

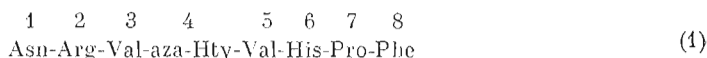


УДК 547.824 : 547.964.4

**СИНТЕЗ ФРАГМЕНТОВ И АНАЛОГОВ (1-АСПАРАГИН, 5-ВАЛИН) АНГИОТЕНЗИНА II С ЭНАНТИОМЕРНЫМИ ФОРМАМИ ТИРОЗИНА И АЗАГОМОТИРОЗИНА\****Анцан Ю. Е., Чиненс Г. И.**Институт органического синтеза  
Академии наук ЛатвССР, Рига*

Осуществлен химический синтез двух новых аналогов (1-аспарагин, 5-валин)ангиотензина II, содержащих остатки азагомо-*D*-тирозина, а также 11 укороченных аналогов, содержащих остатки энантиомерных форм тирозина и азагомотирозина.

(Asn<sup>1</sup>, aza-Hty<sup>4</sup>, Val<sup>5</sup>) ангиотензин II (I) впервые получен Швицером и соавт. [1]



Характерной структурной особенностью этого аналога является наличие уретановой группировки вместо амидной между C<sup>α</sup>-атомами тирозина и валина в положении 5. В опытах на нефректомированных крысах соединение (I) показывает 25% прессорной активности природного гормона. Причиной понижения биологической активности аналога (1), согласно работе [1], может быть как химическая модификация пептидной связи, так и влияние этой модификации на пространственное расположение функциональных группировок молекулы ангиотензина.

Согласно теории моделирования [2], вставка лишней NH-группы в линейную пептидную цепь ангиотензина коренным образом изменяет направления боковых радикалов остальных аминокислотных остатков, начиная с места вставки. Эти изменения определяются пространственной формой амидного азота и в некоторой степени аналогичны тем, которые имеют место при обращении конфигурации α-углеродного атома аминокислот. Структурные особенности азагомоаминокислот и содержащих их пептидов делают эти соединения весьма интересными объектами для изучения динамической пространственной структуры биологически активных пептидов как в растворе, так и при их взаимодействии с клеточными рецепторами. Интерес представляет также возможность корреляции биологической активности близких по строению пептидов с их пространственной структурой. Мы синтезировали ряд аналогов и фрагментов ангиотензина с энантиомерными формами тирозина и азагомотирозина (табл. 1) с целью изучения их сравнительной прессорной и миотропной активностей.

\* Во всех случаях, если не оговорено особо, аминокислотные остатки имеют *L*-конфигурацию. Сокращения: aza-Hty — аза-α'-гомотирозин, ДМФА — диметилформамид.

Физико-химические константы и аминокислотный состав синтезированных аналогов ангиотензина II и их фрагментов

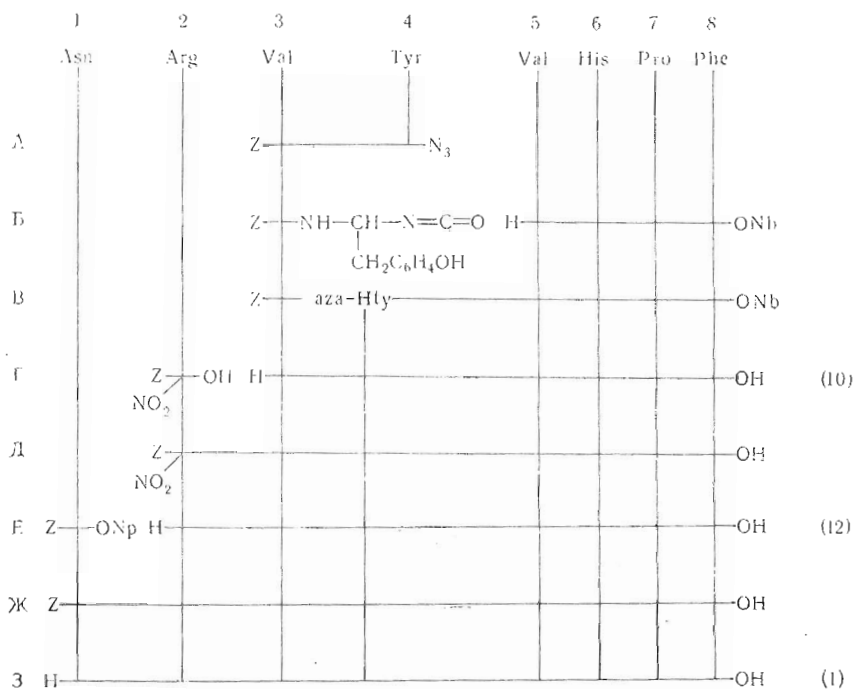
Соединение	Первичная структура	Т. пл., °С	[α] <sub>D</sub> <sup>24</sup>	E <sub>His</sub> при рН			R <sub>f</sub> в системах		
				1,9	2,4	5,0	А	Б	В
				(1) *	Asn-Arg-Val-aza-Hty-Val-His-Pro-Phe	152—155	-29,2 (с 0,5 Н <sub>2</sub> О)	0,80	0,78
(2) **	Val-Tyr-Val	203—204	+16 (с 1, 1 н. СН <sub>3</sub> СООН)	0,62	0,60	0,18	0,75	0,69	0,46
(3)	Val-D-Тур-Val	224—225	+6,2 (с 1, 1 н. СН <sub>3</sub> СООН)	0,62	0,58	0,14	0,75	0,73	0,49
(4)	Val-aza-Hty-Val	195—197	-6,9 (с 1, 1 н. СН <sub>3</sub> СООН)	0,62	0,60	0,18	0,77	0,70	0,42
(5)	Val-aza-D-Hty-Val	194—197	+26 (с 0,6, 1 н. СН <sub>3</sub> СООН)	0,62	0,58	0,14	0,82	0,70	0,41
(6)	Val-D-Тур-Val-His	147—149	-10 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,75	0,62	0,47	0,47	0,67	0,46
(7)	Val-aza-Hty-Val-His	182—185	+7,6 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,75	0,60	0,47	0,48	0,64	0,40
(8)	Val-aza-D-Hty-Val-His	217—218	+24,5 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,75	0,61	0,47	0,45	0,60	0,43
(9)	Val-D-Тур-Val-His-Pro-Phe	190—193	-67 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,63	0,60	0,37	0,69	0,82	0,64
(10)	Val-aza-Hty-Val-His-Pro-Phe	168—170	-22,5 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,63	0,60	0,37	0,63	0,79	0,63
(11)	Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe	165—168	-28,1 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,63	0,60	0,37	0,64	0,77	0,63
(12)	Arg-Val-aza-Hty-Val-His-Pro-Phe	184—186	-29,4 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,82	0,80	0,55	0,44	0,61	0,45
(13)	Arg-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe	125—129	-46 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,82	0,80	0,55	0,48	0,64	0,45
(14)	Asn-Arg-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe	212—213	-35,8 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,80	0,78	0,49	0,47	0,47	0,25
(15)	D-Asn-Arg-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe	203—205	-48,8 (с 1, Н <sub>2</sub> О)	0,80	0,78	0,49	0,46	0,46	0,24

\* Соединение (1) впервые описано в работе [1].

\*\* Соединение (2) впервые описано в работе [3].

Таблица 1 (продолжение)

Соединение	Первичная структура	Брутто-формула	Аминокислотный состав							
			Asp	Arg	Val	Tyr	His	Pro	Phe	
(1) *	Asn-Arg-Val-aza-Hty-Val-His-Pro-Phe	$C_{49}H_{71}N_{15}O_{11} \cdot 2CH_3COOH \cdot 3H_2O$	1,08	1,06	2,00	—	1,07	0,93	1,00	
(2) **	Val-Tyr-Val	$C_{19}H_{29}N_3O_5 \cdot H_2O$	—	—	2,00	0,97	—	—	—	
(3)	Val-D-Tyr-Val	$C_{19}H_{29}N_3O_5 \cdot H_2O$	—	—	2,00	0,94	—	—	—	
(4)	Val-aza-Hty-Val	$C_{19}H_{30}N_4O_5 \cdot 2H_2O$	—	—	+	—	—	—	—	
(5)	Val-aza-D-Hty-Val	$C_{19}H_{30}N_4O_5 \cdot H_2O$	—	—	+	—	—	—	—	
(6)	Val-D-Tyr-Val-His	$C_{25}H_{36}N_6O_6 \cdot CH_3COOH \cdot 2H_2O$	—	—	2,00	1,03	0,98	—	—	
(7)	Val-aza-Hty-Val-His	$C_{23}H_{37}N_7O_8 \cdot CH_3COOH \cdot 2H_2O$	—	—	2,00	—	1,07	—	—	
(8)	Val-aza-D-Hty-Val-His	$C_{23}H_{37}N_7O_6 \cdot CH_3COOH \cdot 2H_2O$	—	—	2,00	—	0,99	—	—	
(9)	Val-D-Tyr-Val-His-Pro-Phe	$C_{39}H_{52}N_9O_8 \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$	—	—	2,00	0,94	1,03	0,96	1,02	
(10)	Val-aza-Hty-Val-His-Pro-Phe	$C_{39}H_{53}N_9O_8 \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$	—	—	2,00	—	1,04	0,94	1,06	
(11)	Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe	$C_{39}H_{53}N_9O_8 \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$	—	—	2,00	—	1,01	0,95	1,03	
(12)	Arg-Val-aza-Hty-Val-His-Pro-Phe	$C_{45}H_{65}N_{13}O_9 \cdot 2CH_3COOH \cdot 3H_2O$	—	1,05	2,00	—	1,02	0,96	0,98	
(13)	Arg-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe	$C_{45}H_{65}N_{13}O_9 \cdot 2CH_3COOH \cdot 3H_2O$	—	1,02	2,00	—	1,05	1,00	0,98	
(14)	Asn-Arg-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe	$C_{49}H_{71}N_{15}O_{11} \cdot 2CH_3COOH \cdot 2H_2O$	1,40	0,94	2,00	—	0,99	1,01	1,08	
(15)	D-Asn-Arg-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe	$C_{49}H_{71}N_{15}O_{11} \cdot 2CH_3COOH \cdot 2H_2O$	1,06	1,07	2,00	—	0,98	0,94	1,06	



\* ONb — *n*-нитробензиловый эфир.

Азагомоаминокислоты благодаря наличию двух атомов азота у C<sup>α</sup>-атома в свободном виде не существуют; кроме того, пептиды, содержащие остатки этих аминокислот, в кислой среде разлагаются. Это накладывает некоторые ограничения при выборе схемы их получения.

Для синтеза аналогов ангиотензина с энантиомерными формами азагомотиросина мы в основном использовали схему, предложенную в работе [1], с некоторыми модификациями, позволяющими использовать общие фрагменты для синтеза различных аналогов. Так, защищенный гексапептид В 3—8 (схема), содержащий азагомотиросин, синтезировали согласно [1] взаимодействием изоцианата Б 3—4 с аминокислотой Б 5—8. Изоцианат Б 3—4 и его стереоизомер (табл. 2, соединения (20)) получили из азидов бензилоксикарбонилвалил-*L*- (или-*D*-)тирозина перегруппировкой Курциуса [1]. Однако для удобства получения фрагментов, а также с целью предотвращения возможной рацемизации при щелочном гидролизе, для защиты карбоксильной группы остатка фенилаланина в фрагменте Б 5—8 нами был применен *n*-нитробензиловый эфир вместо метилового, использованного Швицером. Защитные группы с гексапептида В 3—8 удаляли каталитическим гидрогенолизом. Дальнейшее наращивание пептидной цепи проводилось путем последовательного присоединения аминокислот в виде бензилоксикарбонилпроизводных. Карбоксильную группу аминокислоты Г 3—8 защищали солеобразованием с *N*-метилморфолином, а соединения Е 2—8 вводили в реакцию в виде ацетата. Бензилоксикарбонилнитроаргинин присоединяли методом смешанных ангидридов (выход 86%), а бензилоксикарбониласпарагин — посредством его *n*-нитрофенилового эфира (выход 91%). Защитные группы у соединений Д 2—8 и Ж 1—8 удаляли также каталитическим гидрогенолизом. Незащищенные гекса-, гепта- и октапептиды (табл. 1, соединения (10), (12), (1)) выделяли в виде уксуснокислых солей.

Таким же путем синтезировали (Asn<sup>1</sup>, aza-*D*-Hty<sup>4</sup>, Val<sup>5</sup>)-ангиотензин II (14), его фрагменты (11) и (13) и аналог с *D*-аспарагином в положении 1 (соединение (15)).

## Физико-химические константы промежуточных продуктов синтеза аналогов ангиотензина II и их фрагментов

Соединение	Первичная структура	Т. пл., °С	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (с л. ДМФА)	R <sub>f</sub> в системах				Е <sub>His</sub> при рН 1,9	Брутто-формула
				на бумаге		в тонком слое			
				А	Б	Г	Д		
(16)	Z-Val-D-Tyr-OMe	136—138	+15,8	0,95	0,93	0,77	0,76	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	
(17)	Z-Val-D-Tyr-NHNH <sub>2</sub>	241—242	+6,5	0,95	0,93	0,78	0,78	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	
(18)	Z-Val-Tyr-Val-OBzl	205—208	-12,4	0,94	0,97	0,84	0,81	C <sub>34</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	
(19)	Z-Val-D-Tyr-Val-OBzl	136—139	+5,7	0,96	0,95	0,83	0,82	C <sub>34</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	
(20)	Z-Val-D-NHCH(CH <sub>2</sub> CaH <sub>3</sub> OH)N=C=O	182—183	-42,8*	—	—	—	—	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	
(21)	Z-Val-aza-Hty-Val-OBzl	214—216	+7,2	0,94	0,96	0,84	0,81	C <sub>34</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	
(22)	Z-Val-aza-D-Hty-Val-OBzl	218—219	-0,9	0,94	0,96	0,81	0,79	C <sub>34</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	
(23)	Z-Val-D-Tyr-Val-His-OMc	226—228	-3,0	0,84	0,91	0,52	0,70	C <sub>34</sub> H <sub>45</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>	
(24)	Z-Val-aza-Hty-Val-His-OMe	200—222	+2,1	0,87	0,93	0,52	0,69	C <sub>34</sub> H <sub>45</sub> N <sub>7</sub> O <sub>8</sub>	
(25)	Z-Val-aza-D-Hty-Val-His-OMe	220 разд.	-0,3	0,87	0,93	0,50	0,70	C <sub>34</sub> H <sub>45</sub> N <sub>7</sub> O <sub>8</sub>	
(26)	Z-Val-D-Tyr-Val-His-Pro-Phe-ONb	165—167	-23,3	0,93	0,95	—	0,81	C <sub>54</sub> H <sub>63</sub> N <sub>9</sub> O <sub>12</sub>	
(27)	Z-Val-aza-Hty-Val-His-Pro-Phe-ONb	146—148	+14,4	0,93	0,95	—	0,75	C <sub>54</sub> H <sub>64</sub> N <sub>10</sub> O <sub>12</sub>	
(28)	Z-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe-ONb	176—178	-25,8	0,93	0,95	—	0,78	C <sub>54</sub> H <sub>64</sub> N <sub>10</sub> O <sub>12</sub>	
(29)	Z-Arg(NO <sub>2</sub> )-Val-aza-Hty-Val-His-Pro-Phe-OH	—	-16,1	0,89	0,88	0,57	0,58	C <sub>53</sub> H <sub>69</sub> N <sub>13</sub> O <sub>13</sub>	
(30)	Z-Arg(NO <sub>2</sub> )-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe-OH	180—182	-17,2	0,89	0,88	0,57	0,58	C <sub>53</sub> H <sub>69</sub> N <sub>13</sub> O <sub>13</sub>	
(31)	Z-Asn-Arg-Val-aza-Hty-Val-His-Pro-Phe-OH	187—189	-14,0	0,75	0,75	0,18	0,54	C <sub>57</sub> H <sub>77</sub> N <sub>15</sub> O <sub>13</sub> · CH <sub>3</sub> COOH · H <sub>2</sub> O	
(32)	Z-Asn-Arg-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe-OH	186—189	-19,7	0,74	0,78	0,19	0,55	C <sub>57</sub> H <sub>77</sub> N <sub>15</sub> O <sub>13</sub> · CH <sub>3</sub> COOH · H <sub>2</sub> O	
(33)	Z-D-Asn-Arg-Val-aza-D-Hty-Val-His-Pro-Phe-OH	194—196	-18,1	0,71	0,72	0,16	0,54	C <sub>57</sub> H <sub>77</sub> N <sub>15</sub> O <sub>13</sub> · CH <sub>3</sub> COOH · H <sub>2</sub> O	
(34)	Z-Val-D-Tyr-Val-His-OH	—	—	0,83	0,81	0,49	0,59	0,33	
(35)	Z-Val-aza-Hty-Val-His-OH	—	—	0,82	0,81	0,53	0,58	0,33	
(36)	Z-Val-aza-D-Hty-Val-His-OH	—	—	0,83	0,81	0,53	0,59	0,33	

\* с 1, димоксан.

Трипептиды (2) и (3) (табл. 1) получили азидным методом при взаимодействии бензилоксикарбонилвалил-*L*- (или-*D*-)тирозина и бензилового эфира валина с последующим снятием защитных групп каталитическим гидрогенолизом. Аналогично синтезировали тетрапептид (6) и гексапептид (9), за исключением того, что в качестве аминокомпонентов использовали соответственно метиловый эфир валил-гистидина и *n*-нитробензиловый эфир валил-гистидил-пролил-фенилаланина. При получении соединения (6) гидролиз сложноэфирной связи проводили 1 н. NaOH, бензилоксикарбонильную группу удаляли каталитическим гидрогенолизом, а при получении соединения (9) каталитическим гидрогенолизом одновременно снимали обе защитные группы. Соединения (4), (5), (7) и (8), содержащие энантиомерные формы азагомотиросина, синтезировали взаимодействием изоцианатов (см. схему и табл. 2, соединения Б 3—4 и (20)) с соответствующими аминокомпонентами.

Аналоги и фрагменты ангиотензина, содержащие основные аминокислоты (аргинин, гистидин) очищали ионообменной хроматографией на СМ-целлюлозе, остальные фрагменты — кристаллизацией. Все полученные соединения охарактеризованы данными аминокислотных и элементных анализов, хроматографически, а также электрофоретической подвижностью в различных системах. Физико-химические характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1 и 2.

### Экспериментальная часть

Температуру плавления (или разложения) соединений определяли в открытых капиллярах; приведенные в табл. 1 и 2 значения *t*. пл. не исправлены. Удельное оптическое вращение измеряли на цифровом поляриметре «Perkin-Elmer» (модель 141). Электрофорез проводили на бумаге FN16 (ГДР) в буферных системах: 30%-ная уксусная кислота (рН 1,9) при 18 В/см; 1 н. уксусная кислота (рН 2,4) при 18 В/см; пиридин — ацетатный буфер (рН 5) при 9 В/см. Приведена электрофоретическая подвижность соединений по отношению к гистидину ( $E_{His}$ ). Для нисходящей хроматографии применяли бумагу FN3 (ГДР) и следующие системы: *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 5 : 1 : 2 (А); *n*-бутанол — пиридин — вода, 65 : 35 : 65 (В); и *втор*-бутанол — 3%-ный водный раствор аммиака, 3 : 1 (В). ТСХ проводили на пластинках «Silufol» фирмы «Kavalier» (Чехословакия) в системах *n*-бутанол — изопропанол — хлоруксусная кислота — вода, 65 : 15 : 3 : 20 (Г) и *n*-бутанол — уксусная кислота — пиридин — вода, 15 : 3 : 10 : 2 (Д).

Вещества на хромато- и электрофорезграммах в зависимости от структуры соединения обнаруживали нингидрином, фенантрисхиноном [4] и следующими реактивами: Паули [5], Сакагучи [6] и Рейнделя-Хоппе [7]. Для элементного анализа вещества высушивали в pistolете Фишера в течение 15 ч над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 70° и остаточном давлении 0,1 мм. Полученные данные удовлетворительно совпали с вычисленными. Кислотный гидролиз пептидов проводили 6 н. соляной кислотой при 105° в запаянных ампулах в течение 24 ч. Аминокислотный состав определяли на автоматическом анализаторе ВС-200 фирмы «Biosal» (ФРГ).

1. Эфиры бензилоксикарбонилпептидов (18), (19), (23) и (26) (табл. 2). К охлажденному до —25° раствору 10 ммоль гидразида бензилоксикарбонилвалил-*L*- (или-*D*-)тирозина, синтезированного по методу, описанному в работе [8], в 5 мл ДМФА и 13,3 мл 1,25 н. раствора хлористого водорода в тетрагидрофуране прибавляли 1,2 мл *трет*-бутилнитрита, перемешивали в течение 10 мин при температуре —10°, затем раствор разбавляли охлажденным до —10° ацетонитрилом (30 мл) и добавляли 2,3 мл триэтиламина и охлажденный до —10° раствор 10 ммоль аминокэфира в 20 мл ацетонитрила. Реакционную массу выдерживали 24 ч при 0°. В качестве амино-

эфиров использовали: бензиловый эфир валина [9]; метиловый эфир валил-гистидина [1] и *n*-нитробензиловый эфир валил-гистидил-пролил-фенилаланина [10], синтезированные нами согласно указанным работам. Далее обработку проводили по одной из следующих методик.

а) При получении соединений (18), (19) и (26) растворитель отгоняли в вакууме (30°, 12 мм) примерно до половины начального объема, приливали 300 мл этилацетата и 150 мл воды. Органическую фазу промывали последовательно 50 мл 1 н. соляной кислоты, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали досуха. Выход 63—77%.

б) При получении соединения (23) продукт реакции отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из абс. этанола. Выход — 76%.

2. Эфиры бензилоксикарбонилвалилазагомо-*L*-(*D*)тирозилпептидов (21), (22), (24), (25), (27) и (28) (табл. 2). 10 ммоль изоцианата (соединение Б 3—4 или (20)) растворяли в 100 мл свежеприготовленного абс. диоксана и добавляли эквивалентное количество аминокэфира в 50 мл диоксана. В качестве аминокэфиров использовали: бензиловый эфир валина, метиловый эфир валил-гистидина и *n*-нитробензиловый эфир валил-гистидил-пролил-фенилаланина (получение аминокэфиров см. 1). Реакционную смесь оставляли на 24 ч при комнатной температуре. Далее обработку проводили по одной из следующих методик.

а) При получении соединений (21), (22), (27) и (28) реакционную массу подогревали до 60°, добавляли диоксан до растворения геля, приливали 200 мл горячей воды и оставляли на 24 ч при 0°. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола (соединения (21) и (22)), а соединения (27) и (28) — из смеси этанол — вода). Выход 51—67%.

б) При получении соединений (24) и (25) продукт реакции отфильтровывали, промывали 30 мл 1 н. уксусной кислоты и 100 мл этанола, растворяли в 1,3 л 10%-уксусной кислоты, нерастворившийся остаток отфильтровывали и фильтрат лиофилизовали. Выход 33—45%.

3. Бензилоксикарбонилгептапептиды (29) и (30) (табл. 2). К охлажденному до  $-15^\circ$  раствору 5 ммоль бензилоксикарбонилнитроаргинина и 5,2 ммоль *N*-метилморфолина в 10 мл ДМФА при перемешивании по каплям добавляли 5 мл *изо*-бутилового эфира хлоругольной кислоты, реакционную массу перемешивали при той же температуре 15 мин, затем добавляли охлажденный до  $-20^\circ$  раствор 4 ммоль аминокомпоненты (9) или (10) и 4 ммоль *N*-метилморфолина в 10 мл ДМФА. Перемешивали 2 ч при  $-5^\circ$  и 12 ч при 0°. Затем к реакционной массе добавляли 0,1 мл насыщенного раствора бикарбоната калия, после чего ее выливали в 150 мл воды и выдерживали 4 ч при температуре 0°. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 10 мл 5%-ного раствора бикарбоната натрия, водой, 10 мл 1 н. уксусной кислоты и снова водой. Сушили на воздухе, затем 48 ч в вакуум-эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{KOH}$  при комнатной температуре и остаточном давлении  $\sim 0,1$  мм. Выход 86—91%.

4. Бензилоксикарбонилоктапептиды (31) — (33) (табл. 2). 4 ммоль диацетата гептапептида (12) или (13) растворяли в 5 мл ДМФА, прибавляли 6 ммоль *n*-нитрофенилового эфира бензилоксикарбонил-*L*-(или *D*-)аспарагина и выдерживали 15 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси медленно добавляли 200 мл сухого эфира, образовавшийся осадок отфильтровывали и 5 раз растирали под эфиром (по 50—70 мл) для удаления *n*-нитрофенола. Остаток растворяли в 50 мл 2%-ной уксусной кислоты, избыток непрореагировавшего *n*-нитрофенилового эфира бензилоксикарбониласпарагина отфильтровывали, а фильтрат лиофилизовали. Выход 88—93%.

5. Три-, гекса-, гепта- и октапептиды (1) — (5), (9) — (15) (табл. 1). 5 ммоль эфира бензилоксикарбонилпептида (18), (19), (21), (22), (26) — (33) (табл. 2) суспендировали в 100 мл смеси метанол — уксусная кислота —

вода (5 : 1 : 1) и гидрировали над палладиевой чернью (1 г) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат упаривали досуха в вакууме (30°, 12 мм). Полученные ацетаты пептидов растирали под эфиром. Соединения (2) — (5) очищали перекристаллизацией из смеси этанол — вода, а соединения (1), (9) — (15) — ионообменной хроматографией на СМ-целлюлозе. Выход 68—77%.

6. *Тетрапептиды (6) — (8) (табл. I)*. К суспензии 5 ммоль метилового эфира бензилоксикарбоцилпептида (23), (24), (25) в 25 мл метанола прибавляли 6 ммоль 1 н. раствора NaOH, а затем при перемешивании — по каплям диоксан до полного растворения осадка. После этого раствор перемешивали еще в течение 1 ч при комнатной температуре, разбавляли 15 мл воды, подкисляли до pH 5 разбавленной соляной кислотой и упаривали (35°, 12 мм) примерно до объема 20 мл. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (20 мл) и сушили на воздухе. Полученные таким образом частично замещенные пептиды суспендировали в смеси метанол — уксусная кислота — вода, 6 : 1 : 1 (3 ммоль в 20 мл смеси) и гидрировали в течение 10 ч над 0,5 г палладиевой чернью. Катализатор отфильтровывали, а фильтрат упаривали в вакууме (40°, 12 мм) досуха. Сухой остаток промывали эфиром, растворяли в 40 мл воды, промывали 20 мл *n*-бутанола и лиофилизировали. Полученные тетрапептиды очищали ионообменной хроматографией на СМ-целлюлозе. Выход 28—41%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Riniker B., Schwyzer R. (1964) *Helv. chim. acta*, **47**, 2375—2384.
2. Павар А. П., Романовский П. Я., Бергер Р. Э., Чипенс Г. И., Инихова Г. А., Индулен Ю. И., Ауда З. П., Клуша В. Е. (1971) в кн. *Химия и биология пептидов*, стр. 48, изд. «Зинатне», Рига.
3. Schwyzer R., Iselin B., Kappeler H., Riniker B., Rittel W., Zuber H. (1958) *Helv. chim. acta*, **41**, 1273—1286.
4. Zegers B. J., Vijder M. D., Eesley C. W. (1969) *Biochim. et biophys. acta*, **175**, 211—213.
5. Von Arx E., Neher R. (1963) *Chromatogr.*, **12**, 329—337.
6. Гринштейн Д. Ж., Виниц М. (1965) *Химия аминокислот и пептидов*, стр. 784, «Мир», Москва.
7. Reindel F., Hoppe W. (1954) *Chem. Ber.*, **87**, 1103—1107.
8. Schwarz H., Bumpus F. M., Page I. H. (1957) *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 5697—5703.
9. Gibian H., Schröder E. (1961) *Lieb. Ann.*, **642**, 145—162.
10. Павар А. П., Чипенс Г. И. (1971) *Ж. общ. химии*, **41**, 467—476.

Поступила в редакцию  
31.XII.1974

#### SYNTHESIS OF ANGIOTENSIN II ANALOGUES AND FRAGMENTS CONTAINING ENANTIOMERIC FORMS OF TYROSINE AND AZA-HOMOTYROSINE

ANCAN Yu. E., CHIPENS G. I.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences  
of the Latv. SSR, Riga*

Angiotensin II analogs and fragments containing enantiomeric forms of tyrosine and aza-homotyrosine have been synthesized and their physico-chemical properties determined.