



УДК 577.112.315.42:577.112.6:542.953.2

СИНТЕЗ ЗАЩИЩЕННЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ — ФРАГМЕНТОВ
С-КОНЦЕВОГО УЧАСТКА ГИСТОНА Н1
С ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬЮ 152—164 И 165—172

Марьяш Л. И., Буриченко В. К.

Институт химии им. В. И. Никитина Академии наук ТаджССР, Душанбе

Шибнев В. А.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

С целью структурно-функционального изучения С-концевого участка гистона Н1 синтезированы защищенные олигопептиды с последовательностью 152—164 и 165—172. Синтез осуществляли классическими методами, используя как метод ступенчатого наращивания пептидной цепи на один остаток, так и метод блочной конденсации.

Известно, что молекула гистона Н1 обладает рядом функциональных свойств, которые обусловлены особенностями ее первичной структуры. Так, фрагменты 1—40 и 107—216, насыщенные основными аминокислотами, участвуют во взаимодействии с ДНК. Центральный же сегмент 47—107 характеризуется высоким содержанием аполярных остатков, таких, как валин, лейцин и изолейцин, способствующих возникновению вторичных структур, участвующих в межгистонных взаимодействиях [1].

Интересной особенностью первичной структуры гистона Н1 является наличие некоторых гексапептидных фрагментов, функциональное значение которых пока неизвестно. Можно лишь предположить, что они выполняют некую структурно-функциональную роль, связанную как со стабилизацией конформации гистона Н1, так и с участием его во взаимодействии с ДНК. Одним из подходов к исследованию функциональной роли этих участков является изучение синтетических фрагментов гистона Н1. Именно с этой целью мы осуществили синтез фрагментов гистона Н1 последовательности 152—164 и 165—172, включающих в себя гексапептидные единицы [2].

Синтез фрагментов осуществляли как методом ступенчатого наращивания пептидной цепи на один остаток, так и методом блочной конденсации (схемы 1, 2), используя методы смешанных ангидридов, карбодимидный (в присутствии N-оксибензотриазола) и азидный. Пептиды разбивали на фрагменты таким образом, чтобы по возможности С-концевым остатком был остаток пролина. В качестве временной защиты для α -аминогрупп использовали *трет*-бутилоксикарбонильный остаток, который легко можно было удалить в присутствии бензилоксикарбонильной группы, используемой для блокирования N^ε-аминогрупп лизина. Гидроксильная группа треонина оставалась незашащенной. Карбоксильные группы всех аминокислот защищали с помощью их метиловых эфиров. Вос-защиту в процессе синтеза пептидов удаляли либо трифторуксусной кислотой, либо ее 30—50% растворами в хлористом метиле. Учитывая возможность частичного деблокирования N^ε-Z-группы лизина в условиях удаления Вос-защиты в описанных условиях, мы провели модельный эксперимент. Было установлено, что после обработки H-Lys(Z)-ОН трифторуксусной кислотой в течение 1 ч в реакционной среде появляются лишь следовые количества свободного лизина.

Схема 2

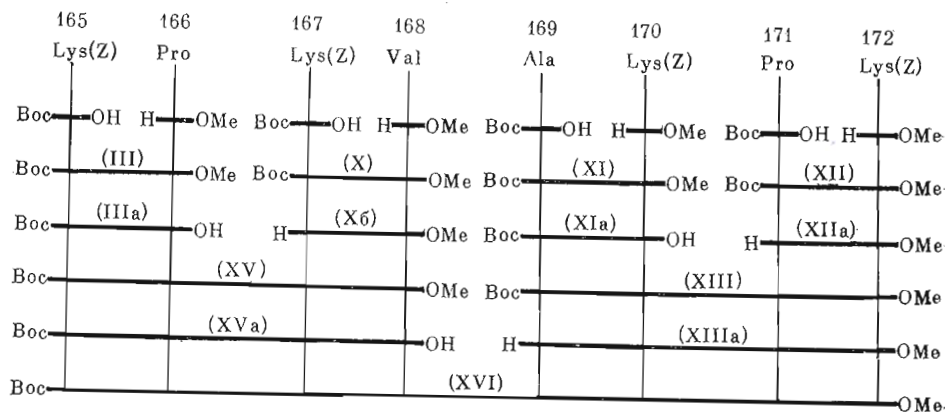
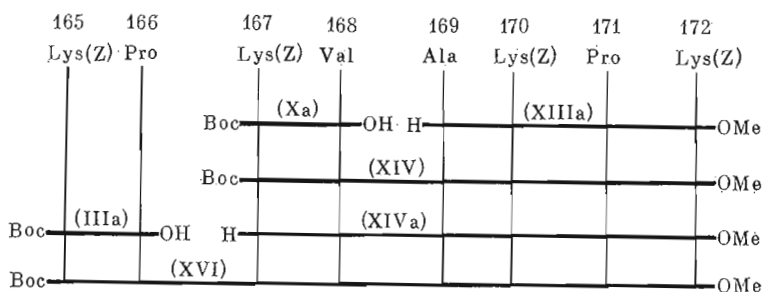


Схема 3



Синтез тридекапептида с последовательностью 152–164 проводили по схеме 1. Метилловый эфир *трет*-бутилоксикарбонилаланил-аланил-аланина получали постадийно методом смешанных ангидридов, как описано нами ранее в работе [3]. Для снижения рацемизации получение смешанного ангидрида проводили в течение 5 мин при -15°C [4]. При получении этого пептида карбодимидным методом мы столкнулись с трудностью его очистки от дициклогексимочевины, так как пептид обладает низкой растворимостью. Методом смешанных ангидридов был получен и дипептид Z-Ala-Pro-ONH₂, с которого бензилоксикарбонильная группа удалялась действием 37% HBr/CH₃COOH в присутствии анизола. Синтез фрагментов, состоящих из двух и более аминокислотных остатков, осуществляли карбодимидным методом; конденсацию проводили в присутствии 1-оксибензотриазола [5] в условиях, описанных в «Экспериментальной части». В этих условиях, согласно литературным данным [6], рацемизация не превышает 0,1%. При синтезе этим методом дипептида 152–153 кроме целевого вещества нами было обнаружено присутствие еще одного продукта реакции, который легко выкристаллизовывался из этилацетата. Предположили, что примесь является депептид, образующийся за счет ацилирования свободной гидроксильной группы треонина. В этом случае можно было ожидать, что депептидная связь будет легко гидролизироваться 1 н. NaOH. Действительно, при обработке 1 н. NaOH побочный продукт исчезал и мы получали хроматографически чистые Boc-Lys(Z)-Thr-OH и Boc-Lys(Z)-OH. В результате конденсации дипептида 152–153 с частично защищенным пептидом 154–164 азидным методом был получен защищенный тридекапептид с последовательностью 152–164 гистона H1 (схема 1).

Синтез октапептида с последовательностью 165–172 осуществляли конденсацией двух тетрапептидных блоков (схема 2), которые в свою очередь синтезировались по схеме 2+2. Первоначально октапептид получали по схеме 3, но в этом случае выделение целевого пептида было очень затруднено в связи с близкой растворимостью продукта реакции и одного из исходных компонентов; выделение пептида приходилось проводить на

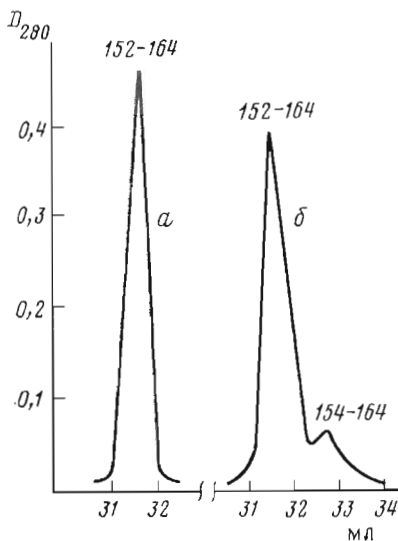


Рис. 1

Рис. 1. Кривая элюции тридекапептида 152-164 на аналитической колонке (1,0×80 см) с сефадексом LH-20 в DMF. *a* — пептид 152-164, *б* — контрольная смесь тридекапептида с исходным ундекапептидом 154-164

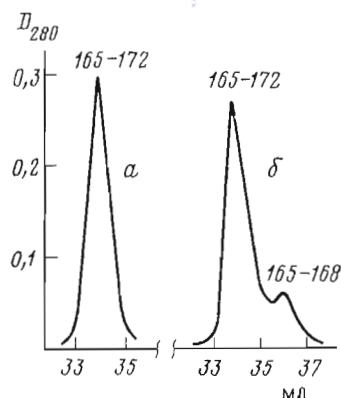


Рис. 2

Рис. 2. Кривая элюции октапептида 165-172 на аналитической колонке (1,0×80 см) с сефадексом LH-20 в DMF. *a* — октапептид, *б* — контрольная смесь октапептида с исходным тетрапептидом 165-168

колонке с силикагелем. При конденсации двух тетрапептидов целевой продукт легко кристаллизовался из ацетона, причем его выход повышался с 73 до 87%.

С точки зрения рацемизации особую опасность в процессе синтеза представляет стадия омыления пептидов, имеющих С-концевые остатки лизина и валина. Степень рацемизации в соединениях (XIa) и (XVa) была определена газохроматографически по методу [7]. Она не превышала соответственно 0,3 и 0,8%.

Чистоту синтезированных пептидов контролировали хроматографией в тонком слое. Для более полного доказательства гомогенности окта- и тридекапептидов мы провели гель-фильтрацию обоих пептидов на колонке с сефадексом LH-20 в диметилформамиде. Профили элюции этих пептидов представлены на рис. 1 и 2. Данные по определению N-концевых аминокислот дансильным методом и аминокислотный анализ в совокупности с колоночной и тонкослойной хроматографией на силикагеле, гель-фильтрацией позволяют гарантировать чистоту полученных олигопептидов. Синтезированные тридекапептид 152-164 и октапептид 165-172 были использованы в дальнейшем* в синтезе 33-членного фрагмента С-концевого участка гистона H1.

Экспериментальная часть

В работе использовали *L*-аминокислоты фирмы Reanal. Производные аминокислот получены по известным методикам [8]. ТСХ всех соединений проводили на пластинках с закрепленным слоем (100-200 мк, силикагель — гипс — вода, 1 : 0,25 : 3,1) в системах *n*-бутанол — вода — уксусная кислота, 100 : 30 : 10 (А); втор-бутанол — 3% NH₄OH, 100 : 44 (Б); хлороформ — метанол — уксусная кислота, 90 : 8 : 2 (В); спирт — хлороформ, 1 : 8 (Г); бензол — метанол, 2 : 0,3 (Д); ацетон — хлороформ, 1 : 1 (Е); метанол — бензол, 2 : 0,3 (Ж), толуол — диоксан — уксусная кислота — гептан, 5 : 3 : 1,5 : 0,5 (З); метанол — хлороформ, 13 : 60 (И); этилацетат — ацетон,

* См. следующее сообщение.

1:1 (К); метанол — ацетон, 1:1 (Л). Вещества обнаруживали на хроматограммах с помощью нингидрина, паров вода и в ультрафиолете.

При получении защищенных пептидов карбодимидным методом реакционную массу упаривали, остаток переводили в этилацетат или хлористый метилен, охлаждали до 0° С. Выпавшую дициклогексидмочевину отфильтровывали, а раствор промывали водой, 10% раствором лимонной кислоты, 5% раствором NaHCO₃, водой и высушивали над Na₂SO₄. Аналогичным образом обрабатывали реакционные массы после проведения реакций конденсации другими методами.

Оптическую активность исследуемых соединений измеряли на автоматическом поляриметре А1-ЕПЛ (СССР). Для аминокислотного анализа пептиды подвергали кислотному гидролизу в стандартных условиях (6 н. HCl, 105° С, 24 ч), после чего количественное содержание аминокислот в гидролизатах определяли с помощью автоматического аминокислотного анализатора типа Biotronic LC 2000 (ФРГ).

Приведенные точки плавления не исправлены. Все используемые растворители предварительно перегоняли. Растворители, применяемые для проведения реакций конденсации, абсолютировали обычным способом [9].

Вос-Lys(Z)-Ala-Ala-Ala-OCH₃(II). а) 1 г Вос-Ala-Ala-Ala-OCH₃ растворяли в смеси 6 мл CH₂Cl₂ и 3 мл CF₃COOH и выдерживали 50 мин при 18° С. Затем реакционную смесь дважды упаривали с C₆H₆ и обрабатывали эфиром. Остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход трифторацетата метилового эфира трипептида (I) 0,884 г (80%), т. пл. 105–106° С, R_f 0,35 (А).

б) К раствору 1,9 г (5 ммоль) Вос-Lys(Z)-ОН в 7 мл абс. CHCl₃ приливали 0,55 мл (5 ммоль) N-метилморфолина, охлаждали до -15° С и добавляли 0,61 мл изобутилхлорформиата. Через 3 мин добавляли охлажденный до -15° С раствор 1,8 г (5 ммоль) соединения (I) в 7 мл абс. CHCl₃ и 0,55 (5 ммоль) N-метилморфолина. Реакционную смесь перемешивали 8 ч при температуре от -5 до 0° и 10 ч при 18° С. Затем добавляли CHCl₃ и после обычных обработок упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 2,43 г (80%), т. пл. 180–182° С, [α]_D²⁰ -23,5° (с 1; спирт); R_f 0,95 (Б), 0,60 (В), 0,74 (Г). Аминокислотный анализ: Lys 0,89 (1); Ala 3,00 (3).

Вос-Lys(Z)-Pro-OCH₃(III). К раствору 3,8 г (10 ммоль) Вос-Lys(Z)-ОН в 15 мл абс. H₄-фурана, охлажденному до -15° С, добавляли 2,06 г (10 ммоль) DCC и 2,7 г (20 ммоль) HOBT. Через 2 ч к реакционной смеси прибавляли 1,66 г (10 ммоль) HCl-H-Pro-OCH₃ в 10 мл H₄-фурана, содержащего 1,09 мл (10 ммоль) N-метилморфолина. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при -15° С, 20 ч при 0° С и 4 ч при 18° С. Затем реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в этилацетате и охлаждали до 0° С. Выпавшую дициклогексидмочевину отфильтровывали, а раствор обрабатывали обычным образом. Переосаждали из этилацетата эфиром. Выход соединения (III) 4,17 г (85%), т. пл. 105–106° С, [α]_D²⁰ -40° (с 2,4; CH₃OH), R_f 0,86 (А), 0,91 (Б), 0,83 (Ж).

Вос-Lys(Z)-Pro-Lys(Z)-Ala₃-OCH₃(IV). а) 4 г соединения (III) растворяли в смеси ацетона со спиртом, 1:0,5, прибавляли 8 мл 1 н. NaOH и выдерживали 30 мин при 18° С. Затем экстрагировали этилацетатом. Водный слой подкисляли лимонной кислотой до слабокислой реакции и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Оставшееся масло растворяли в эфире и добавляли эквимолярное количество дициклогексидамины. Выделившийся осадок отфильтровывали и получали дициклогексидаммониевую соль соединения (III) с т. пл. 101° С (этилацетат), которую суспендировали в этилацетате. Суспензию подкисляли 10% лимонной кислотой и выделяли пептид (IIIa) в виде кислоты. Выход 3 г (89%), R_f 0,36 (Е), 0,40 (В).

б) 3,4 г соединения (II) растворяли в 20 мл 50% CF₃COOH в CH₂Cl₂, выдерживали 40 мин при 18° С и обрабатывали аналогично соединению (I). Перекристаллизовывали из спирта. Выход трифторацетата пептида (IIa) 3,4 г (99%), т. пл. 152° С, R_f 0,36 (А), 0,42 (Б).

в) Соединение (IV) получали аналогично соединению (III), исходя из 2,39 г (5 ммоль) соединения (IIIa), 1,03 г (5 ммоль) DCC, 1,35 г (10 ммоль) HOBT, 3,15 г (5 ммоль) трифторацетата пептида (IIa) и 0,55 мл (5 ммоль) N-метилморфолина в 20 мл DMF, обработку проводили в CHCl_3 . Выход 3,87 г (80%). Перекристаллизовывали из смеси спирт — ацетон, 1:2. Т. пл. 168—169° С, $[\alpha]_D^{20}$ $-62,4^\circ$ (с 2,0; спирт), R_f 0,82 (А), 0,85 (Б), 0,6 (В), 0,75 (Г). Аминокислотный анализ: Lys 1,97 (2), Ala 3,00 (3), Pro 1,08 (1).

Woc-Pro-Lys(Z)-Lys(Z)-OCH₃(V). а) 3 г Woc-Lys(Z)-Lys(Z)-OCH₃ растворяли в 6 мл CF_3COOH и выдерживали 50 мин при 20° С, пересаждали из этилацетата эфиром. Получали $\text{CF}_3\text{COOH} \cdot \text{H-Lys(Z)-Lys(Z)-OCH}_3$ с выходом 3 г в виде аморфного осадка. R_f 0,48 (Б), 0,44 (З).

б) Соединение (V) получали аналогично соединению (III), исходя из 1,07 г (5 ммоль) Woc-Pro-OH, 1,03 г (5 ммоль) DCC, 0,65 г (5 ммоль) HOBT, 3,35 г (5 ммоль) $\text{CF}_3\text{COOH} \cdot \text{H-Lys(Z)}_2\text{-OCH}_3$ и 0,55 мл (5 ммоль) N-метилморфолина в 40 мл абс. H_4 -фурана. Выход 3,47 г (92%), т. пл. 99—101° С (этилацетат), $[\alpha]_D^{20}$ -42° (с 2,0; спирт), R_f 92 (А), 0,70 (Б), 0,80 (Г), 0,50 (Д).

Woc-Pro-Lys(Z)-Lys(Z)-Ala-Pro-OCH₃(VI). а) Омылением 3 г пептида (V) в ацетоне 0,2 н. NaOH в течение 150 мин получали с количественным выходом пептид (Va), R_f 0,63 (А), 0,3 (Б).

б) Соединение (VI) синтезировали аналогично соединению (III), исходя из 3,7 г (5 ммоль) пептида (Va), 1,03 г (5 ммоль) DCC, 1,35 г (10 ммоль) HOBT, 1,34 г (5 ммоль) HBT·H-Ala-Pro-OCH₃ [10] и 0,55 мл (5 ммоль) N-метилморфолина в 40 мл абс. H_4 -фурана. Выход 3,09 г (75%), т. пл. 91° С (этилацетат — эфир), $[\alpha]_D^{20}$ -80° (с 2,0; спирт), R_f 0,65 (Б), 0,7 (Г), 0,73 (Ж).

Woc-Pro-Lys(Z)-Lys(Z)-Ala-Pro-Lys(Z) - Pro - Lys(Z) - Ala - Ala - Ala - OCH₃(VII). а) Омылением 1,4 г пептида (VI) 0,5 н. NaOH в метаноле в течение 105 мин аналогично соединению (IIIa) с выходом 1,37 г (99%) получали пептид (VIa) в виде кислоты. Т. пл. 83—85° С (этилацетат — эфир — гексан), R_f 0,47 (Б), 0,31 (Г).

б) Из 1,7 г (1,7 ммоль) пептида (IV), как описано для соединения (I), получали 1,64 г (95%) трифторацетата пептида (IVa). Т. пл. 129—130° С (этилацетат — эфир), R_f 0,38 (Б), 0,42 (В).

в) Соединение (VII) получали аналогично соединению (III), исходя из 1,4 г (1,73 ммоль) пептида (VIa), 0,346 г (1,73 ммоль) DCC, 0,26 г (2 ммоль) HOBT, 1,7 г (1,73 ммоль) трифторацетата пептида (IVa) и 0,19 мл (1,73 ммоль) N-метилморфолина в 10 мл DMF. Время реакции 60 ч. Обработку проводили в CH_2Cl_2 . Выход 2,62 г (86%), т. пл. 132° С (этилацетат), $[\alpha]_D^{20}$ $-87,5^\circ$ (с 2,0; спирт), R_f 0,84 (А), 0,73 (Б), 0,69 (Г). Аминокислотный анализ: Ala 4,00 (4), Pro 2,98 (3), Lys 4,31 (4).

Woc-Lys(Z)-Thr-N₂H₃(VIII). Аналогично соединению (III), исходя из 3,8 г (10 ммоль) Woc-Lys(Z)-OH, 2,06 г (10 ммоль) DCC, 2,7 г (20 ммоль) HOBT, 1,7 г (10 ммоль) хлоридата метилового эфира треонина и 1,1 мл N-метилморфолина в абс. H_4 -фуране, получали Woc-Lys(Z)-Thr-OCH₃ в виде масла с выходом 4 г (80,64%), растворяли в 20 мл абс. спирта и прибавляли 0,4 мл (20 ммоль) гидразингидрата. Через 1 сут выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром, водой, охлажденным спиртом, эфиром и получали гидразид пептида (VIII) с выходом 3 г (60,48%), т. пл. 166—167° С (спирт). R_f 0,36 (Б), 0,13 (Д).

Woc-Lys(Z)-Thr-Pro-Lys(Z)-Lys(Z)-Ala-Pro-Lys(Z)-Pro-Lys(Z) - Ala₃ - OCH₃(IX): а) 2 г пептида (VII) обрабатывали 40 мин 30% CF_3COOH в CH_2Cl_2 при 20° С. Перекристаллизовывали из спирта. Выход трифторацетата пептида (VIIa) 1,9 г (94,52%), т. пл. 121—122° С, R_f 0,45 (Б), 0,23 (Г), 0,50 (А).

б) 0,5 (1 ммоль) соединения (VIII) растворяли в 3 мл DMF, подкисляли на холоде 4 н. HCl в H_4 -фуране до pH 2,5, охлаждали до -40° С и прибавляли 0,3 мл (3 ммоль) *n*-бутилнитрита. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при -20° С, затем охлаждали до -40° С и доводили три-

этиламино до рН 7,5. После этого прибавляли 1,77 г (1 ммоль) соединения (VIIa) в 10 мл DMF, содержащего 0,139 мл (1 ммоль) триэтиламина. Время реакции 20 ч при 0° С, 20 ч при 5° С, 24 ч при 18° С. Затем реакционную смесь разбавляли 50 мл этилацетата и обрабатывали обычным образом. Получали пептид (IX) с выходом 1,9 г (90%), т. пл. 118–119° С (спирт), $[\alpha]_D^{20} -77^\circ$ (с 1,9; спирт), R_f 0,89 (А), 0,73 (Б), 0,46 (В), 0,50 (Г), 0,85 (Д). Аминокислотный анализ: Ala 4,00 (4), Pro 2,97 (3), Thr 0,83 (1), Lys 4,93 (5).

Woc-Lys(Z)-Val-OCH₃(X) получали аналогично соединению (III), исходя из 3,8 г (10 ммоль) *Woc-Lys(Z)-OH*, 2,6 г (10 ммоль) DCC, 2,77 г (20 ммоль) HOBT, 1,67 г (10 ммоль) хлоргидрата метилового эфира валлина и 1,1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина в абс. *N*₄-фуране. Выход 4,57 г (92,5%), т. пл. 67° С (эфир), $[\alpha]_D^{20} -40,2^\circ$ (с 2,0; CHCl₃), R_f 0,92 (А), 0,83 (Б), 0,79 (В).

Woc-Ala-Lys(Z)-OCH₃(XI) получали аналогично соединению (III), исходя из 2,74 г (10 ммоль) *Woc-Ala-OH*, 2,06 г (10 ммоль) DCC, 2,7 г (20 ммоль) HOBT, 3,3 г (10 ммоль) хлоргидрата метилового эфира *N*^ε-карбобензоксиллизина, 1,1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина в DMF. Выход 4,27 г (83,3%), т. пл. 77° С (эфир), $[\alpha]_D^{20} -9^\circ$ (с 2,0; спирт), R_f 0,96 (А); 0,98 (Б).

Woc-Pro-Lys(Z)-OCH₃(XII) получали аналогично соединению (III), исходя из 4,32 г (20 ммоль) *Woc-Pro-OH*, 4,12 г (20 ммоль) DCC, 2,77 г (20 ммоль) HOBT, 6,6 г (20 ммоль) хлоргидрата метилового эфира *N*^ε-карбобензоксиллизина и 2,2 мл (20 ммоль) *N*-метилморфолина. Выход 9,02 г (91%), т. пл. 98° С (эфир), $[\alpha]_D^{20} -70^\circ$ (с 1,16; CHCl₃), R_f 0,82 (А), 0,83 (Б), 0,61 (В).

Woc-Ala-Lys(Z)-Pro-Lys(Z)-OCH₃(XIII). а) Обработкой 2,33 г (5 ммоль) пептида (XI) 0,25 н. NaOH в ацетоне в течение 35 мин, как описано для соединения (IIIa), получали пептид (XIa). Выход 2,2 г (99%), R_f 0,65 (Г), 0,66 (Е).

б) Обработкой 2,4 г (5 ммоль) пептида (XII) 50% раствором CF₃COOH в CH₂Cl₂ в течение 35 мин получали трифторацетат пептида (XIIa). Выход 2,35 г (96%), R_f 0,50 (А), 0,63 (Б), 0,30 (В).

в) Из 2,26 г (5 ммоль) соединения (XIa), 1,05 г (5 ммоль) DCC, 0,68 г (5 ммоль) HOBT, 2,48 г (5 ммоль) трифторацетата пептида (XIIa) и 0,55 мл (5 ммоль) *N*-метилморфолина в абс. *N*₄-фуране получали пептид (XIII). Выход 3,71 г (90%), $[\alpha]_D^{20} -34,05^\circ$ (с 2,0; CHCl₃), R_f 0,90 (Б), 0,60 (В), 0,65 (Г), 0,66 (Е).

Woc-Lys(Z)-Val-Ala-Lys(Z)-Pro-Lys(Z)-OCH₃(XIV). а) Обработкой 2,4 г (5 ммоль) пептида (X) 0,2 н. NaOH в ацетоне в течение 2 ч аналогично (IIIa) получали пептид (Xa). Выход 2,2 г (92%), R_f 0,76 (А), 0,38 (В).

б) Обработкой 2,6 г (2,5 ммоль) пептида (XIII) абс. CF₃COOH в течение 25 мин получали трифторацетат пептида (XIIIa), который переосаждали из этилацетата эфиром (1:4). Выход аморфного продукта 2,37 г (80%), R_f 0,52 (Б), 0,21 (В).

в) Из 0,96 г (2 ммоль) пептида (Xa), 0,412 г (2 ммоль) DCC, 0,44 г (4 ммоль) HOBT, 1,68 г (2 ммоль) пептида (XIIIa) и 0,22 мл (2 ммоль) *N*-метилморфолина получали пептид (XIV). Выход 2,37 г (80%), т. пл. 138–140° С (этилацетат), $[\alpha]_D^{20} -68^\circ$ (с 1,0; спирт), R_f 0,78 (А), 0,88 (Б), 0,47 (В), 0,93 (И).

Woc-Lys(Z)-Pro-Lys(Z)-Val-OCH₃(XV). а) Обработкой 3,5 г (7,1 ммоль) пептида (X) абс. CF₃COOH в течение 40 мин получали трифторацетат пептида (Xб). Выход 3,4 г (94%), R_f 0,74 (Б), 0,40 (В).

б) Аналогично соединению (III), исходя из 2,39 г (5 ммоль) пептида (IIIa), 0,55 г (5 ммоль) HOBT, 1,03 г (5 ммоль) DCC, 2,57 г (5 ммоль) пептида (Xб) и 0,55 мл (5 ммоль) *N*-метилморфолина, получали тетрапептид (XV) в виде аморфного порошка. Переосаждали из спирта эфиром. Выход 4,25 г (99%), $[\alpha]_D^{20} -68,5^\circ$ (с 1,4; спирт), R_f 0,96 (Б), 0,74 (В), 0,79 (Г), 0,63 (Д).

Boc-Lys(Z)-Pro-Lys(Z)-Val-Ala-Lys(Z)-Pro-Lys(Z)-OCH₃ (XVI). а) Обработкой 1,2 г (1 ммоль) пептида (XIV) 50% CF₃COOH в CH₂Cl₂ в течение 50 мин получали с количественным выходом трифторацетат пептида (XIVa).

Аналогично соединению (III), исходя из 0,384 г (0,8 ммоль) пептида (IIIa), 0,165 г (0,8 ммоль) DCC, 0,162 г (1,4 ммоль) HOBT, 0,94 г (0,8 ммоль) трифторацетата пептида (XIVa) и 0,08 мл (0,8 ммоль) N-метилморфолина в абс. H₂-фуране, получали октапептид (XVI). Очистку проводили на колошке с силикагелем L 40/100 мм в системе хлороформ — ацетон, 1 : 1. Выход 0,9 г (73%).

б) Омылением 2,15 г (2,5 ммоль) пептида (XV) 0,2 н. NaOH в ацетоне в течение 110 мин, аналогично соединению (IIIa), получали пептид (XVa). Выход 1,56 г (74%), т. пл. 66° С (хлороформ — эфир — петролейный эфир), R_f 0,4 (Б), 0,53 (В).

Из 1,27 г (1,5 ммоль) пептида (XVa), 0,31 г (1,5 ммоль) DCC, 0,27 г (2 ммоль) HOBT, 1,57 г (1,5 ммоль) пептида (XIIIa) и 0,165 мл N-метилморфолина в абс. H₂-фуране получали октапептид (XVI) с выходом 1,96 г (87%). Полученный продукт перекристаллизовывали из ацетона. Т. пл. 86° С, [α]_D²⁰ -99,7° (с 1,0; спирт), R_f 0,76 (В), 0,66 (Г), 0,73 (К), 0,62 (Л), 0,70 (Ж). Аминокислотный анализ: Ala 1,07 (1), Val 0,95 (1), Pro 2,21 (2), Lys 4,00 (4).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chapmann G. K., Hartman P. G., Bradbury E. M.* Eur. J. Biochem., 1976, v. 61, № 1, p. 69—75.
2. *Cole R. D.* In: The molecular biology of the mammalian genetic apparatus/Ed. Ts'o P. O. P. Amsterdam, New York: North-Holland Biomedical Press, 1977, v. 1, p. 93—104.
3. *Шибнев В. А., Марьяш Л. И.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, т. 2, с. 435—439.
4. *Anderson G. W., Zimmermann J. E., Callahan F. M.* J. Amer. Chem. Soc., 1967, v. 89, № 19, p. 5012—5017.
5. *König W., Geiger R.* Chem. Ber., 1970, B. 103, S. 788—798, 2024—2034.
6. *Kemp D. S., Trangle M., Trangle K.* Tetrahedron Lett., 1974, v. 31, p. 2695—2696.
7. *Беликов В. М., Вурт С. В., Пасконова Е. А., Саноровская М. Б., Никутина С. Б.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1974, т. 3, с. 676—682.
8. *Fletcher G. A., Jones J. H.* Int. J. Peptide and Protein Res., 1972, v. 4, № 3, p. 347—371.
9. *Steward J. M., Young J. D.* In: Solid phase synthesis. San Francisco: Feemann W. H. and Company, 1969, p. 31—32.
10. *Тураев О. Д., Марьяш Л. И., Буриченко В. К., Шибнев В. А.* Химия природн. соедин., 1980, № 4, с. 542—546.

Поступила в редакцию
26.VII.1983
После доработки
30.IX.1983

SYNTHESIS OF PROTECTED PEPTIDES CORRESPONDING TO HISTONE H1 C-TERMINAL FRAGMENTS 152—164 AND 165—172

MARYASH L. I., BURICHENKO V. K., SHIBNEV V. A.

*V. I. Nikitin Institute of Chemistry, Academy of Sciences of the Tajik SSR, Dushanbe;
Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

With the aim of structure-function studies on the histone H1 C-terminal portion, the protected oligopeptides corresponding to 152—164 and 165—172 sequences have been synthesized. The synthesis has been accomplished by classical methods using both step-wise chain elongation and fragment condensation.