



## ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 547.96.057

*n*-ХЛОРТЕТРАФТОРФЕНИЛОВЫЕ ЭФИРЫ *N*-ЗАЩИЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

*Медведкин В. Н., Клименко Л. В., Митин Ю. В.,  
Подгорнова Н. Н.\*, Быстриченко А. В.\*, Федченко М. Г.\*,  
Заболотских В. Ф.\*\*, Поздеева В. В.\*\**

*Институт белка Академии наук СССР, г. Пушкино Московской обл.;*

*\* НПО «Биолар», г. Олайне ЛатвССР;*

*\*\* Пермский филиал ГИПХ*

Пентафторфениловые эфиры аминокислот, введенные в практику пептидного синтеза Кишфалуди с соавт. более 20 лет назад [1], хорошо зарекомендовали себя в работе. Это одни из наиболее реакционноспособных активированных эфиров, известных к настоящему времени, которые находят все большее распространение в пептидной химии. Вместе с тем физико-химические характеристики некоторых пентафторфениловых эфиров производных аминокислот неудовлетворительны: эфиры *Woc-Gly*, *Woc-Leu*, *Woc-Phe*, *Woc-Val*, *Woc-Pro*, *Woc-Ser(Bzl)* имеют сравнительно низкие температуры плавления и как следствие для данного класса химических соединений плохо кристаллизуются. В лабораторной практике этот недостаток ощущается не очень сильно, однако в промышленном производстве плохая кристаллизуемость пентафторфениловых эфиров указанных аминокислот создает трудности технологического плана (проблемы с расфасовкой, большие затраты времени на выделение пентафторфениловых эфиров указанных аминокислот в чистом виде).

Нами проведена работа по получению новых активированных эфиров аминокислот, которые, обладая всеми положительными свойствами пентафторфениловых эфиров, выгодно отличались бы от последних более высокой температурой плавления и лучшей кристаллизуемостью. Такими активированными эфирами могут служить, на наш взгляд, *n*-хлортетрафторфениловые (*Tfc*) эфиры аминокислот. Американскими химиками [2] недавно предложены 2,3,5,6-тетрафторфениловые (*Tfr*) эфиры *N*-защищенных аминокислот. Ими отмечены положительные характеристики *Tfr*-эфиров, в том числе и лучшая по сравнению с пентафторфениловыми эфирами кристаллизуемость. Поэтому нам представляется интересным сравнить свойства *Tfc*-, *Pfr*- и *Tfr*-эфиров *Woc*-аминокислот.

*Tfr*- и *Tfc*-эфиры *Woc*-аминокислот были получены по стандартной методике взаимодействием производного аминокислоты с соответствующим фенолом в этилацетате с использованием *N,N'*-дициклогексилкарбодимида в качестве конденсирующего реагента. Реакцию можно также проводить в хлороформе, хлористом метиле, диоксане и других полярных апротонных растворителях. Очистку активированных эфиров осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент—хлороформ или хлороформ—гексан, 1 : 1). Кристаллизацию полученных соединений проводили в условиях, указанных для соответствующих пентафторфениловых эфиров [1]. Выход реакции зависит от растворимости активированного эфира в гексане и составляет 85—99%.

В таблице представлены температуры плавления только тех производных аминокислот, пентафторфениловые эфиры которых плохо кристал-

Температуры плавления (°C) активированных эфиров N-защищенных аминокислот

Производное аминокислоты	OPfp *	OTfc	OTfp **
Вос-Gly-	79—80	94—97	83—84
Вос-Leu-	48—50	78—79	62—63
Вос-Ile-	48—49	77—78	68—69 (69—71)
Вос-Val-	62—64	76—78	66—69 (70,5—71)
Вос-Pro-	51—52	90—92	114—116 (117—118)
Вос-Ser(Bzl)-	44—45	58—61	Масло

\* Пентафторфениловые эфиры Вос-аминокислот получены с помощью дипентафт орфенил карбоната [3].

\*\* В скобках приведены данные работы [2].

лизуются (измерения температуры плавления проводили на термоплавильном столике «Voetius», ГДР). Видно, что Tfc- и Tfp-эфиры Вос-аминокислот имеют более высокие температуры плавления, чем соответствующие пентафторфениловые эфиры; только Вос-Ser(Bzl)-OTfp является маслом. В то же время Вос-Pro-OTfp имеет вдвое более высокую температуру плавления, чем Вос-Pro-OPfp, и кристаллизуется существенно лучше. В целом же по своей способности кристаллизоваться Tfp-эфиры занимают промежуточное положение между Pfp- и Tfc-эфирами N-защищенных аминокислот.

Из полученных к настоящему времени Tfc-эфиров наиболее сильно отличаются по температуре плавления от соответствующих Pfp-эфиров Вос-Lys(Z)-OTfc (т. пл. 126—129° C), Вос-Tyr(Bzl)-OTfc (т. пл. 138—140° C), Вос-Met-OTfc (т. пл. 109—111° C). Лучшая способность кристаллизоваться характерна для Tfc- и Tfp-эфиров не только в тех случаях, когда это убедительно иллюстрируется существенно более высокой температурой плавления. Так, например, Вос-Ala-OPfp (т. пл. 82—83° C) практически не отличается по температуре плавления от Вос-Ala-OTfp (т. пл. 83—84° C) и лишь немного уступает Вос-Ala-OTfc (т. пл. 86—87° C). Вместе с тем по склонности к кристаллизации Вос-Ala-OPfp уступает новым активированным эфирам.

По своей реакционной способности Tfc-эфиры аминокислот практически не отличаются от Pfp- и Tfp-эфиров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kisfaludi L., Roberts J. E., Johnson R. H., Mayers G. L., Kovacs J. // J. Org. Chem. 1970. V. 35. № 10. P. 3563—3565.
2. Hui K. Y., Holleran E. M., Kovacs J. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1988. V. 31. № 3. P. 205—211.
3. Медведкин В. Н. Способ получения пентафторфениловых эфиров аминокислот. А.с. 724501 СССР // Б. И. 1980. № 12. С. 85.

Поступило в редакцию  
27.XII.1988

PROTECTED AMINO ACID *p*-CHLOROTETRAFLUOROPHENYL ESTERS  
FOR PEPTIDE SYNTHESIS

MEDVEDKIN V. N., KLIMENKO L. V., MITIN Yu. V., PODGORNOVA N. N.\*,  
BYSTRICHENKO A. V.\*, FEDCHENKO M. G.\*, ZABOLOTSKICH V. F.\*\*,  
POZDEEVA V. V.\*\*

*Institute of Protein Research, Academy of Sciences of the USSR,  
Pushchino, Moscow Region:*

\* NPO «Biolar», Olaine, Latvian SSR;

\*\* Perm Branch of NPO «GIPCH», Perm

New *p*-chlorotetrafluorophenyl active esters of protected amino acids useful for peptide synthesis were prepared in high yield. For some amino acid derivatives such as Вос-Gly-OH, Вос-Val-OH, Вос-Leu-OH, Вос-Ile-OH, Вос-Pro-OH, Вос-Ser(Bzl)-OH, *p*-chlorotetrafluorophenyl esters have significantly higher melting points than the corresponding pentafluorophenyl esters. In most cases *p*-chlorotetrafluorophenyl esters crystallize better, than corresponding 2,3,5,6-tetrafluorophenyl esters, which were earlier proposed for the same goal. |