



УДК 547.964.4.057:577.112.6

СИНТЕЗ ИГЕРЦИНА — С-КОНЦЕВОГО НОНАПЕПТИДА
ИММУНОГЛОБУЛИНА Е ЧЕЛОВЕКА

*Чипенс Г. И., Анцанс Ю. Е., Бисенице Д. А.,
Зариньш П. П., Осис Л. П., Секацис И. П.*

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

Классическими методами пептидной химии осуществлен синтез С-концевого нонапептида иммуноглобулина Е человека — потенциального «связывающего» участка молекулы IgE, определяющего ее первичное распознавание и комплексобразование со специфическими рецепторами клеток-мишеней.

Аллергические болезни принадлежат к числу наиболее распространенных недугов. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения [1], аллергией страдают более 35 млн. американцев, т. е. каждый шестой житель США. Увеличение заболеваемости аллергией отмечено также и в нашей стране [2]. Исследование механизмов аллергических реакций имеет не только практическое, но и теоретическое значение. В отличие от иммуноглобулинов групп G, A и M, IgE в свободном виде в плазме крови и тканях находится в очень низких концентрациях, что свидетельствует о высоком средстве молекул IgE к клеткам-мишеням (тучные клетки, базофилы, мастоциты кожи и др.). Представляет интерес выяснение структурных основ этого явления.

Причина возникновения анафилактик и аллергий — реакция антигена (аллергена) с комплексом IgE — R_c, в результате которой освобождаются гистамин, серотонин, лейкотриены и другие медиаторы воспалительных реакций [3]. Одним из путей предотвращения аллергических реакций может быть применение аналогов-антагонистов иммуноглобулина Е, т. е. соединений, моделирующих в своей структуре лишь участок «связывания», обеспечивающий образование комплекса IgE — R_c, но лишенных центров связывания аллергена.

Однако выявить локализацию «связывающих» участков и установить их структуру до сих пор не удалось. Первые, весьма обнадеживающие результаты, полученные с так называемым пептидом Гамбургера (фрагмент IgE 320—324) при ингибировании реакции Праузница — Кюстнера [4], не удалось воспроизвести в других лабораториях [5].

С целью установления структур потенциальных цитофильных активных участков молекул иммуноглобулинов, определяющих их первичное взаимодействие с R_c-рецепторами тучных клеток и базофилов, нами проведен анализ первичных структур тяжелых цепей иммуноглобулинов. Для анализа структурно-функциональных соотношений потенциально активных участков иммуноглобулинов использованы следующие теоретические концепции: 1) принципы сигнатур и эквивокации и развитые на их основе представления об эквивокационности аминокислотных радикалов Arg, Lys, Gln, Asn и Pro, Val, Ala, Gly [6]; 2) гипотеза о квазициклических структурах активных центров белков [6]; 3) предположение о полисахаридных цепях как «защитных» группах, маскирующих активные центры белков [7]; 4) предположение, развитое на базе концепции био-

Сокращения: Ig — иммуноглобулин, IgE — иммуноглобулины класса E, R_c — рецепторы (R) тучных клеток, базофилов, мастоцитов кожи и других клеток-мишеней IgE, которые взаимодействуют с константной частью (с) тяжелых цепей, DCC — N,N'-дигидроциклогексилкарбодимид, НОВТ — 1-оксибензотриазол, DMF — диметилформамид, KCCB — константа спин-спинового взаимодействия.

Брадикинин	Arg	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Phe	Arg
ϵ -цепь IgE	Arg	Ala	Val	Ser	Val	Asn	Pro	Gly	Lys
Анафилотоксин	Arg	Ala	Ser	His	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg
Фибринопептид В	Arg	Pro	Lys	Val	Gly	Leu	Gly	Ala	Arg

Рис. 1. Структуры С-концевых участков некоторых пептидно-белковых биорегуляторов и брадикинина. Гомологичные и эквивалентные аминокислотные остатки обведены рамкой

химической универсальности, что одинаковые функции структурно различных пептидов и белков обеспечиваются одинаковыми сигнатурами; 5) предположение об увеличенной конформационной подвижности С-концевых аминокислот глобулярных белков, способствующей процессам узнавания и квазициклизации [7].

Выдвинутые концепции позволили установить структуру потенциального цитотропного центра молекулы IgE человека — нонапептида, локализованного в С-конце молекулы и имеющего структуру (529—537)-IgE, т. е. Arg-Ala-Val-Ser-Val-Asn-Pro-Gly-Lys (I) [7]. Этот пептид, которому дано условное название игерцин (образовано из первых букв комплекса IgE — R_c с окончанием -ин, так как нонапептид проявляет некоторые эффекты, свойственные кининам), по своей структуре имеет определенное сходство с брадикинином, фибринопептидом В и С-концевым фрагментом анафилотоксина С3 α человека (рис. 1). Последнее соединение также вызывает освобождение гистамина из тучных клеток и базофилов [8]. Сходство первичных структур пептидов (рис. 1) указывает на сходные принципы структурно-функциональной организации этих молекул и подтверждает концепцию биохимической универсальности. Наиболее характерная черта молекул этих соединений — наличие в положениях 1 и 9 пептидной цепи двух основных аминокислотных остатков (Arg или Lys), что определяет возможность квазициклизации с образованием циклов одинаковой величины. Более половины аминокислотных остатков этих пептидов является гомологичными или предположительно эквивалентными, несущими одинаковые наборы свойств (сигнатуры), детерминирующие функцию. Это обуславливает ряд одинаковых фармакологических эффектов этих соединений: действие на вазальную и экстравазальную гладкую мускулатуру, кровяное давление, васкулярную проницаемость, хемотаксис лейкоцитов и т. п.

Весьма характерно, что в иммуноглобулинах М и А гомологичный игерцину участок тяжелой цепи частично перекрыт углеводным остатком; кроме того, связь Lys-Pro (фрагменты 558—559 IgM и 456—457 IgA) к ферментам группы трипсина устойчива (рис. 2). Иммуноглобулины класса G не имеют на С-конце остатка основной аминокислоты. Эти факторы, по-видимому, обеспечивают селективность действия «связывающего» центра IgE.

Синтез игерцина осуществляли в растворе классическими методами пептидной химии. Схема синтеза включала в себя конденсацию двух защищенных пептидных блоков, выбранных таким образом, чтобы лабильная пептидная связь Pro-Gly [9] создавалась на последней стадии синтеза. Для блокирования боковых цепей серина выбрана бензильная (Bzl) группа, аргинина и лизина — бензилоксикарбонильная (Z), а карбоксильная функция лизина защищалась в виде *n*-нитробензильного эфира (ONb). Временная защита N ^{α} -аминофункции осуществлялась Z- или *tert*-бутилоксикарбонильной (Boc) группировкой. Конденсацию проводили методами активированных эфиров (*n*-нитрофениловых и пентафторфениловых), карбодимидным в присутствии 1-оксибензотриазола и азидным. Удаление Z-группы осуществляли каталитическим гидролизом в водно-спирто-

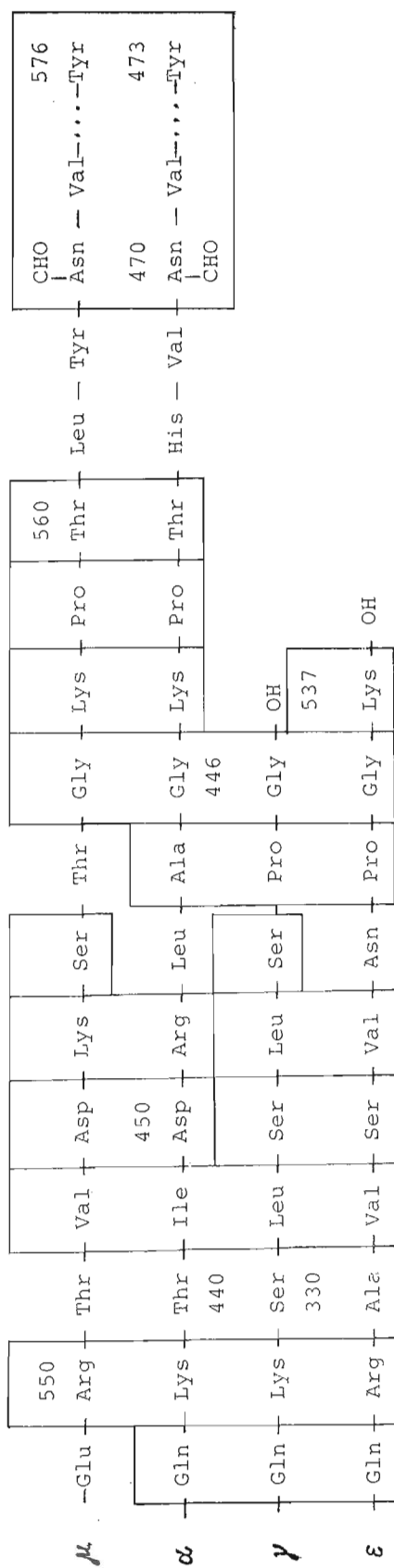
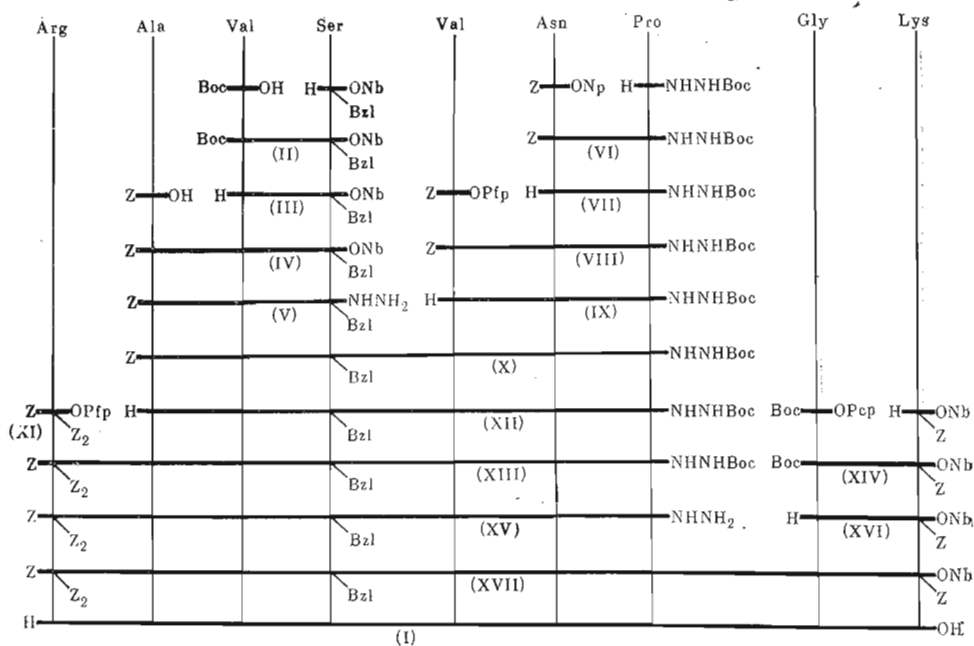


Рис. 2. Составление первичных структур фрагментов тяжелых цепей иммуноглобулинов. Гомологичные и эквивалентные аминокислотные остатки обведены рамкой



вом растворе над Pd-чернью в присутствии уксусной кислоты. Однако при попытке гидрогенолиза Z-группы у Z-Asn-Pro-NHNHBoc (VI) в данных условиях образовался дикетопиперазин —Asn-Pro— с элиминацией

tert-бутилоксикарбонилгидраза. Для предотвращения этой побочной реакции гидрирование проводили в водно-спиртовом растворе на автотитраторе, pH реакционной среды поддерживали в пределах 4,5–5,0 соляной кислотой. Полученный с хорошим выходом гидрохлорид Asn-Pro-NHNHBoc (VII) при хранении оказался неустойчивым. Селективное отщепление Z-группы каталитическим гидрогенолизом в присутствии бензильной защиты на боковом радикале серина осуществляли в стандартных условиях в слабом потоке водорода. За ходом реакции следили ТСХ, останавливая гидрирование через каждые 15 мин. Целевой продукт получен с выходом 92%. Методами ЯМР и ТСХ не обнаружено заметного (<3%) отщепления бензильной защиты гидроксильной функции серина. Защищенные пептиды очищали кристаллизацией, однако в случае соединений (VIII), (X) и (XVII) пришлось применять хроматографическую очистку на силикагеле. Деблокирование соединения (XVII) проводили в одну стадию каталитическим гидрогенолизом в стандартных условиях. Полученный продукт очищали обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хро-

Параметры ¹H-ЯМР-спектра игерцина в растворе H₂O при 27° С, pH 4,3

Амино-кислотный остаток	δ, м.д.				KCCB ³ J _{HNC^αH^β} Гц
	NH	н ^α	н ^β	Другие протоны	
Arg ⁴	—	4,03	1,90	1,66 (2H ^γ); 3,23 (2H ^δ); 7,21 (NH ^ε)	—
Ala ²	8,76	4,45	1,39		6,2
Val ^{3,5}	8,21	4,14	2,05	0,91; 0,95 (12H ^γ)	8,0
	8,30				7,1
Ser ⁴	8,37	4,52	3,82		7,0
Asn ⁶	8,54	5,00	2,66	6,94; 7,63 (CONH ₂)	7,5
			2,83		
Pro ⁷	—	4,44	2,29	2,05 (2H ^γ); 3,80 (2H ^δ)	—
			2,03		
Gly ⁸	8,39	3,93			12,5 (Σ ³ J)
Lys ⁹	7,80	4,21	1,83	1,37 (2H ^γ); 1,65 (2H ^δ); 2,99 (2H ^ε)	7,5
			1,73		

матографией. Чистота и индивидуальность игерцина подтверждается ТСХ, электрофорезом, элементным и аминокислотным анализом, а также данными спектра ¹H-ЯМР (таблица).

Предварительные данные биологических испытаний показывают, что игерцин является антагонистом IgE, ингибирует различные типы аллергических и воспалительных реакций, а также обладает некоторыми кининоподобными эффектами. Подробное описание биоэффектов игерцина будет приведено в последующих сообщениях.

Экспериментальная часть

Для синтеза использовали аминокислоты и некоторые их производные фирмы Reanal. Температуру плавления всех соединений определяли в открытых капиллярах (приведена без исправления). Удельное оптическое вращение измеряли на цифровом поляриметре Perkin — Elmer 141 (США).

Электрофорез проводили на бумаге FN-16 (ГДР) в 1 М уксусной кислоте (рН 2,4) при градиенте потенциала 18 В/см, электрофоретическая подвижность соединений приведена по отношению к гистидину (E_{HIS}). ТСХ осуществляли на пластинках Merck DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (ФРГ) в следующих хроматографических системах: хлороформ — этилацетат — этанол — уксусная кислота — вода, 85:8:5:2:0,25 (А); хлороформ — метанол — уксусная кислота, 85:10:5 (Б); хлороформ — этилацетат — бутанол — этанол — вода, 10:3:4:6:1 (В); хлороформ — метанол — уксусная кислота — вода, 120:41:6:6 (Г); система Л — изопропанол, 4:1 (Д); хлороформ — этилацетат — метанол — вода, 8:4:6:1 (Е); этилацетат — пиридин — уксусная кислота — вода, 5:3:1:2 (Ж); хлороформ — метанол — уксусная кислота, 85:10:10 (З); *n*-бутанол — пиридин — уксусная кислота — вода, 10:15:3:12 (И). Вещества обнаруживали в УФ-свете, нингидрином, реактивами Сакагучи, Бартопа и хлорбензидином.

Спектры ПМР получали на приборе WM-360 (Brucker, ФРГ); химические сдвиги (в миллионных долях) определены относительно внутреннего стандарта 2,2-диметил-2-силапента-5-сульфокислоты. Отнесение резонансных сигналов к аминокислотным остаткам проведено на основе двухмерного корреляционного спектра.

Аминокислотный анализ выполняли на анализаторе BC-200 (Biocal, ФРГ) после 24 ч гидролиза пептидов 6 н. соляной кислоты в запаянных ампулах при 110° С. Аналитическую и препаративную обращенно-фазовую ВЭЖХ проводили на приборе Du Pont 83 (колонка Zorbax C₈ 2,12××25 см). Для хроматографической очистки промежуточных соединений на силикагеле использовали препаративный хроматограф Chromatospac prep. (Jobin Ivon, Франция). Легколетучие растворители упаривали в вакууме водоструйного насоса, а DMF — при 0,5—1,0 мм рт. ст. Температура бани во всех случаях не превышала 25—35° С. Вещества высушивали в вакууме над P₂O₅/KOH и серной кислотой.

Вос-Val-Ser(Bzl)-ONb (II). К охлажденному до 0° С раствору 8,5 г (22,2 ммоль) Вос-Val, 3,0 г (22,2 ммоль) НОВТ и 8,5 г (22,2 ммоль) Ser(Bzl)-ONb в 60 мл этилацетата добавляли 5,0 г (24,4 ммоль) DCC, растворенного в 20 мл этилацетата. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0° С и оставляли на 15 ч при 20° С. Дидициклогексилмочевину отфильтровывали, фильтрат промывали 5% раствором NaHCO₃, водой, 10% раствором KHSO₄, водой и высушивали MgSO₄. Упаривали, прибавляли 100 мл эфира и оставляли на 48 ч при 4° С. Кристаллическое вещество отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 11,6 г (94%); т. пл. 108—109° С; $[\alpha]_D^{22}$ —9° (с 1, DMF); R_f 0,78 (А), 0,87 (Б). Найдено, %: С 60,81; Н 6,62; N 7,74. C₂₇H₃₅N₃O₃. Вычислено, %: С 61,24; Н 6,66; N 7,93.

Гидрохлорид Val-Ser(Bzl)-ONb (III). 11 г (20,8 ммоль) дипептида (II) растворяли в 50 мл ледяной уксусной кислоты, приливали 100 мл 5 н. раствора HCl в ледяной уксусной кислоте, выдерживали 20 мин, упаривали и полученное вещество промывали эфиром. Выход 9,5 г (98%); т. пл. 180—181° С; $[\alpha]$ +16,3° (с 1, DMF). E_{HIS} 0,65 (рН 2,4); R_f 0,18 (Б),

0,37 (В), 0,57 (Г). Найдено, %: С 56,07; Н 6,23; N 9,04. $C_{22}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$. Вычислено, %: С 56,71; Н 6,06; N 9,02.

Z-Ala-Val-Ser(Bzl)-ONb (IV). К охлажденному до $0^\circ C$ раствору 4,5 г (20 ммоль) *Z-Ala*, 2,85 г (20 ммоль) НОВТ и 9,4 г (20 ммоль) гидрохлорида *Val-Ser(Bzl)-ONb* в 80 мл DMF добавляли 4,35 г (21 ммоль) DCC и 3,42 мл (20 ммоль) диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при $0^\circ C$ и выдерживали 15 ч при $20^\circ C$. Дициклогексимочевину отфильтровывали, фильтрат упаривали до объема ~ 30 мл и к нему добавляли 200 мл 5% раствора $NaHCO_3$ и 200 мл этилацетата. Вещество отфильтровывали, промывали этилацетатом и эфиром. Выход 12,1 г (94%); т. пл. $183-185^\circ C$; $[\alpha]_D^{22} -4,6^\circ$ (*c* 1, DMF); R_f 0,83 (Б), 0,88 (Д). Найдено, %: С 62,25; Н 6,11; N 8,58. $C_{33}H_{38}N_4O_9$. Вычислено, %: С 62,45; Н 6,04; N 8,83.

Z-Ala-Val-Ser(Bzl)-NHNH₂ (V). 12 г (19 ммоль) соединения (IV) при нагревании ($\sim 35^\circ C$) растворяли в 100 мл DMF, прибавляли 30 мл гидразингидрата и реакционную смесь выдерживали 48 ч при $20^\circ C$. Мелкокристаллический осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток промывали этанолом и закристаллизовавшееся вещество отфильтровывали и промывали последовательно этанолом и водой. Выход 9 г (93%); т. пл. $209-211^\circ C$; $[\alpha]_D^{22} -1^\circ$ (*c* 1, DMF); R_f 0,18 (А), 0,24 (Б), 0,81 (Г). Найдено, %: С 59,90; Н 6,92; N 13,38. $C_{26}H_{35}N_5O_6$. Вычислено, %: С 60,80; Н 6,87; N 13,64.

Z-Asn-Pro-NHNHBOc (VI). К раствору 11,6 г (30 ммоль) *Z-Asn-ONp* в 50 мл DMF добавляли 6,9 г (30 ммоль) *Pro-NHNHBOc* и 2 г (30 ммоль) имидазола. Реакционную смесь перемешивали 15 ч при $22^\circ C$, растворитель упаривали, остаток растворяли в этилацетате, промывали 10% раствором K_2CO_3 (6-8 раз, до исчезновения желтой окраски водной фазы), водой, 10% раствором $KHSO_4$, водой, высушивали $MgSO_4$, упаривали и остаток промывали эфиром. Выход 12,2 г (85%); т. пл. $134-136^\circ C$; $[\alpha]_D^{22} -72^\circ$ (*c* 1, DMF); R_f 0,12 (А), 0,44 (Б). Найдено, %: С 55,11; Н 6,41; N 14,99. $C_{22}H_{31}N_5O_7$. Вычислено, %: С 55,35; Н 6,54; N 14,67.

Гидрохлорид Asn-Pro-NHNHBOc (VII). 12 г (25 ммоль) соединения (VI) суспендировали в смеси метанол - вода (5 : 1), прибавляли 0,5 г Pd-черни и гидрировали 2 ч. pH реакционной среды поддерживали автотитратором в пределах 4,5-5 1 н. соляной кислотой. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток азеотропно высушивали и промывали эфиром. Выход 7,9 г (83%), E_{HIS} 0,73 (pH 2,4); R_f 0,16 (Г).

Z-Val-Asn-Pro-NHNHBOc (VIII). К раствору 7,7 г (20 ммоль) дипептида (VII) в 50 мл DMF добавляли 11,2 г (27 ммоль) *Z-Val-OPfp* и 6,85 мл (40 ммоль) диизопропилэтиламина. Реакционную смесь выдерживали 17 ч при $20^\circ C$, растворитель упаривали, остаток промывали эфиром и после растворения в этилацетате последовательно 5% раствором $NaHCO_3$, водой, 10% раствором $KHSO_4$, водой и высушивали $MgSO_4$. Полученное вещество очищали на колонке с силикагелем, элюируя вещество системой А. Выход 8,6 г (74,5%); т. пл. $146-148^\circ C$; $[\alpha]_D^{22} -61,8^\circ$ (*c* 1, DMF); R_f 0,29 (Б), 0,7 (В), 0,46 (Д). Найдено, %: С 56,03; Н 7,18; N 14,16. $C_{27}H_{40}N_6O_8$. Вычислено, %: С 56,24; Н 6,99; N 14,57.

Val-Asn-Pro-NHNHBOc (IX). 8 г (14 ммоль) соединения (VIII) растворяли в 150 мл метанола, прибавляли 0,5 г Pd-черни и гидрировали 3 ч. Выход 5,8 г (94%); т. пл. $142-144^\circ C$; $[\alpha]_D^{22} -87,4^\circ$ (*c* 1, DMF); E_{HIS} 0,66 (pH 2,4); R_f 0,26 (Г), 0,33 (Е), 0,46 (Ж).

Z-Ala-Val-Ser(Bzl)-Val-Asn-Pro-NHNHBOc (X). К охлажденному до $0^\circ C$ раствору 3,5 г (6,8 ммоль) гидразида (V) в 60 мл DMF прибавляли 10,5 мл (21 ммоль) 2 н. раствора HCl в этилацетате и после охлаждения реакционной смеси до $-10^\circ C$ 0,79 мл (7 ммоль) *трет*-бутилнитрида. Реакционную смесь выдерживали 10 мин при $-5^\circ C$ (ход реакции образования азиды контролировали реактивом Бартона), охлаждали до $-30^\circ C$ и диизопропилэтиламином доводили pH среды до 8. Добавляли 3 г (6,8 ммоль) аминокмонепта (IX) и оставляли на 48 ч при $4^\circ C$. Растворитель упаривали, вещество промывали последовательно 5% раствором $NaHCO_3$, 10%

раствором KHSO_4 и водой. Продукт реакции очищали на колонках с силикагелем. Элюент — система А. Выход 3,7 г (59%); т. пл. 165–167° С; R_f 0,13 (Б), 0,39 (Д).

Z-Arg(Z₂)-OPfp (XI). К охлажденному до 0° С раствору 28,8 г (50 ммоль) *Z-Arg(Z₂)* в 500 мл этилацетата прибавляли 10,1 г (55 ммоль) DCC и 10,1 г (55 ммоль) пентафторфенола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0° С и выдерживали 20 ч при 20° С. Выпавшую в осадок дидициклогексилмочевину отфильтровывали, растворитель упаривали и остаток промывали эфиром. Выход 32 г (87%); т. пл. 75–76° С; $[\alpha]_D^{22} -10,2^\circ$ (*c* 1, DMF); R_f 0,73 (система А — хлороформ, 1 : 1), 0,84 (система Б — хлороформ, 1 : 1). Найдено, %: С 57,98; Н 4,82; N 7,34. $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8\text{F}_5$. Вычислено, %: С 58,29; Н 4,05; N 7,56.

Ala-Val-Ser(Bzl)-Val-Asn-Pro-NHNH Boc (XII). 2 г (2,15 ммоль) соединения (X) суспендировали в 50 мл смеси метанол — уксусная кислота — вода (20 : 1 : 2), добавляли 0,2 г Pd-черни и гидрировали в слабом потоке водорода 45 мин до отщепления *Z*-группы (ход реакции контролировали ТСХ). Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали, остаток промывали этилацетатом (15 мл) и эфиром. Выход 1,7 г (92%); т. пл. 160–163° С; $[\alpha]_D^{22} -46,5^\circ$ (*c* 1, DMF); R_f 0,34 (Г), 0,74 (Ж). Найдено, %: С 53,08; Н 8,01; N 14,71. $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{N}_9\text{O}_{10} \cdot \text{CH}_3\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 53,97; Н 7,55; N 14,52. Отношение интегральных интенсивностей резонансных сигналов при δ 1,38 (Вос-группа) и 7,30 (фенильная группа остатка *O*-бензилсерина) составляет 8,6 : 4,8, т. е. 9 и 5 протонов соответственно.

Z-Arg(Z₂)-Ala-Val-Ser(Bzl)-Val-Asn-Pro-NHNH Boc (XIII). К раствору 1,6 г (1,8 ммоль) соединения (XII) в 60 мл DMF прибавляли 1,6 г (2 ммоль) *Z-Arg(Z₂)-OPfp* и 0,34 мл (2 ммоль) диизопрропилэтиламина и выдерживали 15 ч при 20° С. Растворитель упаривали, остаток промывали эфиром, 10% раствором KHSO_4 и водой. Выход 2 г (79%); т. пл. 220–225° С (разл.); $[\alpha]_D^{22} -31,6^\circ$ (*c* 1, DMF); R_f 0,14 (Б), 0,37 (З). Найдено, %: С 59,19; Н 6,31; N 13,48. $\text{C}_{67}\text{H}_{89}\text{N}_{13}\text{O}_{17}$. Вычислено, %: С 59,67; Н 6,65; N 13,50.

Boc-Gly-Lys(Z)-ONb (XIV). К раствору 4,5 г (10 ммоль) гидрохлорида *Lys(Z)-ONb* в 30 мл DMF прибавляли 4,3 г (10 ммоль) *Boc-Gly-OPfp* и 1,7 мл (10 ммоль) диизопрропилэтиламина. Реакционную смесь выдерживали 48 ч, растворитель упаривали, остаток растворяли в этилацетате и промывали раствором 5% NaHCO_3 , водой, раствором 10% KHSO_4 , водой и высушивали MgSO_4 . Растворитель упаривали, вещество промывали эфиром и гексаном. Выход 4,4 г (77%); R_f 0,62 (А), 0,80 (Б).

Z-Arg(Z₂)-Ala-Val-Ser(Bzl)-Val-Asn-Pro-NHNH₂ (XV). 2 г (1,5 ммоль) соединения (XIII) растворяли в 30 мл CF_3COOH , выдерживали 30 мин при 20° С, растворитель упаривали и остаток промывали эфиром. Выход 2 г (99%); т. пл. 210–220° С (разл.); $[\alpha]_D^{22} -28,7^\circ$ (*c* 1, DMF); R_f 0,5 (Г). Найдено, %: С 55,97; Н 6,02; N 13,59. $\text{C}_{62}\text{H}_{81}\text{N}_{13}\text{O}_{15} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$. Вычислено, %: С 56,42; Н 6,07; N 13,36.

Гидрохлорид Gly-Lys(Z)-ONb (XVI). Вос-группу у соединения (XIV) (4,3 г, 7,5 ммоль) удаляли в условиях получения соединения (III). Выход 3,6 г (94%); т. пл. 166–168° С; $[\alpha]_D^{22} -2,1^\circ$ (*c* 1, DMF); E_{HIS} 0,65 (рН 2,4); R_f 0,10 (Б), 0,44 (Г).

Z-Arg(Z₂)-Ala-Val-Ser(Bzl)-Val-Asn-Pro-Gly-Lys(Z)-ONb (XVII). Конденсацию гидразида (XV) (1 г, 0,73 ммоль) с дипептидом (XVI) (0,43 г, 0,85 ммоль) осуществляли в условиях получения соединения (X). Продукт очищали на колонке с силикагелем. Элюент — система А. Выход 0,9 г (81%); т. пл. 206–209° С; $[\alpha]_D^{22} -26,5^\circ$ (*c* 1, DMF); R_f 0,13 (А), 0,57 (Б). Найдено, %: С 60,26; Н 5,95; N 12,81. $\text{C}_{85}\text{H}_{105}\text{N}_{15}\text{O}_{22}$. Вычислено, %: С 60,48; Н 6,27; N 12,44.

Arg-Ala-Val-Ser-Val-Asn-Pro-Gly-Lys (I). 0,85 г (0,5 ммоль) защищенного нонапептида (XVII) суспендировали в 50 мл смеси метанол — уксусная кислота — вода (10 : 1 : 1), прибавляли 0,3 г Pd-черни и гидрировали

20 ч. Целевой продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ. Элюент — ацетонитрил — 0,1 М уксусная кислота (5:95). Выход 0,42 г (71%); т. пл. 223–225° С; $[\alpha]_D^{22}$ –86,5° (с 0,2, H₂O); $E_{\text{ннс}}$ 0,92 (рН 2,4); R_f 0,24 (Ж), 0,18 (И). Найдено, %: С 45,25; N 16,57. C₃₉H₇₀N₁₄O₁₂·3 CH₃COOH·4 H₂O. Вычислено, %: С 45,83; N 16,63. Аминокислотный анализ: Arg 0,99; Ala 1,05; Val 1,81; Ser 0,94; Asp 1,08; Pro 1,05; Gly 1,00; Lys 1,05.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паттерсон Р., Риккетти Э. Здоровье мира, 1983, № 11, с. 14–16.
2. Майгук Ю. Ф. В кн.: Аллергические заболевания глаз. М.: Медицина, 1983, с. 23–25.
3. Broder I. In: Inflammation, immunity and hypersensitivity/Ed. Movat H. Z. New York, San Francisco, London: Harper and Row Publishers, 1979, p. 329–374.
4. Hamburger R. N. Science, 1975, v. 189, p. 389–390.
5. Bennich H., Ragnarson U., Johanson S. G. O., Ishikawa K., Ishizaka T., Levy D. A., Lichtenstein L. M. Int. Archs. Allergy appl. Immun., 1979, v. 53, p. 459–468.
6. Чипенс Г. И. В кн.: Структура и функции низкомолекулярных пептидов. Рига: Зинатне, 1980, с. 41–424.
7. Чипенс Г. И., Анцанс Ю. Е., Бисениече Д. А., Зариньш П. П., Осис Л. П. Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим., 1984, № 3, с. 362–365.
8. Mintz J. O., Ward P. A. In: Inflammation, immunity and hypersensitivity/Ed. Movat H. Z. New York, San Francisco, London: Harper and Row Publishers, 1979, p. 478.
9. Шредер Э., Любке К. В кн.: Пептиды. Т. 1. М.: Мир, 1967, с. 200–204.

Поступила в редакцию
22.X.1984

SYNTHESIS OF IGERCINE, THE C-TERMINAL NONAPEPTIDE FROM HUMAN IMMUNOGLOBULIN E

CHIPENS G., ANCANS J., BISENIECE D., ZARINS P.,
OSIS L., SEKACIS I.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the
Latvian SSR, Riga*

Conventional methods of peptide chemistry have been used to synthesize the C-terminal nonapeptide from human immunoglobulin E, which is a potential cytophilic binding site of the IgE molecule responsible for its primary recognition and binding to specific target cell receptors.