

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 (<sup>1, 2</sup>), фенолов (<sup>3</sup>), тιοфенолов (<sup>4</sup>) и N-оксисукцинимидов (<sup>5-7</sup>). 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 реакционной способностью соответствующих активированных эфиров. Из упомянутых полимерных реагентов наибольшей реакционной способностью обладают полимерные N-оксисукцинимидные эфиры, получению и применению которых для синтеза пептидов посвящено несколько работ, опубликованных в последнее время. Так, например, Лауфер и др. (<sup>5</sup>) применили для синтеза низкомолекулярных пептидов растворимый сополимер этилена и N-оксималеимида, а также сильно сшитый полимер, полученный облучением упомянутого сополимера электронами высокой энергии. Фридкин и др. (<sup>6</sup>) предложили использовать для синтеза пептидов нерастворимый порошкообразный сополимер этилена и N-оксималеимида, сшитый гидразином, спермином или спермидином в водно-пиридиновой системе. Нарита и др. (<sup>7</sup>) описали синтез полимерного нерастворимого N-оксисукцинимиды 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-оксисукцинимиды, 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-оксисукцинимиды, обладающего оптимальным для синтеза пептидов комплексом свойств, мы использовали реакцию сшивания чередующихся сополимеров малеинового ангидрида с винильными мономерами в растворе органического растворителя первичными ароматическими диаминми с жесткой, вытянутой структурой молекул (в частности, бензидином, 4,4'-диаминодифенилпиксидом, 4,4'-диаминодифенилметаном и т. д.), одновременно осуществляя гранулирование сшиваемого полимера. Это оказа-





этом случае очень быстро и гель образуется раньше, чем удастся диспергировать раствор на капли правильной сферической формы. Полученные в описанных условиях гранулированные макросетчатые поли-N-оксисукцинимиды 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 <sup>(8)</sup> 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 полиэтилсилоксановой 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 м.

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-оксисукцинимид. 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-оксисукцинимидных групп в полимере: 4,15 ммол/г. И.-к. спектр полимера (суспензия в вазелиновом масле): 1780, 1710, 3200–3400 см<sup>-1</sup>. 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

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