



УДК 547.964.4.07:542.95:543.544

ГИДРОФИЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ РЕАГЕНТЫ  
ДЛЯ ПЕПТИДНОГО СИНТЕЗА.  
ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ АМИНОЛИЗА И ГИДРОЛИЗА  
В СИСТЕМЕ ПОЛИ-N-ОКСИСУКЦИНИМИДНЫЙ ЭФИР  
*трет*-БУТИЛОКСИКАРБОНИЛАЛАНИНА ---  
АМИНОКОМПОНЕНТ—ВОДНАЯ СРЕДА

*Самойлова Н. А., Давидович Ю. А., Рогожин С. В.*

*Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова  
Академии наук СССР, Москва*

Рассчитаны константы скоростей аминолиза и гидролиза, протекающих в системе поли-N-оксисукцинимидный эфир *трет*-бутилоксикарбонилаланина — глицин (или диглицилглицин) — водная среда при различных значениях pH. Обсуждаются оптимальные условия проведения аминолиза с использованием гидрофильных поли-N-оксисукцинимидных реагентов в водной среде.

Полимерные ацилирующие реагенты (или просто полимерные реагенты [1]), в которых полимер выполняет функцию активатора карбоксильной группы аминокислоты или пептида, находят все большее применение в синтезе пептидов [2—9].

подавляющее большинство известных полимерных реагентов предназначено для проведения реакций конденсации в органических растворителях (см. обзорные статьи [2, 3]). В то же время использование гидрофильных полимерных реагентов позволяет сочетать достоинства, присущие данному методу, с возможностью ацилирования водорастворимых объектов, таких, как аминокислоты, пептиды, белки и другие природные соединения. Кроме того, в этом случае преимуществами стратегии синтеза с минимальной защитой функциональных групп удачно сочетаются с «щадящими» условиями проведения реакции, что особенно важно при работе с биологически активными соединениями.

В последние годы стали появляться сообщения об использовании гидрофильных полимерных реагентов в водных средах для ацилирования водорастворимых аминов [4, 5] и аминокислот [6], а также в препаративном пептидном синтезе [7—9].

Использование высокомолекулярных реагентов для образования пептидной связи в водной среде имеет ряд особенностей, связанных с наличием в системе воды, а также со спецификой гетерофазных реакций. Так, аминолиз активированных эфиров в водной среде сопровождается их гидролизом. Обе реакции зависят от pH. На кинетические параметры гетерофазной реакции пептидообразования должны влиять не только свойства среды, реакционная способность активированного эфира и аминокомпонента, но также коэффициент распределения аминокомпонента между фазой раствора и фазой полимера, степень и скорость диффузии аминокомпонента в полимер. В свою очередь коэффициент распределения и диффузия должны зависеть от размера и полярности молекулы аминокомпонента, а также полимерного носителя. Кроме того, указанные факторы должны зависеть также от реакционной емкости полимерного реагента и ее изменения в процессе аминолиза, набухаемости полимерного реагента и ее изменения в процессе реакции.

Исследование кинетических параметров реакции в системе полимерный активированный эфир — аминокомпонент — водная среда позволяет уточнить влияние ряда вышеперечисленных факторов на протекание

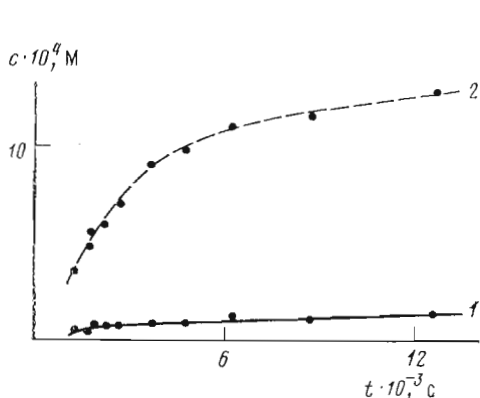


Рис. 1

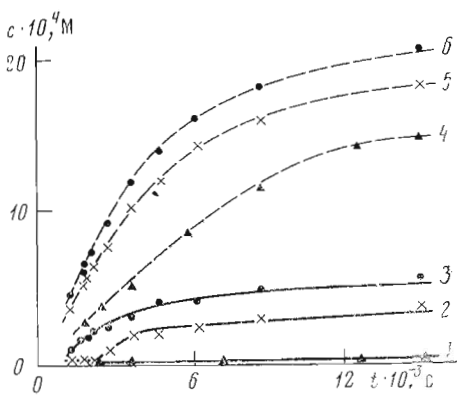


Рис. 2

Рис. 1. Кинетические кривые аминолиза (1) и гидролиза (2) поли-N-оксисукцинимидного эфира Вос-аланина в 0,5 М фосфатном буфере, pH 9,0, в присутствии глицина. Начальные концентрации глицина  $4,84 \cdot 10^{-4}$  М, активированного эфира Вос-аланина в суспензии  $34 \cdot 10^{-4}$  М

Рис. 2. Кинетические кривые аминолиза (1-3) и гидролиза (4-6) поли-N-оксисукцинимидного эфира Вос-аланина в 0,5 М фосфатном буфере в присутствии диглицилглицина при pH 9,0 (3, 6), 7,5 (2, 5) и 6,2 (1, 4). Начальные концентрации диглицилглицина  $10,5 \cdot 10^{-4}$  М, активированного эфира Вос-аланина в суспензии  $34 \cdot 10^{-4}$  М

аминолиза, а также определить оптимальные условия проведения аминолиза.

Согласно имеющимся в литературе сведениям [4-9], в щелочных средах аминолиз полимерных активированных эфиров преобладает над гидролизом (об этом свидетельствовали полученные в этих условиях значения выходов продуктов аминолиза). Однако данных о количественном анализе кинетических параметров реакций, протекающих в водных средах с участием полимерных ацилирующих реагентов, до последнего времени в литературе не было.

В настоящей работе исследована кинетика аминолиза и гидролиза, протекающих в системе поли-N-оксисукцинимидный эфир *трет*-бутил-оксикарбохилаланина — глицин (или диглицилглицин) — водная среда при различных значениях pH. В качестве полимера-активатора использовали нерастворимый, гидрофильный, сферически гранулированный поли-N-оксисукцинимид [8], содержащий в составе полимерной цепи помимо остатков N-оксималеимида остатки N-винилпирролидона и стирола (сшивки — 10 мол. % диаминодифенилоксида).

Контроль за ходом реакции между находящимся в растворе аминокислотным компонентом и полимерным активированным эфиром удобно осуществлять, регистрируя изменение концентрации растворимых реагентов и продуктов, содержащих хромофорную группу, например, *o*-нитрофенилсульфенильную (Nps) [10]. Однако наши наблюдения показали, что Nps-группа недостаточно устойчива в водной среде при щелочных pH; поглощение раствора Nps-Gly (pH 7,6; концентрация  $3,61 \cdot 10^{-4}$  М в 0,1 М трис-буфере) уменьшилось на 14% после 16 ч выдерживания в закрытой кювете.

В данной работе за увеличением концентрации синтезируемого пептида и гидролизованного карбоксильного компонента следили, исследуя пробы надосадочного раствора с помощью аминокислотного анализатора. Для удаления Вос-группы пробы перед введением в колонку аминокислотного анализатора обрабатывали водным раствором соляной кислоты. В модельных экспериментах с Вос-Ala, Вос-Ala-Gly и Вос-Ala-Gly<sub>2</sub> с помощью хроматографии в тонком слое было показано, что Вос-группа удаляется практически полностью при обработке водным 0,5 н. раствором соляной кислоты в течение 6 ч. Гидролиза пептидных связей при этом не наблюдали. Отбор проб практически не отражался на общем объеме системы (объем пробы составлял 0,3% объема реакционной смеси; общее количество проб не превышало 10).

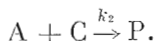
Выше представлены кинетические кривые аминолиза и гидролиза поли-N-оксисукцинимидного эфира Вос-аланина в водной среде в присутствии глицина (рис. 1) и диглицилглицина (рис. 2). Контроль за ходом реакции ограничивался  $15 \cdot 10^3$  с.

На основе полученных экспериментальных данных был произведен расчет кинетических констант [11] для исследуемых процессов. Реакции, проходящие с полимерным реагентом в водной среде в присутствии аминокислоты (пептида), можно рассматривать, с известной долей допущения, как две независимые параллельные реакции:

1) гидролиз полимерного эфира А с образованием соответствующего карбоксильного компонента Е (изменением концентрации воды можно пренебречь и гидролиз считать реакцией первого порядка):



2) аминолиз полимерного эфира А аминокислотой (пептидом) С с получением пептида Р:



Таким двум независимым химическим реакциям отвечают два дифференциальных уравнения:

$$\begin{aligned} -\frac{d[C]}{dt} &= k_2' [A] \alpha [C], \\ -\frac{d[A]}{dt} &= k_2' [A] \alpha [C] + k_1 [A] \end{aligned}$$

или

$$-\frac{d[C]}{dt} = k_2 [A] [C], \quad (1)$$

$$-\frac{d[A]}{dt} = k_2 [A] [C] + k_1 [A], \quad (2)$$

где  $k_1$  — константа скорости гидролиза А,  $k_2$  — константа скорости его аминолиза,  $\alpha$  — доля реакционноспособной пептизированной формы аминокислотного компонента С;  $k_2 = \alpha k_2'$ . Деление уравнения (2) на (1) дает

$$\frac{d[A]}{d[C]} = 1 + \frac{k_1}{k_2} \cdot \frac{1}{[C]}.$$

Интегрирование этого уравнения при начальных условиях  $[A] = [A]_0$  и  $[C] = [C]_0$  приводит к

$$[A]_0 - [A] = [C]_0 - [C] + \frac{k_1}{k_2} \ln \frac{[C]_0}{[C]}, \quad (3)$$

Уравнение (3) позволяет выразить  $[A]$  через  $[C]$ ; если полученное для  $[A]$  выражение подставить в уравнение (1), оно приобретет вид

$$-\frac{d[C]}{dt} = k_2 [C] \left( [A]_0 - [C]_0 + [C] - \frac{k_1}{k_2} \ln \frac{[C]_0}{[C]} \right).$$

Решение этого уравнения может быть записано в виде определенного интеграла:

$$k_2 t = \int_{[C]}^{[C]_0} \frac{dX}{X \left( [A]_0 - [C]_0 + X - \frac{k_1}{k_2} \ln \frac{[C]_0}{X} \right)} = \int_{[C]}^{[C]_0} f(X) dX, \quad (4)$$

где  $X$  — переменная интегрирования. Данный интеграл может быть найден численно — расчет производили с помощью ЭВМ. Значения  $k_1/k_2$  находили отдельно, исходя из уравнения (3):

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[A]_0 - [C]_0 + [C] - [A]}{\ln \frac{[C]_0}{[C]}},$$

и подставляли их в выражение интегрируемой функции.

Поскольку в эксперименте следили за концентрациями E и P, то из уравнений материального баланса  $[A]_0 - [A] = [P] + [E]$  и  $[P] = [C]_0 - [C]$  концентрации [A] и [C] определили в следующем виде:

$$[A] = [A]_0 - [P] - [E] \quad \text{и} \quad [C] = [C]_0 - [P].$$

Тогда

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[E]}{\ln \frac{[C]_0}{[C]_0 - [P]}}.$$

Полученные значения  $k_1/k_2$  подставляли в выражение (4) и вычисляли  $k_2$ :

$$k_2 = \int_{[C]}^{[C]_0} f(X) dX/t.$$

Затем, исходя из значений  $k_1/k_2$  и  $k_2$ , находили значения  $k_1$  и  $k_2' = k_2/\alpha$ ;  $\alpha$  рассчитывали, исходя из значений  $pK_a$  (Gly) 9,78 [12] и  $k_{acid}$  (Gly)<sub>3</sub>  $8,53 \cdot 10^{-9}$  [13].

Полученные согласно приведенным формулам кинетические константы (для фиксированных значений времени и концентрации) приведены в табл. 1 и 2, откуда видно, что значения констант скоростей аминолиза и гидролиза имеют тенденцию снижаться к конечному времени слежения. Этот факт отмечался ранее в ходе изучения аминолиза в среде органического растворителя при использовании полимерных реагентов [10], а также в твердофазном методе Меррифила [14].

Непостоянство значений кинетических констант и их изменение во времени, по-видимому, обусловлены влиянием полимерной природы активированного эфира на ход исследуемых процессов. Обычно это связывают с замедлением скорости диффузии реагентов из раствора в глубь полимерных частиц. В случае использования гидрофильного полимера и водных сред на ход аминолиза оказывают влияние доннаноовские эффекты (микросераспределение в полимере заряженных компонентов из раствора), возникающие вследствие появления в полимере по мере его дезацилирования ионогенных N-оксигрупп.

Согласно полученным данным, снижение констант скоростей реакций для гидрофильных полимерных реагентов и водных сред выражено слабо, поскольку в этом случае действует фактор, способствующий проникновению веществ из раствора в полимер, — увеличение набухаемости полимера в процессе его дезацилирования. Уменьшение значений  $k_1/k_2$  в ходе исследуемых процессов (кроме кислой среды) говорит в пользу постепенного возрастания вклада аминолиза по сравнению с гидролизом в расхождение карбоксильного компонента.

Сопоставление полученных констант скоростей аминолиза с литературными данными затруднено, поскольку константа скорости второго порядка ранее была рассчитана лишь для реакции Z-Asp(OMe)-ONSu + Val-OMe (в тетрагидрофуране) [15]. Эта величина составляла  $(2,70 \pm 0,67) \cdot 10^{-2}$  моль<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>; она довольно близка к значениям  $k_2'$ , которые мы получили в исследованном интервале времени при pH 9,0, используя в качестве аминок компонента диглицилглицин.

Анализ зависимости констант скоростей гидролиза от pH не выявил преобладающего влияния на скорость гидролиза ионов гидроксония или протонов. По-видимому, в данном случае нельзя пренебрегать каталитическим влиянием других компонентов системы (аминок компонента, продуктов реакций, N-оксисукцинимидных групп полимера и т. п.); оценка влияния каждого из компонентов на скорость гидролиза затруднена, поэтому расчет констант скорости гидролиза второго порядка не производили.

Некоторые рекомендации для практического использования гидрофильных поли-N-оксисукцинимидных реагентов в пептидном синтезе могут быть даны, исходя из значений скоростей конкурирующих реакций

Константы скоростей аминолита ( $k_2$  и  $k'_2$ , л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>) и гидролиза ( $k_1$ , с<sup>-1</sup>) поли-N-оксисукцинимидного эфира Вос-аланина в присутствии глицина при pH 9,0

Время · 10 <sup>-3</sup> , с	Степень прохождения аминолита $\frac{[C]_0 - [C]^*}{[C]_0}$ , %	$(k_1/k_2) \cdot 10^4$	$\frac{[C]_0}{[C]} \int f(x) dx$	$k_2 \cdot 10^2$	$k'_2 \cdot 10^2$	$k_1 \cdot 10^5$
1,26 **	7,83	43,40	19,91	1,58	11,10	6,87
1,68	11,41	51,40	24,39	1,45	10,18	7,45
1,80	11,75	45,01	28,06	1,56	10,95	7,02
2,04	12,37	47,00	28,99	1,42	9,97	5,67
2,64	15,46	43,52	35,53	1,35	9,48	5,87
3,60	18,76	44,00	41,39	1,15	8,08	5,07
4,68	20,62	42,90	44,96	0,97	6,82	4,15
6,24	23,71	40,51	51,14	0,82	5,76	3,30
8,70	27,22	37,50	58,56	0,67	4,71	2,50

\* [C] — концентрация глицина.

\*\* До этого времени полимер не полностью смачивается растворителем.

Таблица 2

Константы скоростей аминолита ( $k_2$  и  $k'_2$ , л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>) и гидролиза ( $k_1$ , с<sup>-1</sup>) поли-N-оксисукцинимидного эфира Вос-аланина в присутствии диглицилглицина при различных pH

pH	Время · 10 <sup>-3</sup> , с	Степень прохождения аминолита $\frac{[C]_0 - [C]^*}{[C]_0}$ , %	$k_1/k_2 \cdot 10^4$	$\frac{[C]_0}{[C]} \int f(x) dx$	$k_2 \cdot 10^2$	$k'_2 \cdot 10^2$	$k_1 \cdot 10^5$
9,0	1,26 **	6,86	65,01	15,45	1,23	1,37	8,02
	1,68	14,20	40,00	31,96	1,90	2,12	7,60
	1,80	15,40	37,00	35,15	1,95	2,18	7,22
	2,04	18,60	37,00	41,18	2,02	2,26	7,47
	2,64	24,76	33,02	54,10	2,05	2,29	6,77
	3,60	30,95	32,00	65,87	1,83	2,04	5,87
	4,68	35,24	32,00	73,41	1,57	1,75	5,02
	6,24	40,00	31,02	82,55	1,32	1,47	4,08
	8,70	45,24	29,80	92,76	1,07	1,19	3,18
	15,00	51,40	28,00	106,62	0,72	0,80	2,00
7,5	2,04 **	2,86	200,00	6,30	0,30	1,42	6,00
	2,64	3,75	88,00	17,91	0,68	3,24	6,02
	3,60	15,71	57,60	32,03	0,88	4,19	5,08
	4,68	20,95	50,20	41,74	0,88	4,19	4,43
	6,24	25,24	47,91	48,93	0,78	3,71	3,75
	8,70	28,76	47,60	54,18	0,62	2,95	2,93
	15,00	32,38	45,52	60,29	0,40	1,90	1,82
	6,2	7,20 **	0,38	2560,01	1,01	0,014	1,08
12,60		0,48	2830,00	1,11	0,009	0,69	2,50

\* [C] — концентрация диглицилглицина.

\*\* До этого времени полимер не полностью смачивается растворителем.

аминолита и гидролиза (табл. 3). В использованных нами условиях скорость реакции гидролиза выше, чем скорость реакции аминолита. Однако необходимо учитывать, что для кинетических исследований нами были взяты низкие концентрации реагентов. Поскольку скорость аминолита возрастает с ростом концентрации аминокомпонента, то, увеличив эту концентрацию до  $(2-10) \cdot 10^{-2}$  М (для изучения кинетики использовали концентрацию  $(0,5-10) \cdot 10^{-4}$  М), мы получим преобладание скорости аминолита над скоростью гидролиза более чем на порядок. Такие «практические» концентрации аминокомпонента рассчитаны из предполо-

Скорости ( $v$ ) аминолита и гидролиза поли-N-оксисукцинимидного эфира Вос-аланина в присутствии диглицилглицина (I) и глицина (II) при pH 9,0; 7,5 и 6,2

Скорость реакции *	I			II
	9,0	7,5	6,2	9,0
$v_{ам}$	$4,39 \cdot 10^{-8}$	$1,07 \cdot 10^{-8}$	$5,00 \cdot 10^{-10}$	$2,60 \cdot 10^{-8}$
$v_{гидр}$	$2,73 \cdot 10^{-7}$	$2,04 \cdot 10^{-7}$	$1,22 \cdot 10^{-7}$	$2,34 \cdot 10^{-7}$

\*  $v_{ам} = k_2[C]_0[A]_0$ ,  $v_{гидр} = k_1[A]_0$ , где  $[A]_0$  — концентрация активированного эфира,  $[C]_0$  — концентрация диглицилглицина или глицина; значения кинетических констант соответствуют начальному времени слежения (исключен период смачивания полимера растворителем).

жения, что концентрация второго компонента — полимерного активированного эфира — превышает концентрацию аминокомпонента в 2–4 раза, а объем реакционной системы ограничивается объемом набухшего поли-N-оксисукцинимидов [8]. На начальной стадии реакции возможно еще большее концентрирование системы, а следовательно, и ускорение аминолита, если растворитель добавлять постепенно, по мере набухания полимера.

Из сопоставления кинетических констант ( $k_2$ ) и скоростей аминолита при различных pH (6,2; 7,5 и 9,0) следует, что аминолит проходит лучше в щелочной среде. Это связано с более полным депротонированием, а значит, и с большей реакционной способностью аминокомпонента в щелочных средах ( $pK_a$  аминокруппы аминокомпонента, как правило, выше 7), а также со способностью гидрофильных поли-N-оксисукцинимидов набухать в таких средах в большей степени [8]. Необходимо также отметить, что с ростом pH соотношение скоростей аминолита и гидролиза (табл. 3) меняется в благоприятную для аминолита сторону. По нашим данным, значение pH 9,0 оптимально для реакции с диглицилглицином, но недостаточно высоко для глицина; в последнем случае отличие констант скоростей аминолита, учитывающих общую концентрацию аминокомпонента ( $k_2$ ) и концентрацию его реакционноспособной непротонированной формы ( $k'_2$ ), весьма значительно. При этом помимо основности аминокомпонента на его реакционную способность могут также оказывать влияние стерические факторы; так, в нашем случае аминокислота более реакционноспособна, чем пептид (ср. значения  $k'_2$ ).

### Экспериментальная часть

В работе использовали Вос-Ala (Reanal, ВНР), пептиды Вос-Ala-Gly и Вос-Ala-(Gly)<sub>3</sub> были синтезированы нами ранее [16]. Гидрофильный поли-N-оксисукцинимид и поли-N-оксисукцинимидный эфир *трет*-бутил-оксикарбонилаланина получали согласно работе [8], используя метод смешанных ангидридов; диаметр сферических гранул полимера составлял 0,1–0,3 мм. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с силикагелем Silufol UV-254 (ЧССР) и фирмы Merck (ФРГ) в системе *n*-бутанол — CH<sub>3</sub>COOH — H<sub>2</sub>O (4 : 1 : 1). Аминокислотный анализ осуществляли на приборе AAA-881 Microtechna Praha (ЧССР), колонка размером 40,0×0,7 см; носитель Aminex A-5; использовали 0,2 М Na-цитратный буфер, pH 3,25 для разделения смеси Ala, Ala-Gly, Gly и 4,25 для смеси Ala, (Gly)<sub>3</sub>, Ala-(Gly)<sub>3</sub>.

**Исследование кинетики аминолита и гидролиза.** К раствору 0,0655 г (0,347 ммоль) диглицилглицина в 30 мл 0,5 М фосфатного буфера требуемого pH (9,0; 7,5; 6,2) прибавляли 1,0 г (1,24 ммоль) поли-N-оксисукцинимидного эфира Вос-аланина. Реакционную смесь перемешивали при 20° С в течение всего времени слежения ( $15 \cdot 10^3$  с).

Для определения степени протекания реакций из реакционной смеси периодически (см. табл. 2) отбирали по 0,1 мл надосадочной жидкости. Для удаления Вос-группы отобранные пробы вносили в 1 мл 0,5 н. HCl,

выдерживали 6 ч при 20° С, упаривали и анализировали на аминокислотном анализаторе.

Концентрации аминокислоты и образующегося пептида вычисляли по высоте соответствующих пиков (с учетом времени удерживания) путем сравнения со стандартными смесями тех же компонентов. Исползованные в работе значения представляют результат усреднения трех измерений. Воспроизводимость в определении концентрации  $\pm 6\%$ . Аналогично исследовали кинетику реакций с глицином.

Степени диссоциации ( $\alpha$ ) при различных рН вычисляли, исходя из соотношения

$$pK_a = \text{pH} - \lg \frac{\alpha}{1 - \alpha}.$$

Степень диссоциации для диглицилглицина составляла 0,895; 0,21 и 0,013 при рН 9,0; 7,5 и 6,2 соответственно; для глицина — 0,142 при рН 9,0. Расчет интегралов произведен на ЭВМ Eclipse S/200 (США) в лаборатории рентгеноструктурного анализа ИНЭОС АН СССР.

Авторы выражают благодарность В. А. Цыряпкину (ИНЭОС АН СССР) за всестороннюю помощь в экспериментах с привлечением жидкостной хроматографии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fridkin M., Patchornik A., Katchalski E. J. Amer. Chem. Soc., 1965, v. 87, № 20, p. 4646–4648.
2. Fridkin M. In: The Peptides. V. 2. Part 3. N. Y.: Acad. Press, 1979, p. 333–364.
3. Patchornik A., Cohen B. Y. In: Perspectives in Peptide Chemistry. Basel: S. Karger, 1981, p. 118–128.
4. Laird R. M., Spence M. J. J. Appl. Chem. Biotechnol., 1977, v. 27, № 4, p. 214–218.
5. Gosselet M., Sebille B., Buvel R. Eur. Polym. J., 1979, v. 15, № 12, p. 1079–1082.
6. Gosselet M., Sebille B. J. Chem. Technol. and Biotechnol., 1981, v. 31, № 6, p. 341–344.
7. Самойлова Н. А., Андреев С. М., Цыряпкин В. А., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. Биооргани. химия, 1978, т. 4, № 6, с. 725–728.
8. Самойлова Н. А., Андреев С. М., Галкин О. М., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. Биооргани. химия, 1981, т. 7, № 11, с. 1627–1637.
9. Самойлова Н. А., Андреев С. М., Галкин О. М., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. Тез. IV Всес. конф. «Методы получения и анализа биохимических препаратов». Рига, 1982, ч. 1, с. 45.
10. Gut V., Davidovich Yu. A. Collect. Czech. Chem. Commun., 1976, v. 41, № 3, p. 780–784.
11. Эмануэль Н. М., Кнорре Д. Г. В кн.: Курс химической кинетики. М.: Высшая школа, 1962, с. 202–212.
12. Jeanks W. P., Carrulo J. J. Amer. Chem. Soc., 1960, v. 82, № 3, p. 675–681.
13. Словарь органических соединений. М.: ИЛ, 1949, т. 1, с. 804.
14. Gut V. Collect. Czech. Chem. Commun., 1975, v. 40, № 1, p. 129–136.
15. Kovacs J., Cover R. E., Johnson R. H., Kalas T. J., Mayers G. L., Roberts J. E. J. Org. Chem., 1973, v. 38, № 14, p. 2518–2521.
16. Andreev S. M., Tsiryapkin V. A., SamoiloVA N. A., Mironova N. V., Davidovich Yu. A., Rogozhin S. V. Synthesis, 1977, № 5, p. 303–304.

Поступила в редакцию  
5.VIII.1982

#### HYDROPHILIC POLYMERIC REAGENTS FOR PEPTIDE SYNTHESIS. A STUDY OF AMINOLYSIS AND HYDROLYSIS REACTIONS IN THE SYSTEM *tert*-BUTYLOXYCARBONYL-ALANYL POLY-N-HYDROXYSUCCINIMIDE ESTER—AMINOCOMPONENT — AQUEOUS MEDIUM

SAMOILOVA N. A., DAVIDOVICH Yu. A., ROGOZHIN S. V.

*A. N. Nesmeyanov Institute of Organo Element Compounds,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Reaction rates of aminolysis and hydrolysis were calculated for the system *tert*-butyloxycarbonyl-alanyl poly-N-hydroxysuccinimide ester — glycine (diglycyl — glycine) — aqueous medium at different pH. The most suitable conditions of aminolysis using hydrophilic poly-N-hydroxysuccinimide reagents in aqueous media are discussed.