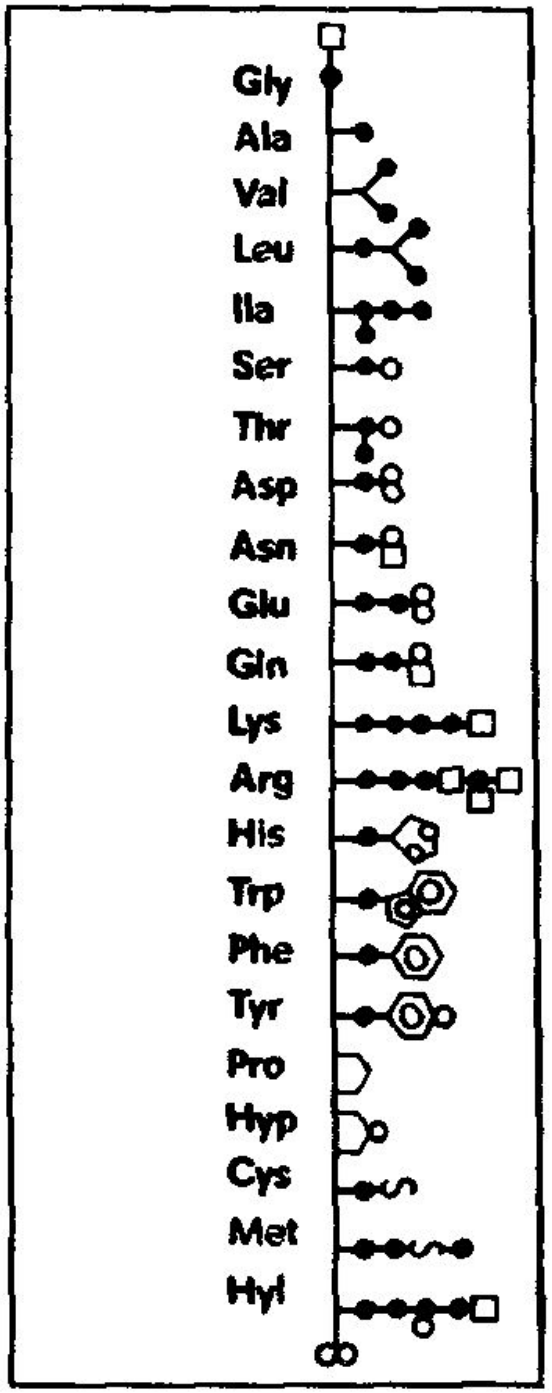
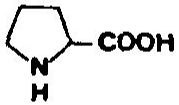
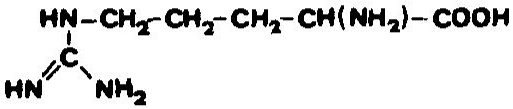
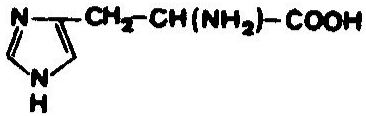
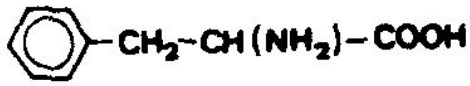
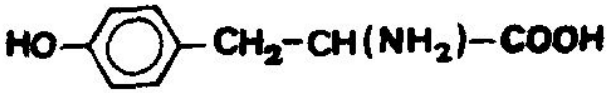
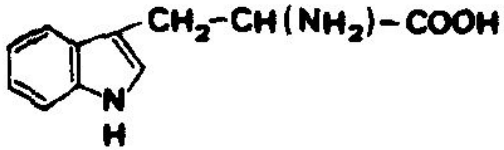
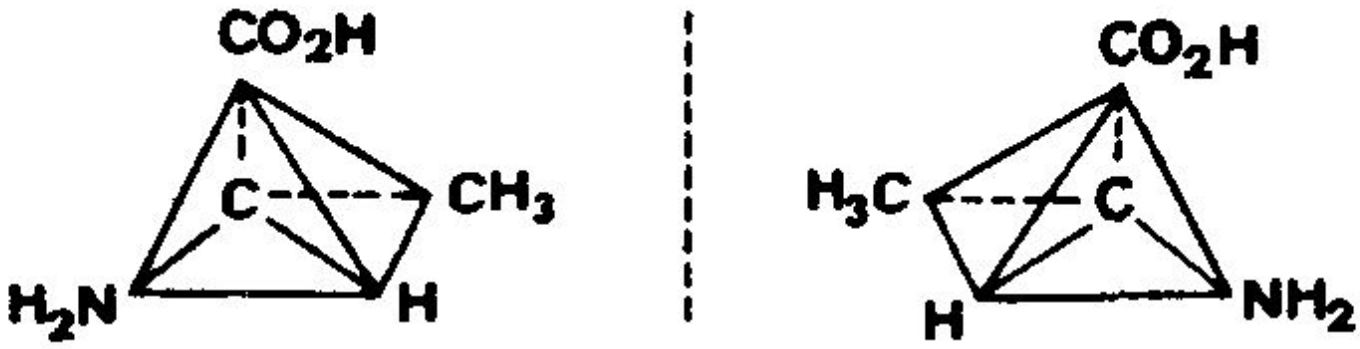
Свойства аминокислот



Глицин	Gly	G	H_2N-CH_2-COOH
Алаиин	Ala	A	$CH_3-CH(NH_2)-COOH$
Валин	Val	V	$(H_3C)_2CH-CH(NH_2)-COOH$
Лейцин	Leu	L	$(H_3C)_2CH-CH_2-CH(NH_2)-COOH$
Изолейцин	Ile	I	$H_3C-CH_2-(H_3C)CH-CH(NH_2)-COOH$
Серин	Ser	S	$HOH_2C-CH(NH_2)-COOH$

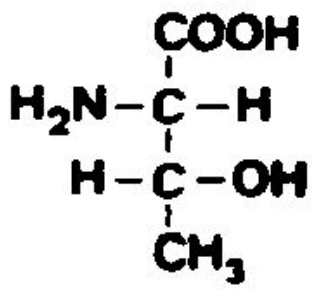
Треонин	Thr	T	$H_3C-CHOH-CH(NH_2)-COOH$
Цистенн	Cys	C	$HSH_2C-CH(NH_2)COOH$
Метионнн	Met	M	$H_3C-S-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$
Пролин	Pro	P	
Лизин	Lys	K	$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$
Аргинин	Arg	R	
Гистидин	His	H	
Аспарагиновая кислота	Asp	D	$HOOC-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

Аспарагин	Asn или Asp(NH_2)	N	$H_2N-CO-CH_2-CH(NH_2)-COOH$
Глутаминовая кислота	Glu	E	$HOOC-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$
Глутамин	Gln или Glu(NH_2)	Q	$H_2N-OC-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$
Фенилаланин	Phe	F	
Тирозин	Tyr	Y	
Триптофан	Trp	W	

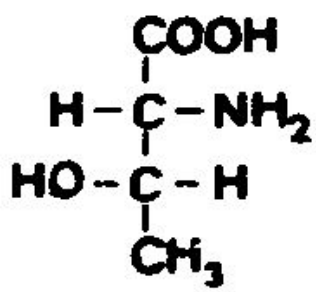


L-аланин D-аланин

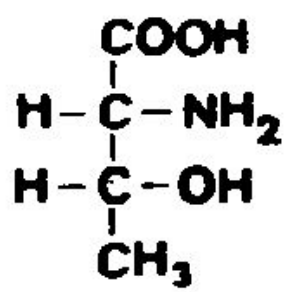
Рис. 1-5. Пространственные формулы D- и L-аланина.



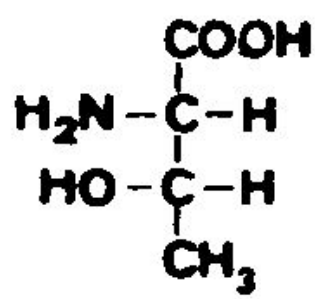
L-треонин



D-треонин



D-*алло*-треонин



L-*алло*-треонин

$$H_3N^+ - CHR - COOH \xrightarrow[-H_2O]{OH^-}]$$

$$\xrightarrow[-H_2O]{OH^-} H_3N^+ - CHR - COO^- \xrightarrow[-H_2O]{-OH^-}$$

$$\xrightarrow[-H_2O]{-OH^-} H_2N - CHR - COO^-$$

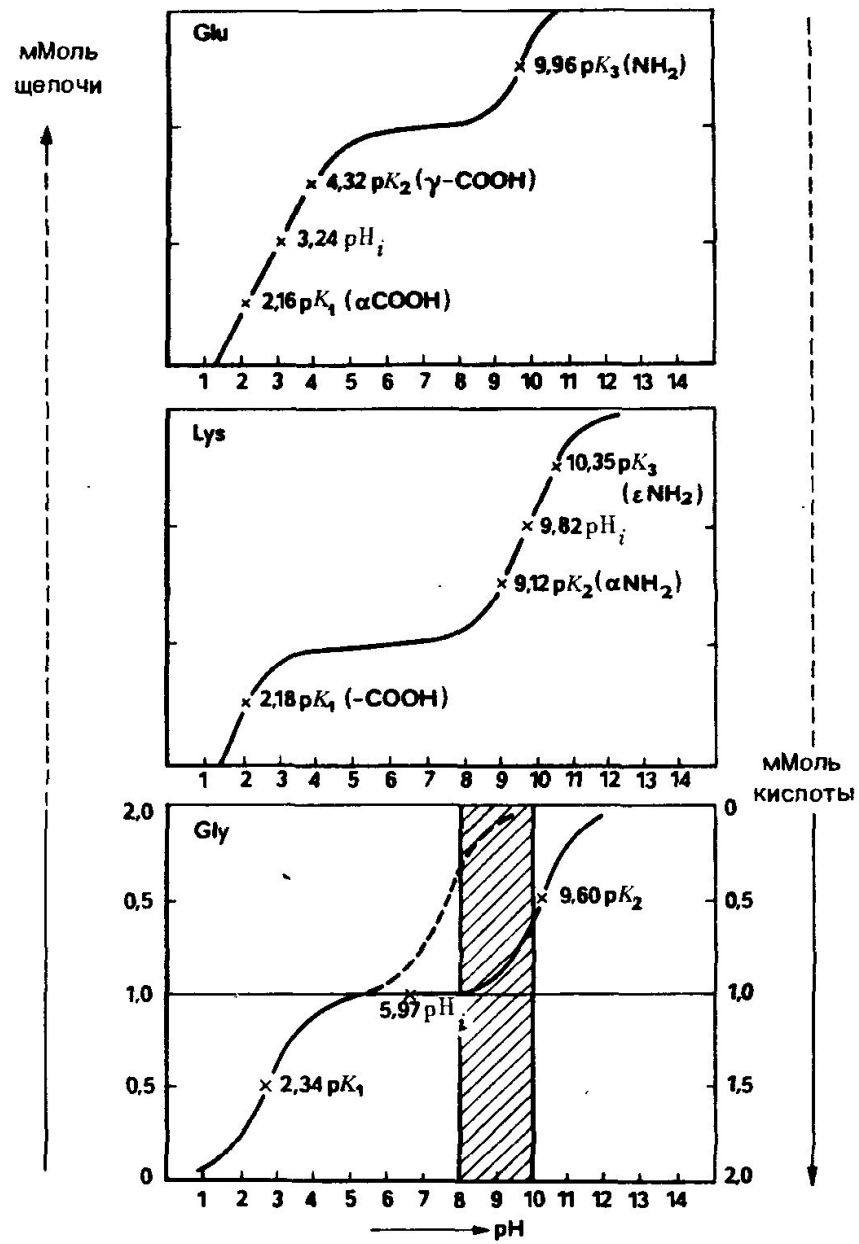


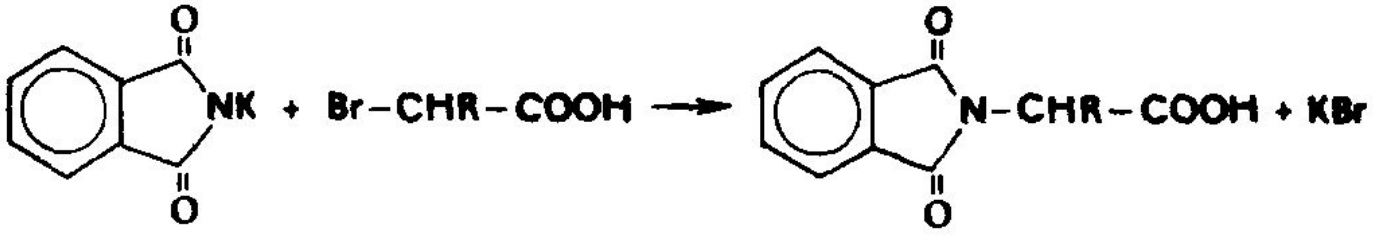
Рис. 1-6. Кривые титрования глицина, лизина и глутаминовой кислоты.

Аминолиз галогенкарбоновых кислот

Старейший метод синтеза аминокислот — нуклеофильное замещение галогена в легкодоступных галогенкарбоновых кислотах:

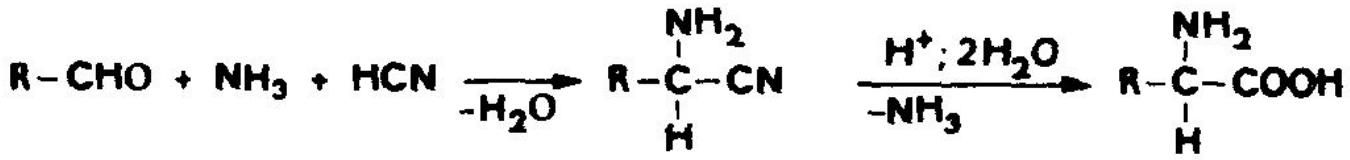
$$R - CHCl(Br) - COOH + NH_3 \rightarrow R - CHNH_2 - COOH + NH_4Cl(Br)$$

Удобнее использовать реакцию эфиров галогенкарбоновых кислот с фтальимидом калия с последующим расщеплением получающейся фталиламинокислоты кислотным гидролизом или гидразинолизом (синтез Габриэля). В качестве реагента аминолиза применяют также уротропин (Хильман, 1948 г.).

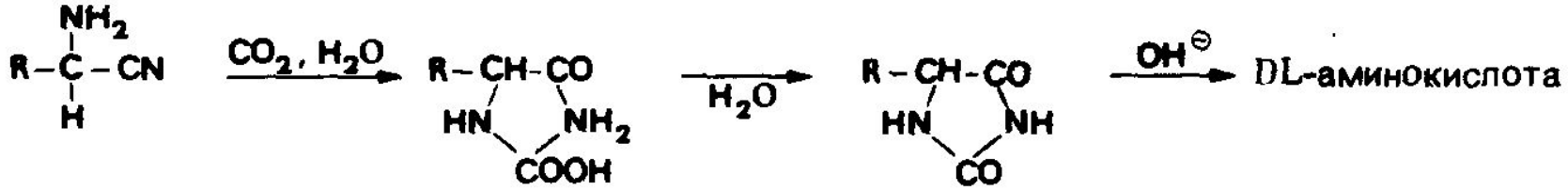


Синтез Штрекера

Синтез аминокислот, предложенный в 1850 г. Штрекером, основан на присоединении синильной кислоты к карбонильной группе альдегида в присутствии аммиака. Получающийся при этом нитрил α-аминокарбоновой кислоты омыляется далее в DL-аминокислоту:

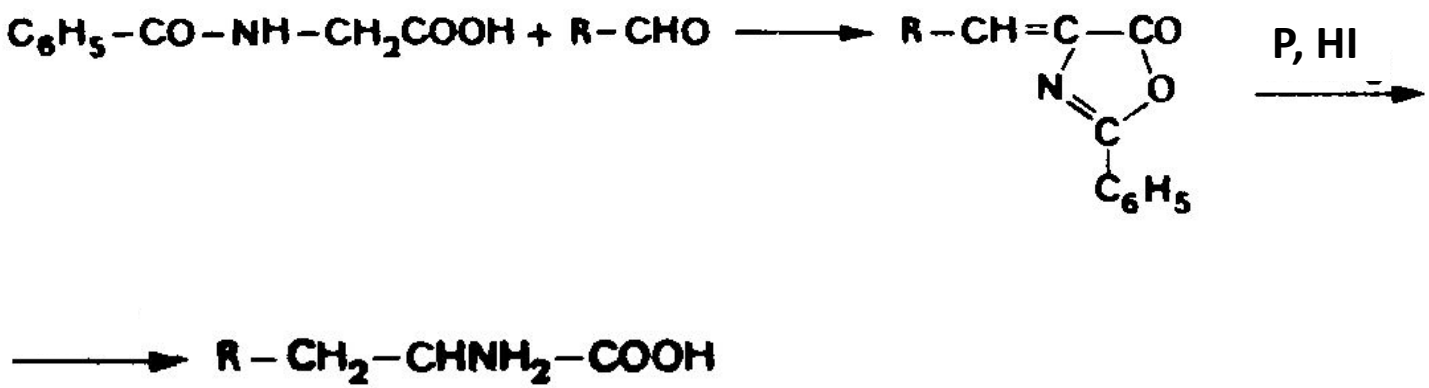


В качестве побочных продуктов могут получаться иминодинитрилы $NH(CHR\text{-}CN)_2$, тринитрилы и карбоновые кислоты; общий выход при этом синтезе ~75%.



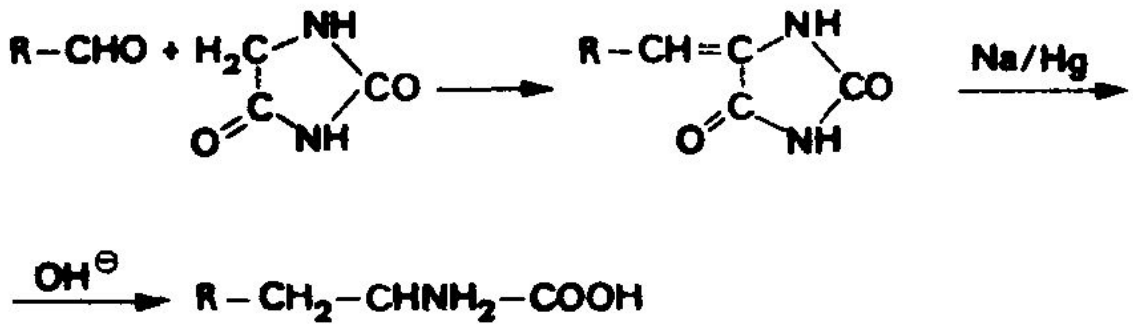
Азлактонный синтез по Эрлейнмейеру — Плёхлю

Синтез основан на том, что ароматический или α, β-ненасыщенный алифатический альдегид обрабатывается бензоилглицином (гиппуровая кислота) или ацетилглицином (ацетуровая кислота) в присутствии уксусного ангидрида и ацетата натрия. При этом образуется замещенный азлактон, который при нагревании с фосфором и иодоводородной кислотой претерпевает восстановительное расщепление:



Гидантоиновый синтез

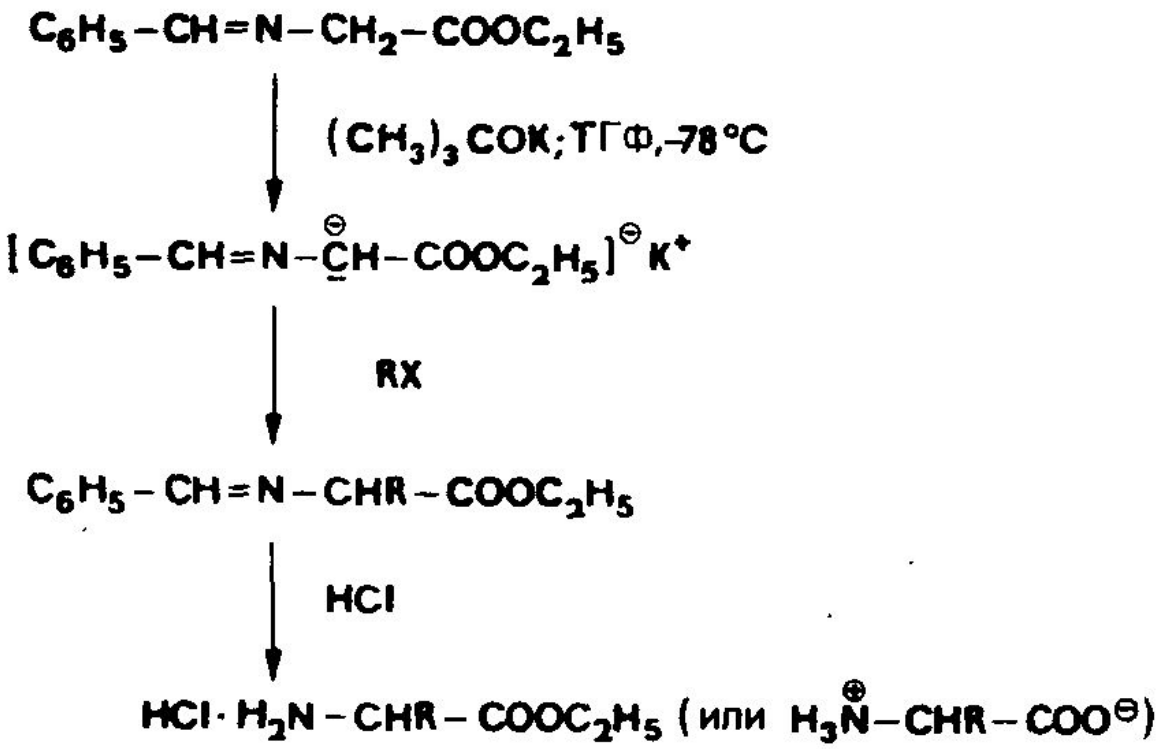
Альдегиды реагируют с гидантоином (метиленовый компонент) и смесью ацетангидрид — ацетат натрия (конденсирующее средство), давая продукты конденсации, которые после восстановления амальгамой натрия или смесью иодоводорода и фосфора последующим щелочным гидролизом переводятся в аминокислоты.



Вместо гидантоина в качестве соединений с активной метиленовой группой можно использовать также тиогидантоин, 2,5-диоксопиперазин и роданин (тиазолидин-4-он-2-тион).

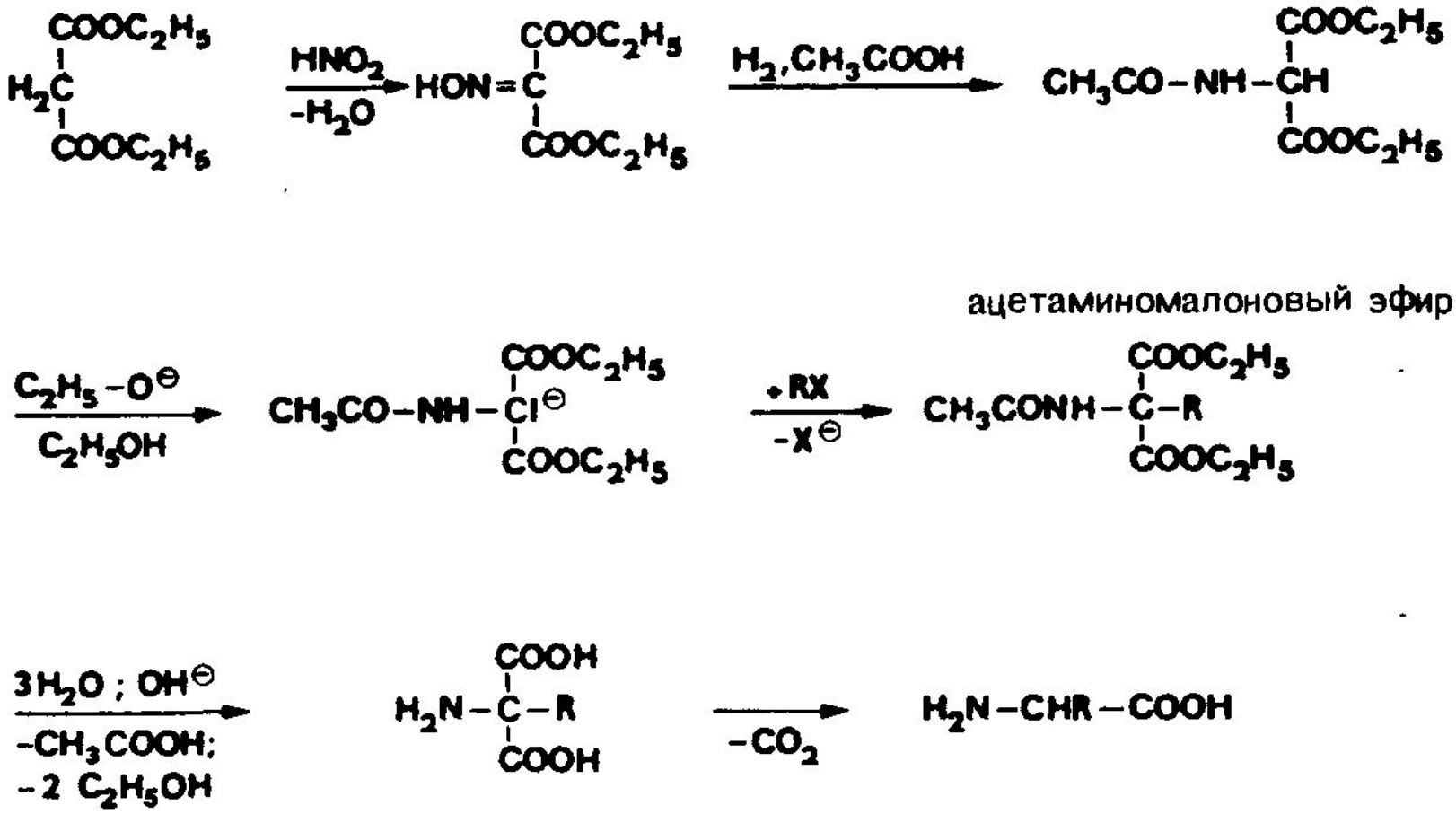
Алкилирование шиффовых оснований [63]

Легкодоступные бензилидеиовые производные этилового эфира глицина можно превращать в α-аминокарбаниоиы действием сильных оснований, таких, как литийдиизопропиламид (ЛДА) или *трет*-бутилат калия, и затем алкилировать:



Синтезы с малоновым эфиром

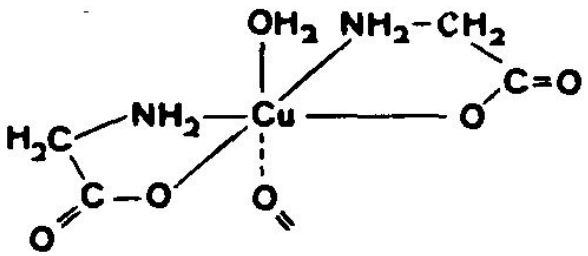
В синтезе аминокислот этот метод имеет большое значение. Введение боковой цепи происходит путем алкилирования аниоиа малонового эфира, который образуется в присутствии сильных оснований, например метилата иатрия. Наиболее благоприятно протекание реакции через N-ациламиномалоновый эфир:



Специфические реакции аминокислот

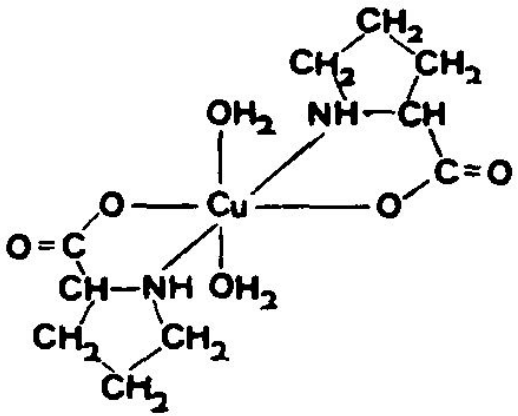
Химические реакции аминокислот определяются их функциональными группами и столь многочисленны, что следует остановиться только на важнейших из них. О реакциях, которые ведут к производным аминокислот, имеющим значение для синтеза пептидов

Образование комплексов с металлами



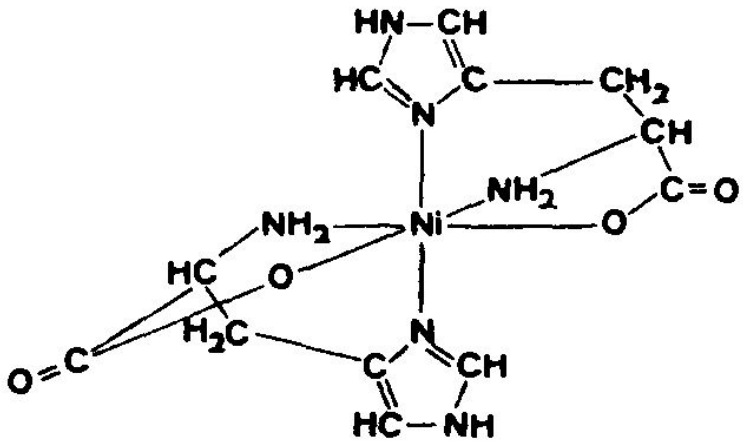
гидрат бис-глицината меди (II)

$Cu(Gly)_2 \cdot H_2O$



дигидрат бис-DL-пролината меди(II)

$Cu(Pro)_2 \cdot 2H_2O$



гидрат бис-L-гистидината никеля(II)

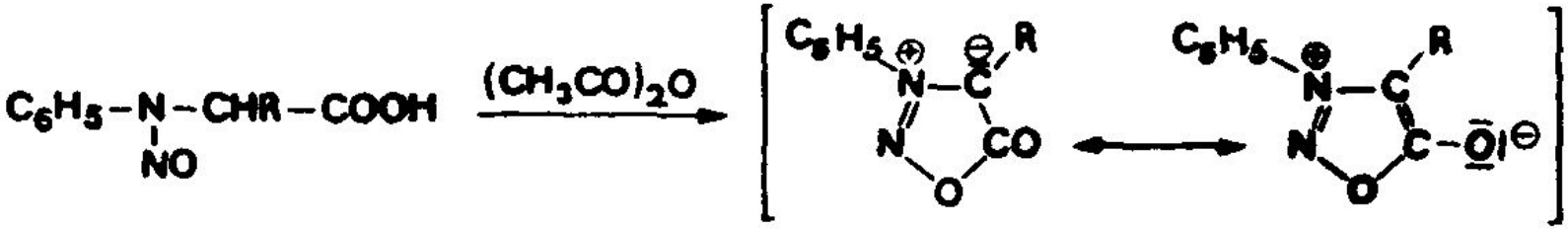
$Ni(His)_2 \cdot H_2O$

Реакции с азотистой кислотой

Свободные аминокислоты как первичные амины реагируют с HNO_2 с отщеплением азота. При этом аминогруппа замещается гидроксилом и изменения конфигурации у хирального атома углерода не происходит. Измерение количества выделяющегося азота служит для количественного определения аминокислот по ван Слайку (1910 г.):

$$H_2N-CHR-COOH + HNO_2 \longrightarrow HO-CHR-COOH + H_2O + N_2$$

Из N-алкил(или арил)-аминокислот и HNO_2 получаются *сидноны*. Сначала получается нитрозамин, при дегидратации которого с помощью ацетангидрида происходит замыкание кольца.



Фенилзамещенные сидноны и сидионимины представляют фармакологический интерес благодаря их противоопухолевому, бактериостатическому и жаропонижающему действию [204]. Эфиры аминокислот при реакции с HNO_2 переходят в относительно устойчивые диазоэфиры. Известным примером является диазоуксусный эфир, получающийся из эфира глицина, который находит применение в органическом синтезе для расширения циклов и реакций присоединения:

$$H_2N—CH_2—COOR' + HNO_2 \rightarrow N \equiv \overset{+}{N}—\overset{-}{C}H—COOR' + 2H_2O$$

Окислительное дезаминирование

Элиминирование аминогруппы аминокислоты происходит при окислении с образованием карбонильного соединения и аммиака. Впервые оно наблюдалось Штрекером (1862 г.) при взаимодействии аланина с аллоксаном. В качестве окислителей применяются ди- и трикетоны, N-бромсукцинимид, оксид серебра(II) и др. Конечными продуктами реакции, протекающей с одновременным декарбоксилированием, являются альдегид, цепь которого на один С-атом короче, и аммиак:

$$H_2N-CHR-COOH \xrightarrow{-2H,\ -CO_2} R-CH=NH \xrightarrow{H_2O} R-CHO + NH_3$$

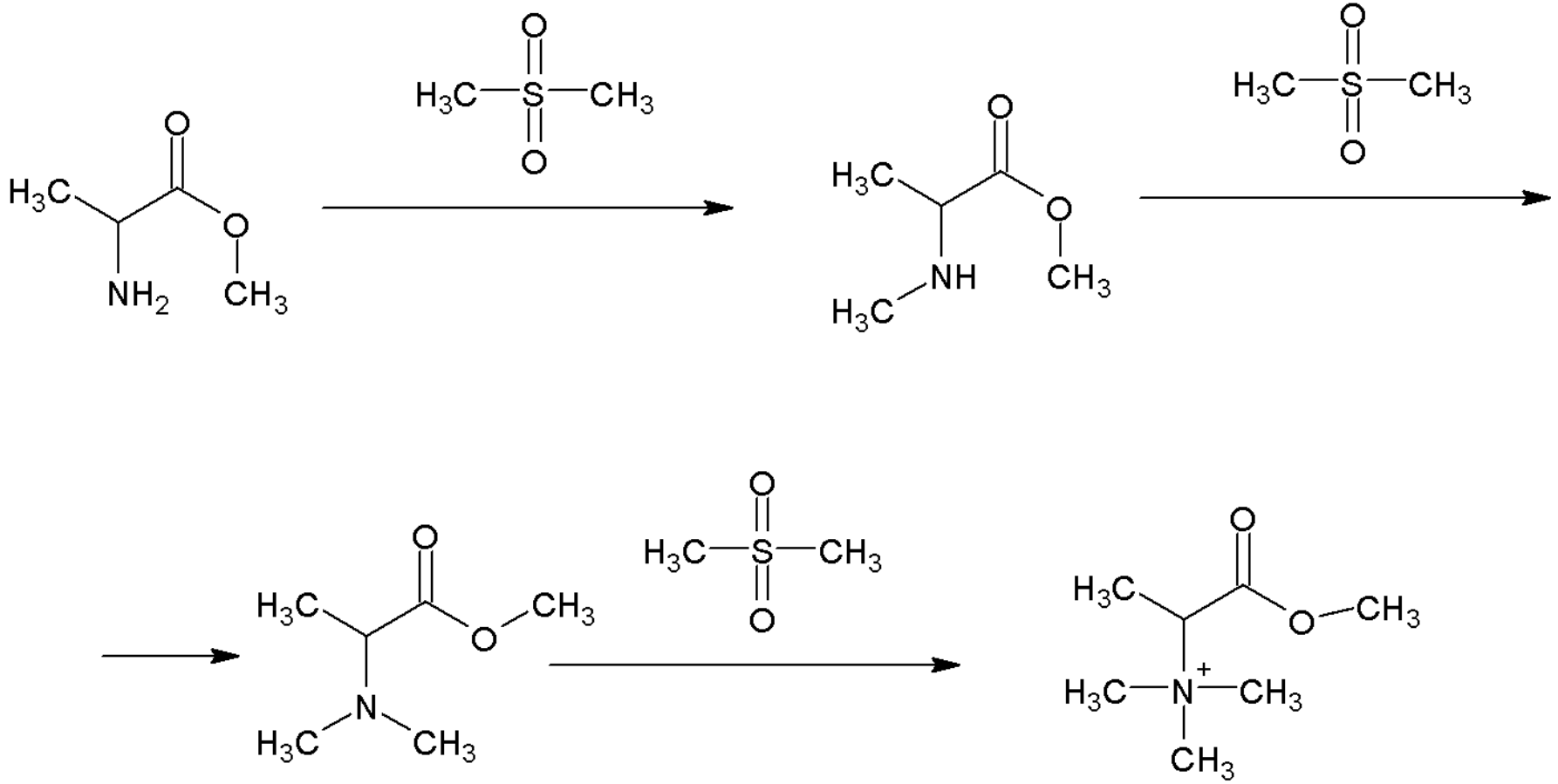
Окислительное дезаминирование аминокислот нингидрином имеет аналитическое значение (разд. 1.7.1).

При биохимическом дезаминировании аминокислот аминогруппа на первой стадии реакции под влиянием D- и L-аминокислотных оксидаз дегидрируется в иминогруппу, затем полученная иминокислота гидролизуется в кетокислоту:

$$H_2N-CHR-COOH \xrightarrow[-2H]{NAD\ (FAD,\ FMN)} R-\underset{\underset{NH}{\|}}{C}-COOH \xrightarrow{H_2O} R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-COOH + NH_3$$

N-Алкилирование

По числу соединенных с азотом алкильных групп различают моно-, ди- и триалкиламинокислоты. Проще всего полное алкилирование аминогруппы (пералкилирование) проходит с диазоалканами или диалкилсульфатами, причем оно идет ступенчато через моно- и диалкилированные продукты. Моно- и диметиламинокислоты принимают участие в образовании пептидов микробного происхождения.



N-Ацилирование

При взаимодействии ацилирующих реагентов (хлорангидриды, ангидриды и др.) с аминокислотами получаются по реакции Шоттена — Баумана N-ациламинокислоты:

$$R_1COCl + H_2N-CHR-COOH \xrightarrow{-HCl} R_1CO-NH-CHR-COOH$$

$$(R_1CO)_2O + H_2N-CHR-COOH \rightarrow R_1CO-NH-CHR-COOH + R_1COOH$$

Полученные N-ацилсоединения обычно хорошо кристаллизуются и подходят для характеристики и идентификации аминокислот. Часто N-ацильные остатки можно легко и быстро отщепить снова, так что они могут служить временной защитой аминогруппы (разд. 2.2.4.1.1). Фторзамещенные N-ациламинокислоты служат для приготовления легколетучих производных для газовой хроматографии, N-ацетил- и N-хлорацетиламинокислоты для ферментативного расщепления DL-соединений. Аминокислоты, ацилированные остатками природных жирных кислот, как, например, N-лауроил- и N-стеарилглутаминовая кислоты, приобретают большое значение в качестве поверхностно-активных веществ, не загрязняющих окружающую среду.

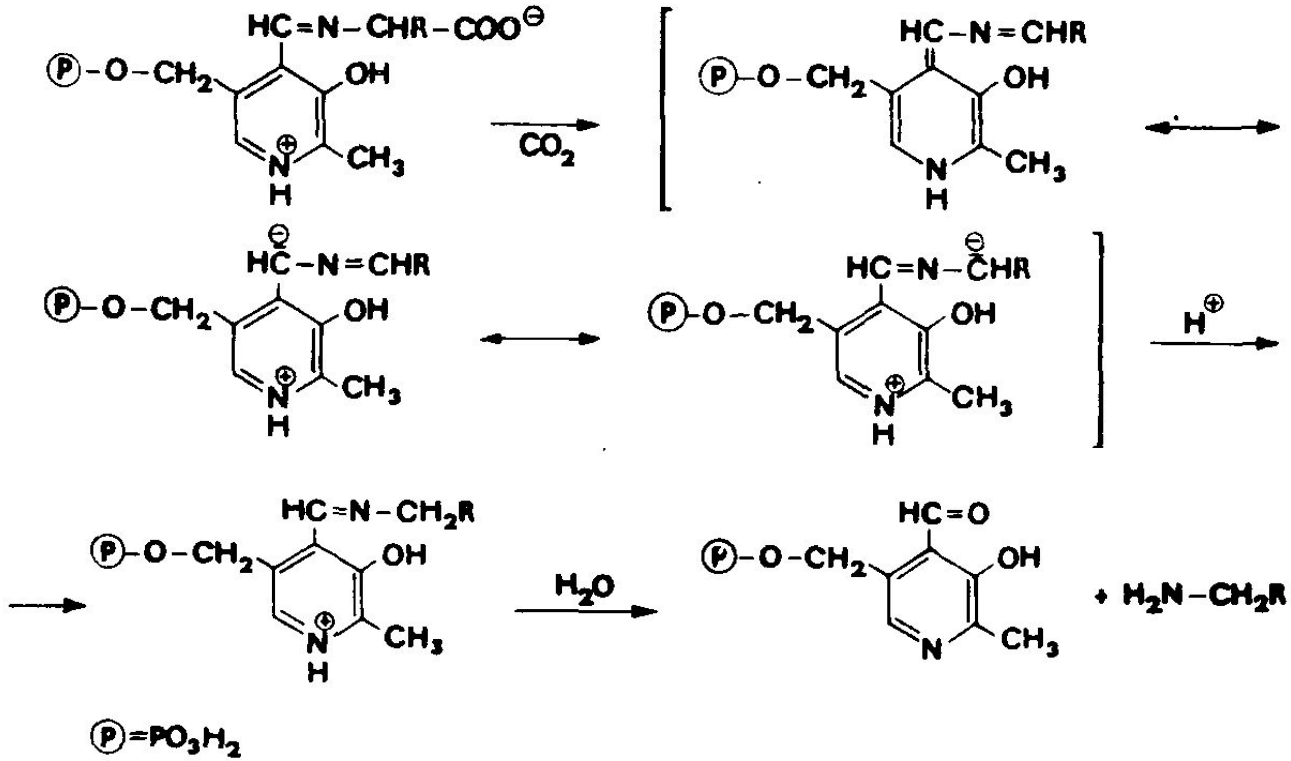
Декарбоксилирование

Из реакций карбоксильной группы аминокислот особое значение имеет декарбоксилирование. При постепенном нагревании до температур >200 °C аминокислоты начинают отщеплять CO_2 и переходить в первичные амины:

$$H_2N-CHR-COOH \xrightarrow{\Delta} H_2N-CH_2R + CO_2$$

Реакции катализируются ионами металлов. Например, аспарагиновая кислота легко декарбоксилируется в присутствии Cu(II) с образованием аланина.

Декарбоксилирование аминокислот в живых системах катализируется декарбоксилазами. В них принимает участие пиридоксальфосфат, кофермент метаболизма аминокислот.



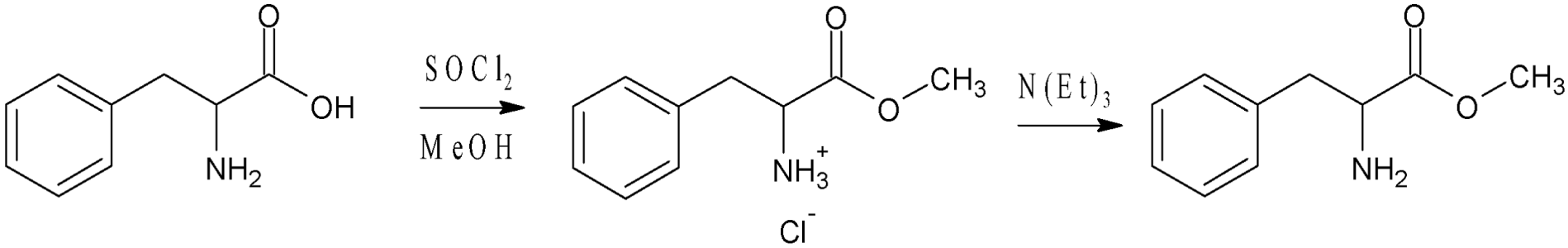
Этерификация

Наиболее распространенный метод этерификации аминокислот — взаимодействие с безводным спиртом в присутствии катализаторов (хлороводород, сильнокислые катионообменники):

$$H_2N-CHR-COOH + R_1OH \xrightarrow[-H_2O]{HCl} \left[H_3N^{\oplus}-CHR-COOR_1\right] Cl^{\ominus} \xrightarrow{-HCl}$$

$$H_2N-CHR-COOR_1$$

Метиловые эфиры чаще всего готовят, используя тионилхлорид и метанол, при этом, вероятно, в качестве активированного промежуточного продукта образуется эфир хлорсульфиновой кислоты

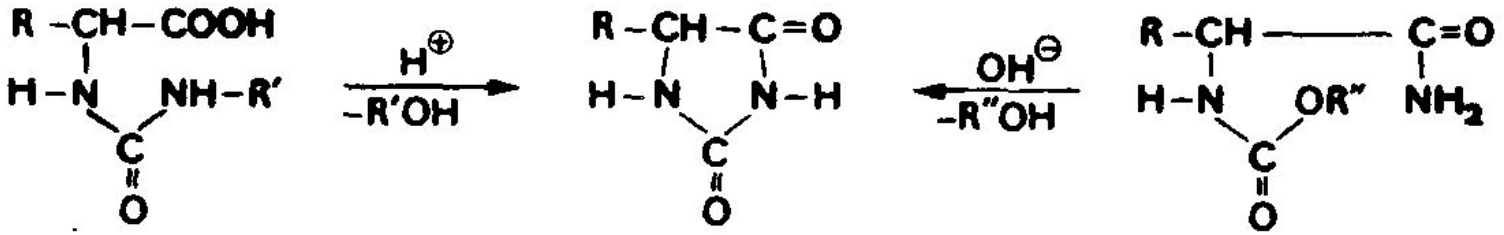


Восстановление эфиров аминокислот

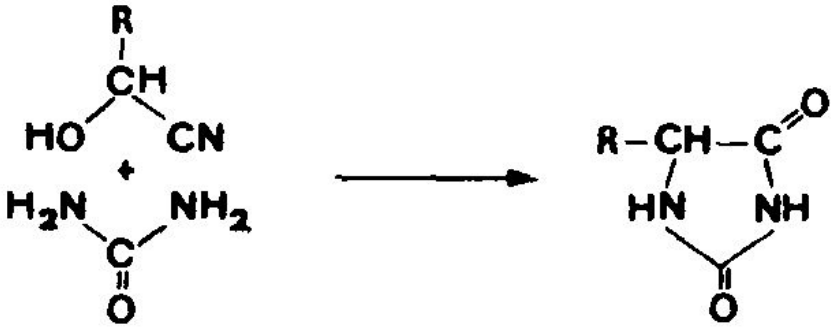
Эфиры аминокислот при действии восстановителей переходят в аминоальдегиды или аминоспирты. Особенно гладко проходит восстановление с литийалюминийгидридом; при этом с высокими выходами образуются оптически активные аминоспирты.

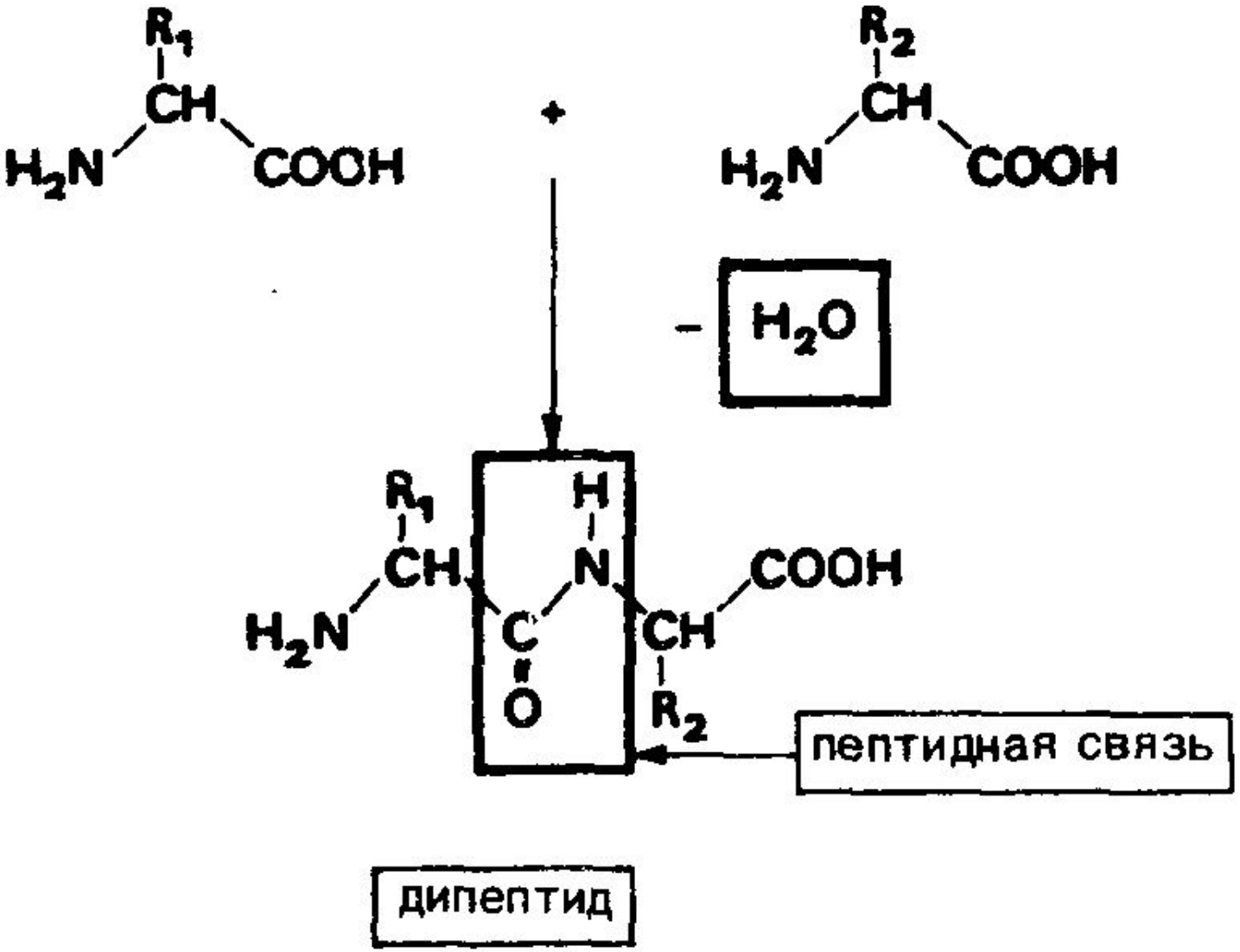
Циклические производные аминокислот

Гидантоины (имидазолидиндионы) уже упоминались в связи с синтезом аминокислот. Их получают циклизацией уреидокарбоновых кислот при катализе кислотами или циклизацией амидов алкилоксикарбониламинокислот при катализе основаниями.



Проще всего их получают путем нагревания циангидринов с мочевиной или реакцией аминокислот с изоцианатами.





Основиой принцип пептидного синтеза.

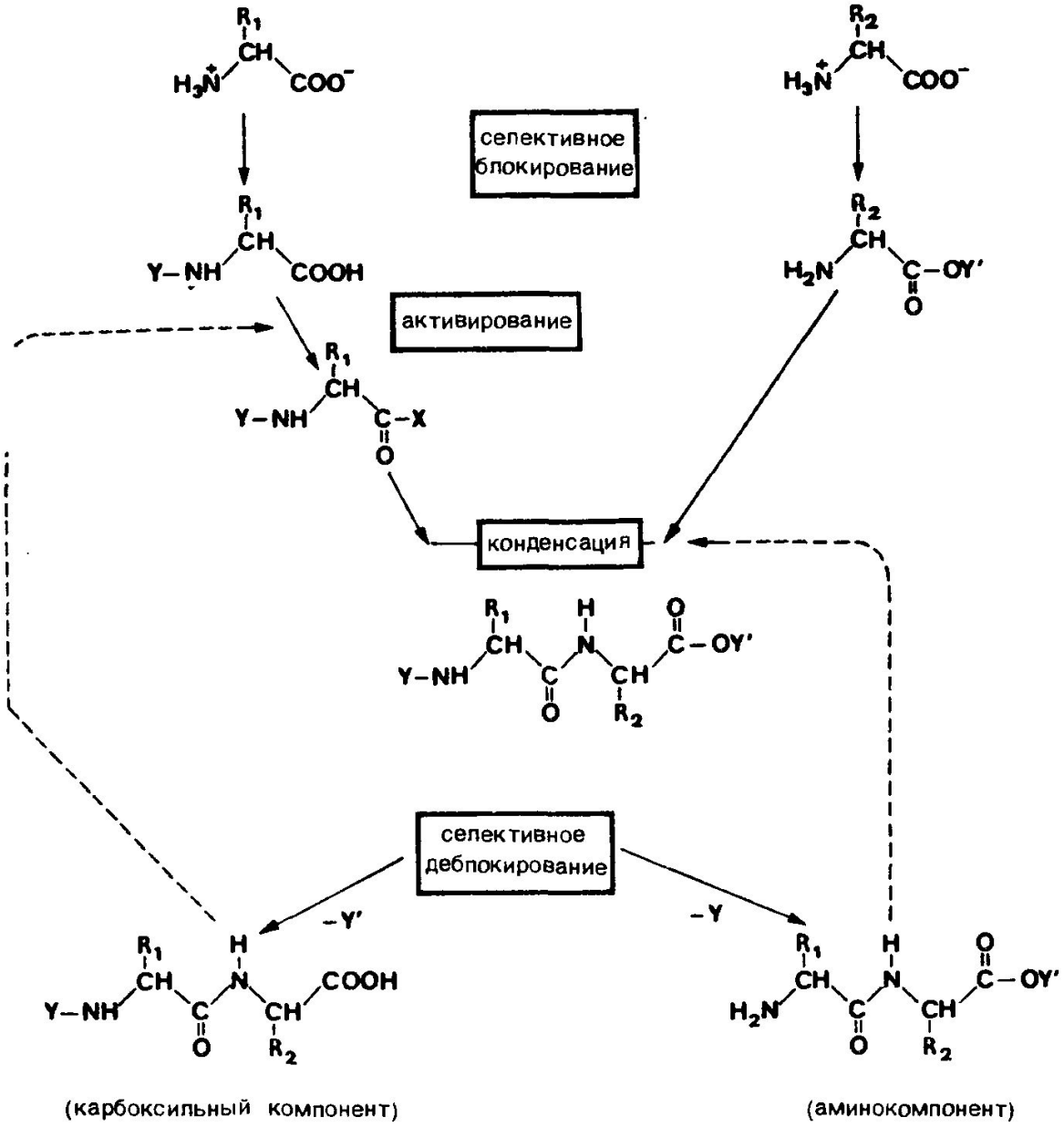


Рис. 2-5. Трехступенчатый процесс пептидного синтеза. Y — защита аминогруппы, X — активирующая группа, Y′ — защита карбоксильной группы, R — остаток боковой цепи.

Защитные группы пептидного синтеза

Исходя из требований селективности, следует различать *временные* и *постоянные защитные группы*. При введении временных защитиых групп должны выполняться следующие условия:

1) аминокислоты не должны иметь цв ттер-онную структуру;

2) отщепление временных защитных групп не должно затрагивать постоянных защитных групп пептидных связей;

3) исключение рацем зац как пр введен отщеплен: защиты, а также пр образован пептядной связ

4) защищенные промежуточные продукты должны быть достаточно устойчивыми легко идент ф цироваться;

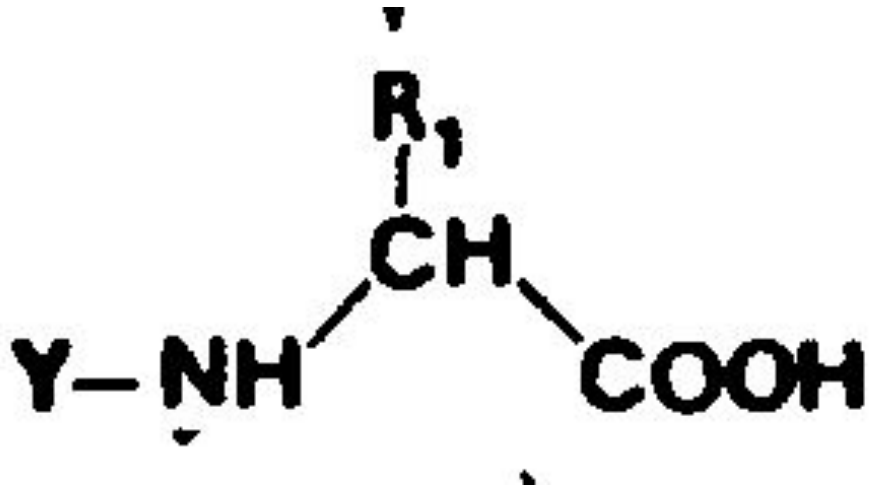
5) карбоксильяая группа должна легко акт зироваться в случае защиты аминогруппы, а пр защите С-ко цевой карбоксильной группы уклеофильность соответствующей аминогруппы должна быть достаточно высокой;

6) раствор мость защищенных продуктов должна быть хорошей.

2.2.4.1. *Защитные группы для аминной функции*

Защитные группы для аминной функции используются для N-концевых аминогрупп и для ω-аминогрупп лизина и орнитина. Защитные группы этого типа применяются также и для временного блокирования гидразидов ациламинокислот, которые представляют собой промежуточные вещества при получении азидов (разд. 2.2.5.1). Солеобразование у аминной функции не является действенной защитой в синтезе пептидов.

В принципе аминная функция может обратимо блокироваться путем ацилирования и алкилирования. Наибольшее значение на практике имеют ацильные защитные группы, хотя для временной защиты аминогруппы применяются и некоторые алкильные производные.



Защитные группы уретанового типа

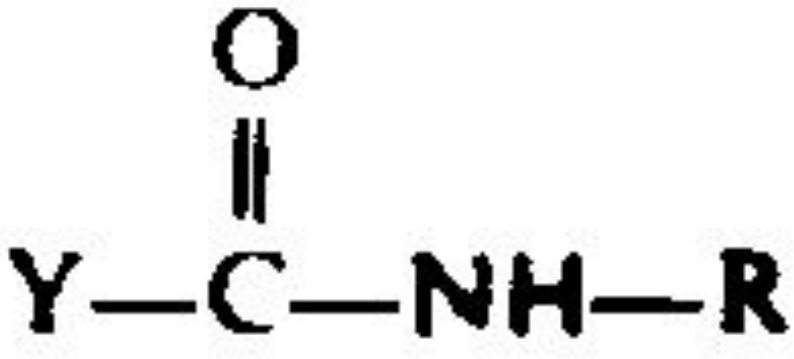
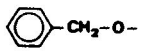
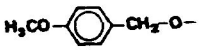
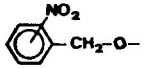
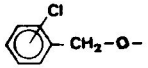
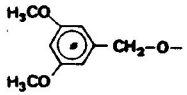
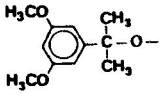
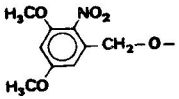
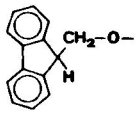
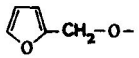
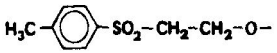
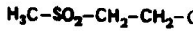
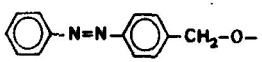
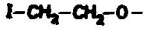
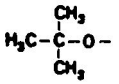
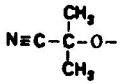
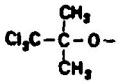
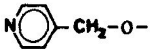
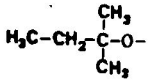
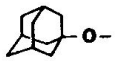
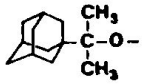
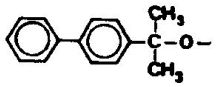
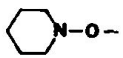
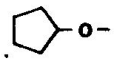
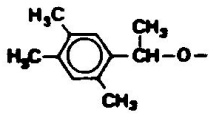
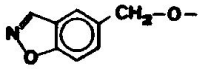
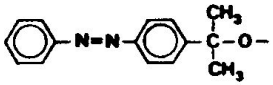


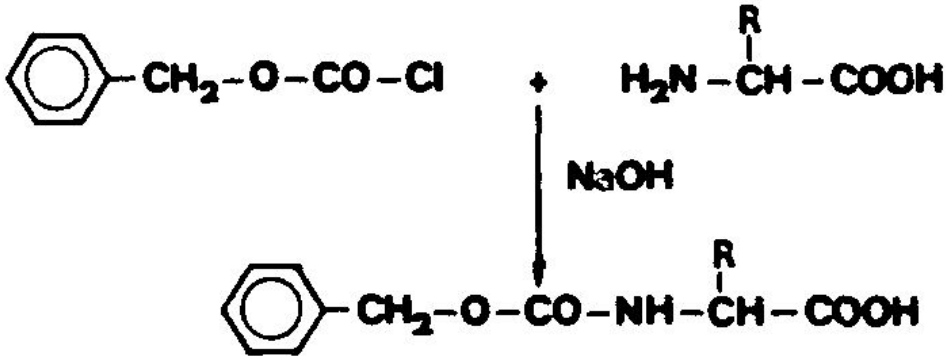
Таблица 2-1. N-Защитные группы уретанового типа $Y—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—NH—R$ (*R*—остаток аминокислоты или же пептида)

Защитная группа *R*	Сокращенное обозначение защитной группы *R*	Y	Снятие защиты
Бензилоксикарбонил- [3]	Z		H_2/Pd; HBr/CH_3COOH; Na/жидк. NH_3
4-Метоксибензилоксикарбонил- [64, 65]	Z(OMe)		CF_3COOH; H_2/Pd; Na/жидк. NH_3
Нитробензилоксикарбонил-	Z(2-NO_2) [67] Z(3-NO_2) [80] Z(2-NO_2) [69]		H_2/Pd (легко); HBr/AcOH (затруднено по ср. с Z) Дополнительно фотолиз
Хлорбензилоксикарбонил-	Z(4-Cl) [81, 82] Z(3-Cl) [83, 84] Z(2-Cl) [80] Z(2, 4-Cl) [85]		Аналогично Z, но под действием H_2/Pd или HBr/AcOH (труднее) CF_3COOH/CH_2Cl_2 (1:1)
3,5-Диметоксибензилоксикарбонил- [68]	Z$(OMe)_2$		Фотолиз
α,α-Диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил- [86]	Ddz		Фотолиз, 5%-ная CF_3COOH в CH_2Cl_2
2-Нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил-(6-нитроветрилоксикарбонил-)	Ndz (Nvoc)		Аналогично Z; фотолиз
Флуоренил-9-метоксикарбонил- [87]	Fmoc		Жидк. NH_3; 2-аминоэтанол; морфолин

Защитная группа R	Сокращенное обозначение защитной группы R	Y	Снятие защиты
Фурил-2-метоксикарбонил-(фурфурилоксикарбонил-) [88]	Foc		CF_3COOH; HCl/AcOH; H_2/Pd
2-(4-Толилсульфонил)-этоксикарбонил- [89]	Tsoc		C_2H_5ONa в этаноле
Метилсульфонилэтоксикарбонил- [383]	Msc		Катализируемое основаниями β-элиминирование
4-Фенилазобензилоксикарбонил- [90]	Paz		Аналогично Z
2-Иодэтоксикарбонил- [92]	Iec		Zn/метанол; электролиз
трет-Бутилоксикарбонил- [71]	Boc		CF_3COOH; CF_3COOH/CH_2Cl_2; HCl в органических растворителях
2-Циан-*трет*-бутилоксикарбонил- [93]	Cyoc		Слабоосновные реагенты (водный K_2CO_3; триэтиламин)
2,2,2-Трихлор-*трет*-бутилоксикарбонил- [94]	Tcboc		Кобальт(I)-фталоцианиновый аннон в метаноле; Zn/AcOH
Изоникотинилоксикарбонил- [95]	iNoc		Zn/AcOH; H_2/Pd; устойчив к кислотам
трет-Амилоксикарбонил- [96]	Aoc		CF_3COOH(анизол); CF_3COOH/CH_2Cl_2 (1:1)
Адамантил-1-оксикарбонил- [97]	Adoc		CF_3COOH
1-[1-Адамантил]-1-метилэтоксикарбонил- [91]	Adpoc		3%-ная CF_3COOH в CH_2Cl_2; устойчив к гидрогенолизу
Изоборнилоксикарбонил- [98]	Iboc		CF_3COOH; устойчив к H_2/Pd и основным реагентам
2-[Бифенилил-(4)]пропил-2-оксикарбонил- [99]	Bpoc		80%-ная AcOH
Пиперидиноксикарбонил- [100]	Pipoc		Электролитическое восстановление; H_2/Pd
Циклопентилоксикарбонил- [101]	cPoc		HBr/AcOH; Na/жидк. NH_3; устойчив к гидрогенолизу (H_2/Pd)
α-Метил-2,4,5-триметилбензилоксикарбонил- [102]	Tmz		3%-ная (по объему) CF_3COOH в $CHCl_3$; отщепляется легче, чем Boc, медленнее, чем Bpoc
Бензилизоксазол-5-метиленоксикарбонил- [103]	Bic		Изомеризация в присутствии 3 экв. триэтиламина в ДМФ и сольволиз в водном буфере (pH 7)
(4-Фенилазофенил)изопропилоксикарбонил- [104]	Azoc		Аналогично Bpoc

Cbz

Введение беизилоксикарбоиильной группы в аминокислоты проводится по Шоттен-Бауману реакцией с бензиловым эфиром хлоругольной кислоты в присутствии едкого натра, гидрокарбоиата натрия или оксида магния.



Для введения бензилоксикарбонильиой группы можно применять также беизил-4-иитрофеиилкарбонат и подобиые активированиые эфиры, особенно при бензилоксикарбонильном блокировании N^{ω}-лизина или ориитина после защиты α-аминной функции.

Отщепление бензилоксикарбонильной группы (рис. 2-6) можно проводить каталитическим гидрированием (а), восстановлением натрием в жидком аммиаке (б), а также ацидолизом с помощью бромоводорода в уксусной кислоте (в).

Отщепление группы

Cbz

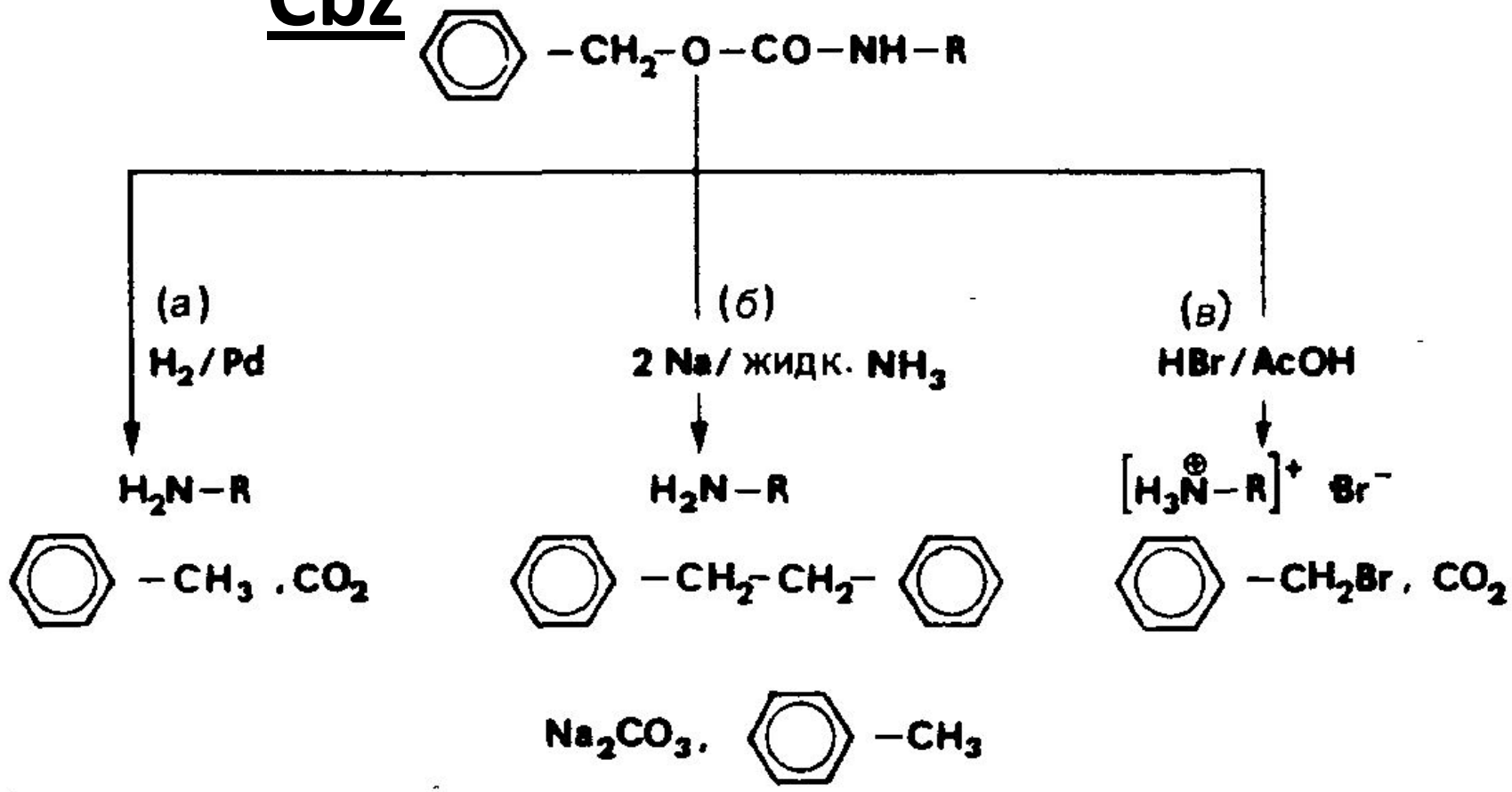
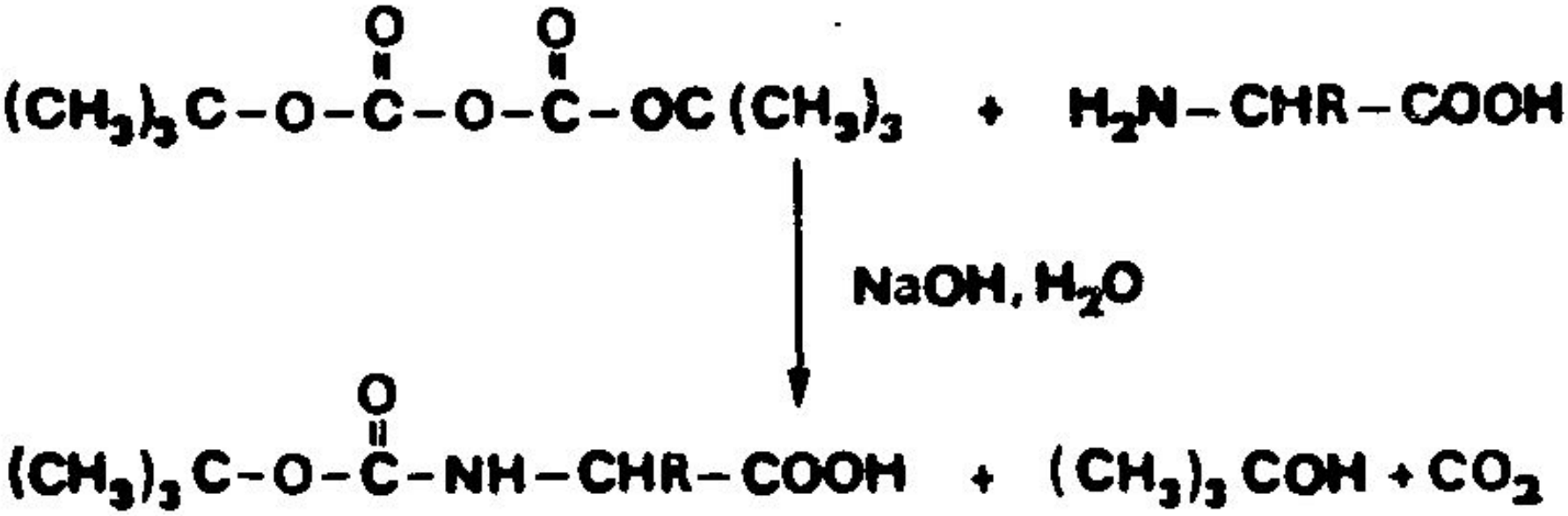


Рис. 2-6. Важнейшие реакции отщепления бензилоксикарбонильной группы. R — остаток аминокислоты или пептида.

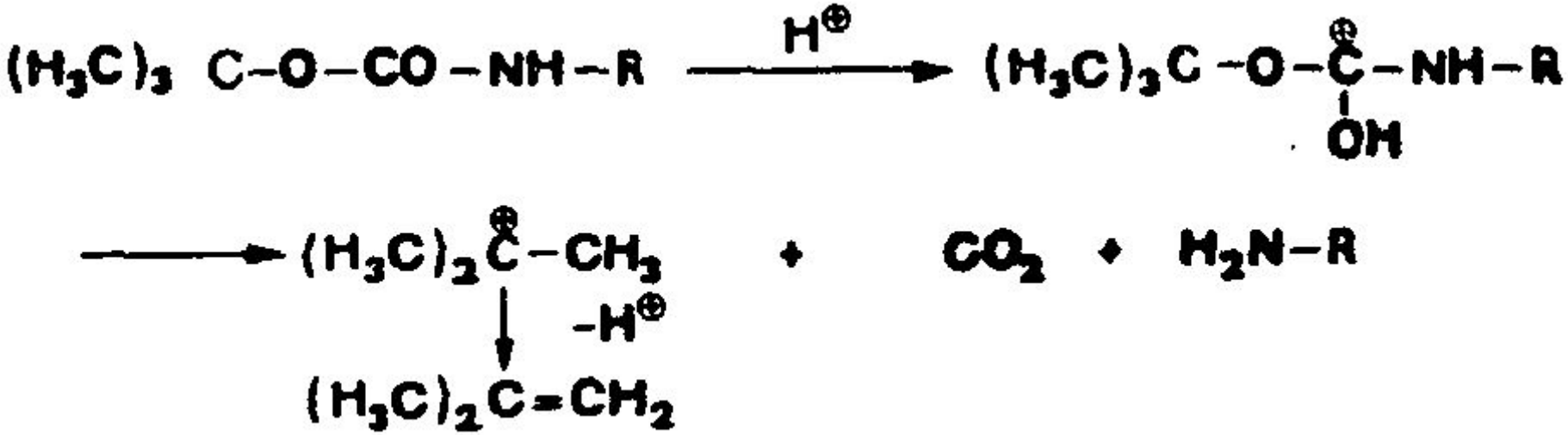
трет-Бутилоксикарбонильная группа

Boc



Отщепление группы

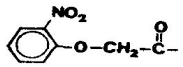
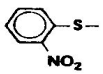
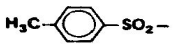
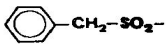
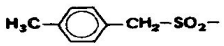
<u>Boc</u>



Защитные группы амидного типа

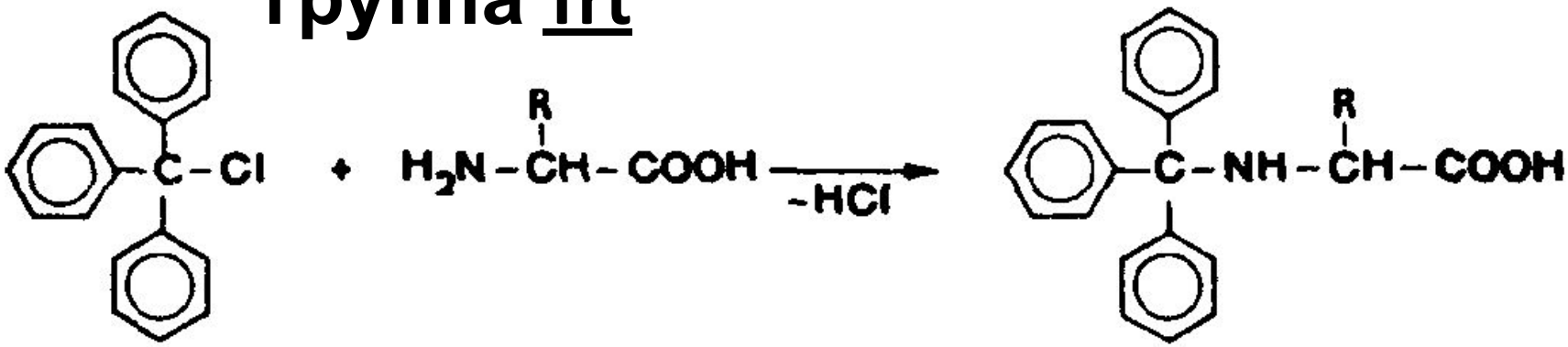
Аминозащитные группы этого типа (табл. 2-2) являются производными карбоновых кислот или замещенных неорганических кислот, они играют второстепенную роль по сравнению с защитными группами уретанового типа.

$$Y-NH-R$$

Защитная группа	Сокращенное обозначение защитной группы	Y	Снятие защиты
Формил- [112, 113]	For	$H-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	Сольволиз; окисление, гидразинолиз
Трифторацетил- [111]	Tfa	$CF_3-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	Разб. NaOH; $Ba(OH)_2$; раствор аммиака
Ацетоацетил- [114]	Aca	$H_3C-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	$C_6H_5-NH-NH_2$ или же H_2N-OH в растворе уксусной кислоты
2-Нитрофеноксиацетил- [115]	Npa		Восстановление и последующее нагревание в H_2O до 100°C
Монохлорацетил- [116]	Mca	$Cl-CH_2-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	Амид пиперидин-1-тиокарбоиовой кислоты
2-Нитрофенилтио- [105, 106]	Nps		Хлороводород в инертных растворителях, никель Ренея, тиольные реагенты; дибензолсульфимид
4-Толуолсульфоиил- [107]	Tos		Na/жидк. NH_3; HBr/AcOH (фенол); иодоводородиая кислота/иодид фосфония
Бензилсульфонил- [108]	Bes		Na/жидк. NH_3; гидрогенолиз
4-Толилметилсульфонил- [117]	Tms		HF/анизол (0°C, 60 мин)

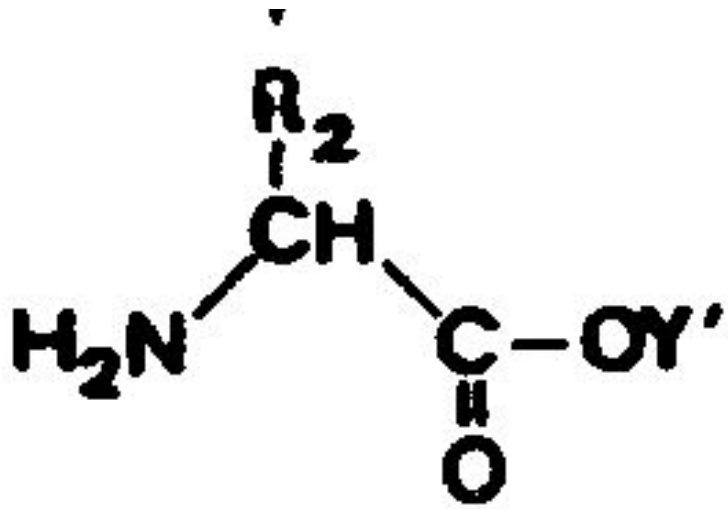
Защитные группы алкильного типа

Тритильная защитная группа <u>Trt</u>



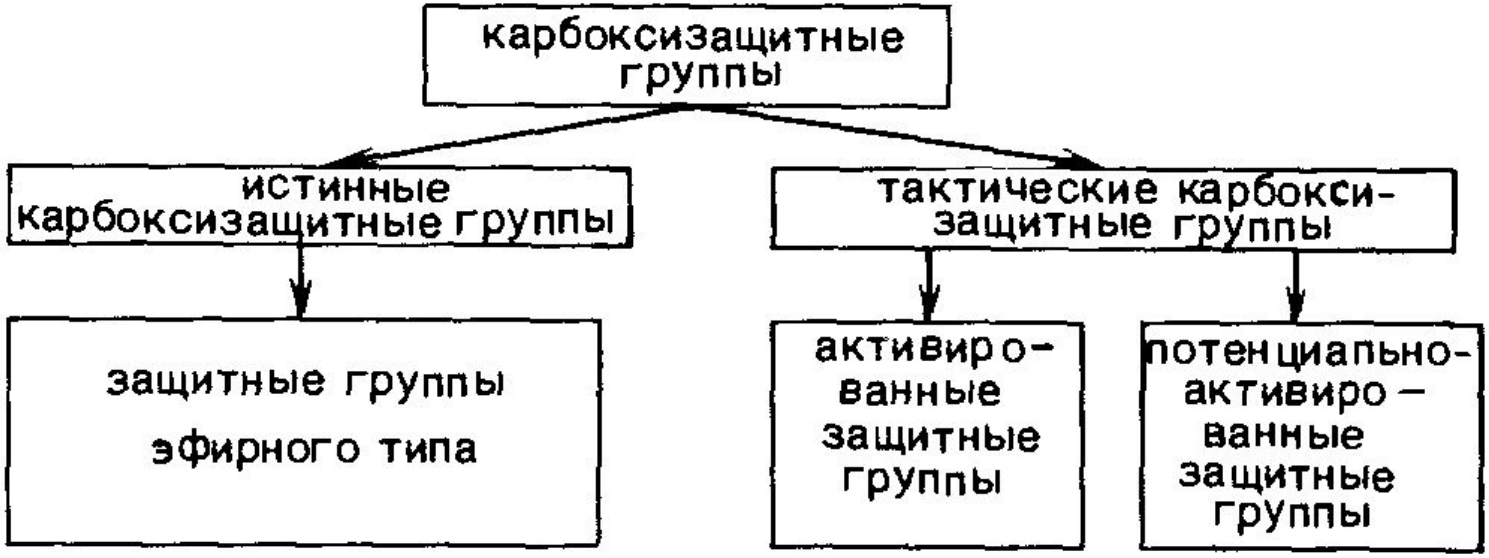
В каких условиях отщепляется <u>Trt ?</u>

Защитные группы для карбоксильных и амидных функций



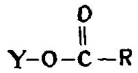
При пептидном синтезе, как уже указывалось в разд. 2.2.2, карбоксильная функция аминокомпонента тоже должна быть защищена.

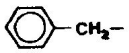
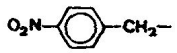
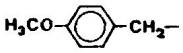
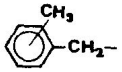
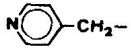
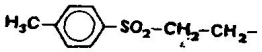
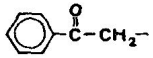
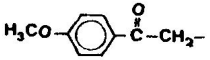
Проще всего защита карбоксильной группы достигается *солеобразованием.* Соли аминокислот со щелочными и щелочноземельными металлами обычно реагируют в воде или в водном диоксане с соответствующим образом активированным карбоксикомпонентом.

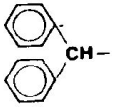
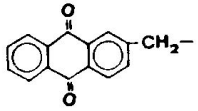
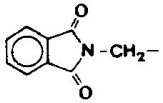


Истинные карбоксизащитные группы

Под истинными защитными группами понимают соответственно определению такие, которые после синтеза пептида или пептидного фрагмеита отщепляются с регенерацией исходной карбоксильной группы.

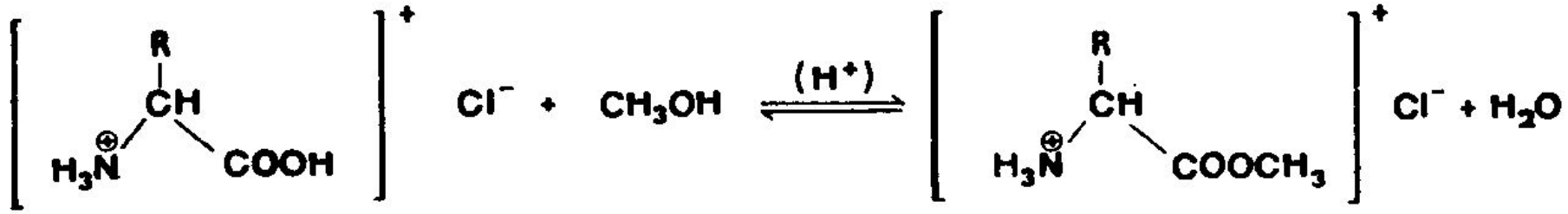


Эфир аминокислоты	Y	Снятие защиты
Метиловый Этиловый	CH_3- H_3C-CH_2-	Щелочиой гидролиз; фермеитативиые методы (трипсин или химотрипсин); с 0,1 и. NaOH, pH 7,0
Беизиловый [129]		H_2/Pd; насыщ. HBr/AcOH; Na/жидк. NH_3; жидк. HF; щелочиой гидролиз
4-Нитробеизиловый		H_2/Pd; щелочиой гидролиз; Na/жидк. NH_3; устойчив против HBr/AcOH
трет-Бутиловый [130, 131]		CF_3COOH; иасыщ. HCl/AcOH; 2 н. HBr/AcOH; эфират трифторида бора/AcOH
4-Метоксибеизиловый [132, 133]		CF_3COOH(анизол) при 0°C; HCl/иитрометаи; H_2/Pd; жидк. HF; щелочиой гидролиз
Метилзамещениый беизиловый [134] (2,4,6-триметил- и пеитаметилбензиловый)		CF_3COOH при 20°C; 2 и. HBr/AcOH
Пиридил-4-метиловый (4-пиколиловый) [135]		H_2/Pd; Na/жидк. NH_3; щелочиой гидролиз; злектролитическое восстановлеиие
2-(Толуол-4-сульфоиил)-этиловый [136]		β-Элимииироваиие в смеси вода/диоксаи с раствором Na_2CO_3 при 20°C
Феиациловый [137]		Тиофеиолят иатрия; H_2/Pd; Zn/AcOH; фотолиз
4-Метоксифеиациловый [138]		Фотолиз при УФ-облучеиии при 20°C

Эфир амииокислоты	Y	Снятие защиты
Дифеиилметиловый (беизгидриловый) [139]		H_2/Pd; CF_3COOH при 0°C; разб. HCl/AcOH; эфират трифторида бора/AcOH (1:6) при 25°C
Аитрахииои-2-метиловый [140]		H_2/Pd; $Na_2S_2O_4$ в водио-диоксановом растворе, pH 7—8; фотолиз
Фтальимидометиловый [141]		Тиофенолят иатрия; Zn/AcOH; N_2H_4; HCl/орг. растворитель; $(CH_3)_2NH$/этаиол
Фениловый [142]		Омылеиие, pH 10,5 (0,8 экв. H_2O_2)
Триметисилиловый [143, 144]	$(CH_3)_3Si-$	Сольволиз водой или спиртом
2-Триметилсилилэтиловый [145]	$(CH_3)_3Si-CH_2-CH_2-$	F^-

Защитные группы эфирного типа

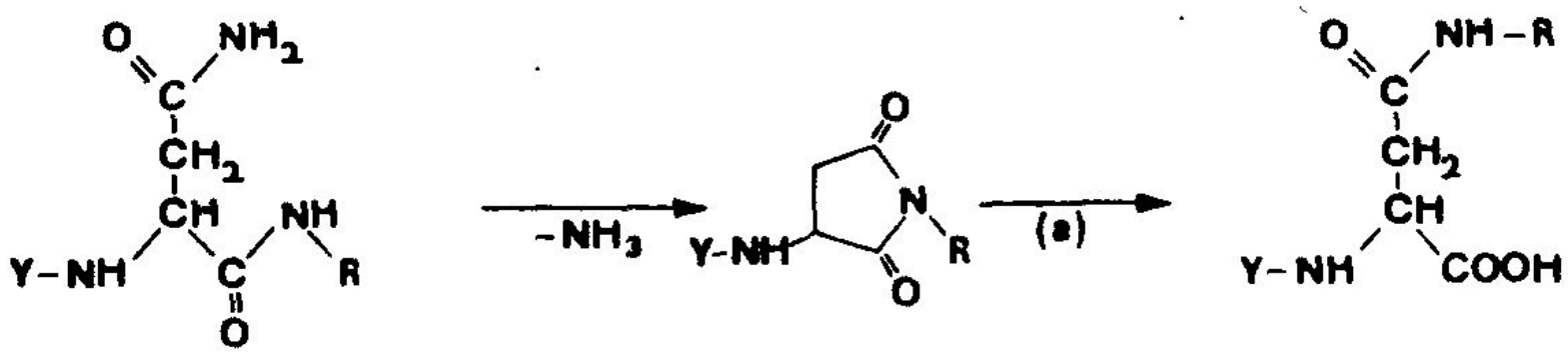
Преобладающее число карбоксизащитных групп производится на основе первичных, вторичных и третичных спиртов. Для приготовления эфиров аминокислот служат методы, известные из органической химии, причем исходят либо из свободной аминокислоты, либо из N-замещенного производного аминокислоты.



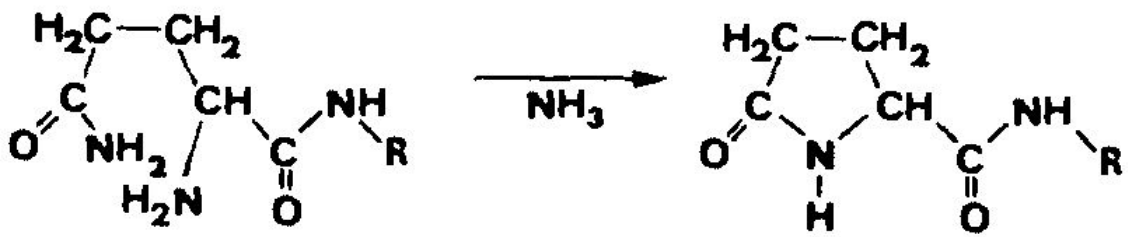
Наряду с хлороводородом в качестве катализаторов были предложены эфират трифторида бора, уксусный ангидрид, ацетилхлорид, тионилхлорид и др. (в последнем случае образование эфира протекает по другому механизму). Этерификация с тионилхлоридом предложена Бреннером и др. [127]. При этом в качестве промежуточного продукта реакции из $SOCl_2$ и CH_3OH образуется, вероятно, метиловый эфир хлорсульфиновой кислоты H_3CO-SO-Cl, который реагирует с аминокислотой с выделением SO_2 и образованием метилового эфира.

Защитные группы для амидной функции

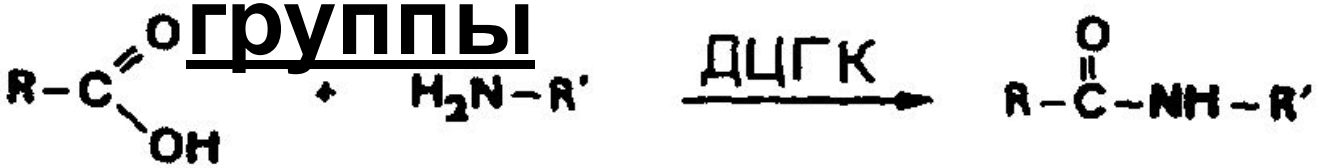
Амид карбоновой кислоты представляет собой нейтральную функциональную группу, которая блокирует карбоксильную функцию и поэтому не нуждается в дополнительной защите. Это верно также и для концевой α-амидной функции в условиях обычных реакций конденсации и деблокирования, если не считать иногда наблюдающейся дегидратации с образованием нитрила. Гораздо чаще побочные реакции происходят у ω-амидных групп аспарагина и глутамина. Дегидратация амидной группы до нитрила может происходить при применении дициклогексилкарбодиимида и, кроме того, при гидразинолизе, если он необходим в ходе пептидного синтеза; ω-амидные группы могут переводиться в гидразидные. Отщепление защитных групп в спиртовых растворах может приводить к алкоголизу амидных группировок. Образование сукцинимидных производных в случае пептидов, содержащих аспарагин с незамещенной амидной функцией, влечет за собой нежелательную транспептидацию (а):

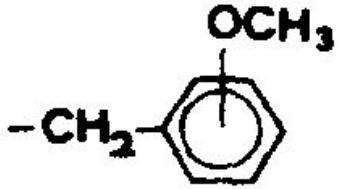


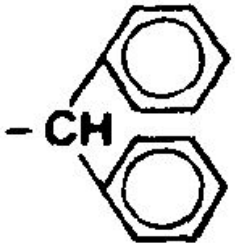
Пептиды, имеющие N-концевой глутамин с незащищенной аминной функцией, легко превращаются в пироглутамилпептиды:



Защита амидной группы



R'= 

или 

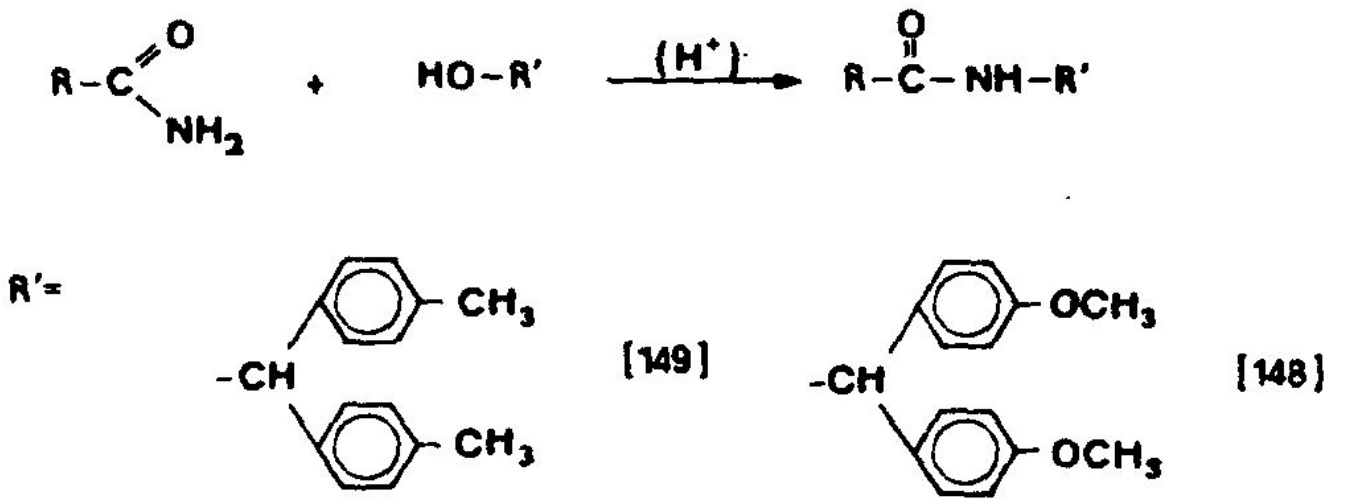
4-метоксибензил-

2,4-диметоксибензил-

2, 4, 6-триметоксибензил-

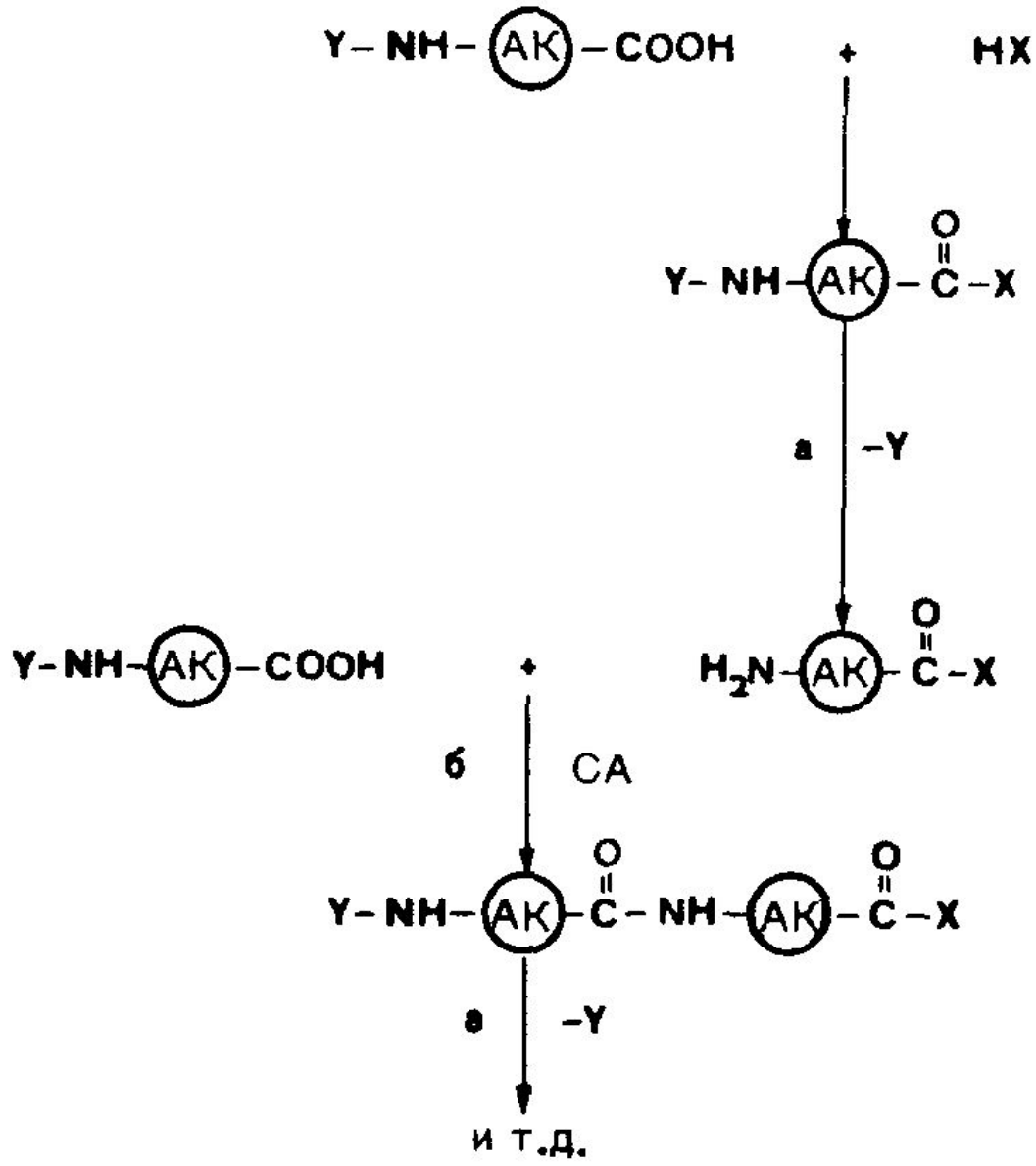
дифенилметил-

Метил-или метоксизамещенные дифенилметильные группы вводятся реакцией N-защищенных амидов аминокислот с соответствующим карбинолом в присутствии кислот [148]:



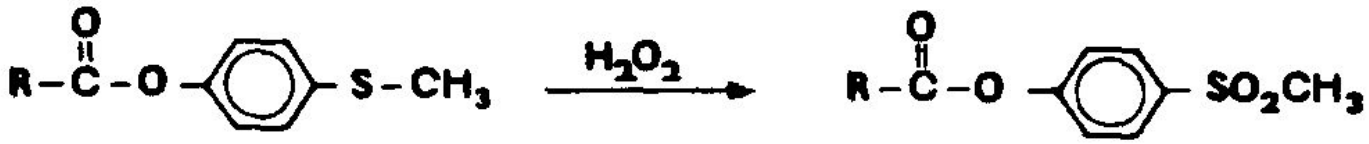
Все амидозащитные группы могут отщепляться жидким фтороводородом [149]. За исключением 4-метоксибензильной и дифенилметильной групп, удаление защитных групп удается уже при обработке трифторуксусной кислотой при 20 °С. Добавка анизола благоприятствует реакции отщепления.

Тактические карбоксизащитные группы



Потенциально активируемые карбоксизащитные группы

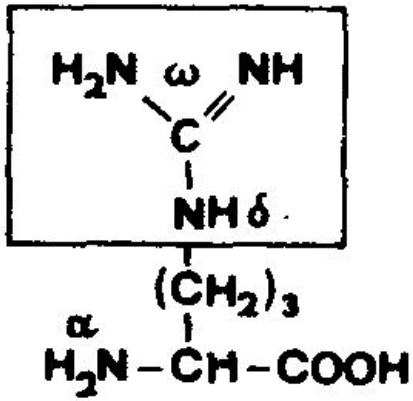
В отличие от уже рассмотренных тактических защитных групп потенциально активируемые карбоксизащитные группы ведут себя во время пептидного синтеза как настоящие защитные группы. Другими словами, в этом случае можно пренебречь опасностью побочных реакций самоконденсации. В качестве прототипа таких защитных групп можно назвать 4-метилтиофениловый эфир [151]. Получение его проводится по backing-off-методу. Перед конденсацией фрагментов проводят активирование окислением пероксидом водорода или 3-хлорпербензойной кислотой:

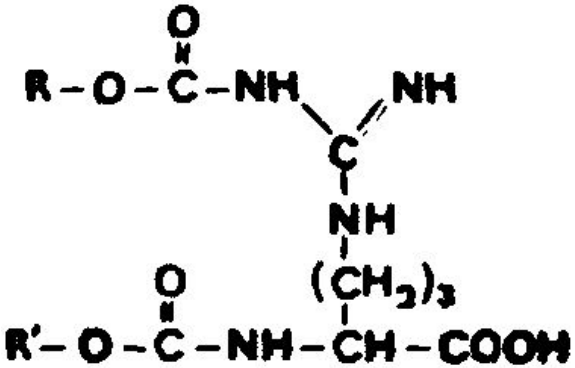


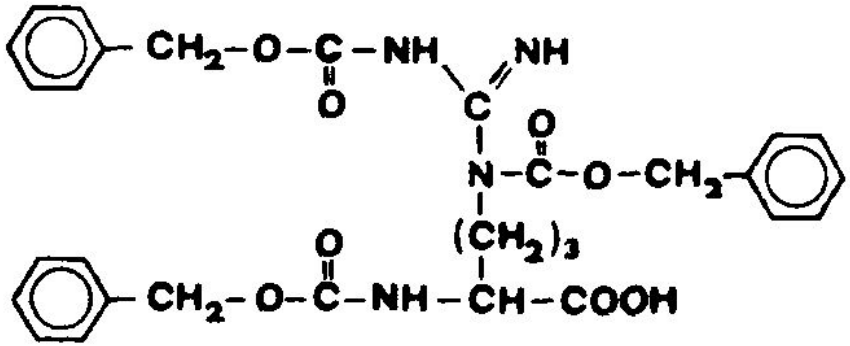
Полученный *4-метилсульфонилфениловый эфир* обладает свойствами активированного эфира и может использоваться для дальнейших синтезов в качестве карбоксильного компонента (R—N-замещенный остаток пептида).

ω-Защитные группы трифункциональных аминокислот

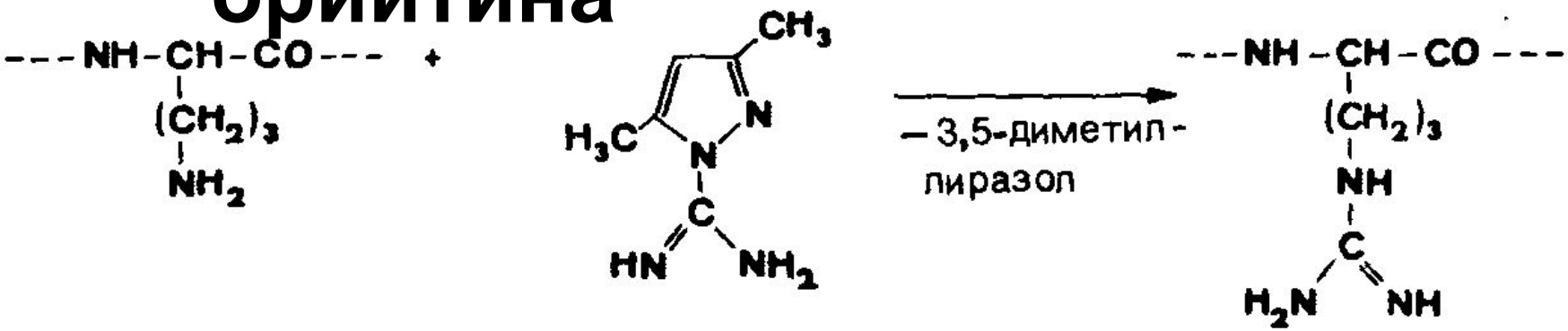
Защита гуанидиновой функции аргинина



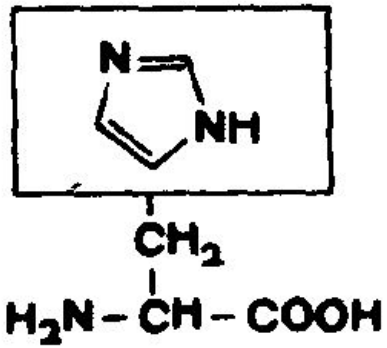




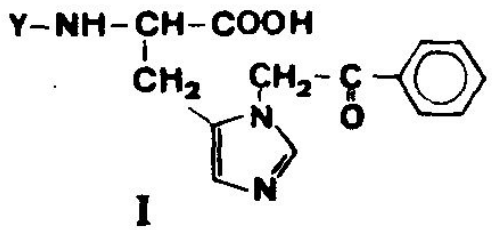
Получение гуанидиновой группы в составе пептида из ориитина



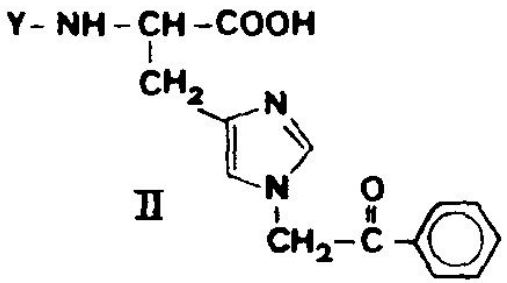
Защита имидазольной функции гистидина



N^{Im}-Защитная группа	Формула	Деблокирование
Бензил [168]	$C_6H_5-CH_2-$	Na/жидк. NH_3
2,4-Динитрофенил [171]	$(O_2N)_2C_6H_3-$	2-Меркаптоэтанол (pH 8; 1 ч); устойчив при ацидолизе
1-Бензилоксикарбонил-амино-2,2,2-трифторэтил [172]	$F_3C-CH(Z-NH)-$	H_2/Pd; устойчив в условиях отщепления Boc-остатков и алкиловых эфиров
трет-Бутилоксикарбонил [173]	$(CH_3)_3C-O-C(=O)-$	HBr/AcOH; HBr/CF_3COOH; HF; устойчив к HCl в диоксане
Адамантил-1-оксикарбонил [174, 175]	$C_{10}H_{15}-O-C(=O)-$	CF_3COOH
Пиперидинокарбонил [176]	$C_5H_{10}N-C(=O)-$	$N_2H_4 \cdot H_2O$; 2 н. NaOH в диоксане
Дифенилметил [177]	$(C_6H_5)_2CH-$	6 н. HBr/AcOH (3 ч); HCOOH (10 мин); CF_3COOH (1 ч)
Пиридилдифенилметил [178]	$C_5H_4N-C(C_6H_5)_2-$	Каталитическое или электролитическое восстановление; Zn/AcOH
4-Толуолсульфонил [179]	$H_3C-C_6H_4-SO_2-$	Гидроксибензотриазол (HOBt) [180]; HF; щелочное омыление

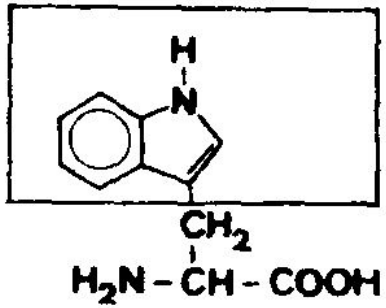


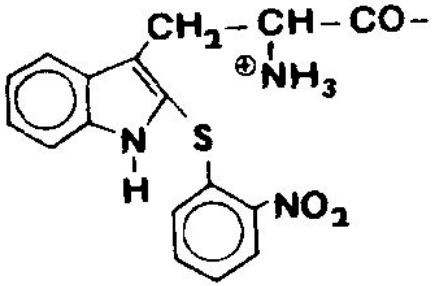
I



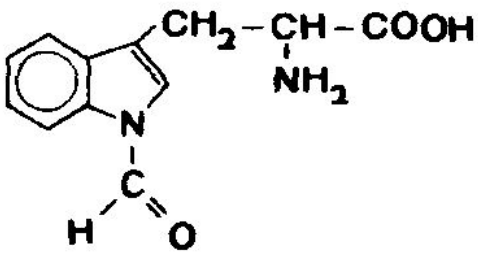
II

Защита индольной функции триптофана

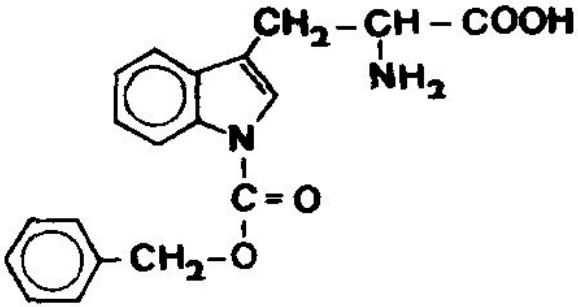




I

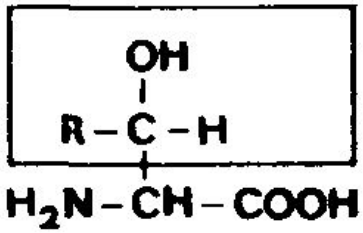


II



III

Защита алифатической гидроксильной функции



Вообще говоря, спиртовой гидроксил можно не защищать, если серин (R = H), треонин (R = CH_3) или гидроксипролин является составной частью аминокомпонента. Нужно только не применять избыток ацилирующего средства, так как иначе может пройти частичное О-ацилирование:

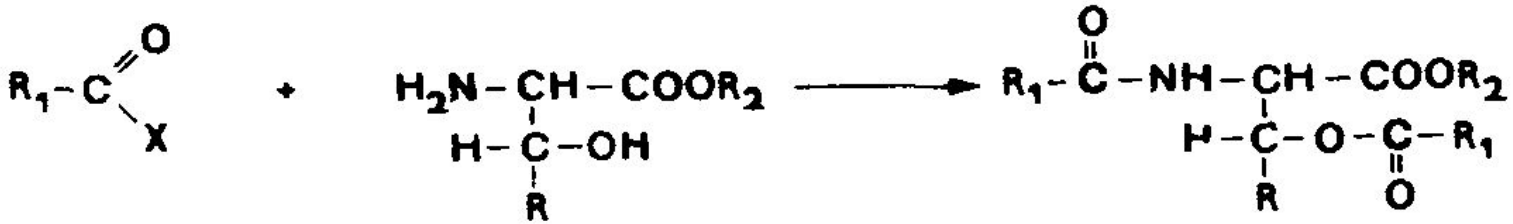
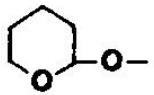
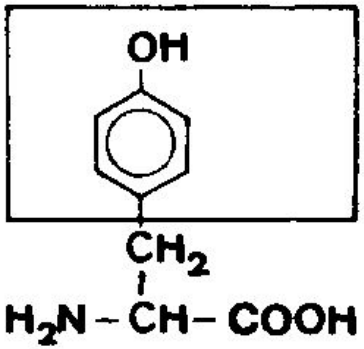


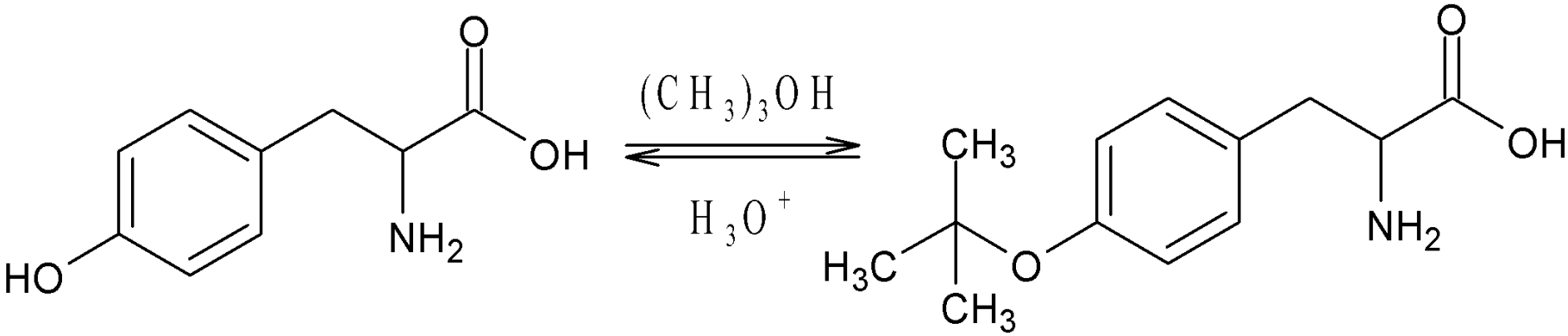
Таблица 2-5. Защитные группы для гидроксильной функции

О-защитиая группа	Формула	Снятие защиты
Бензил [194]	$C_6H_5-CH_2-O-$	Гидрогенолиз; HF; Na/жидк. NH_3; HBr/диоксан
трет-Бутил [195]	$(CH_3)_3C-O-$	CF_3COOH; HCl/CF_3COOH; конц. HCl (0°C, 10 мии)
Тетрагидропиранил [196]		Ацидолиз
1-Бензилоксикарбонил-амино-2,2,2-трифторэтил [197]	$F_3C-CH(Z-NH)-O-$	Гидрогеиолиз; ацидолиз
Дифенилметил [198]	$(C_6H_5)_2CH-O-$	Гидрогенолиз; нагреваиие с безводной CF_3COOH при температуре кипения
Триметилсилил [199]	$(CH_3)_3Si-O-$	Гидролиз
Метилтиометил [200]	$H_3C-S-CH_2-O$	CH_3I во влажном ацетоне ($NaHCO_3$)

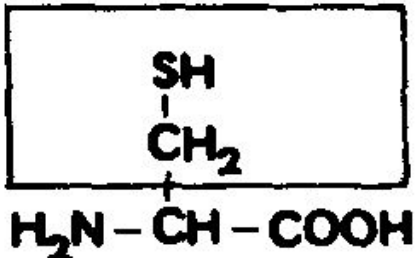
Защита ароматической гидроксильной функции



Например тирозина

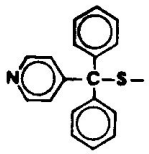


Защита тиольной функции цистеина

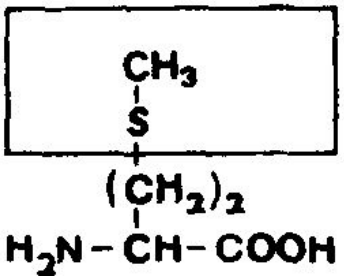


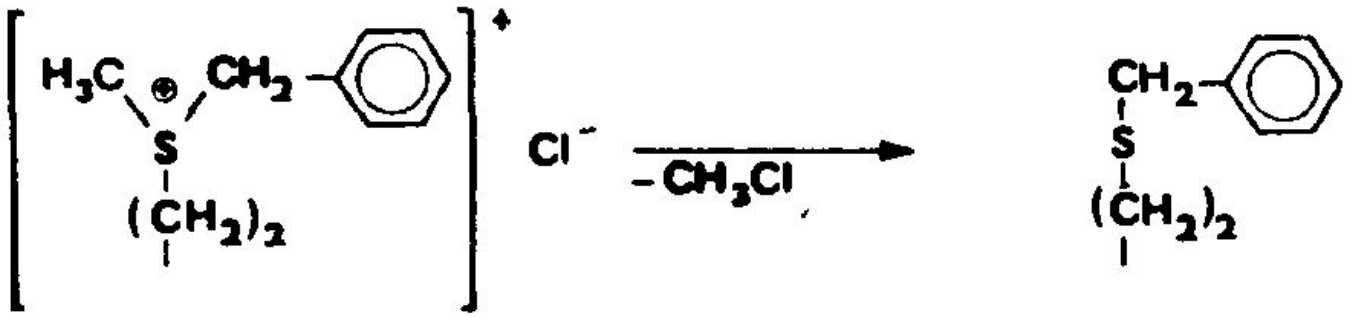
В случае S-этилтио- и S-*трет*-бутилтиотиолзащитных групп речь идет о несимметричных дисульфидах цистеина. Они могут быть селектнвно восстановлены тиолизом под действием избытка различных тиолов [224]:

Таблица 2-6. **Защитные группы тиольной функции**

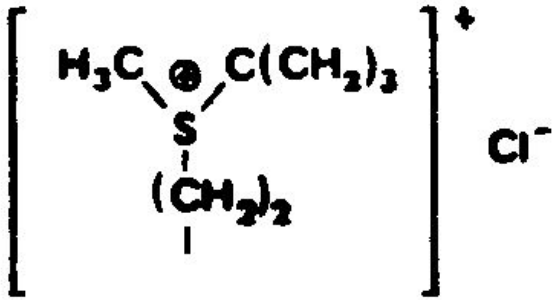
S-Защитная группа	Формула	Снятие защиты (превращение в пептиды цистина по методам А, Б, В[a])
Бензил [208]	$C_6H_5-CH_2-S-$	Na/жидк. NH_3
4-Метоксибензил [212]	$CH_3-O-C_6H_4-CH_2-S-$	HF; кипящая CF_3COOH; Na/жидк. NH_3; соли Hg(II) [213
Дифенилметнл [214]	$(C_6H_5)_2CH-S-$	HBr/AcOH; CF_3COOH; Na/жидк. NH_3; Nps-Cl и последующее восстановлеиие (Б/В)
Тритил [215]	$(C_6H_5)_3C-S-$	HF/CF_3COOH; HF; CF_3COOH; HBr/AcOH: водн. HCl/AcOH; соли Hg(II), Nps-Cl и последующее восстановление (А/Б/В)
Пиридилдифенилметнл [216]		Соли Hg(II) (pH 4); Zп/AcOH; электролитическое восстановление (А)
Ацетамидометил [217]	$CH_3-CO-NH-CH_2-S-$	Соли Hg(II) (pH 4); Nps-Cl с последующим восстановлением (А/Б/В)
Хлорацетамидометил [218]	$Cl-CH_2-CO-NH-CH_2-S-$	1-Пиперидинтиокарбоксамид
Этилтио [222]	CH_3-CH_2-S-S-	Тиолиз (тиофенол, тиогликолевая кислота и др.)
трет-Бутилтио [223]	$(CH_3)_3C-S-S-$	Тиолиз [тиофенолят иатрия, тиофенол, 1,4-дитиотрейтол (реагент Клеланда)]
Изобутириламидометил [219]	$(CH_3)_2CH-CH_2-CO-NH-CH_2-S-$	Соли Hg(II) (pH 4) (Б)
Тетрагидропиранил [220]		HBr или CF_3COOH; разб. кислоты; $AgNO_3$; Na/жидк. NH_3 (Б)
Этилкарбамоил [221]	$CH_3-CH_2-NH-C(=O)-S-$	Щелочная среда (NH_3, $NaOCH_3$, NaOH); соли Ag н Hg(II) (pH 7)

Защита тиоэфирной функции метионина





I Ia



II