



УДК 542.95:577.175.8'17

2-(4-ХЛОРФЕНИЛ)СУЛЬФОНИЛЭТОКСИКАРБОНИЛЬНАЯ (Cps)
АМИНОЗАЩИТНАЯ ГРУППА ДЛЯ СИНТЕЗА ПЕПТИДОВ
В РАСТВОРЕ. СИНТЕЗ [Leu]ЭНКЕФАЛИНА
И ЕГО [D-Ala²]АНАЛОГА

Сабиров А. Н., Офицеров В. И., Швалье А. Ф.,
Самуков В. В.

Всесоюзный научно-исследовательский институт
молекулярной биологии,
пос. Кольцово Новосибирской обл.

С использованием новой 2-(4-хлорфенил)сульфонилэтоксикарбонильной (Cps) аминокзащитной группы, удаляемой основаниями, и хромогенной кислотолабильной 4-(4-фенилазо)бензилоксибензильной (Abz) группы для защиты концевой карбоксильной функции проведены синтезы [Leu]энкефалина и его [D-Ala²]аналога. Синтезы осуществляли путем ступенчатого наращивания пептидной цепи Cps-аминокислотами, которые вводили в реакцию в виде пентахлорфениловых эфиров или дидиклогексиламмониевых солей в присутствии перхлората трис(диметиламино)хлорфосфония. Для удаления Cps-защиты Abz-эфир Cps-пептида в DMF обрабатывали двукратным избытком 1,8-диазацикло[5,4,0]ундецена-7, затем нейтрализовали основание 1-оксibenзотриазолом и полученный аминокомпонент использовали далее без выделения. После полного деблокирования CF₃COOH и очистки пентапептиды были охарактеризованы аналитической ВЭЖХ, масс-спектрами и анализом аминокислотного состава.

В последние годы для временной защиты α-аминогрупп аминокислот в синтезе пептидов широко используется 9-флуоренилметоксикарбонильная (Fmoc) группа. Эта защитная группа легко удаляется сильными органическими основаниями в негидролитических условиях (например, пиперидином в DMF) по механизму β-элиминирования и хорошо сочетается с боковыми защитными группировками *трет*-бутильного типа. Удобный и селективный метод отщепления Fmoc-группы сделал ее весьма популярной в твердофазном синтезе пептидов, однако слишком высокая лабильность в условиях образования пептидной связи ограничивает возможности применения Fmoc-группы для синтеза пептидов в растворе [1].

Предварительные исследования, проведенные нами, показали, что уретановые аминокзащитные группы на основе 2-арил(алкил)-сульфонилэтанолов также могут отщепляться в негидролитических условиях, подобных используемых для удаления Fmoc-группы (пиперидин или DBU в DMF). Скорость расщепления таких уретанов существенно зависит от природы заместителя при сульфонильной группе, что дает возможность, варьируя заместитель, подобрать защитную группу с желаемой скоростью отщепления. Оптимальным сочетанием свойств для синтеза пептидов в растворе обладает, на наш взгляд, 2-(4-хлорфенил)сульфонилэтоксикарбонильная (Cps) группа. Cps-группа более стабильна, чем Fmoc-группа, в условиях образования пептидной связи, но легко удаляется при действии двукратного избытка DBU или 1,1,3,3-тетраметилгуанидина в DMF.

Чтобы исследовать возможности использования Cps-защиты для синтеза пептидов в растворе, мы предприняли синтез пентапептида [Leu]энкефалина Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (I) и его [D-Ala²]аналога Tyr-D-

Использованные сокращения: Fmoc — 9-флуоренилметоксикарбонил, Cps — 2-(4-хлорфенил)сульфонилэтоксикарбонил, Abz — 4-(4-фенилазо)бензилоксибензил, Pcp — пентахлорфенил, DCHA — дидиклогексиламин, DBU — 1,8-диазацикло[5,4,0]ундецен-7, HOBT — 1-оксibenзотриазол, DMF — диметилформамид, Boc — *трет*-бутилоксикарбонил, THF — тетрагидрофуран, DMSO — диметилсульфоксид.

Свойства Срps-аминокислот и их эфиров

| Номер | Соединение | Выход, % | Т. пл., °C | [α] _D ^{23*} , град | R _f в системах | | Масс-спектр *** |
|-------|----------------|----------|------------|--|---------------------------|------|--|
| | | | | | А | Б | |
| IIIa | Cps-Gly | 80 | 153-154 | | 0,20 | 0,07 | (EI) 321 (M ⁺); 303 (M-H ₂ O) 202; 119 |
| IIIб | Cps-Phe·DCHA | 85 | 159-161 | +16,3 ** | 0,37 | 0,14 | (FAB) 593 (M·DCHA+H ⁺); 412 (M+H ⁺); 320 |
| IIIв | Cps-D-Ala·DCHA | 83 | 169-171 | +4,2 | 0,30 | | (FAB) 517 (M·DCHA+H ⁺) |
| IIIг | Cps-Leu·DCHA | 80 | 156 | -9,5 | 0,37 | | (FAB) 559 (M·DCHA+H ⁺); 378 (M+H ⁺); 332 |
| IVa | Cps-Gly-OPcp | 75 | 173-174 | | 0,53 | 0,49 | (FD) 567, 569, 571, 573 (M ⁺) |
| IVб | Cps-Phe-OPcp | 83 | 169-172 | -32,1 | 0,52 | 0,79 | (FD) 657, 659, 661, 663 (M ⁺) |
| VII | Cps-Leu-OAbz | 75 | 138-140 | -10,0 | 0,59 | | (FD) 678 (M ⁺) |

* с 5. CHCl₃.

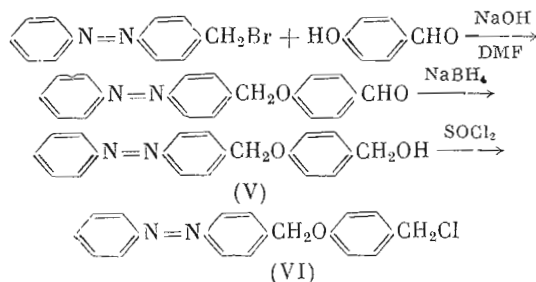
** Свободная кислота.

*** Масс-спектры получены в режимах электронного удара (EI), бомбардировки ускоренными атомами аргона (FAB) и полевой десорбции (FD).

Ala-Gly-Phe-Leu (Ia), более устойчивого к действию протеиназ. Синтез проводили ступенчатым наращиванием пептидной цепи производными Срps-аминокислот в направлении от С-конца к N-концу.

Срps-аминокислоты (IIIa—г) синтезировали путем обработки соответствующих аминокислот 2-(4-хлорфенил)сульфонилэтилхлорформиа-том (II) в водном диоксане в присутствии K₂CO₃ и выделяли в виде DCHA-солей или свободных кислот (таблица). Конденсацией свободных Срps-аминокислот (IIIa, б) с пентахлорфенолом в присутствии дидиклогексилкарбодиимида [2] с хорошими выходами были получены пентахлорфениловые эфиры (IVa, б).

В качестве С-концевой защиты использовали новую хромогенную 4-(4-фенилазо)бензилоксибензильную группу. Эта группа окрашивает пептиды в оранжевый цвет, позволяя легко детектировать их при тонкослойной хроматографии, и может быть количественно удалена безводной трифторуксусной кислотой (0° С, 30 мин) аналогично известной *п*-метоксибензильной группе [3]. Необходимый для введения Abz-группы 4-(4-фенилазо)бензилоксибензиловый спирт (V) синтезировали в две стадии из 4-бромметилазобензола [4] и 4-оксибензальдегида (схема).



Превращение Срps-аминокислот в Abz-эфиры может быть осуществлено двумя способами. По первому способу Срps-Leu-Abz (VII) был получен конденсацией Срps-лейцина (IIIг) со спиртом (V) при действии гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида и 4-диметиламинопиридина в смеси хлороформа и THF. Второй, на наш взгляд более удобный, способ заключается в алкилировании аниона Срps-аминокислоты 4-(фенилазо)бензилоксибензилхлоридом (VI) в DMSO. Этерификация путем алкилирования позволяет избежать риска рацемизации, который всегда имеется при этерификации защищенных аминокислот спиртами в присут-

ствии конденсирующих агентов. Бензилхлорид (VI) легко получается из спирта (V) при обработке последнего SOCl_2 в присутствии третичного амина в хлороформе.

Цикл наращивания пептидной цепи начинали с обработки Abz -эфира Cps -аминокислоты (пептида) двукратным избытком DBU в DMF. Через 10—20 мин к раствору добавляли 4 экв. НОВТ, который нейтрализовал DBU и одновременно служил катализатором последующей конденсации. Прибавление НОВТ вызывало мгновенное выделение CO_2 из-за разложения DBU-соли карбаминовой кислоты, при этом аминокомпонент освобождался для реакции ацилирования. При синтезе [Leu]энкефалина (I) ацилирование проводили небольшими избытками (10—20%) пентахлорфениловых эфиров Cps -аминокислот (способ а). Реакция заканчивалась за 1—2 ч, выходы промежуточных пептидов составляли 76—91%. При синтезе пептида (Ia) в реакцию ацилирования вводили непосредственно DCHA-соли Cps -аминокислот, а в качестве конденсирующего агента использовали перхлорат трис(диметиламино)хлорфосфония [5], продукты превращения которого растворимы в воде (способ б). В этом случае промежуточные пептиды выделяли осаждением из реакционной смеси водой и промыванием осадков водными растворами NaHCO_3 и лимонной кислоты. Выходы и чистота пептидов при этом были не хуже, чем при синтезе [Leu]энкефалина.

Возможность не выделять аминокомпонент в чистом виде после удаления Cps -защиты дает существенный выигрыш во времени и снижает механические потери материала в процессе синтеза. При проведении конденсации без выделения аминокомпонента в принципе возможна побочная реакция его алкилирования 2-(4-хлорфенил)винилсульфоном, который образуется при отщеплении Cps -группы и присутствует в реакционной смеси. Хотя мы не наблюдали подобной реакции в данных синтезах, этот вопрос, по-видимому, требует специального изучения.

N-Концевая аминокислота (тирозин) вводилась в обоих случаях в виде Вос-производного для того, чтобы все защитные группы с целевых пептидов (VIII) и (IX) можно было удалить в одну стадию. После обработки смесью CF_3COOH и *m*-крезола пептида (VIII) пентапептид (I) был очищен хроматографией на сефадексе G-15 в 1 М CH_3COOH и по хроматографическим характеристикам в ТСХ и обращенно-фазовой ВЭЖХ не отличался от аутентичного биологического активного [Leu]энкефалина. Пентапептид (Ia) получали из пептида (IX) в аналогичных условиях и очищали хроматографией на G-10, затем обращенно-фазовой хроматографией на TMS-силикагеле.

Строение синтезированных пептидов было подтверждено данными аминокислотного анализа и масс-спектрами, записанными в режиме бомбардировки быстрыми атомами аргона. В масс-спектрах наблюдались отчетливые пики молекулярных ионов ($M + H^+$) с m/z 556 для пептида (I) и m/z 570 для пептида (Ia).

Проведенные синтезы показывают, что Cps -группу можно эффективно использовать для ступенчатого синтеза пептидов в растворе в сочетании с C-концевыми и боковыми защитными группами, устойчивыми к действию органических оснований в безводных растворителях.

Экспериментальная часть

В работе использовались *L*- и *D*-аминокислоты (Reanal, Венгрия; Merck, ФРГ), 1,8-диазбицикло[5,4,0]ундецен-7 (Fluka, Швейцария). Оптическое вращение измеряли на спектрополяриметре DIP-4 (Jasco, Япония). Аминокислотный анализ проводили после кислотного гидролиза (6 н. HCl, 0,5% фенола, 155° С, 40 мин) и дериватизации гидролизата фенилизотиондианатом по методу, описанному в работе [6], на хроматографе ЛКВ 2150 (Швеция), используя колонку (3,2 × 250 мм) с Lichrosorb RP-18 (10 мкм). Для ВЭЖХ пептидов использовали хроматограф Altex 332 и колонку (2,1 × 250 мм) с TMS-силикагелем (10 мкм); вещества элюировали в градиенте CH_3CN (10—90%) в H_2O , содержащей 0,1% CF_3COOH , в течение 30 мин, скорость элюции 0,5 мл/мин.

ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) в системах: CHCl_3 — CH_3OH — CH_3COOH , 95 : 5 : 3 (А); CHCl_3 —этилацетат— CH_3OH , 9 : 2 : 4 (Б); этилацетат—пиридин— CH_3COOH — H_2O , 61 : 23 : 10 : 6 (В). Масс-спектры ре-

гистрировали на приборе MS 7070HS (VG Analytical, Англия) в режимах электронного удара (EI), бомбардировки ускоренными атомами аргона (ГАВ) и полевой десорбции (FD).

2-(4-Хлорфенил)сульфонилэтилхлорформат (II). 12 г 2-(4-хлорфенил)сульфонилэтанола растворяли в смеси 10 мл толуола и 10 мл тетрагидрофурана. Полученный раствор добавляли по каплям в течение 1,5 ч к охлажденному до -20°C и перемешиваемому 1,8 М раствору фосгена в толуоле (50 мл). По окончании добавления смесь оставляли на 8 ч при 18°C , фильтровали через стеклянный фильтр и упаривали. Твердый остаток перекристаллизовывали из смеси толуола и гексана. Выход 14,2 г (93%). Т. пл. $87-88^{\circ}\text{C}$. ИК (см^{-1}): 1765 (C=O), 1440, 1325 (S=O), 1080 (C=O). Масс-спектр EI, m/z (I, %): 282 (12, M^+ , 2 Cl), 202 (100, $[M - \text{CO}_2 - \text{HCl}]^+$, 1 Cl), 175 (40, $[M - \text{C}_2\text{H}_4\text{OSOC}]^+$, 1 Cl).

Сps-Аминокислоты (IIIa—г). 3 ммоль аминокислоты растворяли или суспендировали в 6 мл смеси диоксан — вода (1:1), содержащей 3,3 ммоль K_2CO_3 , охлаждали льдом и при перемешивании прибавляли по каплям раствор 3 ммоль хлорформата (II) в 3 мл диоксана в течение 15 мин. Смесь перемешивали еще 1—2 ч, затем добавляли 50 мл воды и экстрагировали 25 мл эфира. Водный слой подкисляли 6 н. HCl до pH 2—2,5 и экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Экстракт сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток перекристаллизовывали или осаждали продукт в виде соли с ДСНА из раствора в этилацетате или эфире. Характеристики Сps-аминокислот (IIIa—г) приведены в таблице.

Пентахлорфениловые эфиры Сps-аминокислот (IVa, б). К 1 ммоль Сps-аминокислоты и 1,1 ммоль пентахлорфенола в 5 мл THF при охлаждении до 0°C прибавляли 1 ммоль дициклогексилкарбодимид. Смесь выдерживали 30 мин при 0°C и 2 ч при 18°C . Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, промывали THF. После упаривания фильтрата остаток кристаллизовали из эфира. Характеристики полученных эфиров приведены в таблице.

4-(4-Фенилазо)бензилоксибензиловый спирт (V). 8 г (65,6 ммоль) *n*-оксибензальдегида растворяли в 80 мл DMF и добавляли 30 мл 2 н. NaOH. К охлажденной льдом и перемешиваемой смеси добавляли по каплям раствор 16 г (58 ммоль) 4-бромметилазобензола [4] в минимальном объеме DMF. Смесь оставляли на 4 ч при 18°C , затем выливали в 1 л воды. Выпавший осадок 4-(4-фенилазо)бензилоксибензальдегида отфильтровывали, промывали водой на фильтре и растворяли в 50 мл смеси DMF — этанол (4:1). К раствору добавляли при перемешивании 0,75 г боргидрида натрия и через 1 ч еще 0,25 г. Еще через 2 ч смесь выливали в 0,7 л воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. После перекристаллизации из этанола выход соединения (V) 10,2 г (60%), т. пл. $139-140^{\circ}\text{C}$. R_f 0,46 (A). УФ-спектр, нм: λ_{max} 226 (ϵ 22 800), 320 (ϵ 20 700), 435 (ϵ 720). Масс-спектр EI, m/z : 319,147 (M^+) (для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислена M_r 319,1445), 317 (9, $[M - 2\text{H}]^+$); 301 (100, $[M - \text{H}_2\text{O}]^+$).

4-(4-Фенилазо)бензилоксибензилхлорид (VI). К раствору 636 мг (2 ммоль) соединения (V) в 10 мл сухого хлороформа добавляли 0,34 мл (2 ммоль) диэтилопропиламина, затем 0,15 мл (2 ммоль) SOCl_2 . Реакция идет с разогревом смеси и заканчивается за 3—5 мин. Осадок солянокислой соли амина отфильтровывали, фильтрат упаривали до 3 мл и разбавляли до 10 мл гексаном. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали гексаном. Получили 590 мг (87%) соединения (VI), т. пл. 122°C , R_f 0,83 (A). Продукт далее использовали без дополнительной очистки.

4-(4-Фенилазо)бензилоксибензиловый эфир Сps-лейцина (VII) (способ а). 400 мг (1,06 ммоль) Сps-лейцина и 300 мг (0,94 ммоль) соединения (V) растворяли в 8 мл смеси THF и сухого хлороформа (1:1), добавляли 60 мг (0,5 ммоль) 4-диметиламинопиридина и при охлаждении до -10°C 200 мг (1,06 ммоль) хлоргидрата 1-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодимид. Смесь выдерживали 2,5 ч при 0°C и 8 ч при 18°C , затем упаривали и добавляли 30 мл этилацетата. Раствор промывали водой (3×30 мл), органический слой упаривали и остаток перекристаллизо-

ывали из этанола. Выход и свойства соединения (VII) приведены в таблице.

Способ б. 560 мг (1 ммоль) ДСНА-соли Cps-лейцина и 337 мг (1 ммоль) соединения (VI) растворяли в 2 мл DMSO и выдерживали 4 ч при 40—45° С. Смесь выливали в 30 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃, 5% раствором лимонной кислоты, снова водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 489 мг (72%). Продукт идентичен соединению (VII), полученному способом а.

Cps-Phe-Leu-OAbz. Способ а. 680 мг (1 ммоль) эфира (VII) растворяли в 4 мл DMF и добавляли 0,30 мл (2 ммоль) DBU. Через 5 мин к раствору добавляли 540 мг (4 ммоль) НОВТ и после полного растворения последнего 700 мг (1,06 ммоль) активированного эфира (IV б). После окончания реакции (60 мин, по данным ТСХ) смесь разбавляли 100 мл этилацетата и промывали водой (5 × 50 мл). Органический слой упаривали, остаток растирали с эфиром, отфильтровывали и промывали на фильтре эфиром и пентаном. Выход 616 мг (76%). *R_f* 0,55 (А).

По аналогичной методике были получены Cps-Gly-Phe-Leu-OAbz, выход 91%, *R_f* 0,36 (А) и Cps-Gly-Gly-Phe-Leu-OAbz, выход 91%, *R_f* 0,19 (А).

Способ б. 485 мг (0,72 ммоль) эфира (VII) растворяли в 2 мл DMF, добавляли 0,23 мл (1,5 ммоль) DBU, а через 15 мин 405 мг (3 ммоль) НОВТ. К смеси добавляли 1 мл DMSO и 465 мг (0,80 ммоль) ДСНА-соли Cps-Phe, затем 235 мг (0,80 ммоль) трис(диметиламино)хлорфосфония [5]. Через 60 мин к смеси добавляли 30 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой, растворами NaHCO₃ и лимонной кислоты и снова водой. После переосаждения водой из этанола выход пептида 537 мг (90%), *R_f* 0,55 (А).

По аналогичной методике были получены Cps-Gly-Phe-Leu-OAbz (выход 82%) и Cps-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OAbz (выход 74%).

Woc-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OAbz (VIII). 580 мг (0,62 ммоль) Cps-Gly-Gly-Phe-Leu-OAbz растворяли в 4 мл DMF, добавляли 0,23 мл (1,5 ммоль) DBU. Через 15 мин вносили 430 мг (3,1 ммоль) НОВТ и затем 300 мг (0,70 ммоль) N-оксисукцинимидного эфира Woc-тирозина. Через 1,5 ч смесь разбавляли 100 мл этилацетата, промывали водой (2 × 30 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 30 мл) и снова водой, органический слой упаривали, остаток растирали с 50 мл эфира и отфильтровывали. Пентапептид (VIII) перекристаллизовывали из этилацетата — гексана. Выход 400 мг (70%), *R_f* 0,55 (А), 0,41 (Б).

Woc-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OAbz (IX) получали аналогично из Cps-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OAbz. Выход 98%. *R_f* 0,47 (А), 0,42 (Б).

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (I). 400 мг защищенного пентапептида (VIII) растворяли в 5 мл охлажденной до 0° С CF₃COOH, содержащей 5% м-крезола, и оставляли на 30 мин при 0° С. Добавляли 50 мл эфира, осадок отделяли центрифугированием и промывали несколькими порциями эфира. Выход 212 мг (92%). Деблокированный пептид растворяли в 8 мл 50% CH₃COOH и наносили на колонку (2,5 × 80 см) с сефадексом G-15, уравновешенным 1 М CH₃COOH. Элюировали 1 М CH₃COOH (170 мл/ч); фракции, содержащие пептид (I), объединяли и упаривали; пептид переосаждали эфиром из 1,5 мл CH₃COOH. Выход 90 мг (42,5%). *R_f* 0,38 (В). По данным ВЭЖХ, содержание пептида (I) в продукте составляло 97%. Т. пл. 155—159° (по данным литературы, 158—160 [7], 206—208 [8], 157—167° С [9]). Масс-спектр FAB (*m/z*): 556 (*M* + H⁺), 464 (*M* - 91), 397 (*M* - 158). Аминокислотный состав: Tyr 0,90 (1); Gly 1,96 (2); Phe 1,00 (1); Leu 0,98 (1).

Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu (I). 400 мг защищенного пептида (IX) деблокировали, как описано выше. Деблокированный пептид растворяли в 5 мл 25% CH₃COOH и хроматографировали на колонке с сефадексом G-10 в 25% CH₃COOH. Фракции, содержащие целевой пептид, упаривали и остаток переосаждали эфиром из CH₃COOH. Выход 200 мг (85%). После дальнейшей очистки хроматографией на TMS-силикагеле 40—60 мкм

(колонка $2,5 \times 40$ см) в градиенте этанола (10—60%) в воде, содержащей 0,1% CF_3COOH , получено 165 мг (70%) гомогенного, по данным ТСХ и ВЭЖХ, пентапептида (II). R_f 0,40 (В), т. пл. 182—185° С (лит. [7] 182—184° С). Масс-спектр ФАВ (m/z): 570 ($M + H^+$). Аминокислотный состав: Тир 1,03 (1), Gly 0,94 (1), Ala 0,92 (1), Phe 1,06 (1), Leu 1,03 (1).

Авторы благодарят М. Л. Трошкова за снятие масс-спектров.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bodanszky M., Deshmone S. S., Martinez J.* // J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 10. № P. 1622—1625.
2. *Johnson B. J.* // J. Pharm. Sci. 1973. V. 62. № 6. P. 1019—1021.
3. *Weygand F., Hunger K.* // Chem. Ber. 1962. B. 95. № 1. S. 1—7.
4. *Самуков В. В., Калашников В. В., Офицерос В. И., Швалле А. Ф.* // Биоорганическая химия. 1985. Т. 11. № 8. С. 1037—1047.
5. *Dormoy J.-R., Castro B.* // Tetrahedron Lett. 1979. № 35. P. 3321—3322.
6. *Bidlingmeyer B. A., Cohen S. A., Tarwin I. L.* // J. Chromatogr. 1985. V. 336. № 1. P. 93—104.
7. *Ueki M., Inazu T., Ikeda S.* // Bull. Chem. Soc. Japan. 1979. V. 52. № 8. P. 2424—2427.
8. *Pietzik E., Kalbacher H., Voelter W.* // Liebigs Ann. Chem. 1977. № 2. P. 609—613.
9. *Büscher H. H., Hill R. C., Rowey D., Cardinaux F., Clossé A., Hanser D., Pless J.* // Nature. 1976. V. 261. P. 423.

Поступила в редакцию
24.VI.1986

После доработки
25.XI.86

2-(4-CHLOROPHENYL)SULFONYLETHOXYCARBONYL (Cps) AS A NEW AMINO PROTECTING GROUP IN THE LIQUID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS: A SYNTHESIS OF [Leu]ENKEPHALIN AND ITS [D-Ala²]ANALOGUE

SABIROV A. N., OFITZEROV V. I., SHVALIE A. F., SAMUKOV V. V.

*All-Union Research Institute of Molecular Biology, Koltsovo,
Novosibirsk Region*

Solution syntheses of [Leu]enkephalin and its [D-Ala²]analogue were accomplished using a new 2-(4-chlorophenyl)sulfonylethoxycarbonyl (Cps) base-labile group for amino protection and a chromogenic acid-labile 4-(4-phenylazo)benzyloxybenzyl (Abz) group for carboxyl protection. The syntheses were performed by stepwise attachment of Cps-amino acids, which were introduced as pentachlorophenyl esters or as dicyclohexylammonium salts in the presence of tris(dimethylamino)chlorophosphonium perchlorate. To remove Cps-group, Abz-esters of Cps-peptides were treated with two molar equivalents of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in dimethylformamide followed by neutralization of the base with an excess of 1-hydroxybenzotriazole; the deblocked amino components were then used without isolation. Fully deblocked pentapeptides were purified and characterized by HPLC, FAB mass spectra and amino acid composition.