

УДК 547.461.4

ХИМИЯ

С. В. РОГОЖИН, Ю. А. ДАВИДОВИЧ, С. М. АНДРЕЕВ,
А. И. ЮРТАНОВ

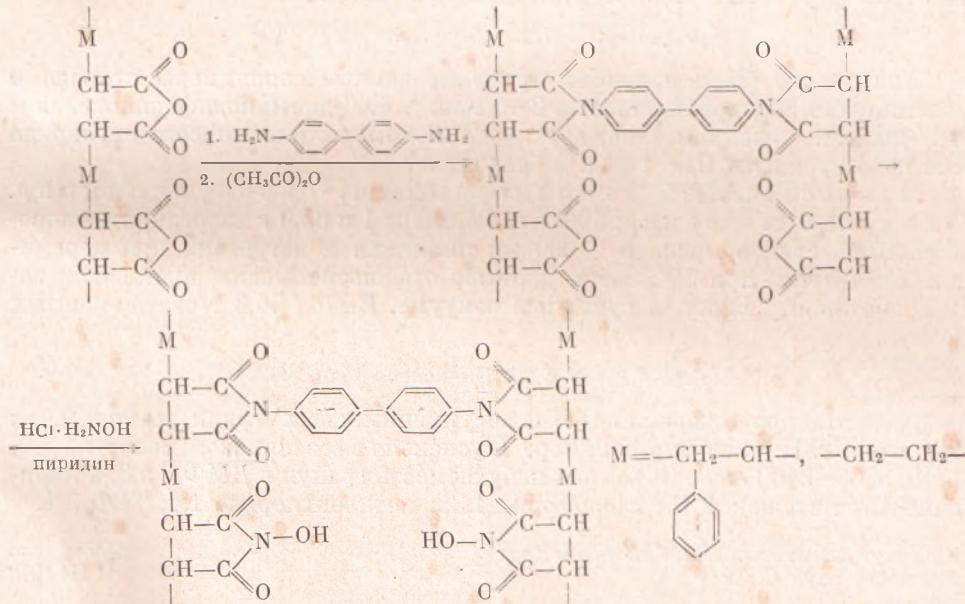
**ПОЛИМЕРНЫЙ МАКРОСЕТЧАТЫЙ N-ОКСИСУКЦИНИМИД
ДЛЯ СИНТЕЗА ПЕПТИДОВ**

(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 26 III 1973)

В последние годы появился ряд работ по использованию полимерных реагентов в пептидном синтезе. В литературе описано, в частности, применение активированных эфиров N-защищенных аминокислот и полимерных o-нитрофенолов^(1, 2), фенолов⁽³⁾, тиофенолов⁽⁴⁾ и N-оксисукцинидов⁽⁵⁻⁷⁾. Аминолиз таких полимерных эфиров производными аминокислот и пептидов со свободной аминогруппой приводит к образованию пептидной связи. Избыток полимерного реагента, используемый для ускорения реакции и обеспечения ее полноты, отделяется от пептидного продукта, переходящего в раствор, простым фильтрованием и промывкой. После удаления N-защитной группы с полученного пептида его снова вводят в реакцию с полимерным активированным эфиром другой аминокислоты, получая соответствующий N-защищенный пептид и т. д. Совершенно очевидно, что успех синтеза пептидов по этой схеме в значительной степени определяется изотропностью пространственной структуры полимерного реагента, его проницаемостью для крупных органических молекул и реакционноспособностью соответствующих активированных эфиров. Из упомянутых полимерных реагентов наибольшей реакционноспособностью обладают полимерные N-оксисукцинидные эфиры, получению и применению которых для синтеза пептидов посвящено несколько работ, опубликованных в последнее время. Так, например, Лауфер и др.⁽⁵⁾ применили для синтеза низкомолекулярных пептидов растворимый сополимер этилена и N-оксималеимида, а также сильно спицкий полимер, полученный облучением упомянутого сополимера электронами высокой энергии. Фридкин и др.⁽⁶⁾ предложили использовать для синтеза пептидов нерастворимый порошкообразный сополимер этилена и N-оксималеимида, спицкий гидразином, спермином или спермидином в водно-пиридиновой системе. Нарита и др.⁽⁷⁾ описали синтез полимерного нерастворимого N-оксисукцинидса путем блочной сополимеризации стирола и N-бензилоксималеимида с дивинилбензолом и последующей обработки измельченного сополимера (с целью дебензилирования) раствором HBr в ледяной уксусной кислоте.

В настоящей работе описывается получение нерастворимого гранулированного поли-N-оксисукцинидса, имеющего изотропную макросетчатую структуру с высокой проницаемостью для крупных органических молекул. Эта работа является частью исследований по созданию макросетчатых полимерных каркасов различного назначения. Для получения полимерного N-оксисукцинидса, обладающего оптимальным для синтеза пептидов комплексом свойств, мы использовали реакцию спшивания чередующихся сополимеров маленнового ангидрида с винильными мономерами в растворе органического растворителя первичными ароматическими диаминами с жесткой, вытянутой структурой молекул (в частности, бензидином, 4,4"-диаминодифениллоксидом, 4,4"-диаминодифенилметаном и т. д.), одновременно осуществляя гранулирование спицаемого полимера. Это оказа-

лось возможным благодаря использованию системы из двух несмешивающихся между собой жидкостей — органической и кремнийорганической. Реакцию проводили путем диспергирования раствора исходного сополимера и спивающего агента в диметилформамиде в полиэтилсилоксановой жидкости (ПЭС-5). Образующуюся эмульсию нагревали при 70–80° в течение 2–3 час. В этих условиях получаются прочные сферические гранулы, размер которых можно легко регулировать (от примерно 0,05 до 2–3 мм), изменяя скорость перемешивания реакционной системы в момент смешения двух фаз. Для получения особо крупных гранул строго определенного размера можно инъектировать упомянутый раствор сополимера и спивающего агента в виде отдельных капель в уже нагретую до температуры реакции полиорганосилоксановую жидкость. После обработки спицового гранулированного сополимера уксусным ангидридом при комнатной температуре, а затем хлоргидратом гидроксиламина в пиридине при 40–50° в течение 5 час. получается полимерный N-оксисукцинимид макросетчатой структуры (см. схему), имеющий форму сферических гранул и обладающий высоким содержанием активирующих N-оксисукцинимидных групп



В качестве исходных линейных сополимеров мы использовали сополимеры малеинового ангидрида со стиролом или этиленом, полученные обычным методом и отличающиеся строгим чередованием мономерных звеньев в полимерной цепи. Как оказалось, в случае сополимеров малеинового ангидрида со стиролом зашивку целесообразно проводить с использованием 2–5% спивающего агента, тогда как сополимеры малеинового ангидрида с этиленом лучше спивать одним молярным процентом кросс-агента. Ароматические диамины, используемые в качестве спивающих агентов, обеспечивают благодаря жесткой, вытянутой структуре молекул образование полимерных каркасов макросетчатой структуры, отличающихся статистически равномерным распределением спивающих мостиков по всей массе полимера, хорошей набухаемостью и высокой проницаемостью для крупных органических молекул. Пониженная нуклеофильность ароматических диаминов по сравнению с алифатическими позволяет успешно сочетать реакцию спивания исходных сополимеров с операцией формования сферических гранул. Применение в качестве кросс-агентов алифатических длинноцепенных диаминов типа гексаметилен- или октаметилендиамина дает худшие результаты, поскольку реакция спивания протекает в

этом случае очень быстро и гель образуется раньше, чем удается диспергировать раствор на капли правильной сферической формы. Полученные в описанных условиях гранулированные макросетчатые поли-*N*-оксисукциниимиды хорошо набухают в диметилформамиде (ДМФА), тетрагидрофуране (ТГФ), пиридине, метиленхлориде, диоксане и различных водных системах, причем гранулы отличаются достаточно высокой механической прочностью и не разрушаются при длительном перемешивании, фильтровании и прочих манипуляциях, предусмотренных процедурой пептидного синтеза.

Сшитый макросетчатый сополимер стирола и малеинового ангидрида (I). К раствору 80,0 г сополимера стирола и малеинового ангидрида⁽⁸⁾ в 250 мл ДМФА прибавляли раствор 2,9 г бензидина в 10 мл ДМФА и полученную гомогенную смесь прибавляли при умеренном перемешивании к 4200 мл полиэтилсиликсановой жидкости (типа ПЭС-5). Образующуюся эмульсию нагревали 2 часа при 70° и 1 час при 80°. Полученные гранулы отфильтровывали, промывали эфиром, ацетоном, смесью уксусного ангидрида и ацетона (1:2 по объему), снова ацетоном и эфиром. После сушки в вакууме было получено 82,5 г светло-желтых сферических гранул диаметром 100—400 μ .

Найдено %: N 0,4. Вычислено %: N 0,28

Аналогично были получены гранулированные сополимеры стирола и малеинового ангидрида, сшитые 2—5 мол. % 4,4"-диаминодифенилоксида и 4,4"-диаминодифенилметана, а также сополимеры малеинового ангидрида с этиленом, сшитые 0,5—1 мол. % бензидина.

Макросетчатый полимерный *N*-оксисукциниимид. Типичная методика: 50,0 г сополимера I и 65,0 г хлоргидрата гидроксиламина суспендировали в 200 мл пиридина и нагревали при перемешивании 5 час. при 50°. Затем полимер отфильтровывали, промывали водой, ацетоном, эфиром и сушили в вакууме. Выход 54,3 г светло-желтых гранул.

Найдено %: N 6,20. Вычислено %: N 6,32

Рассчитанное содержание *N*-оксисукциниимидных групп в полимере: 4,15 ммол/г. И.-к. спектр полимера (сuspензия в вазелиновом масле): 1780, 1710, 3200—3400 cm^{-1} . Объемная набухаемость гранул в ДМФА 5,3, в пиридине 4,7; метаноле 2,15; хлороформе 1,35; метиленхлориде 1,4; ТГФ 3,1.

Институт элементоорганического синтеза
Академии наук СССР
Москва

Поступило
11 III 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ M. Fridkin, A. Patchornik, E. Katchalski, J. Am. Chem. Soc., **90**, 2959 (1968). ² G. T. Panse, D. A. Laufer, Tetrahedron Letters, № 48, 4181 (1970).
³ T. Wieland, C. Birg, Chimia, **21**, 581 (1967). ⁴ Л. Ю. Скляров, В. И. Горбунова, Л. А. Щукина, ЖОХ, **36**, 362 (1966). ⁵ D. A. Laufer, T. M. Charnann, D. I. Marlborough, V. M. Voidya, R. Blout, J. Am. Chem. Soc., **90**, 2696 (1968). ⁶ M. Fridkin, A. Patchornik, E. Katchalski, Biochemistry, **11**, № 3, 466 (1972). ⁷ M. Narita, T. Teramoto, M. Okawara, Bull. Chem. Soc. Japan, **45**, 3149 (1972). ⁸ J. Alfrey, E. Lavin, J. Am. Chem. Soc., **67**, 2044 (1945).