



УДК 547.964.4

ПРИРОДНЫЕ ПЕПТИДЫ И ИХ АНАЛОГИ

VII. СИНТЕЗ Phe¹⁶, Ala¹⁶- и Ala¹⁵, Ala¹⁶-АНАЛОГОВ В-ЦЕПИ СВИНОГО ИНСУЛИНА*Кочарова Н. А., Кривцов В. Ф., Швачкин Ю. П.**Институт экспериментальной эндокринологии
и химии гормонов Академии медицинских наук СССР, Москва*

Для исследования структурно-функциональных зависимостей в молекуле инсулина синтезированы частично защищенные триаконтапептиды, представляющие собой Phe¹⁶-, Ala¹⁶- и Ala¹⁵, Ala¹⁶-аналоги В-цепи свиного инсулина. В ходе синтеза конденсация блоков осуществлена модифицированным азидным методом с использованием добавок N-оксисукцинимида.

В связи с изучением роли остатков Tyr¹⁶ и Leu¹⁵ В-цепи инсулина в проявлении им специфической гормональной активности нами осуществлен синтез частично защищенных триаконтапептидов (Ia), (Iб) и (Iв), представляющих собой соответственно Phe¹⁶-, Ala¹⁶- и Ala¹⁵, Ala¹⁶-аналоги В-цепи свиного инсулина. (Здесь и далее все асимметрические аминокислоты L-ряда.)

Получение триаконтапептидов (Ia), (Iб) и (Iв) проведено блочным способом [1, 2], исходя из фрагментов В¹⁻⁸, В⁹⁻¹⁴, В²¹⁻²³, В²⁴⁻³⁰ и соответствующих аналогов фрагмента В¹⁵⁻²⁰ (см. схему).

В отличие от прежних вариантов блочного синтеза В-цепей инсулина по указанной схеме, соединение фрагментов В²¹⁻²³ и В²⁴⁻³⁰ осуществлено с применением N-оксисукцинимидного эфира защищенного трипептида (II), — по способу, разработанному ранее в нашей лаборатории [3]; конденсация остальных фрагментов проводилась модифицированным азидным методом [4] с использованием добавок N-оксисукцинимида [5, 6].

В последнем случае из вводимых в реакцию гидразидов образуются через азиды соответствующие N-оксисукцинимидные эфиры, которые более эффективно, по сравнению с азидами, приводят к продуктам блочной конденсации.

При синтезе триаконтапептида (Ia) исходными веществами, кроме упомянутого трипептида (II) [3], являлись эфир гептапептида (III) [1], гидразид защищенного гексапептида (VIIa) [7], гидразид защищенного гексапептида (X) [8] и гидразид защищенного октапептида (XIII) [9, 10], а промежуточными соединениями — защищенный декапептид (V) [3], его декарбобензоксипроизводное (VI), защищенный гексадекапептид (VIIa), продукт его декарбобензоксигирования (IXa), частично защищенный докозапептид (XIa) и его декарбобензоксипроизводное (XIIa).

При синтезе триаконтапептида (Iб) исходными веществами были соединения (II), (III), (X), (XIII) и гидразид защищенного гексапептида (VIIб) [7], а промежуточными соединениями — уже упоминавшиеся

декапептиды (V) и (VI), защищенный гексадекапептид (VIIб), продукт его декарбобензоксигирования (IXб), а также докозапептиды (XIб) и (XIIб).

При синтезе триаконтапептида (Iв) исходными веществами являлись упомянутые выше соединения (II), (III), (X), (XIII), а также гидразид защищенного гексапептида (VII в), предварительно синтезированный нами из метилового эфира соответствующего пептида (IVв), а промежуточными соединениями — соединения (V) и (VI), защищенный гексадекапептид (VIIв), продукт его декарбобензоксигирования (IXв), а также докозапептиды (XIв) и (XIIв).

Выделение и очистка промежуточных соединений (VIIа) — (VIIв), (XIа) — (XIв) и конечных соединений (Iа) — (Iв) основаны на различной растворимости исходных соединений и соответствующих продуктов реакций. Так, соединения (VIIа) — (VIIв) гораздо хуже растворимы в горячем метаноле, чем исходное соединение (VI) и N-оксисукцинимидные эфиры, которые образуются из исходных гидразидов (VIIа) — (VIIв) через соответствующие азиды. При получении докозапептидов (XIа) — (XIв) и конечных триаконтапептидов (Iа) — (Iв) гидразиды (X) и (XIII) вводились в реакцию соответственно в 2,5- и 2-кратном избытке. При этом избыточные количества соединений (X) и (XIII) в форме N-оксисукцинимидных эфиров, образующихся из гидразидов через азиды, также могут быть эффективно удалены посредством промывки горячим метанолом.

Экспериментальная часть

Гомогенность соединений (VIIа) — (VIIв), (XIа) — (XIв) и (Iа) — (Iв) доказываются приводимыми далее результатами аминокислотных анализов. Гомогенность бромгидратов (IXа) — (IXв) и (XIIа) — (XIIв) контролировали БХ в двух различных системах растворителей. Для ТСХ применяли пластинки с закрепленным слоем силикагеля. Использовали следующие системы растворителей: 10 %-ный раствор метанола в бензоле (А); хлороформ — метанол, 6 : 1 (Б); 98 %-ная муравьиная кислота — вода — изобутанол, 14 : 6 : 45 (В), пиридин — вода — ацетон, 1 : 3 : 3 (Г). Вещества обнаруживали с помощью нингидрина либо посредством обработки хроматограмм парами йода или аммиака. БХ соединений проводили на хроматографической бумаге FN1 («Filtrak», ГДР) в следующих системах растворителей: пиридин — *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 20 : 30 : 6 : 24 (Д); *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 4 : 1 : 5 (Е). Соединения обнаруживали нингидрином и реактивом Паули.

Измерения оптической активности исследуемых соединений выполняли на поляриметре МА-511-О фирмы «Hilger-Watts» (Англия).

Кислотный гидролиз пептидов проводили в стандартных условиях (5,7н. HCl, 110°, 20 ч), после чего количественное содержание аминокислот в гидролизатах определяли с помощью автоматического аминокислотного анализатора типа «Unichrom» фирмы «Beckman».

1. Получение *Z*-Leu-Phe-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-Glu(OBu^t)-Arg(Tos)-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys(Tos)-Ala-OBu^t (VIIIа). 3,5 г декапептида (V) [3], полученного из соединений (II) и (III)*, растворяли в 150 мл 80 %-ной уксусной кислоты, к раствору прибавляли 3 г палладиевой черни и смесь гидрировали при атмосферном давлении и температуре 20° в течение 26 ч. Затем катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме и получали соединение (VI); *R*_f 0,49 (Б); 0,80 (В); 0,73 (Г). Параллельно из гидразида (VIIа) готовили соответствующий азид, для чего 0,18 г (0,2 ммоль) соединения (VIIа) [7] растворяли в 2 мл диметилформамида (ДМФА), раствор охлаждали до -30°, подкисляли 10 н. раствором хлористого водорода в тетрагидрофуране (ТГФ) до pH 2,5 и прибавляли

* Соединение (III) синтезировано Л. В. Ивановской.

0,08 мл (0,24 ммоль) охлажденного 30%-ного раствора бутилнитрита в ДМФА [11]. Смесь перемешивали 45 мин при -30° , затем прибавляли 0,06 г (0,5 ммоль) *N*-оксисукцинимиды [12], смесь охлаждали до -40° и прибавляли триэтиламин до pH 6,0. Реакционную смесь выдерживали 15 ч при 0° , после чего прибавляли к ней охлажденный раствор 0,34 г (0,2 ммоль) ранее приготовленного соединения (VI) в 3 мл ДМФА. Полученную смесь охлаждали до -40° , прибавляли триэтиламин до pH 7,5, после чего смесь выдерживали 48 ч при 0° и 24 ч при 20° . Гелеобразную реакционную массу растирали с 200 мл холодной воды, нерастворившееся вещество отделяли центрифугированием, дополнительно промывали его водой, горячим метанолом до полного удаления исходных соединений и высушивали в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Получили 0,40 г (79%) соединения (VIIa) с т. пл. $242-244^{\circ}$ (разл.), $[\alpha]_D^{20} = -32^{\circ}$ (*c* 1,00; ДМФА).

Аминокислотный анализ (содержание *S*-бензилцистеина в гидролизате соединения (VIIa) и других соединений не определяли): Leu 2,0, Phe 3,0, Val 1,0, Gly 2,0, Glu 1,2, Arg 1,1, Tyr 0,8, Thr 0,7, Pro 1,0, Lys 1,1, Ala 1,0.

2. *Получение Z-Leu-Ala-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-Glu(OBu^t)-Arg(Tos)-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys(Tos)-Ala-OBu^t (VIIIб)*. Соединение (VIIIб) получали по методу, описанному для (VIIIa), исходя из 0,08 г (0,1 ммоль) соединения (VIIб) и 0,17 г (0,1 ммоль) соединения (VI) с выходом 0,20 г (82%), т. пл. $243-244^{\circ}$ (разл.), $[\alpha]_D^{23} = -32^{\circ}$ (*c* 1,0; ДМФА).

Аминокислотный анализ: Leu 2,1, Ala 2,0, Val 1,0, Gly 2,0, Glu 1,1, Arg 1,0, Phe 2,0, Tyr 1,0, Thr 0,9, Pro 0,9, Lys 1,1.

3. *Получение Z-Ala-Ala-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-OMe (IVв)*. К раствору 1,67 г (2,6 ммоль) бромгидрата метилового эфира аланил-лейцил-валил-*S*-бензилцистеинил-глицина [7] в 5 мл ДМФА прибавляли 0,89 г (2,6 ммоль) *n*-нитрофенилового эфира бензилоксикарбонилаланина [13], смесь охлаждали до -10° , прибавляли к ней 0,36 мл (0,26 ммоль) триэтиламина и выдерживали 3 сут при 7° . Затем прибавляли 50 мл воды, нерастворившееся вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Получали 1,85 г (94%) соединения (IVв). Т. пл. $251-253^{\circ}$, R_f 0,44 (A), $[\alpha]_D^{20} = 43,5^{\circ}$ (*c* 1,0; ДМФА). Найдено, %: C 59,49; H 6,95; S 4,10. $C_{38}H_{54}N_6O_9S$. Вычислено, %: C 59,22; H 7,01; S 4,16.

4. *Получение Z-Ala-Ala-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-NH-NH₂ (VIIв)*. К охлажденному до -10° раствору 0,38 г (0,5 ммоль) соединения (IV) в 6 мл ДМФА прибавляли 0,25 мл (5 ммоль) гидразингидрата, смесь выдерживали 3 сут при 7° , затем тщательно растирали с 50 мл воды, нерастворившееся вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Получали 0,37 г (97%) соединения (VIIв). Т. пл. $260-263^{\circ}$ (разл.), R_f 0,42 (B), $[\alpha]_D^{20} = 45,8^{\circ}$ (*c* 1,0; ДМФА). Найдено, %: C 57,27; H 7,24; N 14,22. $C_{37}H_{54}N_8O_8S$. Вычислено, %: C 57,66; H 7,01; N 14,54.

5. *Получение Z-Ala-Ala-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-Glu(OBu^t)-Arg(Tos)-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys(Tos)-Ala-OBu^t (VIIIв)*. Соединение (VIIIв) получали по методу, описанному для (VIIIa), исходя из 0,08 г (0,1 ммоль) соединения (VIIв) и 0,17 г (0,1 ммоль) соединения (VI) с выходом 0,20 г (84%). Т. пл. $245-247^{\circ}$ (разл.), $[\alpha]_D^{23} = 33,3^{\circ}$ (*c* 1,0; ДМФА). Аминокислотный анализ: Ala 3,0, Leu 1,0, Val 0,8, Gly 2,0, Glu 1,0, Arg 1,0, Phe 2,0, Tyr 0,9, Thr 0,8, Pro 1,0, Lys 1,0.

6. *Бромгидраты (IXa) — (IXв)* получали, пропуская ток сухого бромистого водорода через раствор соединений (VIIIa) — (VIIIв) в трифторуксусной кислоте в течение 1 ч при 20° , после чего раствор упаривали в вакууме. Для удаления следов бромистого водорода остаток растворяли в 5 мл бензола и растворитель отгоняли в вакууме; операцию повторяли трижды. Затем остаток растирали с сухим эфиром, отфильтровывали и высушивали в вакуум-эксикаторе над безводным хлористым кальцием и

твердым едким кали. Получали бромгидраты (IXa) R_f 0,44 (Д), 0,51 (Е); (IXб) R_f 0,46 (Д), 0,55 (Е) и (IXв) R_f 0,44 (Д), 0,53 (Е).

7. *Получение Z-Ser-His-Leu-Val-Glu(OBu^t)-Ala-Leu-Phe-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-Glu-Arg(Tos)-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys(Tos)-Ala-OH (XIa)*. Охлажденный до -30° раствор 0,19 г (0,22 ммоль) соединения (X) [8]* в 2 мл ДМФА подкисляли 10н. раствором хлористого водорода в ТГФ до рН 2,5, прибавляли 0,09 мл (0,27 ммоль) охлажденного 30%-ного раствора бутилнитрита [11] в ДМФА, раствор перемешивали при -30° 45 мин, прибавляли к нему 0,06 г (0,5 ммоль) N-оксисукцинимид [12], смесь охлаждали до -40° , прибавляли триэтиламин до рН 6,0 и выдерживали 15 ч при 0° . Затем прибавляли охлажденный раствор 0,35 г (0,15 ммоль) бромгидрата (IXa) в 10 мл смеси ДМФА и диметилсульфоксида (2:1), после чего реакционную смесь охлаждали до -40° , триэтиламином доводили рН среды до 7,5 и выдерживали смесь 48 ч при 0° . Затем в реакционную смесь прибавляли вторую порцию N-оксисукцинимидного эфира гексапептида, полученного обработкой 0,13 г (0,15 ммоль) соединения (X) бутилнитритом и N-оксисукцинимидом, как указано выше. Триэтиламином доводили рН среды до 7,5 и выдерживали смесь 24 ч при 0° , а затем еще 24 ч при 20° . После этого реакционную смесь выливали в 200 мл холодной воды, подкисляли раствор 2н. соляной кислотой до рН 6,5, осадок отделяли центрифугированием, промывали водой и горячим метанолом до полного удаления исходных соединений, а затем высушивали в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Получали 0,36 г (81%) соединения (XIa). Т. пл. $260-265^\circ$ (разл.), $[\alpha]_D^{21} -23,5^\circ$ (с 0,5; гексаметилфосфотриамид).

Аминокислотный анализ: Ser 0,5, His 0,8, Leu 2,8, Val 1,9, Glu 2,0, Ala 1,8, Phe 3,0, Gly 2,0, Arg 1,0, Tyr 0,9, Thr 0,8, Pro 1,0, Lys 1,2.

8. *Получение Z-Ser-His-Leu-Val-Glu(OBu^t)-Ala-Leu-Ala-Leu-Val-Cys(Brl)-Gly-Glu-Arg(Tos)-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys(Tos)-Ala-OH (XIб)*. Соединение (XI б) получали в условиях опыта 7, исходя из 0,1 г (0,045 ммоль) гидробромида гексадекапептида (IXб). Для растворения 0,1 г (0,045 ммоль) бромгидрата гексадекапептида (IXб) использовали 3 мл смеси ДМФА и диметилсульфоксида (2:1). Как и в предыдущем опыте, соединение (X) переводили в N-оксисукцинимидный эфир и вводили в реакцию в два приема, исходя из 0,06 г (0,07 ммоль) и 0,04 г (0,045 ммоль) гидразида (X). Выделение и очистку проводили, как указано в опыте 7. Получали 0,13 г (95%) соединения (XIб). Т. пл. $250-252^\circ$ (разл.), $[\alpha]_D^{20} -23^\circ$ (с 0,5; гексаметилфосфотриамид).

Аминокислотный анализ: Ser 0,7, His 1,0, Leu 3,1, Val 2,1 Glu 2,0, Ala 2,9, Gly 2,0, Arg 1,1, Phe 1,9, Tyr 0,9, Thr 1,0, Pro 0,9, Lys 1,0.

9. *Получение Z-Ser-His-Leu-Val-Glu(OBu^t)-Ala-Ala-Ala-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-Glu-Arg(Tos)-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys(Tos)-Ala-OH (XIв)*. Исходя из 0,1 г (0,045 ммоль) бромгидрата (IXв), в условиях опыта 7 получали 0,12 г (94%) соединения (XIв). Т. пл. $252-254^\circ$ (разл.), $[\alpha]_D^{20} -24,5^\circ$ (с 0,5; гексаметилфосфотриамид).

Аминокислотный анализ: Ser 0,9, His 0,7, Leu 2,0, Val 2,0, Glu 2,2, Ala 4,2, Gly 2,0, Arg 1,1, Phe 1,9, Tyr 1,0, Thr 1,0, Pro 1,0, Lys 0,9.

10. *Получение дибромгидратов (XIIa) — (XIIв)*. Исходя из соединений (XIa) — (XIв) в условиях опыта 6 получали дибромгидраты (XIIa) R_f 0,46 (Д), 0,55 (Е); (XIIб) R_f 0,44 (Д), 0,50 (Е) и (XIIв) R_f 0,46 (Д), 0,53 (Е).

11. *Получение Z-Phe-Val-Asn-Gln-His(Bzl)-Leu-Cys(Bzl)-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Phe-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-Glu-Arg(Tos)-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys(Tos)-Ala-OH (Ia)*. Охлажденный до -30° раствор 0,3 г (0,24 ммоль) соединения (XIII) [9, 10] в 4 мл ДМФА подкисляли 10 н. раствором хлористого водорода в ТГФ до рН 2,5, прибавляли 0,1 мл (0,3

* Синтезировано Т. В. Авдрусенко.

ммоль) охлажденного 30 %-ного раствора бутилнитрита [11] в ДМФА, смесь перемешивали 45 мин при -30° , прибавляли 0,04 г (0,36 ммоль) N-оксисукцинимиды [12], смесь охлаждали до -40° и прибавляли к ней триэтиламин до pH 6,0. Смесь выдерживали 15 ч при 0° , затем прибавляли охлажденный раствор 0,37 г (0,12 ммоль) дибромгидрата докозапептида (XIIa) в 10 мл смеси ДМФА и диметилсульфоксида (2:1). Смесь охлаждали до -40° , прибавляли триэтиламин до pH 7,5 и выдерживали 24 ч при 0° и еще 48 ч при 20° . Образовавшуюся гелеобразную массу растирали с 200 мл 0,05н. соляной кислоты, нерастворившееся вещество отделяли центрифугированием, промывали водой и горячим метанолом до полного удаления исходных соединений и высушивали в вакуум-экситоре над P_2O_5 . Получали 0,41 г (83%) соединения (Ia). Т. пл. 265° (разл.), $[\alpha]_D^{20} -46^{\circ}$ (c 0,5; HCO_2H).

Аминокислотный анализ (содержание N^{im} -бензилгистидина в гидролизате соединения (Ia) и других соединений не определяли): Phe 4,2, Val 3,0, Asp 0,8, Glu 3,0, His 0,7, Leu 3,8, Gly 3,1, Ser 0,4, Ala 2,0, Arg 1,0, Tyr 1,1, Thr 1,1, Pro 1,3, Lys 1,0.

12. Получение *Z-Phe-Val-Asn-Gln-His(Bzl)-Leu-Cys(Bzl)-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Ala-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-Glu-Arg(Tos)-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys(Tos)-Ala-OH* (Ib). Соединение (Ib) получали в условиях опыта 11, исходя из 0,085 г (0,068 ммоль) гидразида октапептида (XIII) и 0,1 г (0,034 ммоль) дибромгидрата докозапептида (XIIb). Для растворения 0,1 г дибромгидрата соединения (XIIb) применяли 3 мл смеси ДМФА и диметилсульфоксида (2:1). Получали 0,13 г (95%) соединения (Ib). Т. пл. $260-261^{\circ}$ (разл.), $[\alpha]_D^{20} -46^{\circ}$ (c 0,5; HCO_2H).

Аминокислотный анализ: Phe 3,1, Val 3,0, Asp 0,9, Glu 3,1, His 0,7, Leu 4,2, Gly 3,0, Ser 0,5, Ala 3,2, Arg 1,0, Tyr, 0,8, Thr 0,8, Pro 1,0, Lys 0,9.

13. Получение *Z-Phe-Val-Asn-Gln-His(Bzl)-Leu-Cys(Bzl)-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Ala-Ala-Leu-Val-Cys(Bzl)-Gly-Glu-Arg(Tos)-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys(Tos)-Ala-OH* (Ic). Соединение (Ic) получали аналогично предыдущему, исходя из 0,085 г (0,068 ммоль) гидразида октапептида (XIII) и 0,1 г (0,034 ммоль) дибромгидрата докозапептида (XIIb). Выделение и очистку вещества проводили так же, как описано при получении соединения (Ia). Получали 0,1 г (79%) соединения (Ic). Т. пл. $260-261^{\circ}$ (разл.), $[\alpha]_D^{20} -46^{\circ}$ (c 0,5; HCO_2H).

Аминокислотный анализ: Phe 2,8, Val 3,1, Asp 0,8, Glu 3,3, His 0,8, Leu 2,9, Gly 3,0, Ser 0,6, Ala 4,0, Arg 1,1, Tyr 0,9, Thr 0,9, Pro 1,1, Lys 1,2.

ЛИТЕРАТУРА

- Schnabel E. (1964) Z. Naturforsch., 19b, 120—124.
- Meienhofer J., Schnabel E. (1965) Z. Naturforsch., 20b, 661—665.
- Гири́н С. К., Кривцов В. Ф., Швачкин Ю. П. (1973) Ж. общ. химии, 43, 1411—1412.
- Honzl J., Rudinger J. (1961) Collect. Czech. Chem. Commun, 26, 2333—2341.
- Кривцов В. Ф., Коломейцева Л. А., Авдрусешко Т. В., Кочарова Н. А., Гири́н С. К., Ивановская Л. В., Волуйская Е. Н., Краснощеклова С. П., Швачкин Ю. П. (1974) Тезисы докладов III Всесоюзного симпозиума по химии пептидов и белков, Киев, стр. 74.
- Пат. ФРГ 1918549 (1969); С. А., 72, 32215 (1970).
- Кочарова Н. А., Кривцов В. Ф., Швачкин Ю. П. (1974) Ж. общ. химии, 44, 698—700.
- Meienhofer J. (1964). Z. Naturforsch., 19b, 114—120.
- Chen C.-c., Huang W.-t., Niu C.-i. (1964) Sci. Sinica, 13, 1235—1245.
- Коломейцева Л. А., Кривцов В. Ф., Швачкин Ю. П. (1973) Ж. общ. химии, 43, 2765—2770.
- Нойес В. А. (1949). Синтез орг. препаратов, 2, 131.
- Anderson G. W., Zimmerman Y. E., Callahan F. M. (1964) J. Amer. Chem. Soc., 86, 1839—1842.
- Marchiori F., Rocchi R., Scoffone E. (1962) Ric. Sci. Rend., Sez. A, 2, 647.

Поступила в редакцию
10.XI.1974

NATURAL PEPTIDES AND THEIR ANALOGS.
VII. THE SYNTHESIS OF Phe¹⁶-, Ala¹⁶-AND Ala¹⁵, Ala¹⁶-ANALOGS
OF THE B-CHAIN OF THE PORCINE INSULIN

KOCHAROVA N. A., KRIVTSOV V. F., SHVACHKIN Yu. P.

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

To investigate a correlation between the chemical structure and the biological activity of insulin, a partially protected peptides, corresponding to the Phe¹⁶-, Ala¹⁶- and Ala¹⁵, Ala¹⁶-analogs of the B-chain of the porcine insulin have been synthesized. The peptide blocks were prepared stepwise and then condensed to larger peptides by modified azide method with the use of N-hydroxysuccinimide.
