



УДК 547.964.4.057:547.898

СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ В ПРИСУТСТВИИ КРАУН-ЭФИРОВ

Андронати С. А., Мазуров А. А.

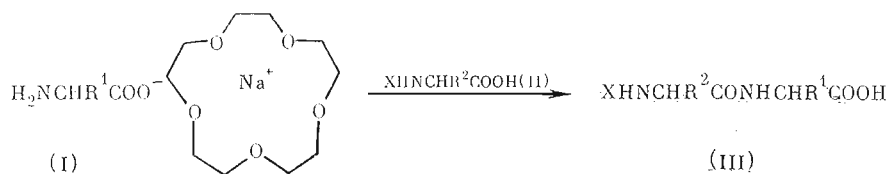
Физико-химический институт Академии наук УССР, Одесса

Предложена модификация «солевой конденсации» производных аминокислот, позволяющая получать с высоким выходом пептиды непосредственно из N-защитенной аминокислоты или пептида и соли незащитенной аминокислоты в присутствии краун-эфира в среде органического растворителя.

Наиболее простым методом защиты карбоксильной функции аминокислот является их превращение в соли щелочных металлов, которое протекает с практически количественными выходами. Преимущество этого метода состоит в том, что последующее деблокирование карбоксильной группы протекает легко и возможность рацемизации сводится к минимуму по сравнению, например, с щелочным гидролизом сложных алкиловых эфиров аминокислот или пептидов. Так называемую солевую конденсацию осуществляют путем перевода аминок компонента в соль щелочного металла и последующей обработки этой соли без ее выделения активированным карбоксильным компонентом. Препаративные трудности данного способа образования пептидной связи обусловлены, главным образом, необходимостью работать в водной или водно-органической среде [1], и поэтому он находит только весьма ограниченное применение.

Нами показано, что в присутствии краун-эфиров* «солевая конденсация» может быть осуществлена в среде органического растворителя. При этом N-защитенные пептиды удается синтезировать с высокими выходами (таблица) непосредственно из N-защитенных аминокислот или пептидов без предварительного активирования карбоксильной группы, а последовательное наращивание пептидной цепи можно осуществлять, начиная с N-кошечной аминокислоты.

Конденсацию комплекса (I), полученного из эквимольных количеств соли аминокислоты или пептида и краун-эфира, с карбоксильным компонентом (II) мы проводили в диметилформамиде при действии N,N'-дихлорогексилкарбодимида и N-оксисулцинимида. По окончании реакции



N,N'-дихлорогексилмочевину отфильтровывали, фильтрат упаривали и пептиды (III) выделяли после нейтрализации HCl кристаллизацией или колоночной хроматографией.

Экспериментальная часть

Чистоту соединений контролировали ТСХ на стандартных пластинках Silufol (Kavalier, ЧССР). Вещества обнаруживали на хроматограммах с помощью хлор-толуидинового реактива. ИК-спектры записывали

* Номенклатура краун-эфиров приведена по Педерсену [2].

Характеристика пептидов

Пептид	Т. пл., °С	Выход, %	Найдено, %		
			С	Н	N
Glp-His (IIIa)	217–218	91	49,9	5,2	21,5
Glp-DL-Phe (IIIб)	225–226	93	61,3	5,5	10,0
Glp-DL-Phe-Pro (IIIв)	85–87	90	61,0	6,6	11,5
Woc-Gly-Gly (IIIг)	125–126	95	47,0	7,1	12,3
Z-Gly-Gly (IIIд)	175–176	97	54,3	5,5	10,4
Z-Gly-DL-Phe (IIIе)	161–162	92	64,5	5,8	8,1

Эмпирическая формула	Вычислено, %			Литература
	С	Н	N	
C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₄	49,6	5,3	21,1	[3]
C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	60,9	5,8	10,1	[4]
C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₅	61,1	6,2	11,3	
C ₆ H ₁₆ N ₂ O ₅	46,6	6,9	12,1	[5]
C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅	54,1	5,3	10,5	[6]
C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅	64,0	5,6	7,8	[7]

на спектрофотометре ИКС-22 в хлороформе или в таблетках с КВг. Сведения о синтезированных соединениях приведены в таблице.

Glp-His (IIIa). К раствору 1,55 г (10 ммоль) *L*-гистидина в 5 мл 2 н. NaOH прибавляли 2,2 г (10 ммоль) 15-краун-5 и 50 мл диметилформамида и в вакууме отгоняли 6–7 мл растворителя. К остатку прибавляли раствор 1,29 г (10 ммоль) пироглутаминовой кислоты, 1,26 г (11 ммоль) *N*-оксисукцинимида и 2,2 г (11 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодимида в 20 мл диметилформамида, а через 20 ч — 10 мл 1 н. HCl. Реакционную смесь фильтровали, осадок промывали диметилформамидом, фильтрат упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на колонке (2,5×50 см), наполненной силикагелем L (100–250 мкм). Вначале смесью хлороформ — метанол (1:1) вымывали 15-краун-5 и *N*-оксисукцинимид, а затем метанолом элюировали 2,39 г (90%) пироглутамилгистидина, R_f 0,41 (этанол — вода, 7:3). ИК ($\nu_{\text{макс}}$, КВг): 3400, 1670, 1610, 1400 см^{-1} .

Glp-DL-Phe (IIIб). К раствору 1,65 г (10 ммоль) *DL*-фенилаланина в 5 мл 2 н. KOH прибавляли 2,64 г (10 ммоль) 18-краун-6 и 50 мл диметилформамида и 6–7 мл растворителя отгоняли в вакууме. К раствору прибавляли смесь 1,29 г (10 ммоль) пироглутаминовой кислоты, 1,26 г (11 ммоль) *N*-оксисукцинимида и 2,2 г (11 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодимида в 20 мл диметилформамида. Через 20 ч реакционную смесь нейтрализовали 1 н. HCl, фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток подкисляли с 1 н. HCl до pH 3, получали 2,5 г (91%) хроматографически индивидуального целевого продукта, R_f 0,74 (бутанол — уксусная кислота — вода, 4:1:1). ИК ($\nu_{\text{макс}}$, CHCl₃): 3420, 1675, 1630, 1400 см^{-1} .

Пептиды (IIIв) — (IIIе) получали аналогично, исходя соответственно из (IIIб) и Pro, из Woc-Gly и Gly, из Z-Gly и Gly, из Z-Gly и *DL*-Phe.

1. Шредер Э., Любке К. Пептиды. М.: Мир, 1967, т. 1, с. 109.
2. Pedersen C. J., Frensdorff H. K. *Angew. Chem.*, 1972, B. 84, S. 17.
3. Rips R., Morier E. Англ. пат. 1592552, м. кл. 3. С 07 С 103/52.
4. Sievertsson H., Chang J.-K., Folkers K., Bowers C. Y. *J. Med. Chem.*, 1972, v. 15, № 1, p. 8-11.
5. Voelter W., Kalbacher H., Pietrzik E. *Z. Naturforsch.*, 1976, B. 31b, № 7, S. 1015-1016.
6. Vilkas E., Vilkas M., Sainton J. *Int. J. Peptide and Protein Res.*, 1980, v. 15, № 1, p. 29-31.
7. Reig F., Garsia Anton J. M., Valencia G., Garcia Dominiguez J. J. *Fette, Seifen, Anstrichmittel*, 1981, B. 83, № 9, S. 367-369.

Поступила в редакцию
5.III.1984

PEPTIDE SYNTHESIS IN THE PRESENCE OF CROWN ETHERS

ANDRONATI S. A., MAZUROV A. A.

*Physico-Chemical Institute, Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Odessa*

A modification of «salt condensation» of amino-acid derivatives is proposed that affords peptides in high yields directly from N-protected amino acid or peptide and a salt of non-protected amino acid in the presence of crown ethers in organic solvent medium.