



УДК 547.964.4.07

ПРИРОДНЫЕ ПЕПТИДЫ И ИХ АНАЛОГИ

XX. НОВЫЙ СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ СОМАТОСТАТИНА

*Швачкин Ю. П., Смирнова А. П., Шишкина А. А.,¹
Ермак Н. М., Федотов В. П., Козлов И. С.,
Морозова Л. Г., Плужникова Г. Н., Садовникова Н. В.*

*Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов
Академии медицинских наук СССР, Москва*

Осуществлен полный химический синтез соматостатина по новой схеме, предусматривающей защиту цистеиновых остатков на промежуточных стадиях синтеза с помощью тетрагидропиранильных групп. Изучены свойства и проведена оценка биологической активности синтетического соматостатина в опытах *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что по специфической гормональной активности синтетический соматостатин не отличается от природного гормона.

Гормон соматостатин представляет собой гетеродетный циклотетрадекапептид строения (I) [1]. В настоящее время этот гормон привлекает пристальное внимание экспериментаторов и клиницистов. Несмотря на появление ряда сообщений о проведении синтеза соматостатина в растворе [2—6] и на твердой фазе [7—10], задача разработки препаративного способа синтеза соматостатина по-прежнему остается весьма актуальной [4, 5].

В связи с изучением путей препаративного получения соматостатина мы осуществили полный химический синтез этого гормона по новой схеме, представленной ниже, а также исследовали свойства синтетического препарата соматостатина в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Синтез соматостатина (I) проведен блочным способом, исходя из фрагментов 1—7 и 8—14 (см. схему).

Отличительной особенностью этой схемы синтеза является применение тетрагидропиранильных группировок для защиты сульфгидрильных групп в остатках Cys³ и Cys¹⁴ на промежуточных стадиях синтеза. (Здесь и далее все асимметрические аминокислоты принадлежат к стереоцентру *L*-ряду).

Получение защищенного линейного тетрадекапептида (XVII) стыковкой двух гептапептидных фрагментов представляется с точки зрения тактики пептидного синтеза наиболее предпочтительным, так как в этих условиях целевое соединение максимально отличается по свойствам от исходных фрагментов, и поэтому выделение образующегося тетрадекапептида из реакционной смеси существенно облегчается.

При синтезе фрагментов использовался как метод ступенчатого наращивания пептидной цепи на один аминокислотный остаток (фрагменты

Сокращение: Thr — тетрагидропиранил.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ala	Gly	Cys	Lys	Asn	Phe	Phe	Tcp	Lys	Thr	Phe	Thr	Ser	Cys
Boc-OH H	Bzl												
(II) Boc	OBzl												
(IIa) Boc	OH OMe	Thp	Boc ONP H				Boc OSu H	Boc ONP H	Boc OH H		Bzl	Bzl	
(III) Boc	Thp	Thp	Thp										
(IV) Boc	Thp	Thp	Thp										
(VIII) Boc	Thp	Thp	Thp										
(IX) Boc	Thp	Thp	Thp										
(XVII) Boc	Thp	Thp	Thp										
H													
(I) H													

(D) H

HBz /
CF₃COOH
O₂

N₂H₅ H

N₂H₅

N₂H₅

N₂H₅

N₂H₅

N₂H₅

1—3, 4—7, 8—14), так и метод блочной конденсации (фрагмент 1—7) (см. схему).

При реализации рассматриваемой схемы синтеза реакции конденсации проводились в условиях, сводящих возможность рацемизации отдельных аминокислотных остатков к минимуму. Ключевые стадии стыковки фрагментов осуществлялись азидным методом. В то же время при синтезе коротких пептидов, включающих в качестве С-концевых аминокислот остатки глицина или пространственно затрудненных аминокислот, не обнаруживающих склонности к рацемизации, мы широко использовали метод смешанных ангидридов. При этом стереохимическая чистота образующихся соединений тщательно контролировалась с использованием ферментативных методов расщепления пептидных связей.

Выбор защитных групп определялся необходимостью сведения к минимуму нежелательных побочных реакций при удалении N^α-защитных группировок на промежуточных стадиях синтеза.

Для защиты α-аминогрупп на всех этапах синтеза применяли *трет*-бутилоксикарбонильную группу. Карбоксильные группы в С-концевых аминокислотных остатках отдельных фрагментов защищали либо этерификацией (метилы и бензилы эфиры), либо солеобразованием. Для защиты реакционноспособных групп в боковых цепях трифункциональных аминокислот (кроме цистеина) использовали: бензилоксикарбонильную группу — для защиты ε-аминогрупп в остатках Lys⁴ и Lys⁹, бензильную — для защиты гидроксильных групп в остатках Thr¹⁰, Thr¹² и Ser¹³.

При синтезе фрагмента 1—7 исходными веществами являлись метиловый эфир фенилаланина, *n*-нитрофенильный эфир N^α-*трет*-бутилоксикарбониласпарагина, *n*-нитрофениловый эфир N^α-*трет*-бутилоксикарбонил-N^ε-бензилоксикарбонил-лизина, метиловый эфир S-тетрагидропиранилцистеина, бензиловый эфир глицина и *трет*-бутилоксикарбонилаланин. Промежуточными соединениями служили бензиловый эфир *трет*-бутилоксикарбонилаланилглицина (II), соответствующий дипептид со свободным карбоксилем (IIa), метиловый эфир *трет*-бутилоксикарбонилаланилглицил-S-тетрагидропиранилцистеина (III), гидразид защищенного трипептида (IV), метиловый эфир *трет*-бутилоксикарбонилфенилаланилфенилаланина (V), защищенный трипептид (VI) и защищенный тетрапептид (VII). После азидной конденсации трипептида (IV), соответствующего фрагменту 1—3, с частично защищенным тетрапептидом, соответствующим фрагменту 4—7, был получен метиловый эфир защищенного гептапептида (VIII), который далее превращали в защищенный гептапептидгидразид (IX).

При синтезе фрагмента 8—14 исходными веществами были метиловый эфир O-бензилсерина, *трет*-бутилоксикарбонил-O-бензилтреонин, *трет*-бутилоксикарбонилфенилаланин, *n*-нитрофениловый эфир N^α-*трет*-бутилоксикарбонил-N^ε-бензилоксикарбониллизина, N-оксисукцинимидный эфир N^α-*трет*-бутилоксикарбонилтриптофана и S-тетрагидропиранилцистеин. Промежуточными соединениями служили защищенный дипептид (X), защищенный трипептид (XI), защищенный тетрапептид (XII), защищенный пентапептид (XIII), метиловый эфир защищенного гексапептида (XIV), соответствующий гексапептидгидразид (XV) и защищенный гептапептид (XVI).

В результате азидной конденсации гептапептида (IX), соответствующего фрагменту 1—7, с частично защищенным гептапептидом, соответствующим фрагменту 8—14, был получен защищенный тетрадекапептид (XVII). Последний обрабатывали бромистым водородом в трифторуксусной кислоте, что, при указанной выше комбинации защитных групп, обеспечивало исчерпывающую демаскировку защищенного тетрадекапептида в одну рабочую стадию. При этом в качестве протекторов применяли добавки анизол и β-меркаптоэтанола.

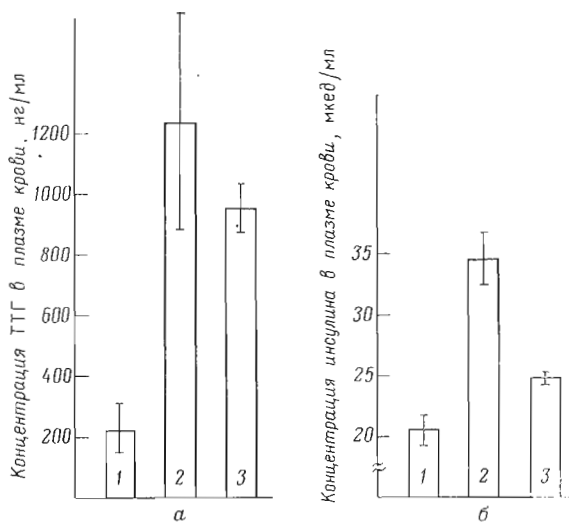


Рис. 1. Влияние соматостатина на стимулированную тиреотропинрилизинг-гормоном (ТРГ) секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) (а) и на стимулированную аргинином и глюкозой секрецию инсулина (б) в экспериментах *in vivo*. а. 1 — контроль, 2 — ТРГ (100 нг/крыса), 3 — ТРГ + соматостатин (10 мкг/крыса). Время инкубации 15 мин. б. 1 — контроль, 2 — глюкоза (200 мг/крыса) + аргинин (200 мг/крыса), 3 — глюкоза + аргинин + соматостатин (1 мкг/г веса). Время инкубации 5 мин

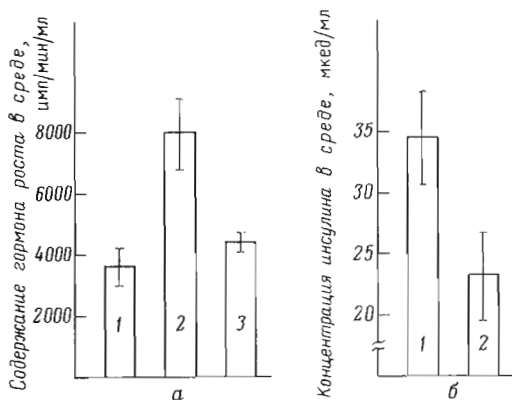


Рис. 2. Влияние соматостатина на стимулированную дбц-АМФ секрецию гормона роста (а) и базальную секрецию инсулина (б) в экспериментах *in vitro*. а. 1 — контроль, 2 — дбц-АМФ ($2,5 \cdot 10^{-3}$ М), 3 — дбц-АМФ + соматостатин (1 мкг/мл). б. 1 — контроль, 2 — соматостатин (1 мкг/мл). Время инкубации 3 ч

Образование дисульфидной связи между остатками Cys³ и Cys¹⁴ проводили на последней стадии синтеза, подвергая деблокированный линейный тетрадекапептид окислению кислородом воздуха при pH 6, 8.

Выделение образовавшегося соматостатина (I) из реакционной смеси осуществляли распределительной хроматографией на колонке с сефадексом G-25 в системе *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4 : 1 : 5). Для дополнительной очистки синтетический препарат соматостатина (I) хроматографировали на колонке с сефадексом G-25, применяя в качестве элюента 2 *n*. уксусную кислоту. В результате синтетический соматостатин (I) был получен в аналитически чистом состоянии с выходом 25%. Константы

синтетического соматостатина полностью соответствовали константам природного гормона.

Изучение биологической активности синтетического соматостатина (I) проводили на крысах линии Вистар и на клеточных культурах аденогипофиза и β -клеток поджелудочной железы. На рис. 1 представлены результаты экспериментов, проведенных *in vivo*. Через 15 мин после введения животным тиреотропинрилизинг-гормона уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в крови повышался в 6 раз. Введение вместе с тиреотропинрилизинг-гормоном соматостатина в значительной степени ингибировало эффект рилизинг-гормона (рис. 1а). Аналогичное ингибирующее действие соматостатина было обнаружено и в отношении стимулированной аргинином и глюкозой секреции инсулина (рис. 1б).

На рис. 2 суммированы результаты опытов, поставленных *in vitro* на клеточных культурах. Введение в инкубационную среду монослойной клеточной культуры аденогипофиза дибутирилциклического АМР способствовало двукратному увеличению интенсивности секреции гормона роста. Одновременное введение в среду соматостатина полностью сымало эффект дибутирилциклического АМР (рис. 2а). Наиболее наглядно ингибирующее действие соматостатина проявлялось на β -клеточной культуре поджелудочной железы. В данном случае было обнаружено тормозящее действие соматостатина на базальную, не стимулированную секрецию инсулина (рис. 2б).

Таким образом, комплексная оценка биологических свойств синтетического соматостатина позволила констатировать его полифункциональность и показать прямое, непосредственное действие на целевые эндокринные железы. Ингибирующее действие соматостатина четко проявлялось на фоне стимуляции соответствующей функции эндокринной железы, в отношении же инсулина было обнаружено торможение и базальной секреции.

Экспериментальная часть

Хроматографию всех соединений, кроме соматостатина (I), проводили на силуфоле UV₂₅₄ (Kavalier, СССР). Для хроматографии соматостатина (I) применяли стеклянные пластинки с тонким слоем силикагеля марки LS_{5/10} (Chemapol, СССР). Использовали следующие системы растворителей: хлороформ — метанол, 25 : 1 (А); хлороформ — метанол, 25 : 2 (Б); хлороформ — метанол, 25 : 3 (В); хлороформ — метанол, 100 : 3 (Г); *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 4 : 1 : 1 (Д); *n*-бутанол — пиридин — уксусная кислота — вода, 2 : 1 : 7 : 10 (Е); пиридин — ацетон — вода, 1 : 2 : 2 (Ж); этилацетат — гексан, 1 : 1 (И); 5% раствор метанола в бензоле (К); 10% раствор метанола в бензоле (Л); 15% раствор метанола в бензоле (М); 25% раствор метанола в бензоле (Н); этилацетат — пиридин — уксусная кислота — вода, 5 : 5 : 1 : 3 (П); *n*-бутанол — уксусная кислота — этилацетат — вода, 1 : 1 : 1 : 1 (Р); изопропанол — 1 н. водный аммиак, 2 : 1 (С); *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 4 : 1 : 5 (Т). Вещества обнаруживали на хроматограммах с помощью инигирида либо обработкой хроматограмм парами йода.

Для аминокислотного анализа пептиды подвергали кислотному гидролизу в стандартных условиях (5,7 н. HCl, 110°, 20 ч), после чего количественное содержание аминокислот в гидролизатах определяли с помощью автоматического аминокислотного анализатора типа Unichrom (Beckman, США). Ферментативный гидролиз пептидов с применением лейцинаминопептидазы проводили по методике Хилла и Смита [11], используя кристаллический препарат фирмы Koch-Light.

Измерения оптической активности исследуемых соединений выполняли на поляриметре типа MA-511-0 (Hilger-Watts, Англия).

1. *Boc-Ala-Gly-OBzl* (II). К охлажденному до -15° раствору 3,18 г (17 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонилаланина в 10 мл диметилформамида

(ДМФА) прибавляли при перемешивании 1,89 мл (17 ммоль) N-метилморфолина, а затем 2,21 мл (17 ммоль) бутилхлоркарбоната. Смесь перемешивали 15 мин при -15° , затем прибавляли к ней раствор 5,71 г (17 ммоль) тозилата бензилового эфира глицина и 1,89 мл (17 ммоль) N-метилморфолина в 10 мл ДМФА. Смесь выдерживали 2 ч при 6° и 18 ч при 20° , упаривали в вакууме и остаток растворяли в 150 мл этилацетата. Раствор промывали 5% водным раствором бисульфита калия, 5% водным раствором бикарбоната калия, водой, высушивали над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из 50 мл смеси этилацетат — эфир (1 : 10). Получили 5 г (88%) дипептида (II) с т. пл. $87-88^{\circ}$, R_f 0,70 (А), $[\alpha]_D^{22} -27^{\circ}$ (с 1,0; CH_3OH). Литературные данные [4]: т. пл. $87-90^{\circ}$, R_f 0,67 (А), $[\alpha]_D^{26} -27,9^{\circ}$ (с 1,037; CH_3OH).

2. *Вос-Ala-Gly-OH (IIa)*. К раствору 5 г (15 ммоль) соединения (II) в 6 мл метанола прибавляли 15 мл 1 н. водного раствора едкого натра и смесь перемешивали 3 ч при 20° . Затем прибавляли 1 н. соляную кислоту до pH 6,5, раствор упаривали до объема 5 мл, прибавляли 30 мл воды, охлаждали смесь до 0° и прибавлением 1 н. соляной кислоты доводили раствор до pH 3,0. Смесь выдерживали 2 ч при 0° , выделившиеся в осадок кристаллы отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали в вакуум-экзикаторе над твердым едким кали. Получили 3,65 г (97%) дипептида (IIa) с т. пл. $104-105^{\circ}$, R_f 0,78 (Д), $[\alpha]_D^{22} -25,6^{\circ}$ (с 1,0; CH_3OH). Литературные данные [4]: выход 76%, т. пл. $108-111^{\circ}$, R_f 0,78 (Д), $[\alpha]_D^{26} -25,6^{\circ}$ (с 0,976; CH_3OH).

3. *Вос-Ala-Gly-Cys(Thp)-OMe (III)*. К раствору 3,65 г (15 ммоль) соединения (IIa) и 4 г (18 ммоль) метилового эфира S-тетрагидропиридин-пиперидина [12] в 20 мл ДМФА прибавляли при охлаждении до 0° и перемешивании 3,09 г (15 ммоль) N,N'-дициклогексикарбодимиды (ДЦГК). Смесь перемешивали 2 ч при 0° , выдерживали 18 ч при 20° , снова охлаждали до 0° , выпавшую в осадок N,N'-дициклогексилмочевину (ДЦГМ) отделяли фильтрованием, промывали этилацетатом и объединенный фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 50 мл этилацетата и промывали последовательно 5% лимонной кислотой, водой, 5% раствором бикарбоната натрия и снова водой. Раствор высушивали над серноокислым магнием и упаривали в вакууме. Маслообразный остаток (3,2 г) содержал (по данным ТСХ в системе Б) два продукта близкой полярности. Соединения разделяли с помощью препаративной хроматографии на силикагеле, используя в качестве подвижной фазы диэтиловый эфир. После элюции зоны с R_f 0,2 смесью хлороформ — метанол (25 : 2) и отгонки растворителей в вакууме получили 2,3 г (58%) кристаллического соединения (III) с т. пл. $40-42^{\circ}$ (перекристаллизация из смеси гексан — эфир, 1 : 1), R_f 0,57 (Б), 0,67 (Д), 0,61 (Ж), $[\alpha]_D^{22} +12,8^{\circ}$ (с 1,0; ДМФА). Найдено, %: С 50,94; Н 7,48; N 9,09; S 7,16. $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 50,99; Н 7,43; N 9,38; S 7,16.

4. *Вос-Ala-Gly-Cys(Thp)-N_2H_3 (IV)*. К раствору 1,1 г (2,5 ммоль) соединения (III) в 6 мл метанола при охлаждении -5° прибавляли 3,5 мл (70 ммоль) гидразин-гидрата. Реакционную смесь выдерживали 48 ч при 20° , упаривали в вакууме, остаток растворяли в этилацетате, раствор промывали водой, высушивали над серноокислым натрием и упаривали в вакууме. Маслообразный остаток растирали с эфиром, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 30 мл этилацетата. Получили 0,9 г (82%) гидразида (IV) с т. пл. $128-129^{\circ}$, R_f 0,68 (В). Найдено, %: С 48,43; Н 7,34; N 15,47. $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 48,30; Н 7,43; N 15,64.

5. *Вос-Phe-Phe-OMe (V)*. К охлажденной до 0° суспензии 5,39 г (25 ммоль) хлоргидрата метилового эфира фенилаланина в 25 мл этилацетата прибавляли 3,5 мл (25 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 15 мин при 0° , прибавляли 6,6 г (25 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонилфенилаланина и затем по каплям раствор 5,1 г (25 ммоль) ДЦГК

в 10 мл этилацетата. Смесь перемешивали 3 ч при 0°, выдерживали 18 ч при 20°, выпавшую в осадок дициклогексилмочевину (ДЦГМ) отфильтровывали, промывали этилацетатом и объединенный фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 100 мл этилацетата и полученный раствор промывали последовательно 5% водным раствором лимонной кислоты, водой, 1% водным раствором бикарбоната натрия, снова водой. Раствор высушивали над сернокислым магнием, растворитель удаляли в вакууме и остаток перекристаллизовывали из 50 мл смеси этилацетат — петролейный эфир (1 : 1). Получили 9,8 г (92%) соединения (V) с т. пл. 133—134°, R_f 0,90 (Б), 0,66 (Д), 0,90 (Е), $[\alpha]_D^{24} -11,7^\circ$ (с 1,0; CH_3OH). Литературные данные [3, 4]: т. пл. 123—124°, $[\alpha]_D^{25} -13,4^\circ$ (с 1,0, ДМФА).

6. *HCl·H-Phe-Phe-OMe (Va)*. К 9,8 г (23 ммоль) соединения (V) прибавляли 30 мл 10% раствора хлористого водорода в диоксане, полученный раствор выдерживали 45 мин при 20°, затем упаривали в вакууме и остаток растирали с эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получили 8,25 г (96%) соединения (Va) с т. пл. 193—194°. Литературные данные [13]: т. пл. 192—193°.

7. *Woc-Asn-Phe-Phe-OMe (VI)*. К раствору 8,2 г (22,5 ммоль) соединения (Va) и 8,5 г (23 ммоль) *n*-нитрофенилового эфира N^α -трет-бутилоксикарбониласпарагина в 15 мл ДМФА прибавляли при -5° и перемешивании 3 мл (23 ммоль) триэтиламина, смесь выдерживали 18 ч при 20° и выливали в 500 мл воды со льдом. Выделившийся осадок отфильтровывали, тщательно промывали смесью 0,5 М водного раствора карбоната калия и 0,5 М водного раствора бикарбоната натрия (1 : 2), затем водой, высушивали в вакууме над твердым едким кали и перекристаллизовывали из метанола. Получили 9 г (95%) соединения (VI) с т. пл. 192—195°, R_f 0,67 (Б), 0,45 (Ж), 0,22 (И), $[\alpha]_D^{22} -41^\circ$ (с 1,0; ДМФА). Литературные данные [5, 6]: т. пл. 194—195°, $[\alpha]_D^{20} -34^\circ$ (с 1,0; ДМФА).

8. *HCl·II-Asn-Phe-Phe-OMe (VIa)*. К 9 г (17 ммоль) соединения (VI) прибавляли 50 мл 10% раствора хлористого водорода в диоксане и образовавшийся раствор выдерживали 45 мин при 20°. Затем раствор упаривали в вакууме, остаток растирали с эфиром, образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, тщательно промывали эфиром и высушивали. Получили 8,1 г (98%) соединения (VIa) с т. пл. 187—188°.

9. *Woc-Lys(Z)-Asn-Phe-Phe-OMe (VII)*. К раствору 4,5 г (10 ммоль) соединения (VIa) и 5 г (10 ммоль) *n*-нитрофенилового эфира N^α -трет-бутилоксикарбонил- N^ϵ -бензилоксикарбониллизина в 10 мл ДМФА при перемешивании и охлаждении до -5° прибавляли 4 мл (10 ммоль) триэтиламина. Смесь выдерживали 18 ч при 20°, выливали в 500 мл воды со льдом, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали смесью 0,5 М водного раствора карбоната калия и 0,5 М водного раствора бикарбоната натрия (1 : 2), водой, 5% водным раствором лимонной кислоты, снова водой и высушивали в вакууме над фосфорным ангидридом. После перекристаллизации из метанола получили 5 г (62%) соединения (VII) с т. пл. 196—198°, R_f 0,64 (Б), 0,83 (Д), 0,67 (Ж), $[\alpha]_D^{22} -26^\circ$ (с 1,0; ДМФА). Найдено, %: С 62,80; Н 6,67; N 10,58. $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 62,83; Н 6,78; N 10,46. Аминокислотный анализ: Lys 1,3; Asp 1,0; Phe 2,02.

10. *HCl·H-Lys(Z)-Asn-Phe-Phe-OMe (VIIa)*. Растворяли 5 г (7 ммоль) соединения (VII) в 30 мл 10% раствора хлористого водорода в диоксане, выдерживали полученный раствор 45 мин при 20°, упаривали раствор в вакууме и остаток растирали с эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получили 4,5 г (98%) соединения (VIIa) с т. пл. 224—225°.

11. *Woc-Ala-Gly-Cys(Thp)-Lys(Z)-Asn-Phe-Phe-OMe (VIII)*. К охлажденному до -20° раствору 1,35 г (3 ммоль) соединения (IV) в 5 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 0,45 мл 8, 9 н. раствора хлористого водорода в тетрагидрофуране, а затем 0,66 мл (6 ммоль) бутилнитрита. Ра-

створ перемешивали 30 мин при -15° , прибавляли к нему раствор 2,5 г (3 ммоль) соединения (VIIa) и 0,9 мл триэтиламина в 5 мл ДМФА. Смесь выдерживали 1,5 ч при -15° и 48 ч при -2° , затем выливали в 100 мл воды со льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, 5% водным раствором лимонной кислоты, 5% водным раствором бикарбоната натрия, снова водой и высушивали в вакууме. Полученное вещество нагревали 15 мин с 20 мл этилацетата, нерастворившееся вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из 50 мл метанола. Получили 2,3 г (68%) соединения (VIII) с т. пл. $209-211^{\circ}$, R_f 0,34 (B), $[\alpha]_D^{22} -18,3^{\circ}$ (c 1,0; ДМФА). Найдено, %: C 59,10; H 6,74; N 11,15; S 2,83. $C_{55}H_{75}N_9O_{14}S$. Вычислено, %: C 59,07; H 6,76; N 11,27; S 2,83. Аминокислотный анализ: Ala 1,0; Gly 1,0; (Cys)₂ 0,52; Lys 1,0; Asp 0,96; Phe 2,03.

12. *Boc-Ala-Gly-Cys(Thp)-Lys(Z)-Asn-Phe-Phe-N₂H₃* (IX). К раствору 2,3 г (2 ммоль) соединения (VIII) в 10 мл ДМФА при 0° прибавляли 2,2 мл (44 ммоль) гидразин-гидрата. Раствор выдерживали 48 ч при 20° , упаривали в вакууме, остаток растирали с эфиром, полученный осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром, водой, снова эфиром, затем нагревали 15 мин с 50 мл метанола, осадок отделяли фильтрованием и высушивали в вакууме. Получили 2 г (87%) кристаллического соединения (IX) с т. пл. $222-223^{\circ}$ (разл.), R_f 0,38 (B). Найдено, %: C 57,87; H 6,69; N 13,49. $C_{54}H_{75}N_{11}O_{13}S$. Вычислено, %: C 57,99; H 6,76; N 13,78.

13. *Boc-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-OMe* (X). К охлажденному до -20° раствору 7,72 г (25 ммоль) N^{α} -трет-бутилоксикарбонил-О-бензилтреонина в 50 мл тетрагидрофурана прибавляли 2,75 мл (25 ммоль) *N*-метилморфолина, а затем 3,35 мл (25 ммоль) бутилхлоркарбоната. Раствор перемешивали 5 мин при -20° , затем прибавляли охлажденный раствор 6,25 г (25 ммоль) хлоргидрата метилового эфира О-бензилсерина и 2,75 мл (25 ммоль) *N*-метилморфолина в 20 мл ДМФА. Смесь выдерживали 18 ч при 20° , выпавший осадок отфильтровывали, промывали ДМФА и объединенный фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и промывали последовательно 5% водным раствором лимонной кислоты, водой, 5% водным раствором бикарбоната калия и снова водой. Раствор высушивали над сернистым магнием, упаривали в вакууме до полного удаления растворителя, остаток растворяли в 5 мл смеси хлороформ — метанол (25 : 1) и полученный раствор вводили в колонку (3×100 см) с силикагелем (Woelm, адсорбционный, степень активности I), уравновешенную смесью хлороформ — метанол (25 : 1). Колонку промывали 1,5 л этой же смеси, собирая фракции по 20 мл. Скорость элюции 4 мл/мин. Контроль за ходом разделения осуществляли с помощью ТСХ на силуфоле. Фракции 50—75, содержавшие хроматографически чистое соединение (X), объединяли, упаривали, остаток высушивали в вакууме над фосфорным ангидридом. Получили 10,8 г (86%) соединения (X) в виде густого бесцветного масла с R_f 0,85 (A), 0,65 (II), $[\alpha]_D^{22} +8^{\circ}$ (c 1,0; ДМФА). Литературные данные [4]: выход 58%, R_f 0,85 (A), 0,65 (II).

14. *HCl·H-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-OMe* (Xa). К 10 г (20 ммоль) соединения (X) прибавляли 3 мл (50 ммоль) ализола и 100 мл 10% раствора хлористого водорода в диоксане. Смесь выдерживали 45 мин при 20° , затем раствор упаривали в вакууме, а остаток растирали с эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получили 7 г (82%) соединения (Xa) с т. пл. $214-216^{\circ}$.

15. *Boc-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-OMe* (XI). К охлажденному до -20° раствору 2,8 г (10,5 ммоль) трет-бутилоксикарбонилфенилаланина в 15 мл тетрагидрофурана прибавляли 1,12 мл (10,5 ммоль) *N*-метилморфолина, а затем 1,32 мл (10,5 ммоль) бутилхлоркарбоната. Раствор перемешивали 10 мин при -20° , затем прибавляли охлажденный раствор 4,37 г (10 ммоль) соединения (Xa) и 1,12 мл (10,5 ммоль) *N*-метилморфолина в 20 мл ДМФА. Смесь выдерживали 18 ч при 20° , выпавшее в осадок вещество отфильтровывали, промывали ДМФА и объединенный фильтрат упаривали в вакууме.

ривали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и последовательно промывали 5% водным раствором лимонной кислоты, водой, 5% водным раствором бикарбоната калия, снова водой, а потом высушивали раствор над сернистым магнием. Растворитель удаляли отгонкой в вакууме и остаток перекристаллизовывали из 40 мл диизопропилового эфира. Получили 5,8 г (90%) соединения (XI) с т. пл. 132—133°, R_f 0,63 (K), $[\alpha]_D^{22} +14^\circ$ (с 1,0; ДМФА). Найдено, %: С 66,70; Н 7,07; N 6,65. $C_{36}H_{45}N_3O_8$. Вычислено, %: С 66,74; Н 7,00; N 6,50.

16. *HCl·H-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-OMe (XIa)*. К 5,8 г (8,95 ммоль) соединения (XI) прибавляли 2,5 мл (40 ммоль) анизол, 60 мл 10% раствора хлористого водорода в диоксане и выдерживали смесь 45 мин при 20°. Затем раствор упаривали в вакууме, остаток растирали с эфиром, образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, тщательно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получили 4,75 г (90%) соединения (XIa) с т. пл. 178—180°.

17. *Boc-Thr(Bzl)-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-OMe (XII)*. К охлажденному до -20° раствору 2,62 г (8,5 ммоль) *N*-трет-бутилоксикарбонил-О-бензилтреопина в 15 мл тетрагидрофурана прибавляли 0,92 мл (8,5 ммоль) *N*-метилморфолина, а затем 1,07 мл (8,5 ммоль) бутилхлоркарбоната. Раствор перемешивали 10 мин при -20° , затем прибавляли охлажденный раствор 4,71 г (8,2 ммоль) соединения (XIa) и 0,92 мл (8,5 ммоль) *N*-метилморфолина в 20 мл ДМФА. Смесь выдерживали 18 ч при 20°, выпавшее в осадок вещество отфильтровывали, промывали ДМФА и объединенный фильтрат упаривали в вакууме. Остаток промывали водой, 5% водным раствором бикарбоната калия, водой, 5% водным раствором лимонной кислоты и этилацетатом. Затем промытый остаток перекристаллизовывали из 150 мл смеси этилацетат — диизопропиловый эфир (4 : 1). Получили 5,41 г (80%) соединения (XII) с т. пл. 148—150°, R_f 0,80 (K), $[\alpha]_D^{22} +17^\circ$ (с 1,0; ДМФА). Найдено, %: С 67,22; Н 6,98; N 6,74. $C_{47}H_{58}N_4O_{10}$. Вычислено, %: С 67,22; Н 6,97; N 6,68.

18. *HCl·H-Thr(Bzl)-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-OMe (XIIa)*. К 5,41 г (6,46 ммоль) соединения (XII) прибавляли 2 мл (28 ммоль) анизол и 60 мл 10% раствора хлористого водорода в диоксане. Раствор выдерживали 45 мин при 20°, затем упаривали в вакууме, остаток обрабатывали эфиром, образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получили 4,84 г (96%) соединения (XIIa) с т. пл. 206—208°.

19. *Boc-Lys(Z)-Thr(Bzl)-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-OMe (XIII)*. К раствору 3,12 г (6,2 ммоль) *n*-нитрофенилового эфира *N* $^{\alpha}$ -трет-бутилоксикарбонил-*N* $^{\epsilon}$ -бензилоксикарбониллизина и 4,81 г (6,2 ммоль) соединения (XIIa) в 28 мл ДМФА прибавляли при охлаждении до -5° и перемешивании 0,87 мл (6,2 ммоль) триэтиламина, смесь выдерживали 1 ч при -5° , 18 ч при 4° и еще 24 ч при 20°. Затем реакционную смесь выливали в 500 мл воды со льдом, выделившееся в осадок вещество отфильтровывали, последовательно промывали 1 н. водным аммиаком, водой, 5% водным раствором лимонной кислоты, снова водой и высушивали в вакууме над фосфорным ангидридом. Высушенное вещество перекристаллизовывали из 250 мл этилацетата. Получили 5,3 г (77%) соединения (XIII) с т. пл. 166—168°, R_f 0,55 (Г), 0,29 (K), $[\alpha]_D^{22} +10,3^\circ$ (с 1,0; ДМФА). Найдено, %: С 66,62; Н 6,89; N 7,73. $C_{61}H_{76}N_6O_{13}$. Вычислено, %: С 66,47; Н 6,90; N 7,63. Аминокислотный анализ: Lys 1,01; Thr 1,83; Phe 1,0; Ser 0,86.

20. *TFA·H-Lys(Z)-Thr(Bzl)-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-OMe (XIIIa)*. К 5,3 г (4,8 ммоль) соединения (XIII) прибавляли 1,5 мл (21 ммоль) анизол и 100 мл смеси трифторуксусной кислоты с хлористым метиленом (1 : 1). Раствор выдерживали 45 мин при 5° , затем упаривали в вакууме, остаток растирали с эфиром, образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, тщательно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получили 5,3 г (98%) соединения (XIIIa) с т. пл. 151—152°.

21. *Boc-Trp-Lys(Z)-Thr(Bzl)-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-OMe* (XIV). К раствору 4,96 г (4,35 ммоль) соединения (XIIIa) и 1,75 г (4,35 ммоль) N-оксисукцинимидного эфира N^α-трет-бутилоксикарбонилтриптофана [14] в 20 мл ДМФА прибавляли при охлаждении до -5° и перемешивании 0,61 мл (4,35 ммоль) триэтиламина, смесь выдерживали 1 ч при -5°, 18 ч при 5° и еще 24 ч при 20°. Затем реакционную смесь выливали в 500 мл воды со льдом, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой и метанолом, после чего перекристаллизовывали вещество из 1 л метанола. Получили 4,2 г (80%) соединения (XIV) с т. пл. 185—187°, R_f 0,8 (A), [α]_D²² +4,5° (с 1,0; ДМФА). Найдено, %: С 67,20; Н 6,72; N 8,87. С₇₂H₈₆N₈O₁₄. Вычислено, %: С 67,16; Н 6,74; N 8,72.

22. *Boc-Trp-Lys(Z)-Thr(Bzl)-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-N₂H₃* (XV). К раствору 2,57 г (2 ммоль) соединения (XIV) в 17 мл ДМФА при -5° прибавляли 2,5 мл (78 ммоль) гидразин-гидрата, реакционную смесь выдерживали 5 ч при 20°, а затем выливали в 80 мл метанола. Через 18 ч осадок отфильтровывали, промывали метанолом, водой и перекристаллизовывали из 80 мл метанола. Получили 2 г (81%) соединения (XV) с т. пл. 195—197°, R_f 0,18 (A), [α]_D²² +12,5° (с 1,0; ДМФА). Найдено, %: С 66,14; Н 6,83; N 10,84. С₇₁H₈₆N₁₀O₁₃. Вычислено, %: С 66,23; Н 6,73; N 10,88.

23. *Boc-Trp-Lys(Z)-Thr(Bzl)-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-Cys(Thp)-OH* (XVI). К охлажденному до -20° раствору 1,92 г (1,5 ммоль) соединения (XV) в 10 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 0,25 мл 8,9 н. раствора хлористого водорода в тетрагидрофуране, а затем 0,26 мл (2,25 ммоль) бутилнитрита. Раствор перемешивали 15 мин при -15°, прибавляли по каплям суспензию 0,34 г (1,65 ммоль) S-тетрагидропиририлцистеина [15] в смеси 0,46 мл триэтиламина с 6 мл ДМФА. Реакционную смесь выдерживали 1 ч при -15°, 18 ч при 20°, затем выливали в 150 мл воды со льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, 5% водным раствором лимонной кислоты, снова водой, метанолом и затем перекристаллизовывали из 15 мл метанола. Получили 1,37 г (65%) соединения (XVI) с т. пл. 154—156°, R_f 0,50 (B), 0,42 (M), [α]_D²² +23° (с 1,0; ДМФА). Найдено, %: С 64,82; Н 6,62; N 8,77; S 2,19. С₇₉H₉₇N₉O₈S. Вычислено, %: С 64,95; Н 6,66; N 8,63; S 2,36. Аминокислотный анализ (кислотный гидролиз после предварительной обработки образца надмуравьиной кислотой [16]): Lys 1,00; Thr 2,22; Phe 0,84; Ser 0,95; Cys 0,82 (в форме цистеиновой кислоты). Аминокислотный анализ (ферментативный гидролиз с применением лейцинаминопептидазы [17] после предварительной обработки образца бромистым водородом в трифторуксусной кислоте): Trp 0,86; Lys 1,11; Thr 2,00; Phe 1,00; Ser 0,89; (Cys)₂ 0,33.

24. *TFA·H-Trp-Lys(Z)-Thr(Bzl)-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-Cys(Thp)-OH* (XVIa). К 1,2 г (0,81 ммоль) соединения (XVI) прибавляли 2 мл (28 ммоль) анизола, 0,3 мл тиогликолевой кислоты, 20 мл смеси трифторуксусная кислота — хлористый метилен (1 : 1) и выдерживали 45 мин при 5°. Затем раствор упаривали в вакууме, остаток обрабатывали эфиром, образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром и высушивали в вакууме. Получили 1,17 г (90%) соединения (XVI) с т. пл. 191—193° (разл.).

25. *Boc-Ala-Gly-Cys(Thp)-Lys(Z)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys(Z)-Thr(Bzl)-Phe-Thr(Bzl)-Ser(Bzl)-Cys(Thp)-OH* (XVII). К охлажденному до -20° раствору 0,84 г (0,75 ммоль) соединения (IX) в 10 мл ДМФА прибавляли при перемешивании 0,17 мл 8,9 н. раствора хлористого водорода в тетрагидрофуране, а затем 0,13 мл (1,12 ммоль) бутилнитрита. Раствор перемешивали 30 мин при -15°, прибавляли раствор 0,74 г (0,5 ммоль) соединения (XVIa) и 0,26 мл триэтиламина в 10 мл ДМФА. Смесь выдерживали 1 ч при -15°, 1 ч при 0° и 48 ч при 20°, после чего выливали в 100 мл воды со льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, 5% водным раствором лимонной кислоты, снова водой, метанолом и затем нагревали 15 мин со 100 мл метанола. Получили 910 мг (72%) кристалличе-

ского соединения (XVII) с т. пл. 238—242° (разл.), R_f 0,60 (B), 0,52 (H); $[\alpha]_D^{22} -12^\circ$ (c 1,0; ДМФА). Найдено, %: С 62,55; Н 6,66; N 10,64; S 2,80. $C_{128}H_{160}N_{18}O_{27}S_2$. Вычислено, %: С 62,83; Н 6,59; N 10,30; S 2,62. Аминокислотный анализ (кислотный гидролиз, цистеин не определяли): Ala 1,00; Gly 1,05; Lys 2,09; Asp 1,06; Phe 2,58; Ser 0,68.

26. *HBr·H-Ala-Gly-Cys-Lys(HBr)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys(HBr)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH* (XVIIa). Растворяли 0,53 г (0,26 ммоль) соединения (XVII) в 15 мл трифторуксусной кислоты, прибавляли 1 мл (14 ммоль) анизола и 0,5 мл β -меркаптоэтанола, затем через полученный раствор пропускали сухой бромистый водород 40 мин при 20°. Далее раствор упаривали в вакууме, к остатку прибавляли эфир, упаривание в вакууме повторяли и остаток растворяли в 15 мл смеси метанол — ДМФА (1 : 1). Полученный раствор прибавляли по каплям в 300 мл сухого эфира. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме. Получили 0,38 г (100 %) соединения (XVIIa). Аминокислотный анализ (кислотный гидролиз после предварительной обработки образца надмуравьиной кислотой [16]): Ala 0,98; Gly 1,00; Cys 1,43 (в форме цистеиновой кислоты); Lys 2,11; Asp 1,08; Phe 3,03; Thr 2,41; Ser 1,07.

27. *Соматостатин (I)*. Растворяли 80 мг (0,05 ммоль) соединения (XVIIa) в 800 мл 0,01 М водного раствора ацетата аммония, прибавлением 0,5 н. водного аммиака доводили реакцию раствора до pH 6,8 и полученный раствор выдерживали 72 ч при 4°. Затем раствор концентрировали в вакууме до объема 300 мл и полученный концентрированный раствор лиофилизировали. Вещество, полученное после лиофилизации, растворяли в 1 мл верхней фазы системы *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4 : 1 : 5). Этот раствор вносили в заранее приготовленную колонку с сефадексом G-25 (*f*) (2,5 × 100 см), предварительно уравновешенную нижней фазой, а затем верхней фазой указанной системы растворителей. Через колонку пропускали верхнюю фазу этой же системы, собирая на автоматическом коллекторе фракции по 4,5 мл (скорость элюции 0,4 мл/мин). Собранные фракции спектрофотометрировали при 280 нм. Фракции 60—71, содержавшие вещество с R_f 0,36, объединяли и лиофилизировали*.

Полученный препарат для дополнительной очистки растворяли в 1 мл 2 н. уксусной кислоты и хроматографировали на колонке с сефадексом G-25 (*f*) (0,6 × 115 см; элюент — 2 н. уксусная кислота; скорость элюции 0,25 мл/мин), собирая фракции по 3 мл. Фракции 10—15 (симметричный пик с R_f 0,50) объединяли и лиофилизировали. Получили 20 мг (25 %) соматостатина (I) с R_f 0,16 (Д), 0,72 (П), 0,58 (Р), 0,11 (С), 0,23 (Т); $[\alpha]_D^{22} -35,2^\circ$ (c 0,5; 1 % CH_3CO_2H). Найдено, %: С 49,35; Н 6,12; N 11,47. $C_{90}H_{116}N_{18}O_{10}S_2 \cdot 7CH_3CO_2H \cdot 7H_2O$. Вычислено, %: С 49,50; Н 6,62; N 11,54. Аминокислотный анализ (кислотный гидролиз в присутствии 0,5 % тиогликолевой кислоты): Ala 0,90; Gly 1,00; Cys 0,50; Lys 2,20; Asp 1,08; Phe 3,28; Trp 0,50; Thr 1,98; Ser 0,82. Аминокислотный анализ (кислотный гидролиз после предварительной обработки образца надмуравьиной кислотой [16]): Ala 1,00; Gly 1,00; Cys 1,95 (в форме цистеиновой кислоты); Lys 2,00; Asp 1,10; Phe 2,70; Thr 1,70; Ser 0,70.

Литературные данные: R_f 0,20 (Д), 0,74 (П), $[\alpha]_D^{25} -36^\circ$ (c 0,57; 1 % CH_3CO_2H) [4].

Изучение биологической активности синтетического соматостатина в опытах in vivo и in vitro. В экспериментах *in vivo* использовали крыс самцов и самок линии Вистар массой 150—170 г, находящихся на обычной диете. Глюкозу и аргинин вводили внутривенно, остальные препараты — подкожно. Тиреотропный гормон и инсулин в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом [19, 20].

В опытах *in vitro* применяли 5-дневные клеточные культуры аденогипофизов взрослых крыс и β -клеточные культуры поджелудочной железы

* Величину R_f вычисляли из отношения V_0/V_e , где V_0 — удерживаемый объем колонки, а V_e — объем элюции компонента [18].

1—4-дневных крысят. Культуры выращивали в виде монослоя в среде 199 с добавлением 10% эмбриональной телячьей и 10% телячьей сыворотки в атмосфере воздуха с 5% содержанием CO₂. Введение клеточных культур осуществлялось ранее описанным способом [21, 22]. Гормон роста в инкубационной среде определяли по методу Маклеода [23], модифицированному нами применительно к первичной культуре аденогипофиза. Культуру инкубировали с [¹⁴C]лейцином (ЧССР) в течение 24 ч. После смены среды проводили 3-часовую инкубацию с соматостатином и дбц-АМФ. Исследуемую среду с секретированным меченым гормоном наносили на гелевые колонки вместе с экстрактом аденогипофиза интактных крыс, играющим роль «внутреннего свидетеля». Последний давал возможность получать хорошо прокрашиваемую полосу гормона роста после гелеэлектрофореза и проводить в ней радиометрический анализ. Электрофорез проводили с помощью аппарата Reanal (ВНР), модель 69 в трис-глицериновом буфере (pH 8,3) в течение 1,5—2 ч при силе тока 5 мА на трубку.

Радиометрические исследования осуществляли на автоматических счетчиках Intertechnique и Searle.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R. (1973) *Science*, **179**, 77—79.
2. Sarantakis D., McKinley W. A. (1973) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **54**, 234—238.
3. Immer H. U., Sestanj K., Nelson V. R., Götz M. (1974) *Helv. chim. acta*, **57**, 730—734.
4. Пат. США 3, 862, 925 (1975); РЖХим, 3 025 (1976).
5. Пат. США 3, 917, 578 (1975); РЖХим, 13 418 (1976).
6. Пат. ФРГ 2, 458, 135 (1975).
7. Rivier J., Brazeau P., Vale W., Ling N., Burgus R., Gilon C., Yardley J., Guillemin R. (1973) *Compt. Rend.*, **D276**, 2737—2740.
8. Yamashiro D., Li C. H. (1973) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **54**, 882—888.
9. Coy D. H., Coy E. J., Arimura A., Schally A. V. (1973) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **54**, 1267—1273.
10. Rivier J. E. (1974) *J. Amer. Chem. Soc.*, **96**, 2986—2992.
11. Hill R. L., Smith E. L. (1957) *J. Biol. Chem.*, **228**, 577—585.
12. Holland G., Cohen L. (1958) *J. Amer. Chem. Soc.*, **80**, 3765—3768.
13. Eisele K. (1975) *Z. Physiol. Chem.*, **356**, 845—854.
14. Anderson G. W., Zimmerman J. E., Callahan F. M. (1964) *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 1839—1843.
15. Zahn H., Hammerström K. (1969) *Chem. Ber.*, **102**, 1048—1052.
16. Бейли Дж. (1965) Методы химии белков, с. 84, «Мир», М.
17. Hill R. L., Smith E. L. (1975) *J. Biol. Chem.*, **228**, 577—585.
18. Yamashiro D. (1964) *Nature*, **201**, 76—77.
19. Морозова Л. Г., Соколов Я. А., Федотов В. П. (1973) *Пробл. эндокринолог.*, № 6, 82—84.
20. Yalow R. S., Berson S. A. (1960) *J. Clin. Invest.*, **39**, 1157—1175.
21. Комолов И. С., Морозова Л. Г., Фазекаш И., Фекете М., Раппаи Д., Федотов В. П. (1978) *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **215**—217.
22. Федотов В. П., Комолов И. С., Садовникова Н. В., Масленникова В. Г. (1978) *Пробл. эндокринолог.*, № 4, 57—60.
23. MacLeod R. M., Abad A. (1968) *Endocrinology*, **83**, 799—806.

Поступила в редакцию
20.VII.1978

NATURAL PEPTIDES AND THEIR ANALOGS. XX. A NEW SYNTHESIS AND STUDY ON PROPERTIES OF SOMATOSTATIN

SHVACHKIN YU. P., SMIRNOVA A. P., SHISHKINA A. A., ERMAK N. M.,
FEDOTOV V. P., KOMOLOV I. S., MOROZOVA L. G., PLUZHNIKOVA G. N.,
SADOVNIKOVA N. V.

*Institute of Experimental Endocrinology and Hormone Chemistry,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

A total chemical synthesis of hypothalamic hormone somatostatin has been performed relying upon a new 7 + 7 scheme and utilizing tetrahydropyranyl group for the protection of cysteine residues. The properties of the synthetic hormone were studied and its biological activity assayed both in vivo and in vitro tests. Specific hormonal activity of synthetic somatostatin was the same as that of naturally-occurring hormone.