



## ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 547.962.07:547.541

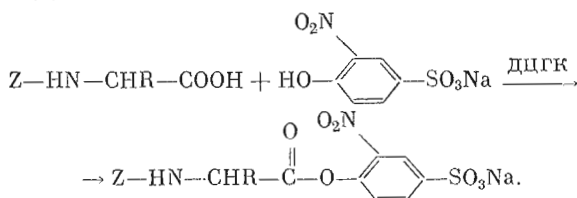
### ПРИМЕНЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ 2-НИТРО-4-СУЛЬФОФЕНИЛОВЫХ ЭФИРОВ В СИНТЕЗЕ ПЕПТИДОВ

*Гершкович А. А., Серебряный С. Б.*

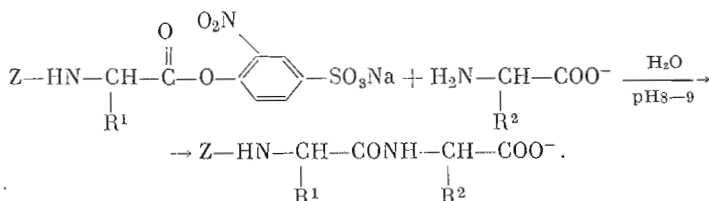
*Институт молекулярной биологии и генетики  
Академии наук УССР, Киев*

В настоящее время синтез пептидов осуществляется, как правило, в органической или водно-органической среде. Ранее предпринимались попытки проводить синтез пептидов в водном растворе, применяя для этого водорастворимые смешанные ангидриды с серной кислотой [1], аминокл-гуанидины [2] или водорастворимый карбодимид [3].

Мы изучали возможность использования для этих целей водорастворимых 2-нитро-4-сульфофениловых активированных эфиров N-защищенных аминокислот [4], легко получаемых с помощью натриевой соли 2-нитро-4-сульфофенола:



Этим способом были получены некоторые 2-нитро-4-сульфофениловые эфиры (Nsp), которые использовались для синтеза модельных пептидов в водном растворе при pH 8—9 по схеме



Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2—20 ч. После подкисления реакционной смеси до pH 3 пептид выпадал в виде осадка или масла, причем в некоторых случаях не было необходимости в дальнейшей очистке.

Все полученные Nsp-эфиры аминокислот хорошо растворимы в воде и устойчивы при хранении. Ввиду трудности очистки натриевых солей Nsp-эфиров их не выделяли в аналитически чистом виде. В табл. 1 представлены выход и хроматографическая подвижность полученных Nsp-эфиров.

Таблица 1

## 2-Нитро-4-сульфофениловые эфиры защищенных аминокислот

Соединение	Выход, %	$[\alpha]_D^{25}$ (с 1, H <sub>2</sub> O)	$R_f$
Z-Gly-ONsp	73	—	0,43
Z-Gln-ONsp	80	—	0,49
Z-Phe-ONsp	68	-31,5	0,52
Woc-Trp-ONsp	72	-11,4	0,63
Tos-Ala-ONsp	58	—	0,56
Woc-Glu(OBzl)-ONsp	85	-21,7	0,66

Таблица 2

## Характеристика пептидов

Пептид	Время реакции, ч	Выход, %	Т. пл, °С	$[\alpha]_D^{25}$ , град	Литература
Z-Gly-Phe-OH	2	65	125	+38,5 (с 1, спирт)	[5]
Z-Gly-Phe-OH	20	75	125	+38,5 »	[5]
Tos-Ala-Leu-OH	20	60	187—188	-31 (с 1, этанол)	[6]
Woc-Glu(OBzl)-Gly-OH	20	70	115	-2,2 (с 1, ДМФА)	[7]

Модельные пептиды, приведенные в табл. 2, были синтезированы по указанной выше схеме. Температуры плавления и углы вращения модельных дипептидов соответствуют литературным данным. Относительно невысокий выход дипептидов (60—75%) компенсируется отсутствием необходимости щелочного гидролиза сложных эфиров, который может сопровождаться побочными реакциями.

Описанные 2-нитро-4-сульфофениловые эфиры могут найти применение в одностадийном синтезе N-защищенных дипептидов.

## Экспериментальная часть

Все применяемые аминокислоты — L-конфигурации. Температуры плавления приведены неисправленными. Хроматографическую чистоту Nsp-эфиров проверяли на пластинках «Силуфол» в кислой системе растворителей *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4 : 1 : 1) с проявлением иодом и раствором аммиака. Углы вращения определяли на спектрополяриметре Spectropol (Sofica, Франция).

*2-Нитро-4-сульфофениловые эфиры аминокислот.* 10 ммоль защищенной аминокислоты и 10 ммоль 2-нитро-4-сульфофенола [8] растворяли в 20 мл ДМФА при 0° и прибавляли 10 ммоль ДЦГК. Перемешивали при этой температуре 1 ч и оставляли на 18 ч при 20°. После фильтрации от дициклогексилмочевины и отгонки ДМФА остаток растворяли в небольшом количестве спирта и осаждали эфиром.

*Синтез пептидов с использованием Nsp-эфиров.* К раствору 5 ммоль Nsp-эфира в воде приливали раствор N-защищенной аминокислоты (6 ммоль) в воде с 6 ммоль едкого натра или с избытком бикарбоната натрия (общий объем 15 мл) и перемешивали 2—20 ч. Подкисляли 2 н. HCl до pH 3 и экстрагировали выпавший осадок (или масло) этилацетатом. Этилацетатный раствор промывали водой до pH 6, сушили сульфатом магния и после отгонки растворителя кристаллизовали из смеси этилацетат — петролейный эфир.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kenner G. W., Stedman R. J. (1952) J. Chem. Soc., 2069—2076.
2. Hoffman E., Diller D. (1965) Can. J. Chem., 43, 3103—3104.
3. Кюорре Д. Г., Шубина Т. Н. (1966) Ж. общ. химии, 36, 656—660.

4. Hoffmann K., Bergman H. (1940) J. Biol. Chem., **134**, 225—228.
5. Гершкович А. А., Серебряный С. Б. (1977) IV Всесоюзный симпозиум по химии белков и пептидов. Тезисы докладов, с. 188, Минск.
6. Гринштейн Дж., Виниц М. (1965) Химия аминокислот и пептидов, с. 652, «Мир», М.
7. Suzuki K., Sasaki Y. (1973) Chem. Pharm. Bull., **21**, 2634—2638.

Поступило в редакцию.  
7.II.1978.

## APPLICATION OF WATER-SOLUBLE 2-NITRO-4-SULPHOPHENYL ESTERS IN PEPTIDE SYNTHESIS

IGERSHKOVICH A. A., SEREBRYANY S. B.

*Institute of Molecular Biology and Genetics,  
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev*

Activated 2-nitro-4-sulphophenyl esters of protected amino acids were obtained and coupled with free amino acids in aqueous alkaline medium. The advantages of the new technique are discussed.

---