



УДК 547.466 : 542.951.1 : 543.51

© 1994 Е. К. Котлова, Е. Д. Левин,  
М. П. Юсупова, Б. В. Розынов\*, В. М. Степанов

РЕАКЦИЯ ТРАНСФОРМИРОВАНИЯ — ПЕРЕНОС N-ФОРМИЛЬНОГО  
ОСТАТКА В ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ПЕПТИДОВ  
НА НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ ГРУППЫ — КАК ПОВОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ  
ПЕПТИДНОГО СИНТЕЗА

*ВНИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов, Москва;*

*\* Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва*

Ключевые слова: пептиды, ферментативный синтез, трансформирование.

В ходе изучения ферментативного синтеза пептидов из N-формил-аминокислот обнаружен перенос формильной группы на имеющиеся в реакционной водно-органической среде нуклеофильные акцепторы — эфиры аминокислот, пептиды, ароматические амины, причем в тем большей степени, чем больше нуклеофильность акцептора.

Изучен перенос формильной группы с ряда формиламинокислот и формилпептидов на метиловый эфир фенилаланина. Выявлено снижение выхода реакции трансформирования при переходе от формилпроизводных со свободной карбоксильной группой к формилпептидам или этерифицированным формиламинокислотам. Перенос ацетильной группы в этих условиях не наблюдается.

При использовании в пептидном синтезе формильных производных необходимо учитывать возможность протекания реакции трансформирования и возникновения в связи с этим побочных продуктов.

Среди методов защиты N-концевой группы в пептидном синтезе наиболее употребимо ацилирование. В последние годы в связи с развитием ферментативных методов пептидного синтеза стало возможным использование в качестве защитных некоторых ацильных групп, почти не применявшихся ранее в классическом химическом синтезе пептидов. Одной из них является формильная группа, наименьшая по размерам, участвующая в биосинтезе белка и, вероятно, наиболее доступная. Основным недостатком при использовании N<sup>α</sup>-формильной группы является легкая рацемизация продукта вследствие образования из формилированной аминокислоты 5-(4H)-оксазала и его таутомеров [1] практически при любых химических методах активации α-карбоксильной группы. Применение обладающего стереоспецифичностью протеолитического фермента в качестве катализатора образование пептидной связи снимает эту опасность и открывает пути более широкого использования формильной защитной группы [2].

Принятые сокращения: TFA — трифторуксусная кислота, Et<sub>3</sub>N — триэтиламин, For — формил.

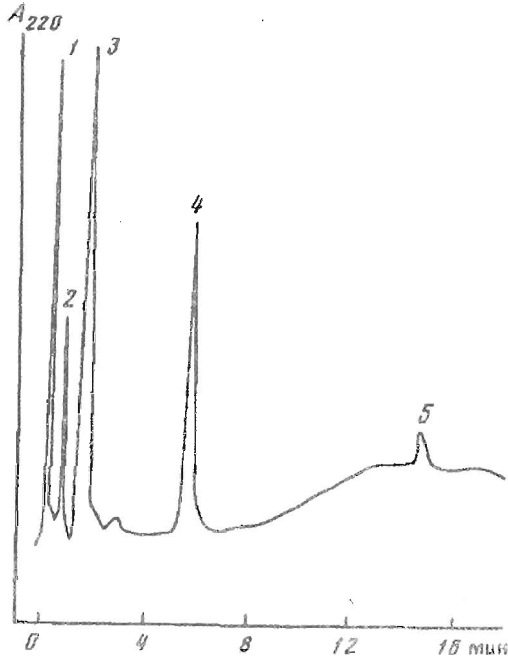


Рис. 1. Хроматография реакционной смеси, содержащей For-Asp-OH и H-Phe-OMe на колонке Beckman РТН (1,6×45 мм). 1 — For-Asp-OH, 2 — H-Phe-OH, 3 — H-Phe-OMe, 4 — For-Phe-OMe, 5 — [Phe-Phe]

Методы введения формильной группы в аминокислоты и пептиды, свойства полученных соединений и способы деблокирования аминогруппы описаны в ряде работ [3—6]. Отметим лишь устойчивость формильного остатка к щелочному гидролизу, каталитическому гидрированию и действию HBr в уксусной кислоте. Наиболее употребимые методы удаления формильной группы — гидролиз 1 М HCl в водной или водно-органической среде [3], обработка 2—3-кратным избытком 15% перекиси водорода [7], действие на формилпептиды гидроксиламина, а также гидразина и его производных [8, 9].

В ходе изучения катализируемого сорбированной металлопротеиназой синтеза пептидов из формиламинокислот, протекающего в водно-органической среде, мы обнаружили перенос формильной группы на другие акцепторы — аминогруппы аминокислот и пептидов и их производных в весьма мягких условиях. Этот побочный процесс, ранее не отмечавшийся, в ряде случаев существенно осложняет получение формилпептидов и должен учитываться при планировании их синтеза, однако может представлять и определенный синтетический интерес.

*Изучение реакции For-Asp-OH с H-Phe-OMe. Идентификация продуктов и доказательство переноса формильной группы*

В качестве модели нами была выбрана система, встречающаяся при ферментативном синтезе формиласпартама из формиласпарагиновой кислоты и метилового эфира фенилаланина. В присутствии фермента в водно-органической среде наряду с синтезом формиласпартама наблюдается появление двух побочных продуктов. Эти же соединения, обнаруживаемые методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (рис. 1), образуются при выдерживании эквимольной смеси For-Asp-OH и H-Phe-OMe в отсутствие фермента в 96% ацетонитриле при 40° С в течение 72 ч. Для их идентификации реакционная смесь была разделена на раствор, содержащий, по данным офВЭЖХ, исходные компоненты и вещество; соответ-

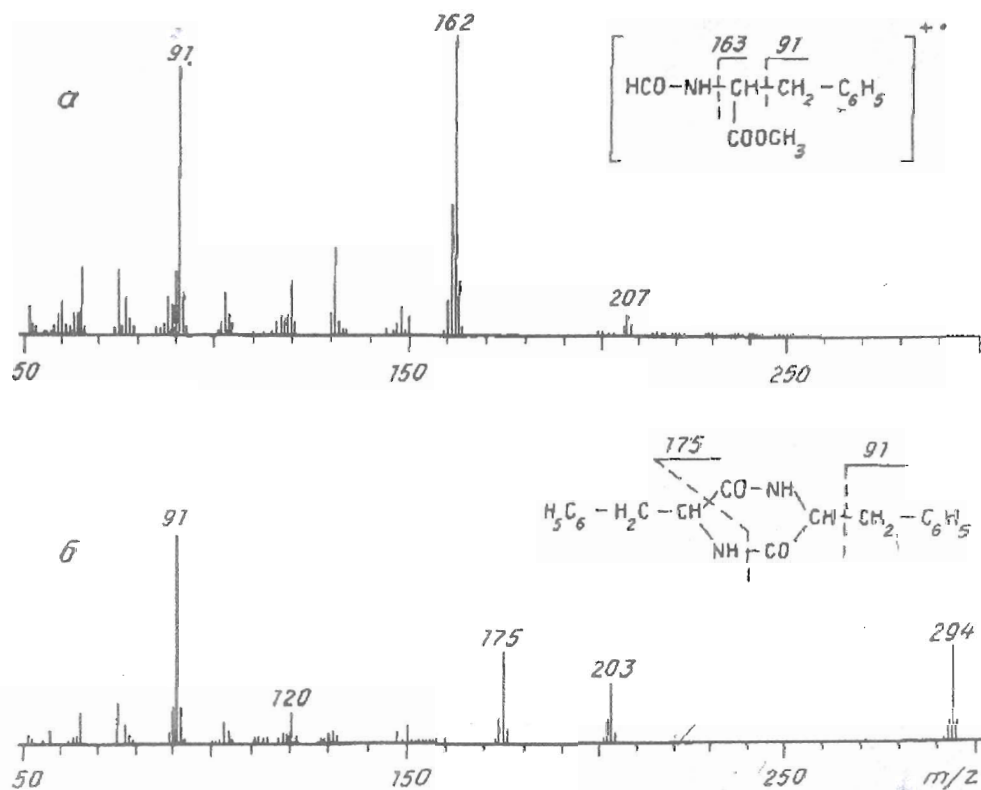


Рис. 2. Масс-спектры метилового эфира формилфенилаланина (вещество 4) (а) и дикетопиперазина  $[\text{Phe-Phe}]$  (вещество 5) (б)

ствующее пику 4, и осадок, содержащий в основном вещество, соответствующее пику 5 (рис. 1), полученное в индивидуальном виде перекристаллизацией из метанола.

По ряду признаков — низкой растворимости в воде и органических растворителях и относительно высокой гидрофобности, вещество пика 5, как мы предположили, является дикетопиперазином  $[\text{Phe-Phe}]$ . Действительно, кислотный гидролизат этого вещества, как показал аминокислотный анализ, содержит только фенилаланин: хроматографическая подвижность этого соединения и заведомо синтезированного дикетопиперазина  $[\text{Phe-Phe}]$  на силуфольных пластинках одинакова, оба соединения не взаимодействуют с нингидрином, а проявляются только раствором йодистого калия, что свидетельствует об отсутствии свободной  $\text{NH}_2$ -группы. Времена удерживания обоих соединений при обращенно-фазовой хроматографии на сорбентах Zorbax  $\text{C}_{18}$  и Ultrasphere ODS в двух различных системах также одинаковы. Масс-спектры вещества 5 и дикетопиперазина  $[\text{Phe-Phe}]$  совпадают и характеризуются пиками с  $m/z$  294 (молекулярный ион) и 203, 175, 120, 91 (его фрагменты, рис. 2, б). Исходя из этих данных, мы заключили, что соединение 5 является дикетопиперазином.

Вещество 4 было выделено из реакционной среды экстракцией этилацетатом. По данным аминокислотного анализа, кислотный гидролизат вещества 4 содержит только фенилаланин. Как и в случае с дикетопиперазином, это соединение не реагирует с нингидрином и проявляется только раствором йодистого калия. На основании этих данных мы предположили, что соединение 4 — метиловый эфир N-формилфенилаланина. Действительно, хроматографическая подвижность ве-

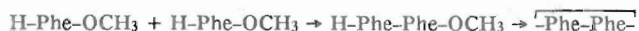
щества 4 и синтетического метилового эфира формилфенилаланина одинакова ( $R_f$  0,71). Времена удерживания на обращенно-фазных сорбентах Zorbax  $C_{18}$  и Ultrasphere ODS вещества 4 и For-Phe-OMe совпадают. Результаты масс-спектрометрического анализа показали, что вещество 4 и стандартное соединение For-Phe-OMe имеют одинаковые масс-спектры (рис. 2, а), причем характер фрагментации молекулы соответствует описанному пути распада эфиров ациламинокислот [10].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в водно-органической среде происходит перенос формильной группы с донора — формиласпарагиновой кислоты на акцептор — метиловый эфир фенилаланина:



Кинетика накопления For-Phe-OMe представлена на рис. 3. Содержание этого продукта в реакционной среде через 72 ч достигает ~25% от исходного метилового эфира фенилаланина. Очевидно, такая реакция трансформирования может иметь место и при проведении ферментативно катализируемой конденсации формиламинокислот с другими аминокислотами или пептидами. В таком случае, если скорость синтеза невелика, столь существенное образование побочного продукта трансформирования не может не сказаться на выходе целевого вещества.

Отметим, что за это же время образование дикетопиперазина  $\overline{\text{Phe-Phe}}$  происходит лишь на 2—3%, видимо, за счет реакций:



#### *Перенос формильной группы с For-Asp-OH на другие акцепторы*

Для подтверждения общности реакции трансформирования был изучен перенос формильной группы с формиласпарагиновой кислоты на другие акцепторы:

акцептор	продукт
H-Gly-OMe	For-Gly-OMe
H-Tyr-OMe	For-Tyr-OMe
H-Leu-OMe	For-Leu-OMe
H- $\alpha$ -Ala-OMe	For- $\alpha$ -Ala-OMe
H- $\beta$ -Ala-OMe	For- $\beta$ -Ala-OMe
анилин	форманилид

Эти реакции, как и в случае образования For-Phe-OMe, протекают в органической среде (96% ацетонитрил) при нагревании (40° С). Идентификация выделенных экстракцией этилацетатом продуктов трансформирования проводилась по описанной выше схеме. Сравнение хроматографической подвижности этих веществ и соответствующих синтезированных стандартов выявило их идентичность. Совпали также времена удерживания продуктов реакций переноса формильной группы на тирозин, лейцин и анилин и соответствующих стандартов — For-Tyr-OMe, For-Leu-OMe и форманилида при обращенно-фазовой хроматографии. Полученные результаты подтверждены масс-спектрометрическим анализом соединений, образовавшихся при переносе формильной группы на метиловый эфир лейцина,  $\alpha$ - и  $\beta$ -аланина и анилин (рис. 4).

Кинетика переноса формильной группы с N-формил-L-аспарагиновой кислоты на различные акцепторы, изученная с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, представлена на рис. 3. Скорости накопления For-Phe-OMe и For-Tyr-OMe практически одинаковы. В то же время перенос формильной группы с формиласпарагиновой кислоты на анилин происходит значительно быстрее. По всей видимости, это связано с большей нуклеофильностью акцепторной группы анилина

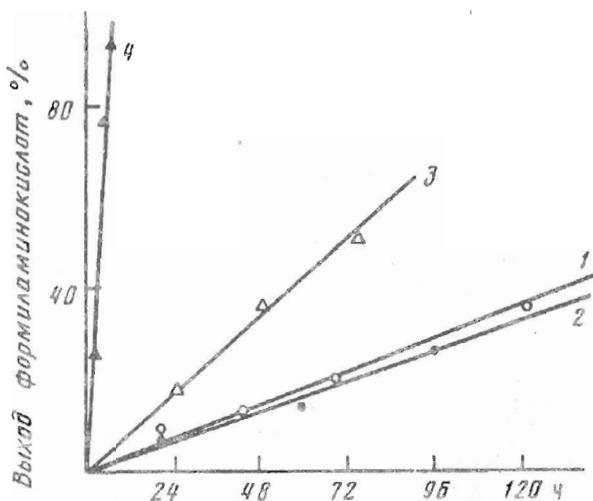
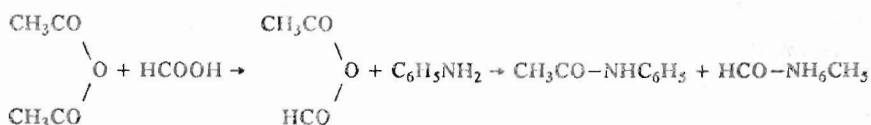


Рис. 3. Кинетика переноса формильной группы с For-Asp-OH на различные акцепторы: Н-Phe-OMe (1), Н-Tyr-OMe (2), анилин (3, 4) при 40° (1—3) и 80° С (4)

( $pK_a$  4,58) по сравнению с N-концевой аминогруппой этерифицированных аминокислот ( $pK_a$  7—8, в частности,  $pK_a$  метилового эфира фенилаланина 7,05).

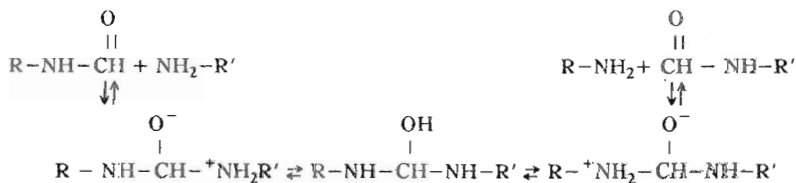
Вероятно, по этой же причине (большей нуклеофильности аминогруппы анилина) происходит и образование с 20—30% выходом ацетилированного производного наряду с формилированным при обработке анилида смесью муравьиной кислоты и уксусного ангидрида:



Ацетилирование этерифицированных аминокислот в этом случае наблюдается лишь в следовых количествах (2—5%).

Скорость реакции трансформилирования при 40° С сравнительно невелика; за сутки перенос формильной группы на анилин составляет 20%. При повышении температуры до 85° С скорость формилирования анилина возрастает на порядок — в 12 раз (рис. 3).

Использование анилина и его замещенных производных в качестве деформилирующих реагентов было предложено Гайгером и Зиделем [8]. Они проводили обработку формилированных аминокислот и пептидов анилином в течение 1—4 ч при 65—90° С и показали, что формильная группа отщепляется в этих условиях на 50—80%. К сожалению, авторы не идентифицировали продукты реакции, однако они предположили, что деформилирование осуществляется за счет переноса формильной группы с N-For-замещенных аминокислот и пептидов R-NH-CHO на слабые основания  $\text{NH}_2\text{R}'$  по схеме:



Количественные данные по отщеплению формильной группы в присутствии

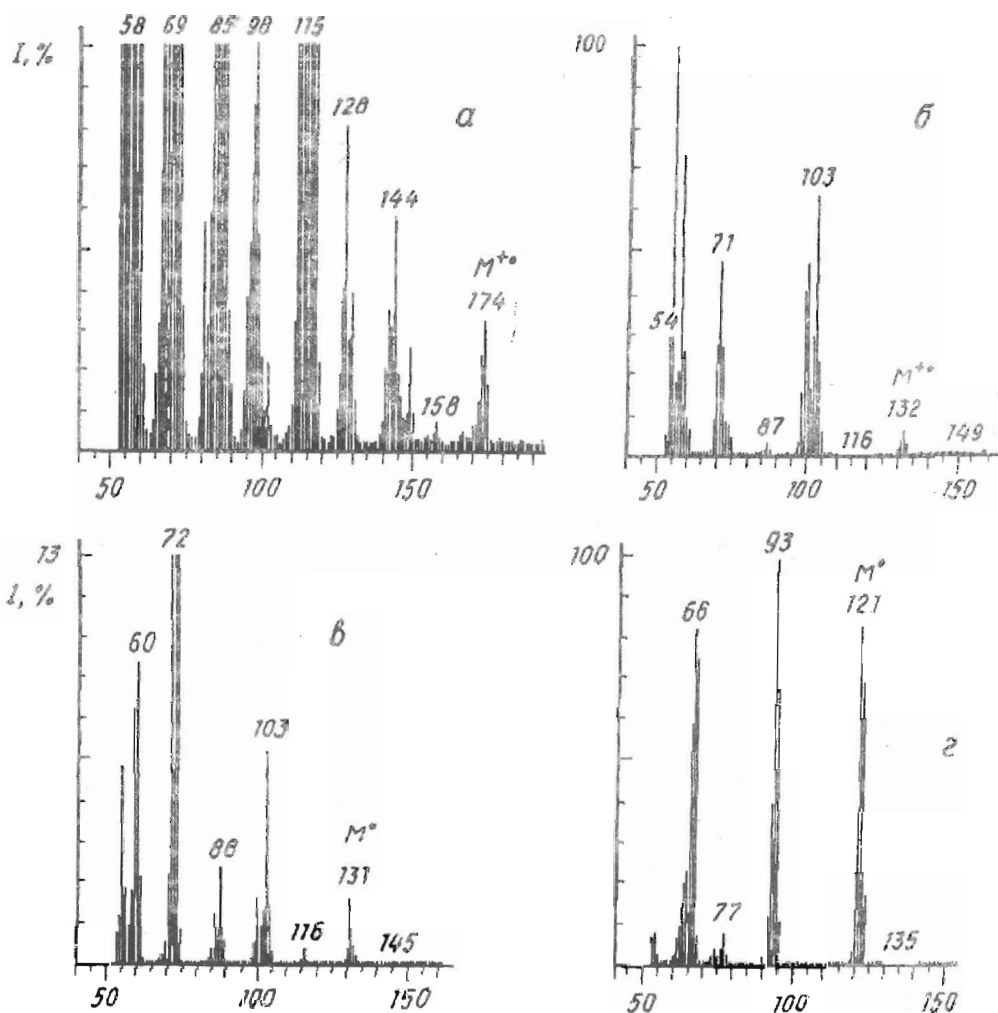


Рис. 4. Масс-спектры соединений — продуктов трансформирования: For-Leu-OMe,  $M_r$  173 (а), For- $\beta$ Ala-OMe,  $M_r$  131 (б), форманилид,  $M_r$  121 (в), For-Ala-OMe,  $M_r$  131 (г)

анилина, полученные нами (~80% при 85 °С, 4 ч, рис. 3), согласуются с данными Гайгера и Зиделя.

Наиболее эффективным деформилирующим агентом, по мнению этих же авторов, является гидразин ( $pK_a$  7,94) и некоторые его производные. Выход реакции деформилирования, протекающей при 98 °С и избытке гидразина, достигал 96—100%. Авторы объясняют существенное увеличение скорости переноса в данном случае отсутствием стерических препятствий. С помощью бумажной хроматографии зафиксировано образование в реакционной среде формилгидразина. Необходимо отметить, что в этих условиях наблюдается частичный гидролиз пептидных связей.

*Перенос формильной группы с различных формиламинокислот и формилпептидов на метиловый эфир фенилаланина*

Скорость реакции трансформирования существенно зависит от природы донора формильной группы (рис. 5). Так, перенос формильной группы с N-формиламинокислот, имеющих свободную  $\alpha$ -карбоксыльную группу (For-Asp-OH,

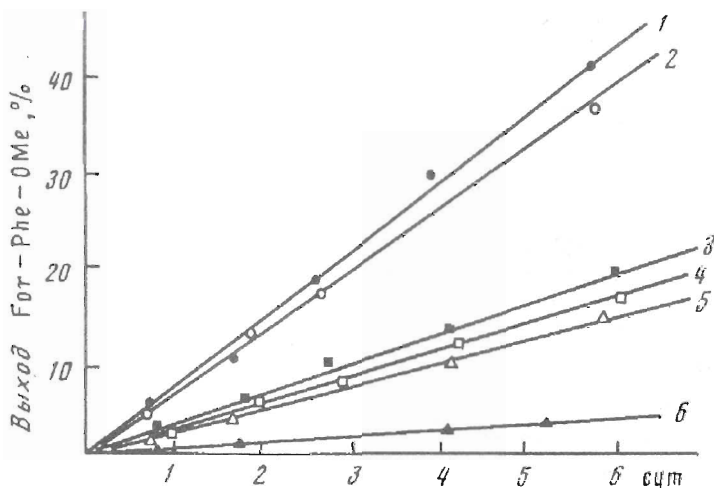


Рис. 5. Кинетика переноса формильной группы с различных формилпроизводных на *N*-Phe-OMe. Доноры: 1 — For-Asp-OH, 2 — For-Ala-OH, 3 — For-Ala-Ala-OH, 4 — For-Ala-OMe, 5 — For-Asp-Phe-OMe, 6 — формамид

For-Ala-OH, For-Pro-OH), происходит примерно в 2 раза быстрее, чем в случае доноров с этерифицированной карбоксильной группой (For-Ala-OMe) или доноров пептидной природы (For-Ala-Ala-OH, For-Asp-Phe-OMe).

Формамид вступает в реакцию трансформилирования лишь в малой степени (рис. 5). Малоэффективным донором формильной группы наряду с формамидом является и формилгидразид. В 1968 г. Гайгер и соавторы установили, что при действии большого избытка формилгидразида или формилфенилгидразида на *N*-Phe-OH обнаруживаются незначительные количества *N*-For-Phe-OH [9]. Перенос *N*-формильной группы, по мнению авторов, — процесс равновесный, причем равновесие этой реакции существенно смещено в сторону образования свободной аминокислоты и формилгидразида.

С другой стороны, перенос формильной группы с некоторых доноров, являющихся, правда, довольно отдаленными аналогами *N*<sup>α</sup>-формиламинокислот, происходит очень легко. Так, Ямаширо и Ли [11], синтезировавшие 7-членный пептид, содержащий остаток *N*<sup>ε</sup>-формилтриптофана, обнаружили, что удаление *N*<sup>ε</sup>-формильной группы 0,01 М бикарбонатом аммония (рН 9) приводит к появлению равных количеств целевого пептида с деблокированным остатком триптофана и побочного продукта — формилированного по *N*-концу пептида. Образование последнего следует приписать реакции трансформилирования.

Таким образом, анализируемые вещества можно расположить в порядке возрастания донорской способности в реакции трансформилирования: формамид — формилгидразид — эфиры формиламинокислот, формилпептиды — формиламинокислоты — *N*<sup>ε</sup>-формилтриптофан. Очевидно, что способность к отщеплению формильной группы определяется как нуклеофильностью остаточной группы донора, так и стерическими факторами.

Следовательно, сдвиг равновесия в реакции трансформилирования определяется природой как донорной, так и акцепторной групп.

Для ответа на вопрос, является ли перенос *N*-ацильной группы с защищенной аминокислоты на другие пептидные акцепторы общей или частной реакцией, присущей только формильной группе, нами было изучено взаимодействие некоторых *N*-ацетиламинокислот с метиловым эфиром фенилаланина. Методом офВЭЖХ было показано, что при добавлении к раствору *N*-Phe-OMe ацетилированных аминокислот — Ac-*L*-Leu-OH, Ac-*D*, *L*-Ala-OH, Ac-*L*-Ala-OH и Ac-*L*-Asp-OH в условиях, близких к реакции трансформилирования, образования

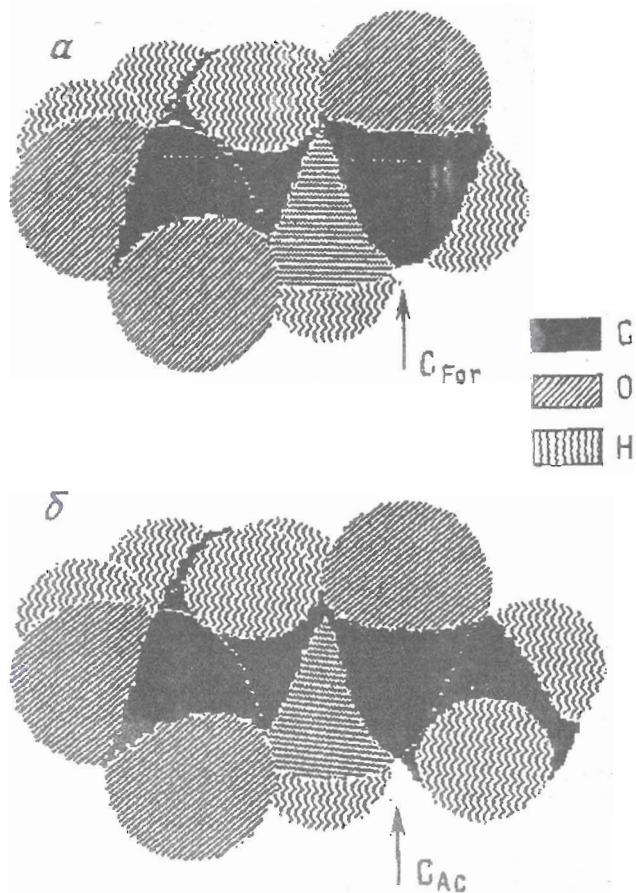


Рис. 6. Стереизображение формил- (а) и ацетилаланина (б):  $C_{For}$  — пространственно открытый карбоксильный углеродный атом формильной группы;  $C_{Ac}$  — менее доступный карбоксильный углеродный атом ацетильной группы

Ac-Phe-OMe не происходит. Даже после выдерживания смеси H-Phe-OMe с Ac-D,L-Ala-OH при 43° С в течение 23 сут образования продукта реакции трансацетилирования не наблюдалось. Необходимо, однако, отметить, что все перечисленные аминокислоты, в том числе Ac-L-Asp-OH, плохо растворяются в 96% ацетонитриле, так что их концентрация в растворе ниже концентрации соответствующих формилпроизводных в ~2 раза и составляет 0,2—0,3 М.

Мы предполагаем, что отсутствие переноса ацетильной группы объясняется стерическими препятствиями, обусловленными наличием в ней метильного радикала (рис. 6 б): В этом случае подход  $NH_2$ -группы эфира фенилаланина к поляризованному углеродному атому ацетильной группы стерически затруднен.

В то же время углеродный атом формильной группы легко доступен для нуклеофильной атаки (рис. 6 а). Эта достаточная открытость  $C_{For}$ -атома просматривается и на модели пространственной структуры дипептида For-L-Ala-L-Asp-OH, предложенной Срикришнаном и Партахасарати на основании рентгеноструктурных данных [12].

Следует отметить, что в других, более жестких по сравнению с нашими условиями отщепление ацетильной группы под воздействием сильных нуклеофилов имеет место. Так, Лакшми и Рамачандрани [13] деблокировали Ac-Val-OH при 98° С и избытке гидразина в течение 3 ч с выходом 75%. Интересно, что за 1



ч в этих условиях отщепляется только 17% ацетильной группы, тогда как формильная группа отщепляется на 96%. Эти данные не противоречат результатам нашей работы, тем более что необходимо учитывать влияние температуры, соотношение компонентов и более высокую нуклеофильность гидразина.

### Экспериментальная часть

В работе использованы термолизин и макропористое стекло CFG-10 (Serva (ФРГ)), а также нейтральная протеиназа *Bacillus megaterium*, выделенная в нашей лаборатории [14].

Высокоэффективную хроматографию проводили на приборе Gilson 704 (Франция). Для разделения использовали колонку (1,6×45 мм) Beckman PTH (США), уравновешенную буфером А (5% MeOH в 0,5% растворе TFA и Et<sub>3</sub>N) в линейном градиенте буфера В (90% MeOH в 0,5% растворе TFA и Et<sub>3</sub>N), начиная с 20% в начальный момент времени до 40% на 11-й минуте. Детекцию проводят при λ 215 нм и чувствительности детектора 0,5 ОЕ.

ТСХ формилированных производных аминокислот проводили на пластинках Silufol (ЧСФР) в системе пиридин—бутанол—вода—уксусная кислота (10 : 12 : 15 : 3).

Аминокислотный анализ осуществляли на аминокислотном анализаторе Biotronik LC 5001 (ФРГ).

Масс-спектрометрический анализ выполняли на приборе MAT 44 (Varian, ФРГ).

N<sup>α</sup>-Формилпроизводные Asp, Ala, H-Ala-OMe, Pro, Ala-Ala получали по методике, описанной в работе [15].

*Метилловый эфир фенилаланина.* К 2,1 г (10 ммоль) хлоргидрата метилового эфира L-фенилаланина [3] при перемешивании добавляли 18,6 мл ацетонитрила, при этом наблюдали загустение смеси. К образовавшейся массе добавляли 1,4 мл (10 ммоль) триэтиламина, образовавшуюся устойчивую суспензию перемешивали 1 ч. При этом наблюдали изменение характера осадка. Затем смесь фильтровали и фильтрат вводили в дальнейшем в реакцию. Свободное основание H-Phe-OMe в виде слегка желтого раствора может быть использовано в течение 10—15 сут.

Метилловые эфиры других аминокислот (H-Gly-OMe, H-Tyr-OMe, H-Leu-OMe, H-α- и H-β-Ala-OMe) получали аналогично.

Синтез ацетилпроизводных D-аланина, D, L-аланина и L-аспарагиновой кислоты, а также метиловых эфиров фенилаланина и лейцина проводили по методике [16].

*Реакция трансформилирования (образование For-Phe-OMe из For-Asp-OH и H-Phe-OMe).* К 161 мг (1 ммоль) For-Asp-OH добавляли 1,92 мл 0,5 М раствора H-Phe-OMe в ацетонитриле, 80 мкл воды и 150 мкл триэтиламина (до pH 7). Мутный раствор фильтровали через пористый стеклянный фильтр. Фильтрат инкубировали 24—72 ч при 40°С, отбирая периодически пробы и контролируя ход реакции с помощью офВЭЖХ.

*Получение дикетопиперазина [Ph-Ph].* К 400 мг (1,3 ммоль) Z-Phe-OH добавляли 10 мл 0,25 М раствора H-Phe-OMe в ацетонитриле, 0,4 мл воды и 35 мг термолизина, сорбированного на 0,2 г стекла CFG-10. Реакционную смесь перемешивали 24 ч, затем фильтровали. Фильтрат упаривали, остаток растворяли в 0,5 л этилацетата. Раствор последовательно промывали 0,3 М HCl, водой, 0,5 М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем сушили и упаривали досуха. Получали Z-Phe-Phe-OMe с выходом 80—85%.

К полученному пептиду добавляли 20 мл 4% муравьиной кислоты в метаноле и 0,4 г влажного препарата палладиевой черни, смесь выдерживали при перемешивании в течение 4 ч при 20°С, затем фильтровали и упаривали. Выход H-Phe-Phe-OMe 73%. Полученный дипептид растворяли в 150 мл этанола, добавляли триэтиламин до значения pH 8,5—9,5 и кипятили 2 ч. Образовавшийся

осадок отделяли на фильтре и промывали метанолом. Выход дикетопиперазина — 15%, *R*, 0,68.

*For-Asp-Phe-OMe*. К 5,05 г (18,02 ммоль)-метилового эфира фенилаланина, полученного нейтрализацией водного раствора его хлоргидрата 20% раствором едкого натра в виде масла при перемешивании в течение 10—15 мин добавляли 0,27 г препарата нейтральной протеиназы *B. megaterium* с уд. акт. 0,85 ед./мг при 20 °С. Небольшими порциями добавляли 1,01 г (6,29 ммоль) формиласпаргиновой кислоты и продолжали перемешивание в течение 1—2 ч, далее оставляли на 3 сут без перемешивания. Получали аддукт формиласпартама с метиловым эфиром фенилаланина с выходом 80%.

Затем при перемешивании небольшими порциями вносили измельченный аддукт в колбу, содержащую 8,8 мл этанола, 0,9 мл воды и 1,8 мл 6 н. HCl. Перемешивание продолжали 2 ч, поддерживая pH в районе 2,7—2,8 добавлением 6 н. HCl. Раствор формиласпартама центрифугировали, упаривали до состояния густого сиропа, выдерживали его 20 ч в холодильнике. Кристаллы формиласпартама отделяли центрифугированием. Выход формиласпартама 45%.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Peptides: Analyses, Synthesis, Biology. 1981. V. 3. P. 7—11.
2. Степанов В. М., Люблинская Л. А., Чихиндас С. Е. Способ получения формилпептидов. А. с. 1309587 СССР. 1987.
3. Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. М.: Мир, 1965. С. 420—422.
4. The Proteins. N. Y.: Acad. Press, 1976. V. 2. P. 153, 331.
5. Lakshmi P. U., Ramachandran L. K. // J. Sci. and Ind. Res. 1971. V. 30. № 12. P. 680—688.
6. Sheehan J. C., Yang D. D. H. // J. Amer. Chem. Soc. 1958. V. 80. P. 1154.
7. Losse G., Zoennenchen W. // Angew. Chem. 1960. V. 72. P. 385.
8. Geiger R., Siedel W. // Chem. Ber. 1969. B. 102. S. 2487—2490.
9. Geiger R., Siedel W. // Chem. Ber. 1968. B. 101. № 10. S. 3385—3391.
10. Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids. / Ed. G. C. Barrett. London—New York: Chapman and Hall, 1985.
11. Yamashiro D., Li C. H. // J. Org. Chem. 1973. V. 38. P. 2594.
12. Srikrishnan T., Parthasarathy P. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1991. V. 38. P. 335—339.
13. Lakshmi P. U., Ramachandran L. K. // Biochem. J. 1969. V. 111. P. 401.
14. Морозова И. П. и др. // Биохимия. 1993. Т. 58. № 6. С. 896—907.
15. Левин Е. Д. и др. // Химия природ. соедин. 1991. Т. 4. С. 588—589.
16. Синтезы органических препаратов. Сб. 2 / Ред. Б. А. Казанский. М.: Изд-во иностр. лит., 1949.

Поступила в редакцию 1.XII.1993

*E. K. Kotlov, E. D. Levin, M. P. Yusupov, B. V. Rozynov\*, V. M. Stepanov*

#### REACTION OF TRANSFORMYLATION — TRANSFER OF N-FORMYL RESIDUE FROM THE AMINO ACID AND PEPTIDE DERIVATIVES TO NUCLEOPHILIC GROUPS — AS A SIDE REACTION IN PEPTIDE SYNTHESIS

*Research Institute for Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, Moscow,  
\* M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,  
Russian Academy of Sciences, Moscow*

The formyl group transfer from N-formyl amino acids and their derivatives to other acceptors — amino acids esters and aniline, was studied. Formylamino acids with the free  $\alpha$ -carboxyl group are more effective donors in transformylation than formyl peptides or esters of formylamino acids.