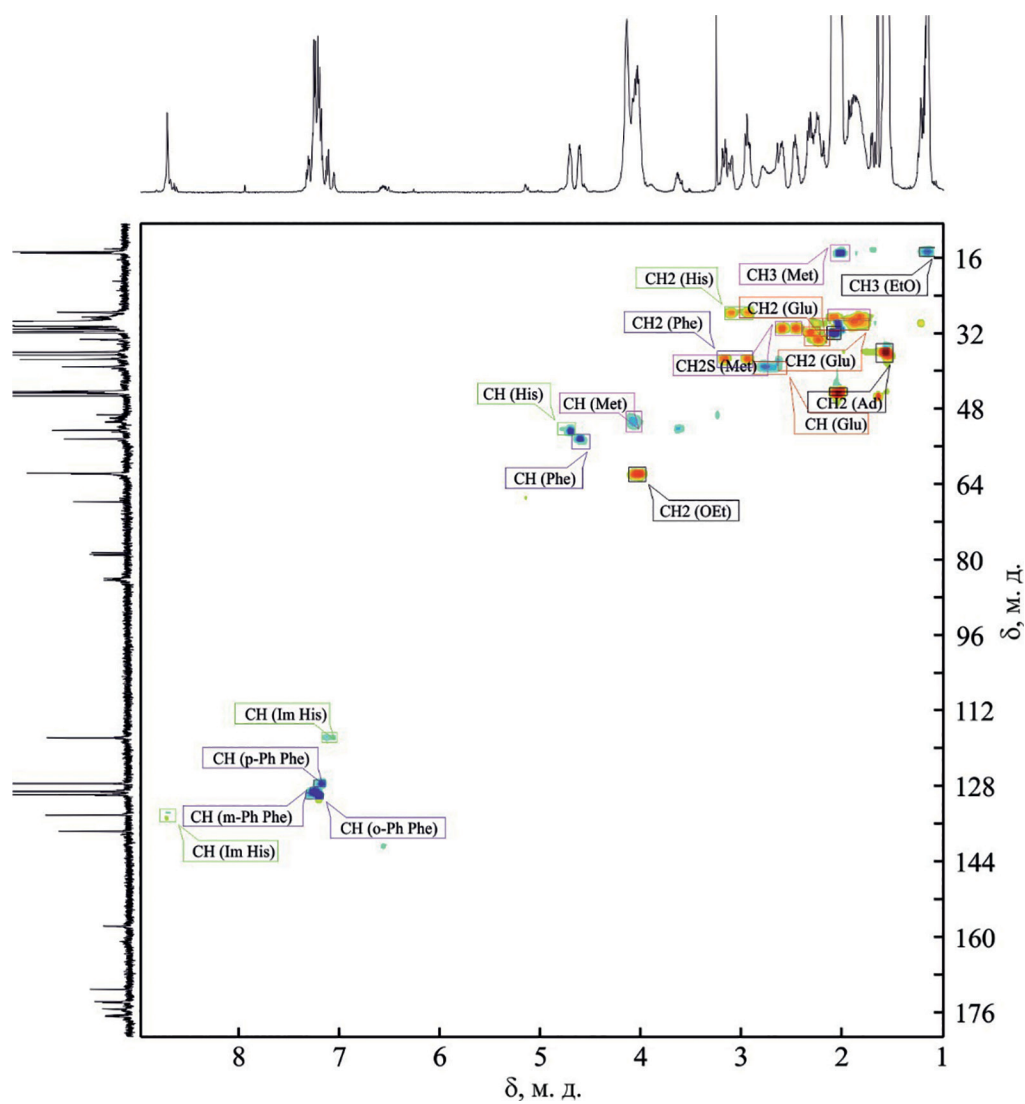


Рис. 11. Спектр ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC тетрапептида **1** в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.).

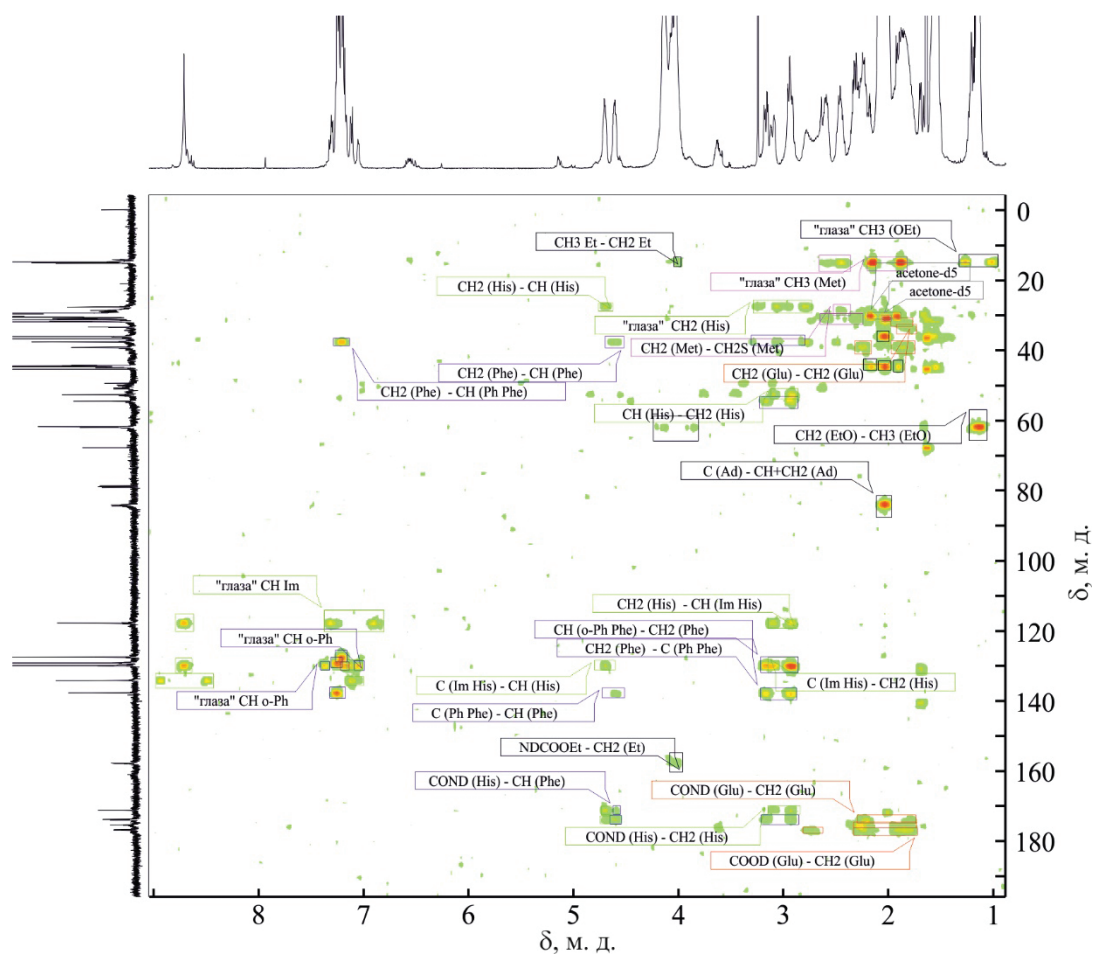
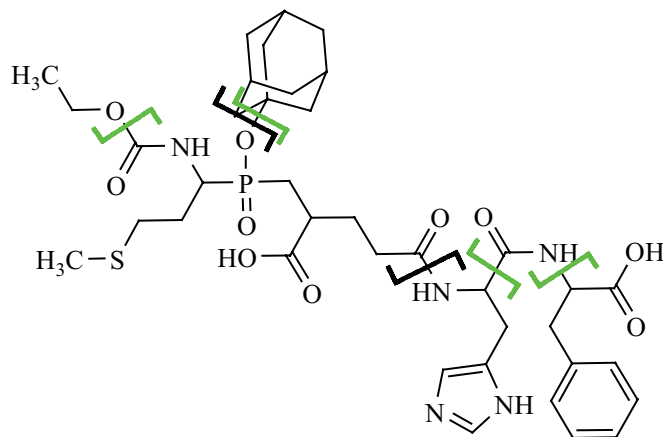


Рис. 12. Спектр ЯМР ^1H - ^{13}C HMBC тетрапептида **1** в смеси ацетон- d_6 - D_2O (8:2, об.).

Схема 3.



ВЫВОДЫ

Таким образом, осуществлен синтез нового фосфинового аналога тетрапептида EtOC(O)-Met-ψ[P(O)(OAd)CH₂]-Glu-γ-His-Phe-OH **1**, структура которого подробно исследована методами хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные реагенты предоставлены компанией «Реакор» (Alfa Aesar). Соединения и полупродукты анализировали на приборе Милихром А-02 на колонке Prontosil-120C₁₈ AQ, система А – 200 мМ LiClO₄ + 5 мМ HClO₄, система В – метанол, линейный градиент от 0 до 100% В за 12.5 мин, скорость потока – 0.15 мл/мин.

Спектры ЯМР ¹H, ³¹P{¹H}, ¹³C{¹H}, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC регистрировали на Фурье-спектрометре AVANCE III 500 MHz Bruker. Внутренний стандарт для спектров ЯМР ¹H и ¹³C – сигнал растворителя (ацетон-*d*₆), внешний стандарт для спектров ЯМР ³¹P – 85%-ная H₃PO₄. Масс-спектрометрические данные получали на приборе LCQ Advantage MAX (Термоэлектрон, США) с ионизацией электрораспылением, прямым вводом раствора образца с концентрацией 10 мкг/мл в метаноле и дальнейшей фрагментацией молекулярного пика в анализаторе методом ионных соударений при 35 эВ. Масс-спектры высокого разрешения получены с помощью масс-спектрометра AB Sciex TripleTOF 5600+. Использовали источник ионов Duospray с ионизацией электрораспылением. Образцы вводили в виде разбавленного раствора в метаноле непосредственно в источник со скоростью 20 мкл/мин.

Синтез тетрапептида 1. Гидрохлорид His-Phe (68 мг) растворяли в 2 мл метанола, содержащего 0.2 мл триэтиламина, и к образовавшемуся раствору добавляли при перемешивании 62.5 мг ангидрида **2**. Через 30 мин образуется осадок гидрохлорида триэтиламина, который растворялся при добавлении 0.6 мл воды. Реакционную смесь в водном метаноле перемешивали 15 ч, затем метанол упаривали в вакууме, воду удаляли лиофилизацией. Избыток аминокислотного дипептидного реагента удаляли, пропуская реакционную массу, растворенную в смеси метанол–вода (1:5) через патрон с Sep-Pack C₁₈. Искомый тетрапептид **1** смывали метанолом.

Очистку соединения **1** проводили методом ВЭЖХ на колонке Reprosil pur C18aq [10 мкм, 20×150 мм, элюент А: метанол–вода–уксусная кислота–трифторуксусная кислота (50:50:0.1:0.01), элюент В: метанол, градиент В от 0 до 100% за 11 мин, скорость потока – 20 мл/мин]. Анализ химической чистоты методами ВЭЖХ и масс-спектрометрии приведен в Дополнительных материалах. Выход EtOC(O)-Met-ψ[P(O)OAd]-γ-Glu-His-Phe-OH составил 29.6 мг (30%). Спектр ЯМР ¹H (500.2 МГц, ацетон-*d*₆-D₂O, 80:20), δ, м. д.: 1.11–1.20 м (3H, CH₃CH₂O), 1.50–1.67 м (6H, CH₂, Ad), 1.73–1.92 м (1H, CH₂, Glu), 1.75–1.88 м (1H, CH₂, Met), 1.97–2.07 м (3H, CH₃, Met), 1.97–2.10 м (6H, CH₂, Ad), 2.00–2.11 м (3H, CH, Ad), 2.00–2.12 м (1H, CH₂, Met), 2.14–2.34 м (2H, CH₂, Glu), 2.14–2.29 м (1H, CH₂, Glu), 2.18–2.37 м (2H, CH₂, Glu), 2.40–2.50 м (1H, CH₂S, Met), 2.55–2.62 м (1H, CH₂S, Met), 2.58–2.83 м (1H, CH, Glu), 2.89–2.96 м (1H, CH₂, His), 2.89–2.97 м (1H, CH₂, Phe), 3.06–3.14 м (1H, CH₂, His), 3.10–3.14 м (1H, CH₂, Phe), 3.95–4.11 м (2H, CH₃CH₂O), 4.00–4.13 м (1H, CH, Met), 4.53–4.65 м (1H, CH, Phe), 4.66–4.82 м (1H, CH, His), 7.02–7.16 м (1H, CH, Im, His), 7.19–7.26 м (1H, *p*-CH, Ph, Phe), 7.19–7.28 м (2H, *m*-CH, Ph, Phe), 7.14–7.34 м (2H, *o*-CH, Ph, Phe), 8.60–8.76 м (1H, CH, Im, His). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (125.79 МГц, ацетон-*d*₆-D₂O, 80:20), δ_C, м. д.: 14.72–14.80 (CH₃CH₂O); 14.96, 15.08, 15.10 (CH₃S, Met); 27.62 (CH₂, His), 28.40–29.16 (CH₂, Met), 29.40–30.00 (CH₂, Glu), 30.73–31.01 (CH₂S, Met), 31.67–31.98 (CH, Ad), 31.67–31.98 (CH₂, Glu), 33.28–33.50 (CH₂, Glu), 36.08 (CH₂, Ad), 37.53 (CH₂, Phe), 39.04–39.22 (CH, Glu), 44.20–44.90 (CH₂, Ad), 50.36 д (CH, Met, ¹J_{PC} 106.0 Гц), 50.42 д (CH, Met, ¹J_{PC} 106.0 Гц); 52.59, 52.63 (CH, His); 54.44, 54.46 (CH, Phe); 61.74, 61.90 (CH₃CH₂O); 83.94–84.46 (C, Ad), 117.82 (CH, Im, His), 127.51 (*p*-CH, Ph, Phe), 129.18 (*m*-CH, Ph, Phe), 129.90 (*o*-CH, Ph, Phe), 129.90 (C, Im, His), 134.17 (CH, Im, His), 137.68 (C, Ph, Phe), 157.69–157.95 (NHCOOEt), 171.10–171.27 (COND, His), 173.73–174.00 (COOD, Phe), 175.28–175.42 (CONH, Glu), 176.60–176.98 (COOD, Glu). Спектр ЯМР ³¹P (202.48 МГц, CDCl₃): δ_P 50.00–47.50 м. д. Спектр ЯМР ³¹P (202.48 МГц, ацетон-*d*₆), δ_P, м. д.: 50.30, 50.26, 50.01, 49.98, 49.90, 49.68, 49.60, 49.55, 49.49, 49.41, 49.33, 49.31, 49.16, 48.94. Спектр ЯМР ³¹P (202.48 МГц, ацетон-*d*₆-D₂O, 80:20), δ_P, м. д.: 49.87, 49.58, 49.51, 49.38, 49.30, 49.08, 48.90, 48.68, 49.49, 48.57, 48.43.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 23-23-00158).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24050087 для авторизованных пользователей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пономарева-Степная М.А., Бахарев В.Д., Незавибатько В.Н., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Потамаман В.Н. // Хим.-фарм. ж. 1986. Т. 20. № 6. С. 667.
2. Пономарева-Степная М.А., Незавибатько В.Н., Антонова Л.В., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Потамаман В.Н., Каменский А.А., Ашмарин И.П. // Хим.-фарм.ж. 1984. Т. 18. № 7. С. 790.
3. Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А., Гривенников И.А., Пономарева-Степная М.А., Андреева Л.А., Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Рясина Т.В. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1997. Т. 47. № 2. С. 420.
4. Amino Y., Nakazawa M., Kaneko M., Miyaki T., Miyamura N., Maruyama Y., Eto Y. // Chem. Pharm. Bull. 2016. Vol. 64. N 8. P. 1181. doi 10.1248/cpb.c16-00293
5. Государственный реестр лекарственных средств. М.: Медицинский совет, 2009. Т. 2. Ч. 1, 2.
6. Collinsova M., Jiracek J. // Curr. Med. Chem. 2000. Vol. 7. N 6. P. 629. doi 10.2174/0929867003374831
7. Mucha A. // Molecules. 2012. Vol. 17. N 11. P. 13530. doi 10.3390/molecules171113530
8. Georgiadis D., Dive V. // Top. Curr. Chem. 2015. Vol. 360. P. 1. doi 10.1007/128_2014_571
9. Zinc Metalloproteases in Health and Disease / Ed. N.M. Hooper. London: Taylor and Francis, 1996. P. 153.
10. Hori M., Nishida K. // Cardiovasc. Res. 2009. Vol. 81. N 3. P. 457. doi 10.1093/cvr/cvn3359
11. Whittaker M., Ayscough A. // Celltransmissions. 2001. Vol. 17. N 1. P. 3.
12. Pirad B., Matter H. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 1. P. 51. doi 10.1021/jm050363f
13. Vinyukov A.V., Dmitriev M.E., Andreeva L.A., Ustyugov A.A., Shevchenko V.P., Sidoruk K.N., Lednev B.V., Freyman V.M., Dobrovolskiy Y.A., Ragulin V.V., Myasoedov N.F. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2021. Vol. 539. P. 15. doi 10.1016/j.bbrc.2020.12.087
14. Дмитриев М.Э., Шевченко К.В., Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Калашишникова И.П., Рагулин В.В., Мясоедов Н.Ф. // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 8. С. 1253. doi 10.31857/S0044460X23080103; Dmitriev M.E., Shevchenko K.V., Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Kalashnikova I.P., Ragulin V.V., Myasoedov N.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 8. P. 2022. doi 10.1134/S1070363223080108
15. Дмитриев М.Э., Винуков А.В., Рагулин В.В., Мясоедов Н.Ф. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 9. С. 1576; Dmitriev M.E., Vinyukov A.V., Ragulin V.V., Myasoedov N.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 9. P. 2215. doi 10.1134/S1070363215090315
16. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. N. 19. P. 2613. doi 10.1016/j.tetlet.2010.03.02013.
17. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N. 13. P. 1634. doi 10.1016/j.tetlet.2012.01.09414.
18. Dmitriev M.E., Golovash S.R., Borodachev A.V., Ragulin V.V. // J. Org. Chem. 2021. Vol. 86. N 1. P. 593. doi 10.1021/acs.joc.0c02259

Synthesis of Phosphinic Structural Analogue of Met-Glu-His-Phe

V. P. Shevchenko¹, A. V. Borodachev², M. E. Dmitriev², K. V. Shevchenko¹, I. P. Kalashnikova²,
A. N. Ivanov³, I. Yu. Nagaev¹, V. V. Ragulin^{2,*}, and N. F. Myasoedov¹

¹ National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, 123182 Russia

² Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow, 142432 Russia

³ University “Synergy”, Moscow, 129090 Russia

*e-mail: rvalery@dio.ru

Received August 2, 2024; revised August 15, 2024; accepted August 20, 2024

The synthesis of a phosphinic structural analogue of the tetrapeptide Met-Glu- γ -His-Phe by adding the dipeptide component His-Phe to the adamantyl ester of the phosphinic pseudo-Met-[P]-Glu-peptide in the form of cyclic glutamate anhydride is proposed. The conditions for the interaction of phosphinic pseudo-Met-[P]-Glu-anhydride with His-Phe in free form to form phosphinic Met-[P]-Glu- γ -His-Phe tetrapeptide have been found. A chromatographic mass-spectrometry study, including MS2, and NMR of the phosphinic tetrapeptide on ¹H, ¹³C, ³¹P nuclei was carried out using the methods of two-dimensional ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC and ¹H-¹³C HMBC NMR spectroscopy.

Keywords: semax, adrenocorticotrophic hormone, amidoalkylation, phosphinic acid pseudopeptides, cyclic anhydride, phosphinic pseudo-methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanine