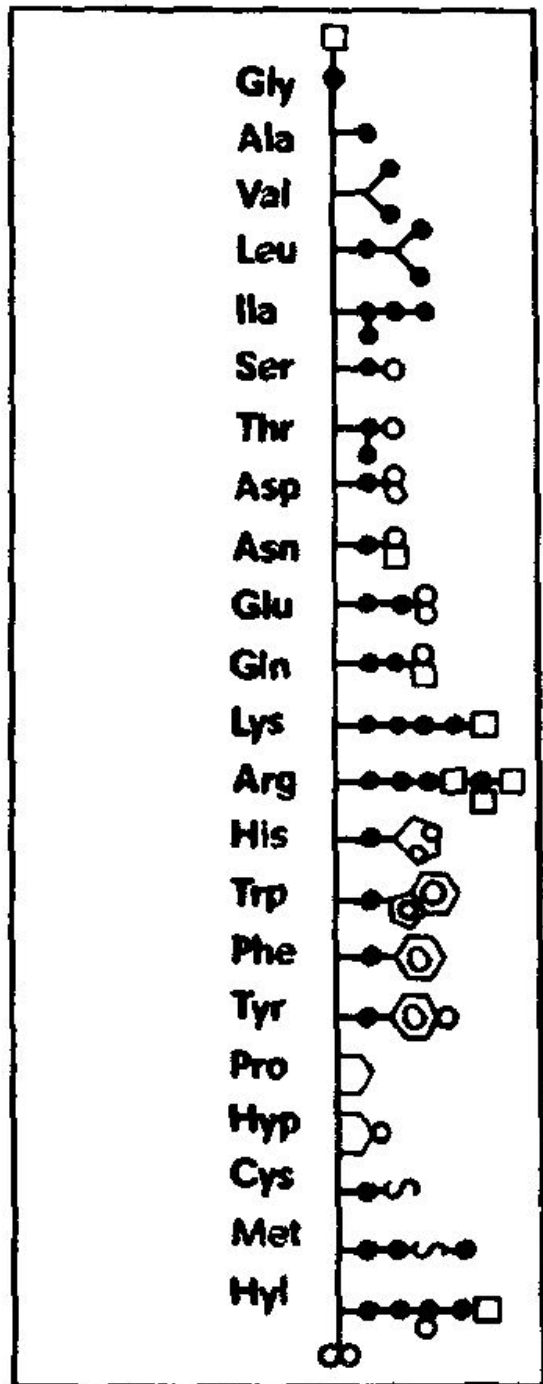
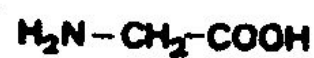


# Свойства аминокислот



Глицин

Gly G



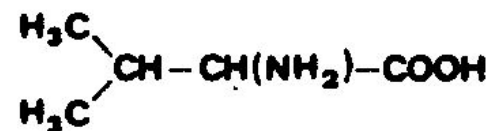
Алаин

Ala A



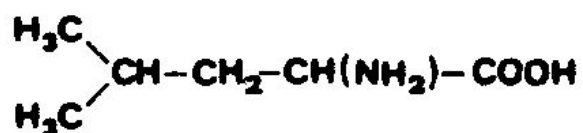
Валин

Val V



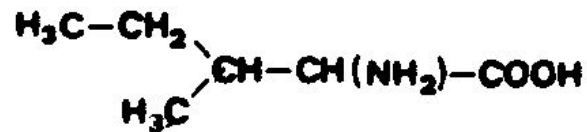
Лейцин

Leu L



Изолей-  
цин

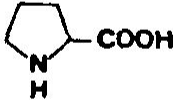
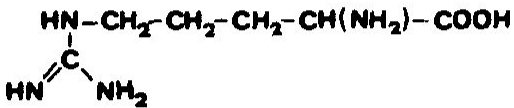
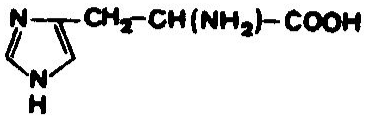
Ile I

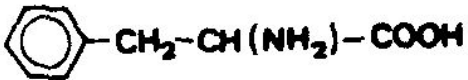
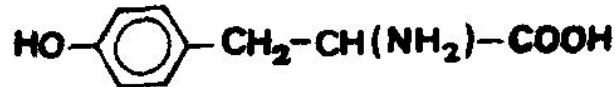
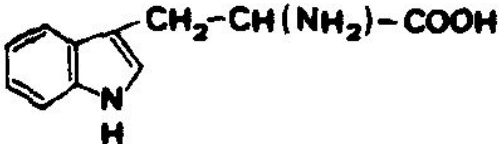


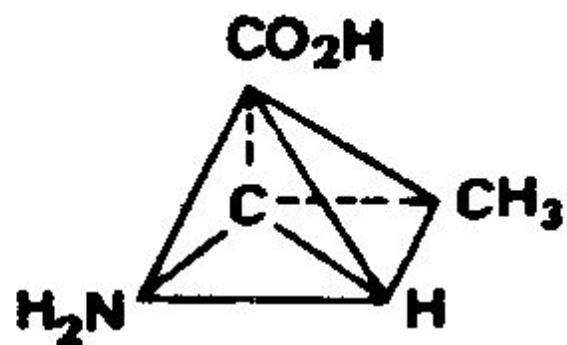
Серин

Ser S

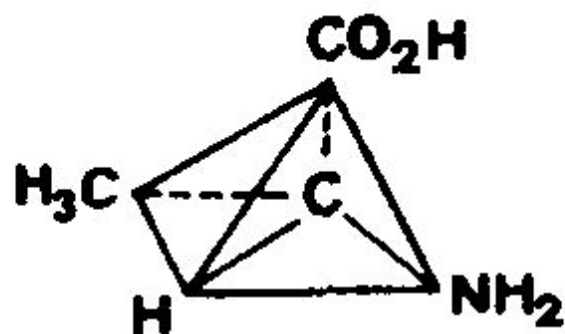


Треонин	Thr	T	$\text{H}_3\text{C}-\text{CHOH}-\overset{*}{\text{C}}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
Цистеин	Cys	C	$\text{HSH}_2\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
Метионин	Met	M	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
Пролин	Pro	P	
Лизин	Lys	K	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{*}{\text{C}}\text{H}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
Аргинин	Arg	R	
Гистидин	His	H	
Аспарагиновая кислота	Asp	D	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\overset{*}{\text{C}}\text{H}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$

Аспарагин	Asn N или Asp(NH <sub>2</sub> )	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
Глутаминовая кислота	Glu E	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
Глутамин	Gln Q или Glu(NH <sub>2</sub> )	$\text{H}_2\text{N}-\text{OC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
Фенилаланин	Phe F	
Тирозин	Tyr Y	
Триптофан	Trp W	

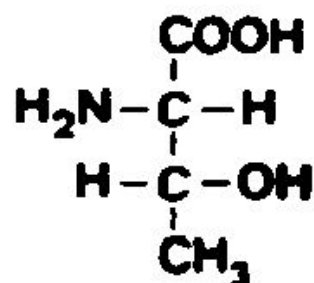


L-аланин

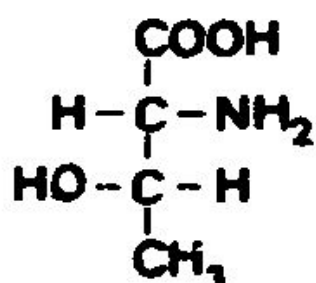


D-аланин

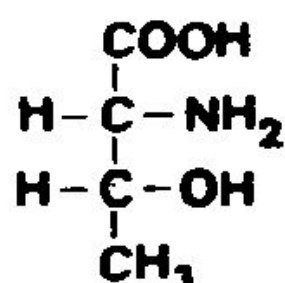
Рис. 1-5. Пространственные формулы D- и L-аланина.



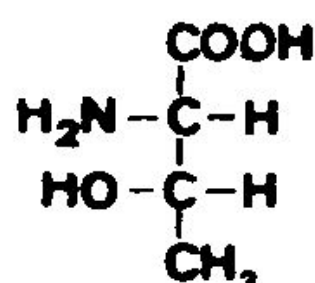
L-треонин



D-треонин



D-алло-треонин



L-алло-треонин

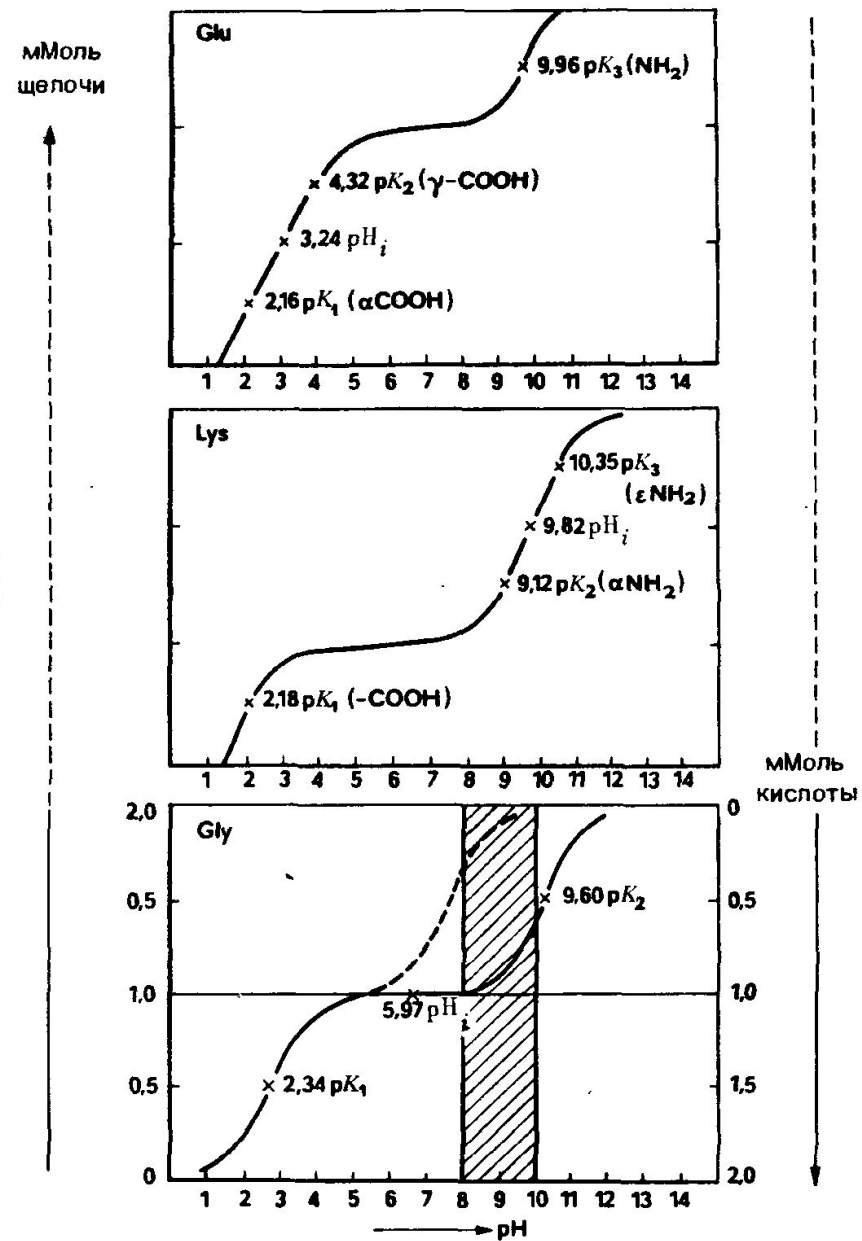
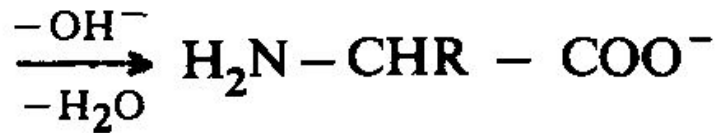
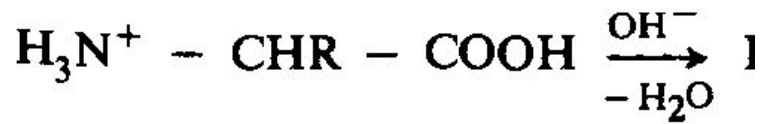
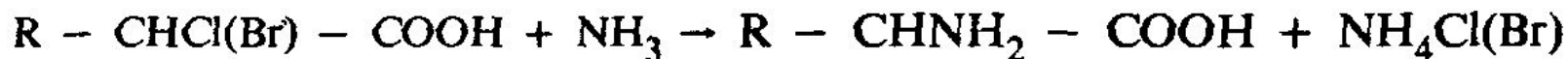


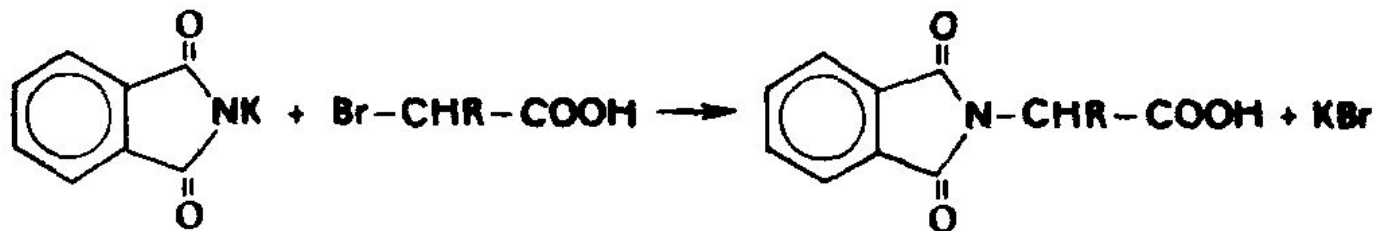
Рис. 1-6. Кривые титрования глицина, лизина и глутаминовой кислоты.

## Аминолиз галогенкарбоновых кислот

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

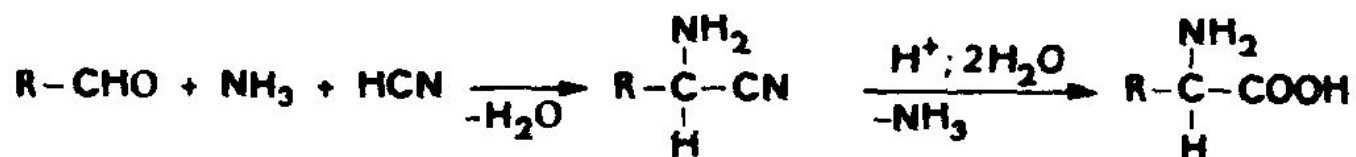


Удобнее использовать реакцию эфиров галогенкарбоновых кислот с фтальимидом калия с последующим расщеплением получающейся фталил-аминокислоты кислотным гидролизом или гидразинолизом (синтез Габриэля). В качестве реагента аминолиза применяют также уротропин (Хильман, 1948 г.).

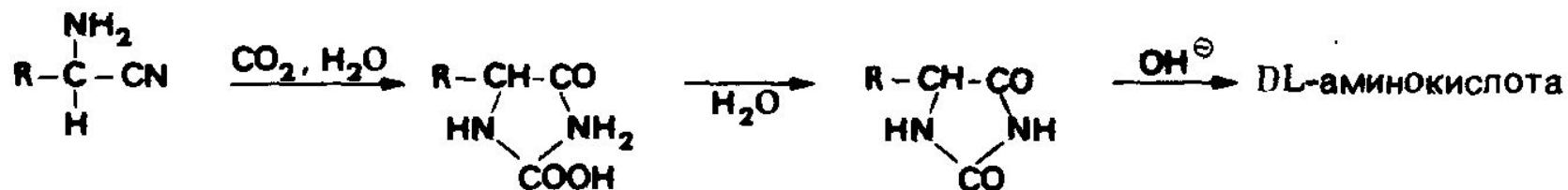


## Синтез Штрекера

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



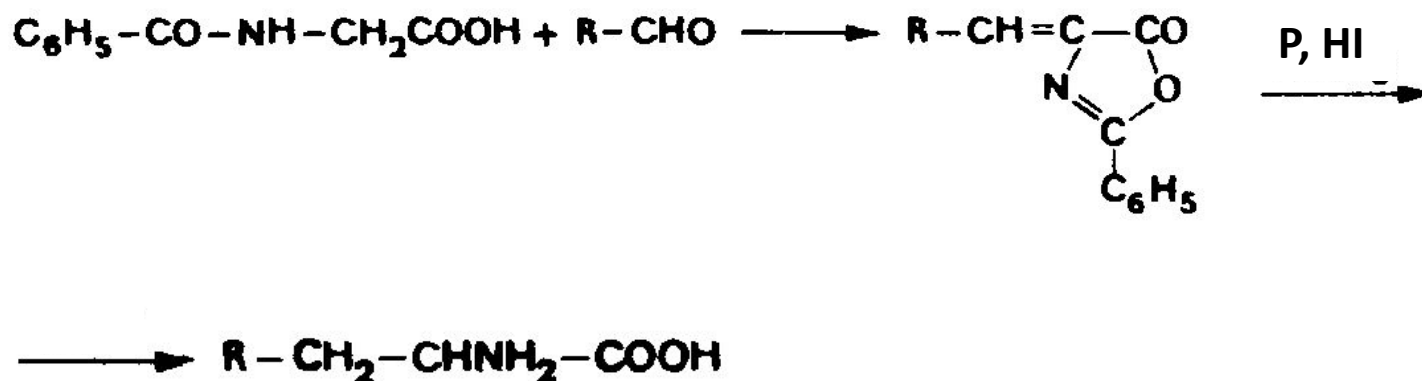
В качестве побочных продуктов могут получаться иминодинитрилы  $\text{NH}(\text{CHR-CN})_2$ , тринитрилы и карбоновые кислоты; общий выход при этом синтезе  $\sim 75\%$ .





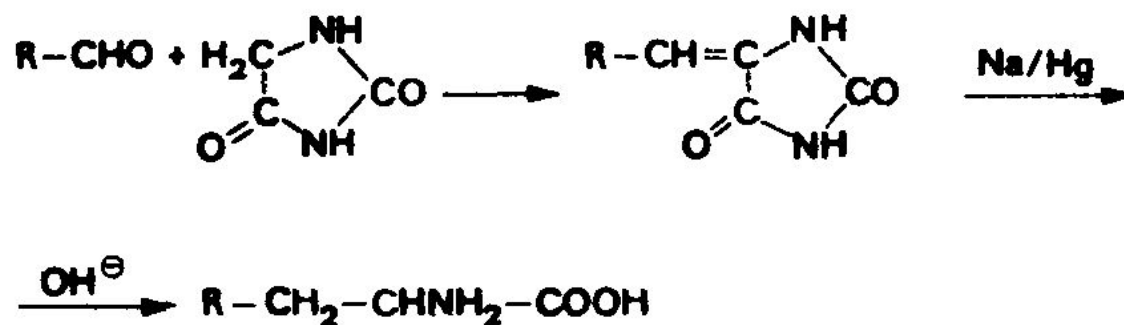
## Азлактонный синтез по Эрлейнмейеру — Плехлю

Синтез основан на том, что ароматический или  $\alpha, \beta$ -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

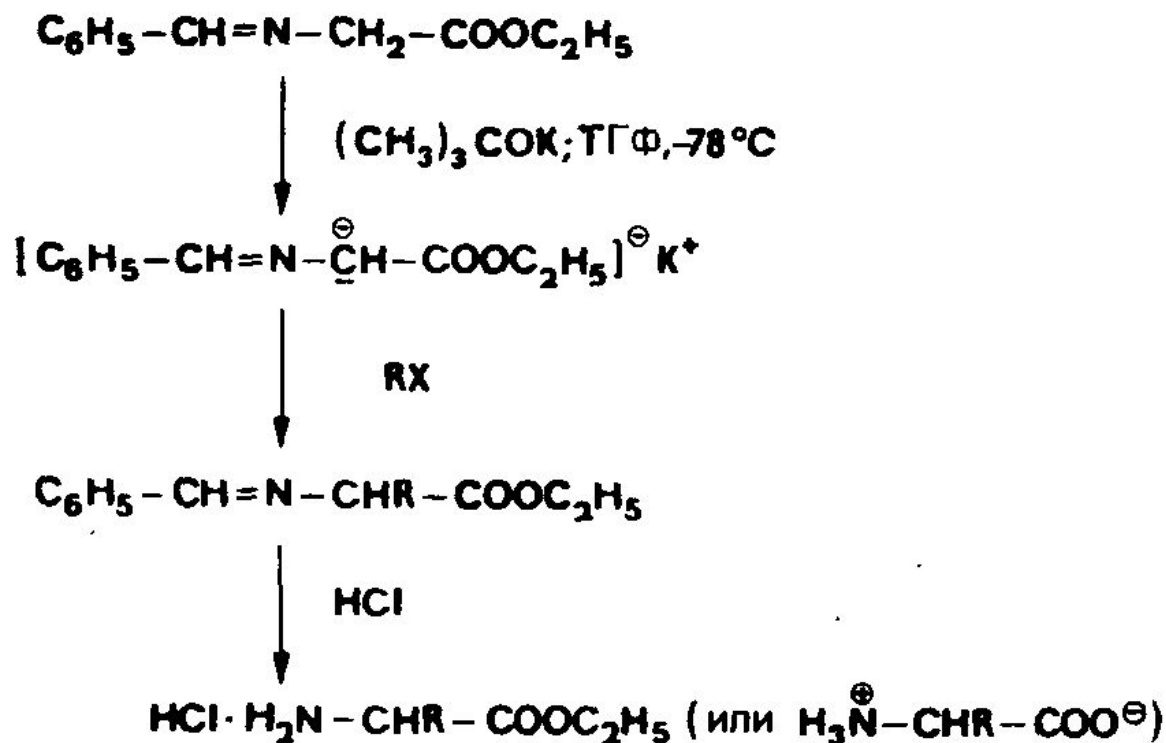
Альдегиды реагируют с гидантоином (метилеиновый компонент) и смесью ацетангидрид — ацетат натрия (конденсирующее средство), давая продукты конденсации, которые после восстановления амальгамой натрия или смесью иодоводорода и фосфора последующим щелочным гидролизом переводятся в аминокислоты.



Вместо гидантоина в качестве соединений с активной метилеиновой группой можно использовать также тиогидантоины, 2,5-диоксопиперазини и роданини (тиазолидин-4-он-2-тион).

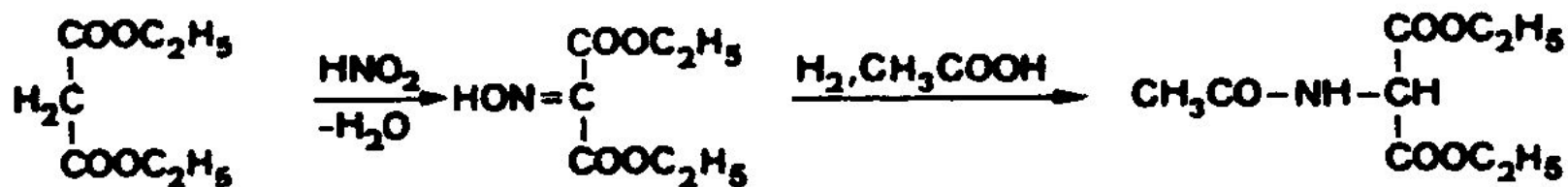
## Алкилирование шиффовых оснований [63]

Легкодоступные бензилидениевые производные этилового эфира глицина можно превращать в  $\alpha$ -аминокарбанионы действием сильных оснований, таких, как литийдиизопропиламид (ЛДА) или *трет*-бутилат калия, и затем алкилировать:

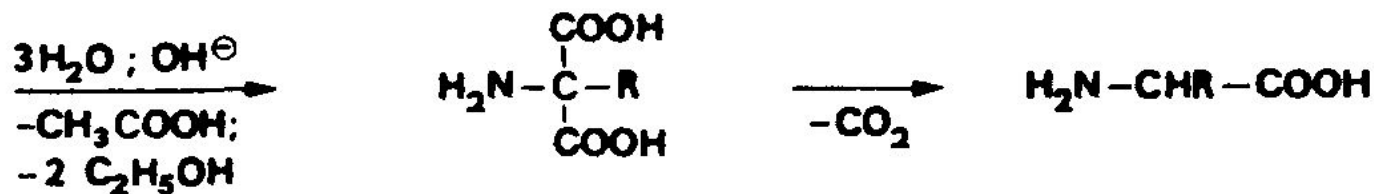
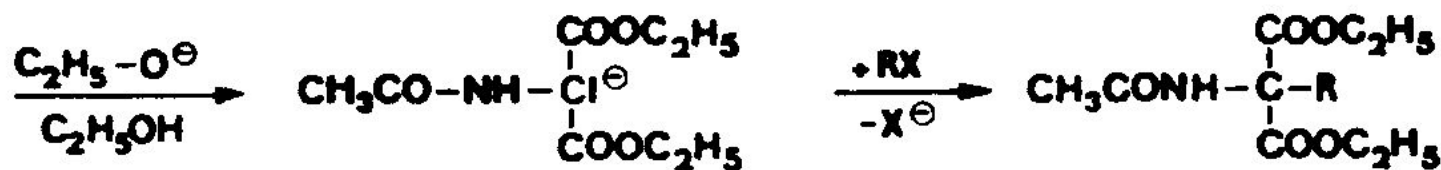


## Синтезы с малоновым эфиром

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



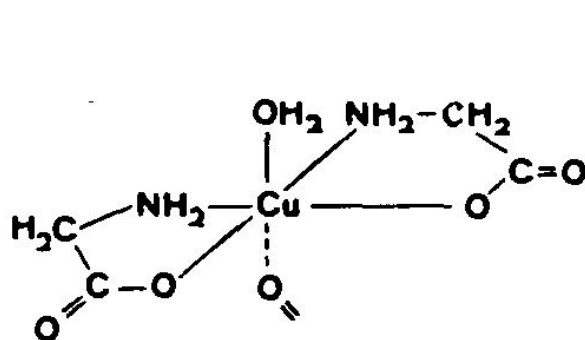
ацетаминомалоновый эфир



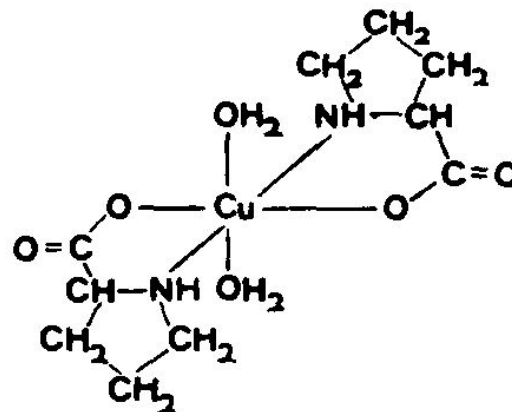
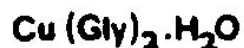
## *Специфические реакции аминокислот*

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

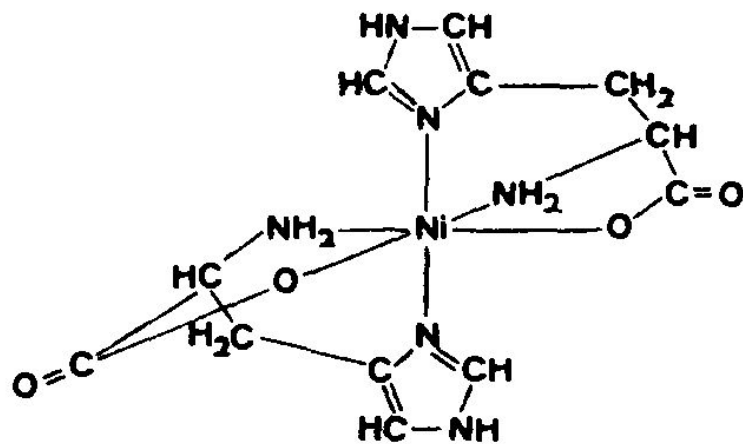
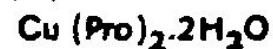
# Образование комплексов с металлами



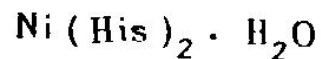
гидрат бис-глицината меди (II)



дигидрат бис-DL-пролина  
меди(II)

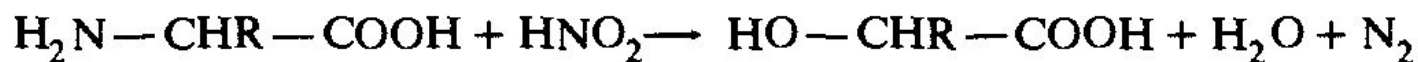


гидрат бис-L-гистидината никеля(II)

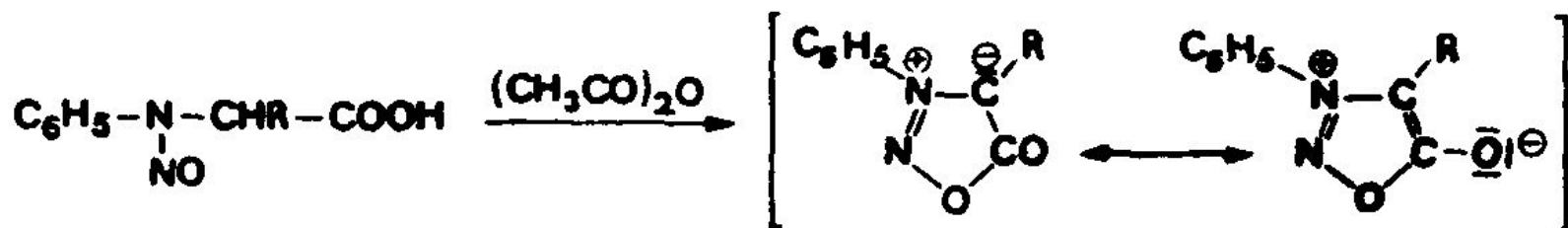


## Реакции с азотистой кислотой

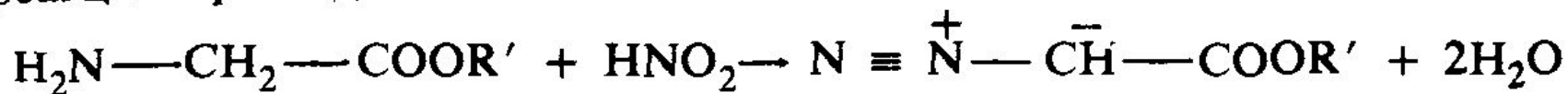
Свободные аминокислоты как первичные амины реагируют с  $\text{HNO}_2$  с отщеплением азота. При этом аминогруппа замещается гидроксилем и изменения конфигурации у хирального атома углерода не происходит. Измерение количества выделяющегося азота служит для количественного определения аминокислот по ван Слайку (1910 г.):



Из N-алкил(или арил)-аминокислот и  $\text{HNO}_2$  получаются *сидноны*. Сначала получается нитрозамин, при дегидратации которого с помощью ацетангидрида происходит замыкание кольца.



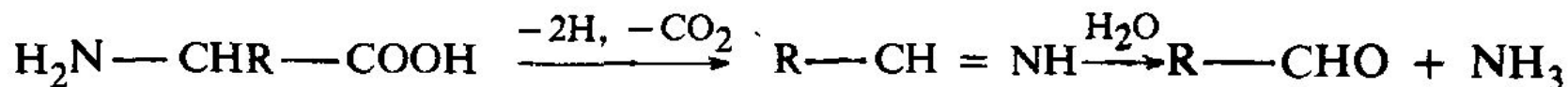
Фенилзамещенные сидноны и сидионимины представляют фармакологический интерес благодаря их противоопухолевому, бактериостатическому и жаропонижающему действию [204]. Эфиры аминокислот при реакции с  $\text{HNO}_2$  переходят в относительно устойчивые диазоэфиры. Известным примером является диазоуксусный эфир, получающийся из эфира глицина, который находит применение в органическом синтезе для расширения циклов и реакций присоединения:





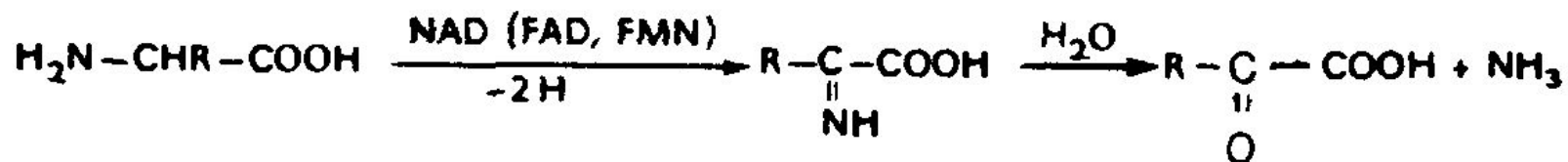
## Окислительное дезаминирование

Элиминирование аминокетильной группы 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:



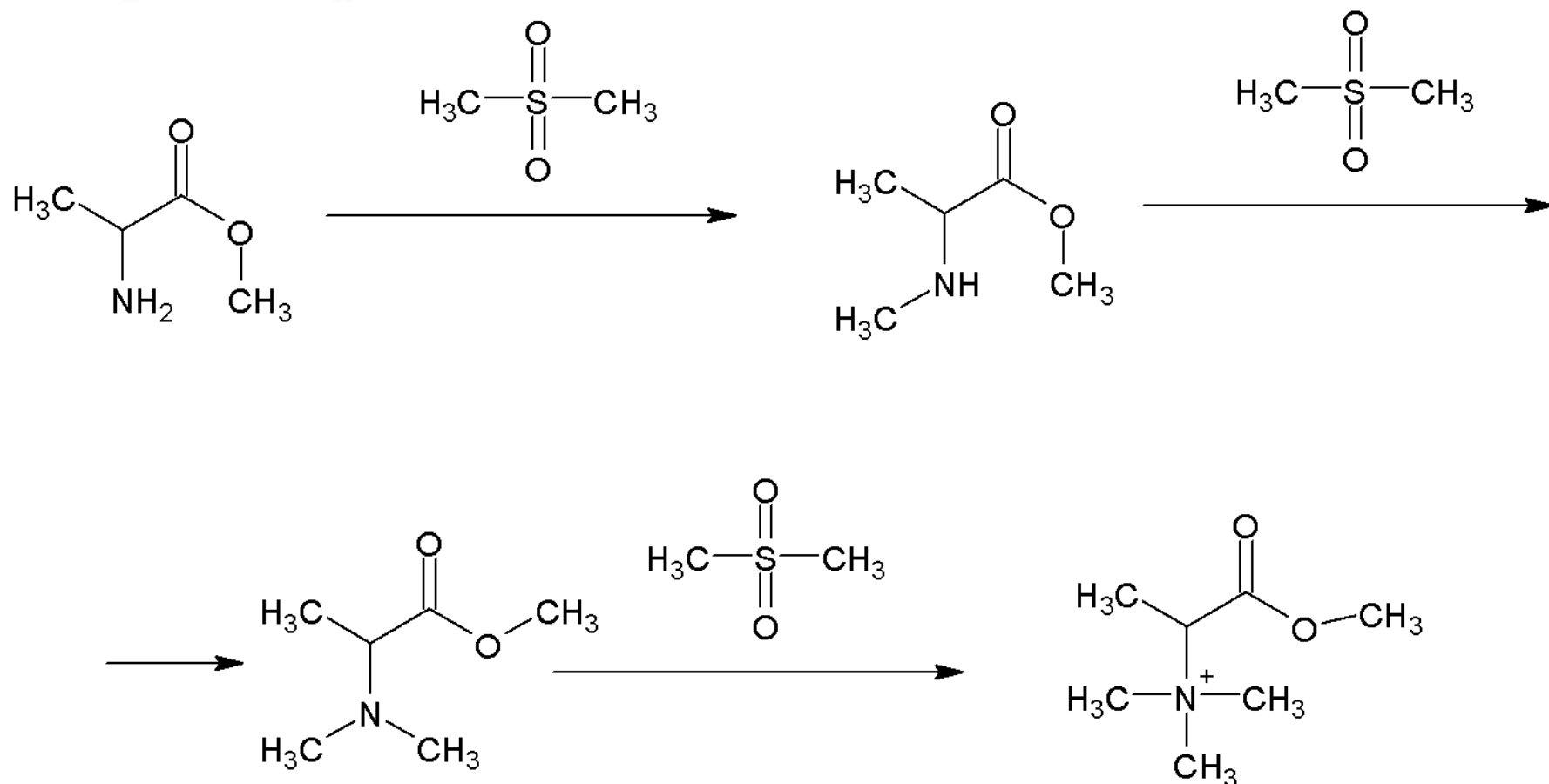
Окислительное дезаминирование аминокислот нингидрином имеет аналитическое значение (разд. 1.7.1).

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



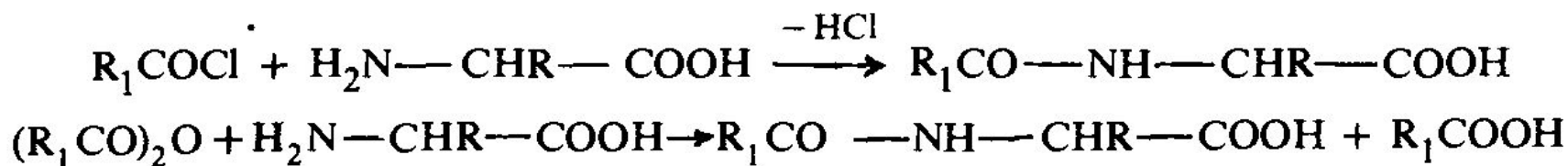
# N-Алкилирование

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

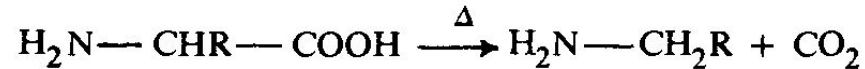
При взаимодействии ацилирующих реагентов (хлорангидриды, ангидриды и др.) с аминокислотами получаются по реакции Шоттена — Баумана N-ациламинокислоты:



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.

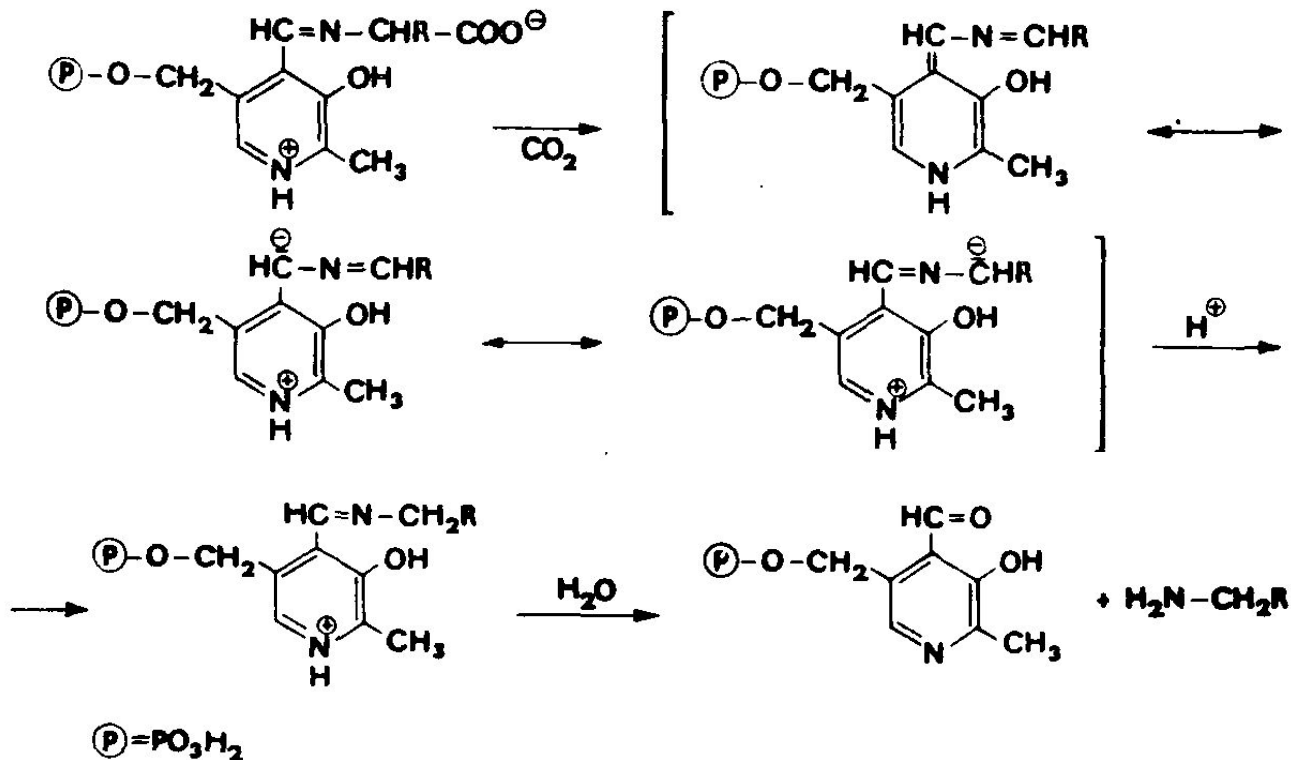
# Декарбоксилирование

Из реакций карбоксильной группы аминокислот особое значение имеет декарбоксилирование. При постепенном нагревании до температур  $>200\text{ }^\circ\text{C}$  аминокислоты начинают отщеплять  $\text{CO}_2$  и переходить в первичные амины:



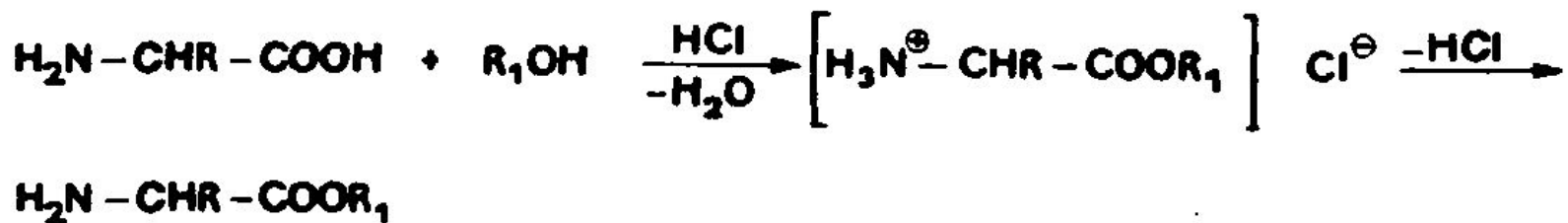
Реакции катализируются ионами металлов. Например, аспарагиновая кислота легко декарбоксилируется в присутствии  $\text{Cu(II)}$  с образованием аланина.

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

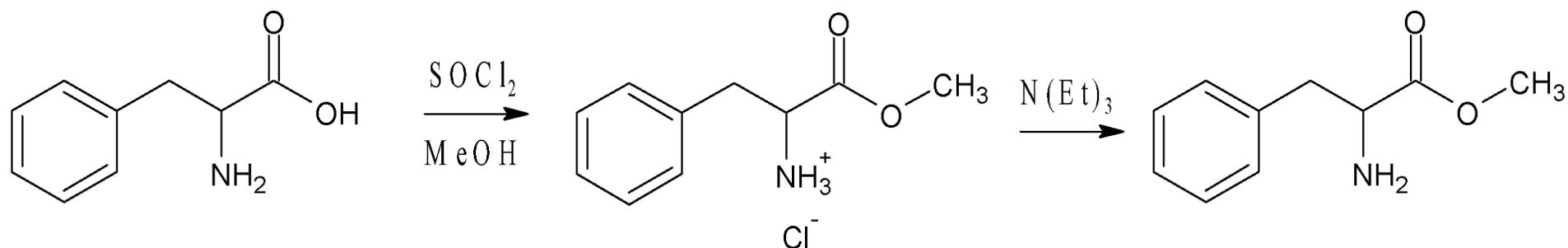


# Этерификация

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



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



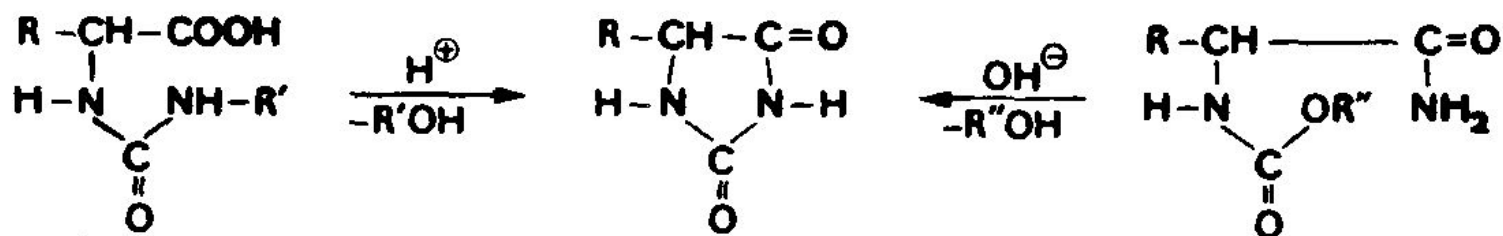
## Восстановление эфиров аминокислот

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

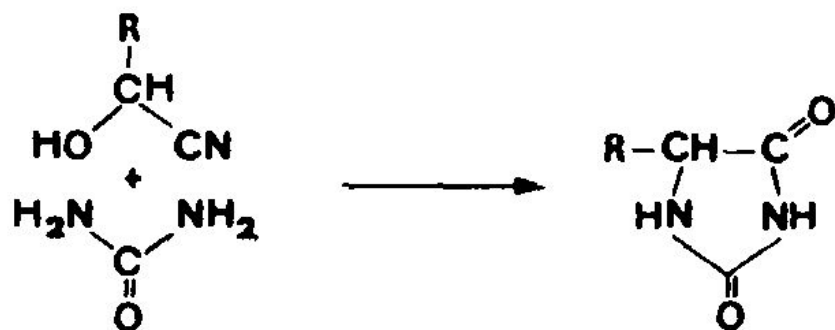


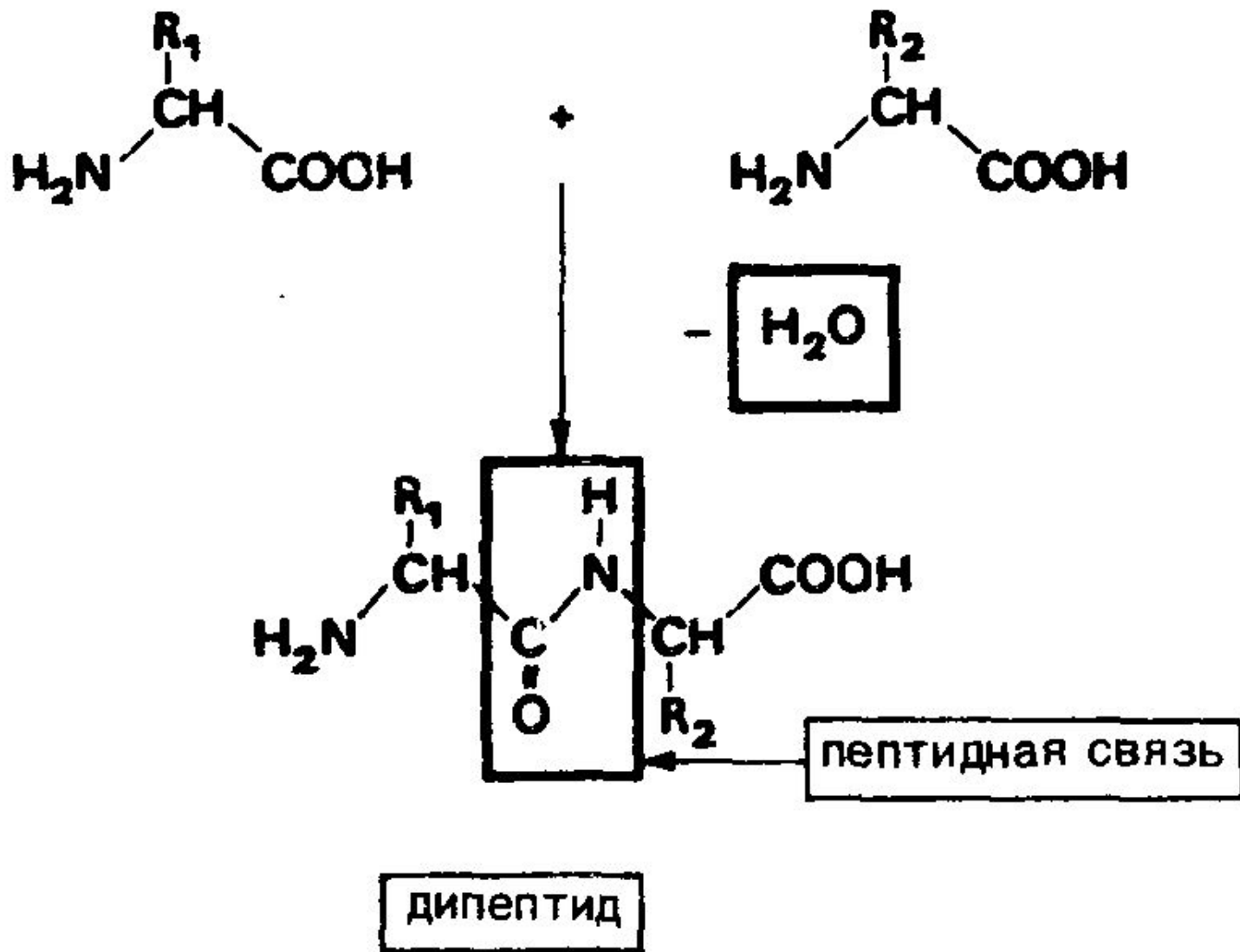
## Циклические производные аминокислот

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.





Основной принцип пептидного синтеза.



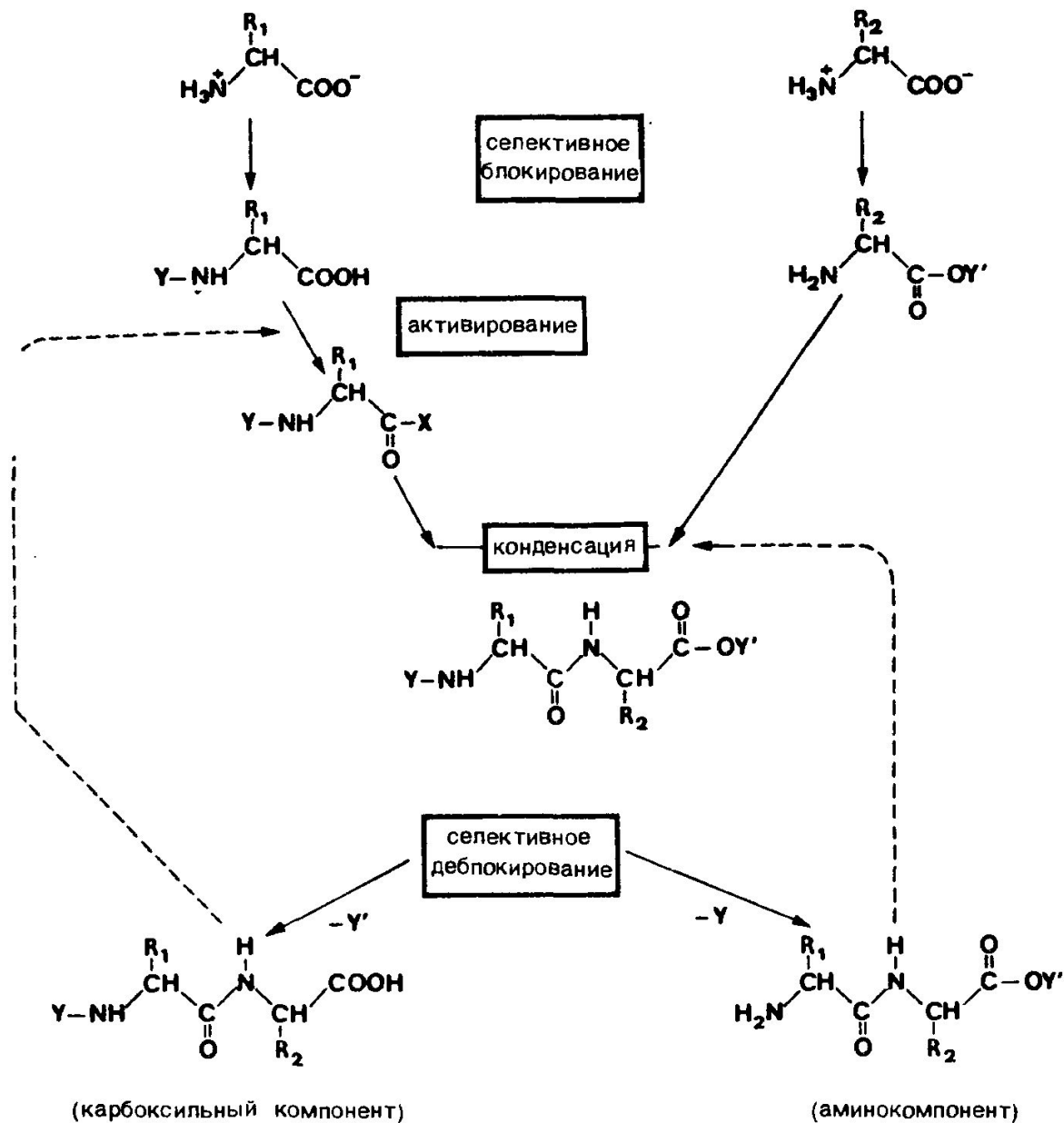


Рис. 2-5. Трехступенчатый процесс пептидного синтеза. Y — защита аминогруппы, X — активирующая группа, Y' — защита карбоксильной группы, R — остаток боковой цепи.

# Защитные группы пептидного синтеза

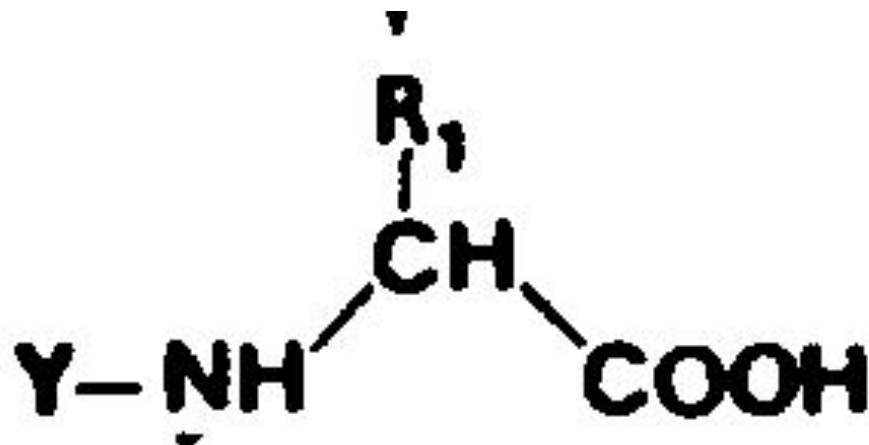
Исходя из требований селективности, следует различать *временные* и *постоянные защитные группы*. При введении временных защитных групп должны выполняться следующие условия:

- 1) аминокислоты не должны иметь четвер-онную структуру;
- 2) отщепление временных защитных групп не должно затрагивать постоянных защитных групп пептидных связей;
- 3) исключение рацемизации как при введении, так и при отщеплении защиты, а также при образовании пептидной связи;
- 4) защищенные промежуточные продукты должны быть достаточно устойчивыми и легко идентифицироваться;
- 5) карбоксильная группа должна легко активироваться в случае защиты аминогруппы, а при защите C-концевой карбоксильной группы нуклеофильность соответствующей аминогруппы должна быть достаточно высокой;
- 6) растворимость защищенных продуктов должна быть хорошей.

### 2.2.4.1. *Защитные группы для аминной функции*

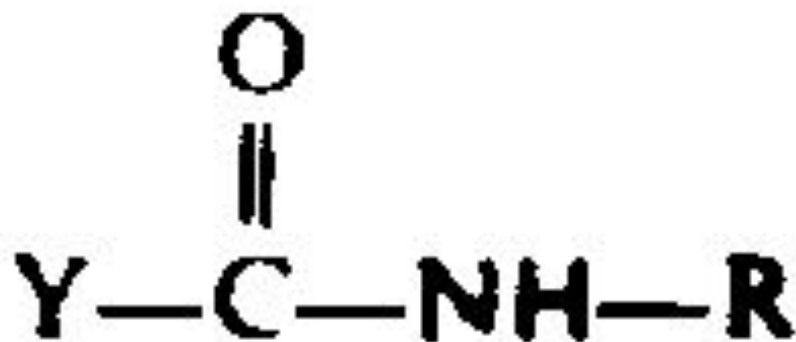
Защитные группы для аминной функции используются для N-концевых аминогрупп и для ω-аминогрупп лизина и орнитина. Защитные группы этого типа применяются также и для временного блокирования гидразидов ациламинокислот, которые представляют собой промежуточные вещества при получении азидов (разд. 2.2.5.1). 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  $Y-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{R}$   
(R—остаток аминокислоты или же пептида)



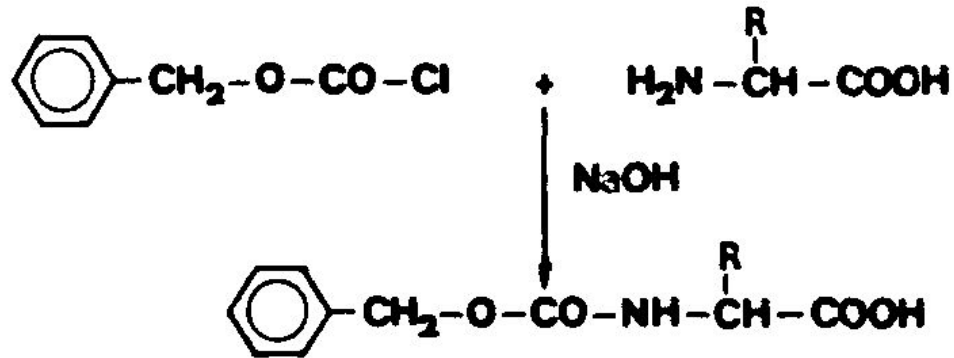
Защитная группа R	Сокращенное обозначение защитной группы R	Y	Снятие защиты
Бензилокси-карбонил- [3]	Z		H <sub>2</sub> /Pd; HBr/CH <sub>3</sub> COOH; Na/жидк. NH <sub>3</sub>
4-Метокси-бензилоксикарбонил- [64, 65]	Z(OMe)		CF <sub>3</sub> COOH; H <sub>2</sub> /Pd; Na/жидк. NH <sub>3</sub>
Нитробензилоксикарбонил-	Z(2-NO <sub>2</sub> ) [67] Z(3-NO <sub>2</sub> ) [80] Z(2-NO <sub>2</sub> ) [69]		H <sub>2</sub> /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 <sub>2</sub> /Pd или HBr/AcOH (труднее) CF <sub>3</sub> COOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)
3,5-Диметоксибензилоксикарбонил- [68]	Z(OMe) <sub>2</sub>		Фотолиз
α,α-Диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил- [86]	Ddz		Фотолиз, 5%-ная CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
2-Нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил-(6-нитровензотрилоксикарбонил-)	Ndz (Nvoc)		Аналогично Z; фотолиз
Флуоренил-9-метоксикарбонил- [87]	Fmoc		Жидк. NH <sub>3</sub> ; 2-аминоэтанол; морфоллин

Защитная группа R	Сокращенное обозначение защитной группы R	Y	Снятие защиты
Фурил-2-метоксикарбонил- (фурфурилоксикарбонил-) [88]	Foc		CF <sub>3</sub> COOH; HCl/AcOH; H <sub>2</sub> /Pd
2-(4-Толлилсульфонил)-этоксикарбонил- [89]	Tsoc		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ONa в этаноле
Метилсульфонилэтоксикарбонил- [383]	Msc		Катализируемое основанием β-элиминирование
4-Фенилазобензилоксикарбонил- [90]	Paz		Аналогично Z
2-Иодэтоксикарбонил- [92]	Iec		Zn/метанол; электролиз
трет-Бутилоксикарбонил- [71]	Boc		CF <sub>3</sub> COOH; CF <sub>3</sub> COOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; HCl в органических растворителях
2-Циантрет-бутилоксикарбонил- [93]	Suoc		Слабоосновные реагенты (водный K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; триэтиламин)
2,2,2-Трихлор-трет-бутилоксикарбонил- [94]	Tcboc		Кобальт(1)-фталацианиновый анион в метаноле; Zn/AcOH
Изоникотинолксикарбонил- [95]	iNoc		Zn/AcOH; H <sub>2</sub> /Pd; устойчив к кислотам
трет-Амилоксикарбонил- [96]	Aoc		CF <sub>3</sub> COOH(анизол); CF <sub>3</sub> COOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)

Защитная группа R	Сокращенное обозначение защитной группы R	Y	Снятие защиты
Адамантил-1-оксикарбонил- [97]	Adoc		CF <sub>3</sub> COOH
1-[1-Адамантил]-1-метилэтоксикарбонил- [91]	Adroc		3%-ная CF <sub>3</sub> COOH в CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; устойчив к гидронолизу
Изоборнилоксикарбонил- [98]	Iboc		CF <sub>3</sub> COOH; устойчив к H <sub>2</sub> /Pd и основным реагентам
2-[Бифенилил-(4)]пропил-2-оксикарбонил- [99]	Broc		80%-ная AcOH
Пиперидиноксикарбонил- [100]	Piroc		Электролитическое восстановление; H <sub>2</sub> /Pd
Циклопентилоксикарбонил- [101]	cPoc		HBV/AcOH; Na/жидк. NH <sub>3</sub> ; устойчив к гидронолизу (H <sub>2</sub> /Pd)
α-Метил-2,4,5-триметилбензилоксикарбонил- [102]	Tmz		3%-ная (по объему) CF <sub>3</sub> COOH в CHCl <sub>3</sub> ; отщепляется легче, чем Boc, медленнее, чем Broc
Бензилоксазол-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 Broc

# Cbz

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



Для введения бензилоксикарбонильной группы можно применять также бензил-4-нитрофеилкарбонат и подобные активированные эфиры, особенно при бензилоксикарбонильном блокировании N<sup>ω</sup>-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

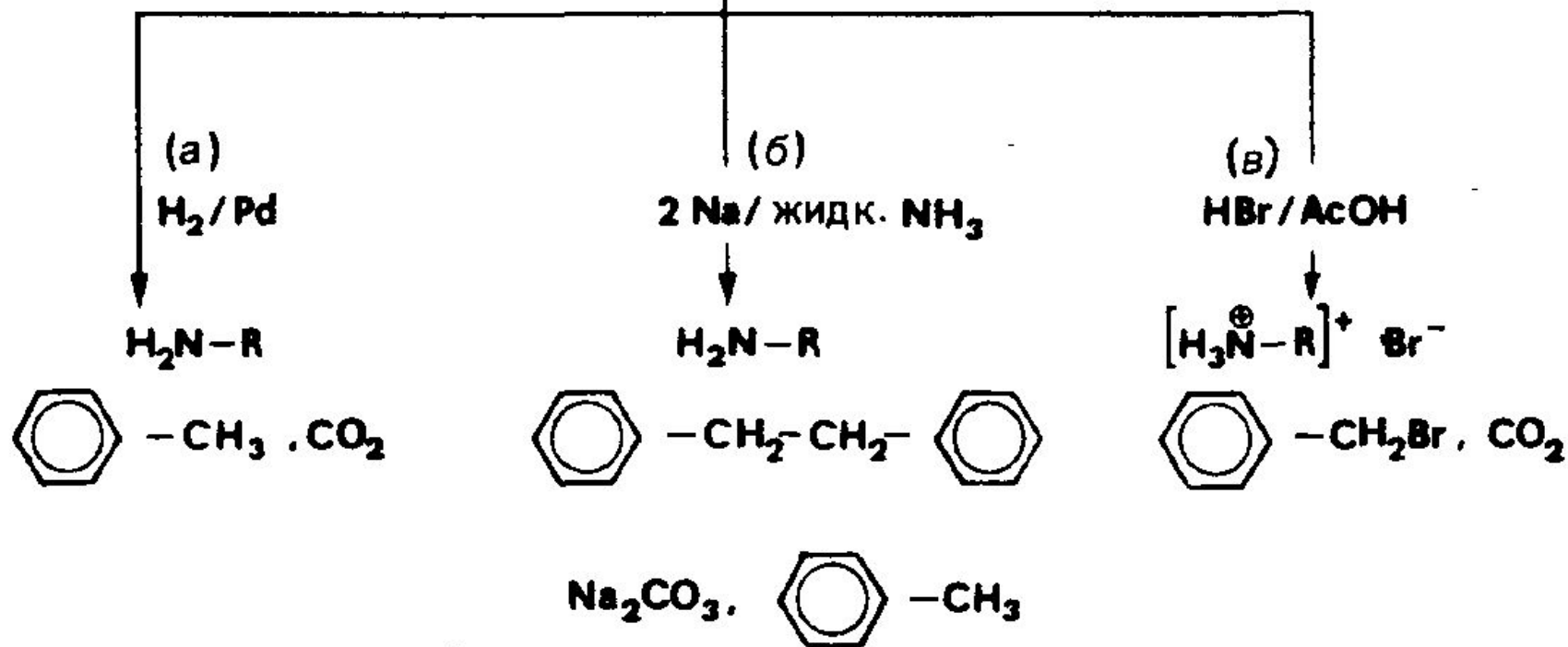
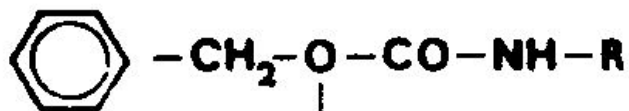
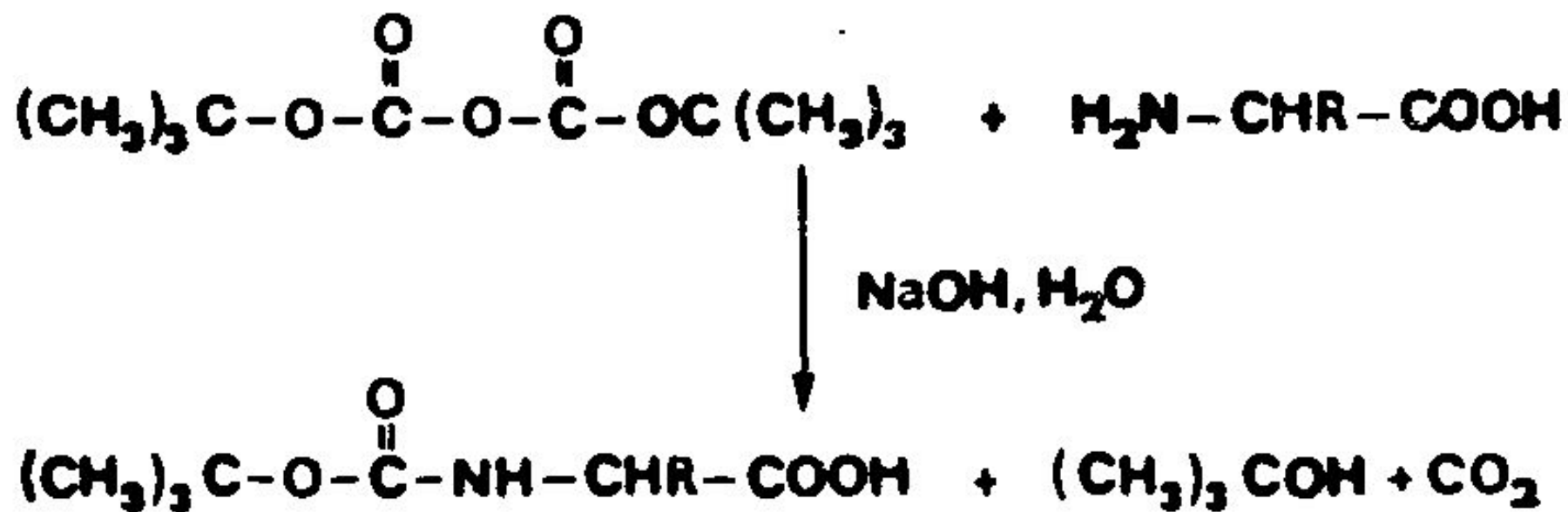


Рис. 2-6. Важнейшие реакции отщепления бензилоксикарбонильной группы. R — остаток аминокислоты или пептида.

*трет-Бутилоксикарбонильная группа*

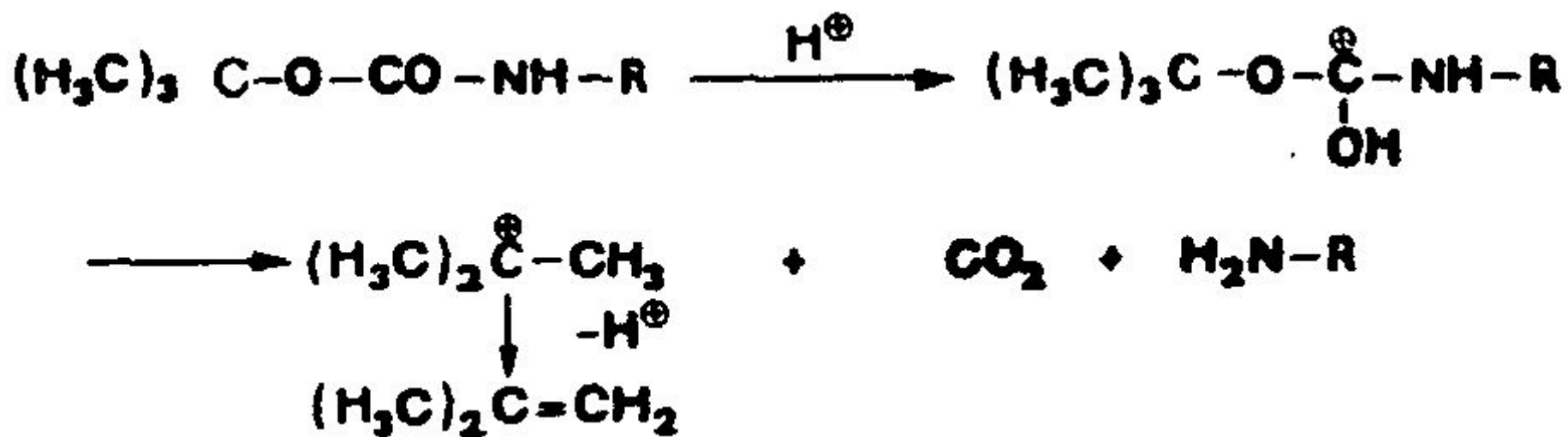
## Вос





# Отщепление группы

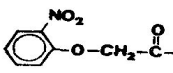
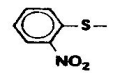
## Вос



## Защитные группы амидного типа

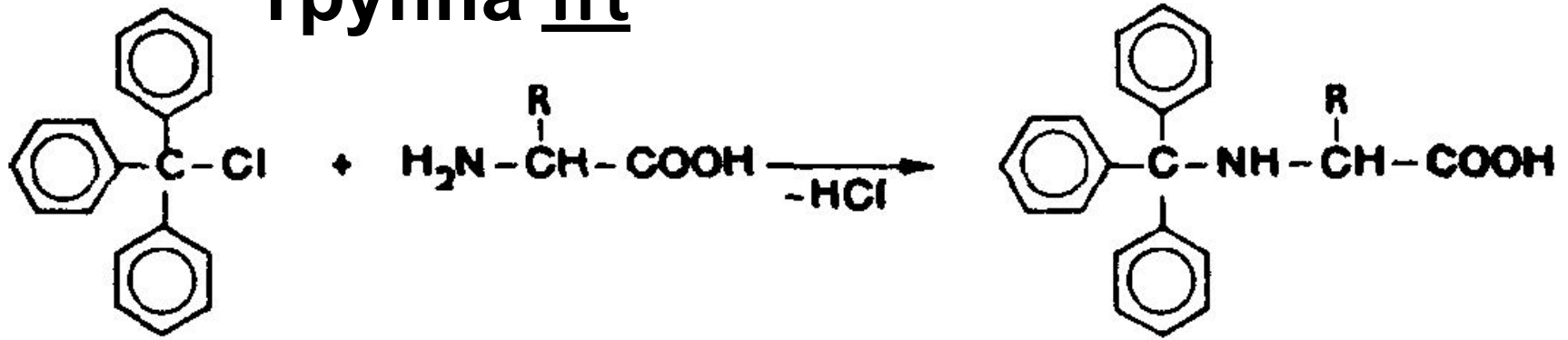
Аминозащитные группы этого типа (табл. 2-2) являются производными карбоновых кислот или замещенных неорганических кислот, они играют второстепенную роль по сравнению с защитными группами уретанового типа.



Защитная группа	Сокращенное обозначение защитной группы	Y	Снятие защиты
Формил- [112, 113]	For	$H-C(=O)-$	Сольволиз; окисление, гидразинолиз
Трифторацетил- [111]	Tfa	$CF_3-C(=O)-$	Разб. NaOH; Ba(OH) <sub>2</sub> ; раствор аммиака
Ацетоацетил- [114]	Aca	$H_3C-C(=O)-CH_2-C(=O)-$	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NH-NH <sub>2</sub> или же H <sub>2</sub> N-OH в растворе уксусной кислоты
2-Нитрофеноксиацетил- [115]	Npa		Восстановление и последующее нагревание в H <sub>2</sub> O до 100°C
Монохлорацетил- [116]	Mca	$Cl-CH_2-C(=O)-$	Амид пиперидин-1-тиокарбоиновой кислоты
2-Нитрофенилтио- [105, 106]	Nps		Хлороводород в инертных растворителях, ннкель Реня, тиольные реагенты; дибензолсульфимид
4-Толуолсульфонил- [107]	Tos	$H_3C-C_6H_4-SO_2-$	Na/жидк. NH <sub>3</sub> ; HBr/AcOH (феиол); иодоводородная кислота/иодид фосфония
Бензилсульфонил- [108]	Bes	$C_6H_5-CH_2-SO_2-$	Na/жидк. NH <sub>3</sub> ; гидрогенолиз
4-Толлилметилсульфонил- [117]	Tms	$H_3C-C_6H_4-CH_2-SO_2-$	HF/анизол (0°C, 60 мин)

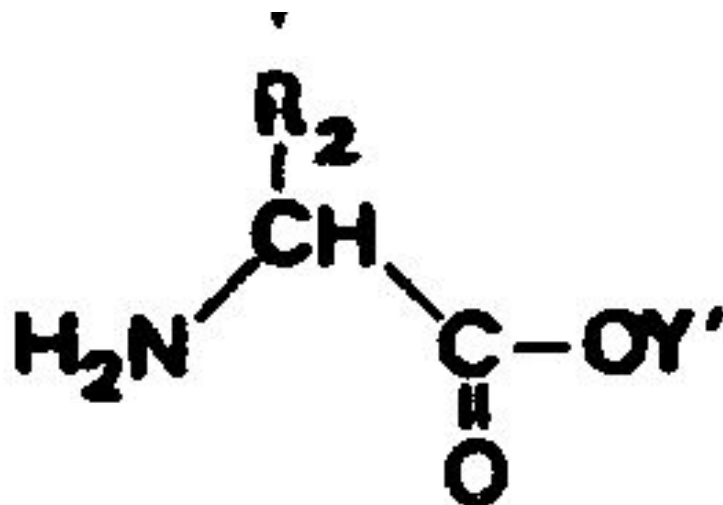
# Защитные группы алкильного типа

## Тритильная защитная группа Trt



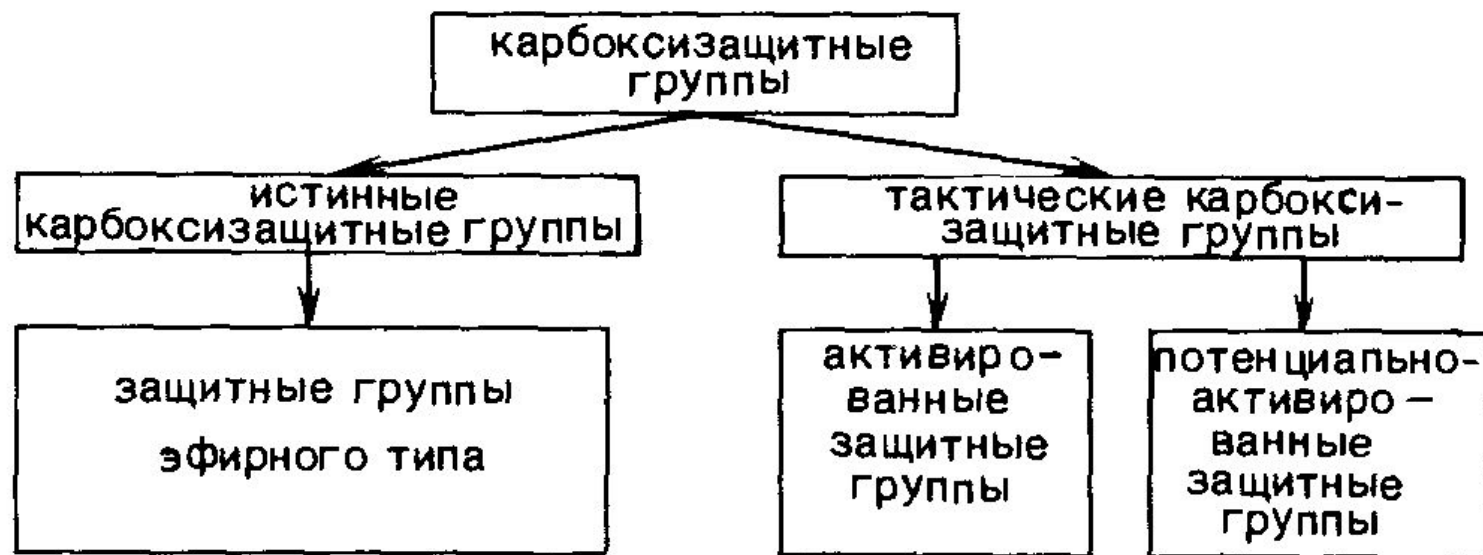
В каких условиях отщепляется Trt ?

## Защитные группы для карбоксильных и амидных функций



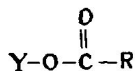
При пептидном синтезе, как уже указывалось в разд. 2.2.2, карбоксильная функция аминокомпонента тоже должна быть защищена.

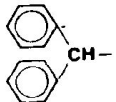
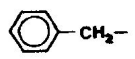
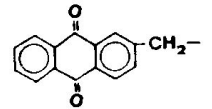
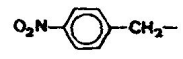
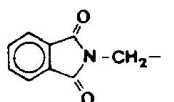
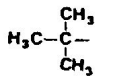

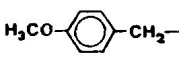
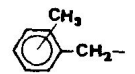
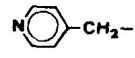
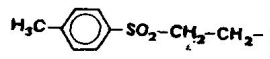
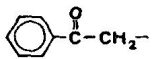
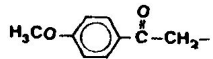
Проще всего защита карбоксильной группы достигается *солеобразованием*. Соли аминокислот со щелочными и щелочноземельными металлами обычно реагируют в воде или в водном диоксане с соответствующим образом активированным карбоксикомпонентом.



## Истинные карбоксизащитные группы

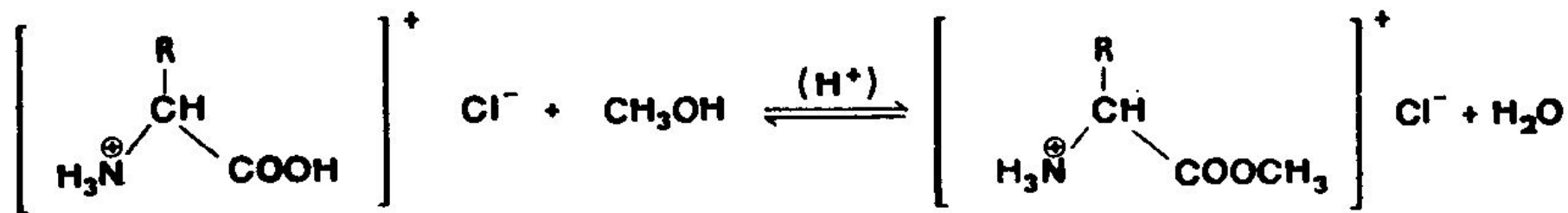
Под истинными защитными группами понимают соответственно определению такие, которые после синтеза пептида или пептидного фрагмента отщепляются с регенерацией исходной карбоксильной группы.



Эфир аминокислоты	Y	Снятие защиты	Эфир аминокислоты	Y	Снятие защиты
Метилвый Этиловый	$\text{CH}_3-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-$	Щелочной гидролиз; ферментативные методы (трипсин или химотрипсин); с 0,1 и. NaOH, pH 7,0	Дифенилметилый (безгидриловый) [139]		$\text{H}_2/\text{Pd}$ ; $\text{CF}_3\text{COOH}$ при $0^\circ\text{C}$ ; разб. HCl/AcOH; эфират трифторида бора/AcOH (1:6) при $25^\circ\text{C}$
Бензиловый [129]		$\text{H}_2/\text{Pd}$ ; насыщ. HBr/AcOH; Na/жидк. $\text{NH}_3$ ; жидк. HF; щелочной гидролиз	Антрахион-2-метилый [140]		$\text{H}_2/\text{Pd}$ ; $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в водно-диоксановом растворе, pH 7—8; фотолиз
4-Нитробензиловый		$\text{H}_2/\text{Pd}$ ; щелочной гидролиз; Na/жидк. $\text{NH}_3$ ; устойчив против HBr/AcOH	Фтальимидометилый [141]		Тиофенолят натрия; Zn/AcOH; $\text{N}_2\text{H}_4$ ; HCl/орг. растворитель; $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ /этаиол
трет-Бутиловый [130, 131]		$\text{CF}_3\text{COOH}$ ; насыщ. HCl/AcOH; 2 и. HBr/AcOH; эфират трифторида бора/AcOH	Фениловый [142]		Омыление, pH 10,5 (0,8 экв. $\text{H}_2\text{O}_2$ )
4-Метоксибензиловый [132, 133]		$\text{CF}_3\text{COOH}$ (анизол) при $0^\circ\text{C}$ ; HCl/нитрометан; $\text{H}_2/\text{Pd}$ ; жидк. HF; щелочной гидролиз	Триметилсилиловый [143, 144]	$(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$	Сольволиз водой или спиртом
Метилзамещенный бензиловый [134]	 (2,4,6-триметил- и пентаметилбензиловый)	$\text{CF}_3\text{COOH}$ при $20^\circ\text{C}$ ; 2 и. HBr/AcOH	2-Триметилсилилэтиловый [145]	$(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{F}^-$
Пиридил-4-метилый (4-пиколилый) [135]		$\text{H}_2/\text{Pd}$ ; Na/жидк. $\text{NH}_3$ ; щелочной гидролиз; электролитическое восстановление	2-(Толуол-4-сульфонил)-этиловый [136]		$\beta$ -Элиминирование в смеси вода/диоксан с раствором $\text{Na}_2\text{CO}_3$ при $20^\circ\text{C}$
Фениациловый [137]		Тиофенолят натрия; $\text{H}_2/\text{Pd}$ ; Zn/AcOH; фотолиз	4-Метоксифениациловый [138]		Фотолиз при УФ-облучении при $20^\circ\text{C}$

## Защитные группы эфирного типа

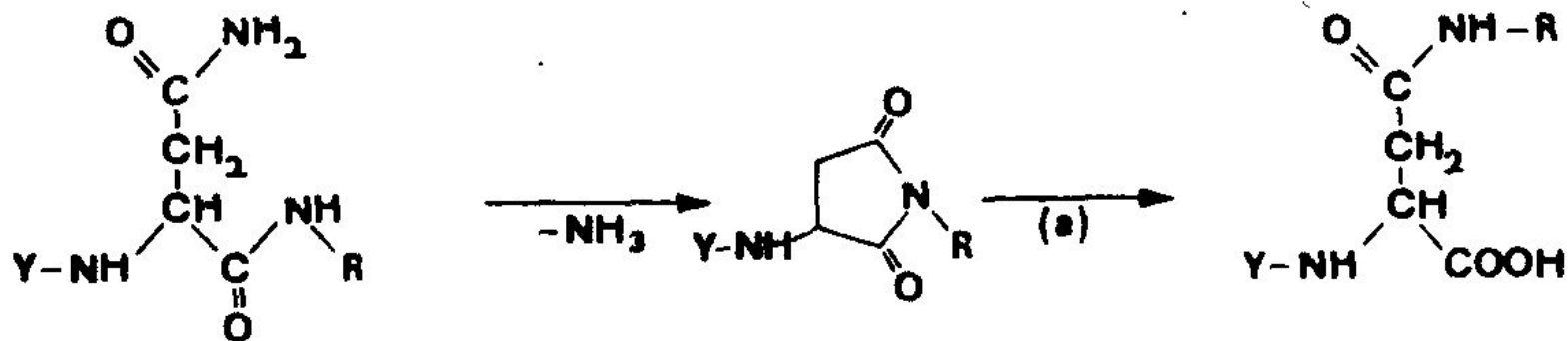
Преобладающее число карбоксизащитных групп производится на основе первичных, вторичных и третичных спиртов. Для приготовления эфиров аминокислот служат методы, известные из органической химии, причем исходят либо из свободной аминокислоты, либо из N-замещенного производного аминокислоты.



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  $\text{SOCl}_2$  и  $\text{CH}_3\text{OH}$  образуется, вероятно, метиловый эфир хлорсульфиновой кислоты  $\text{H}_3\text{CO-SO-Cl}$ , который реагирует с аминокислотой с выделением  $\text{SO}_2$  и образованием метилового эфира.

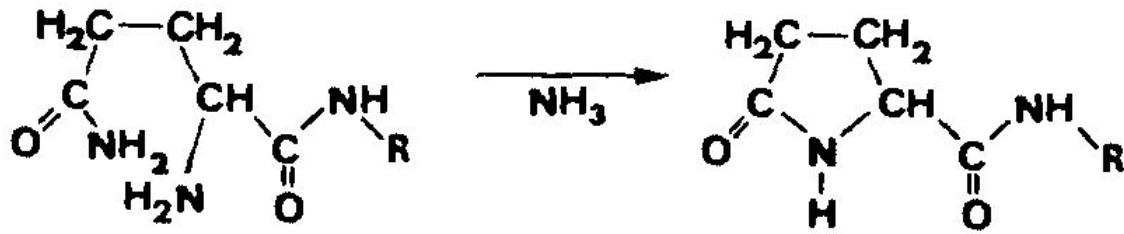
## Защитные группы для амидной функции

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  $\alpha$ -амидной функции в условиях обычных реакций конденсации и деблокирования, если не считать иногда наблюдающейся дегидратации с образованием нитрила. Гораздо чаще побочные реакции происходят у  $\omega$ -амидных групп аспарагина и глутамина. Дегидратация амидной группы до нитрила может происходить при применении дициклогексилкарбодиимида и, кроме того, при гидразиолизе, если он необходим в ходе пептидного синтеза;  $\omega$ -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):

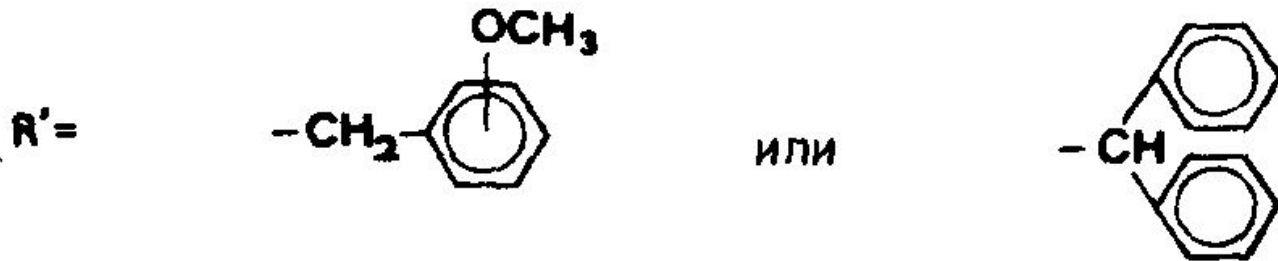
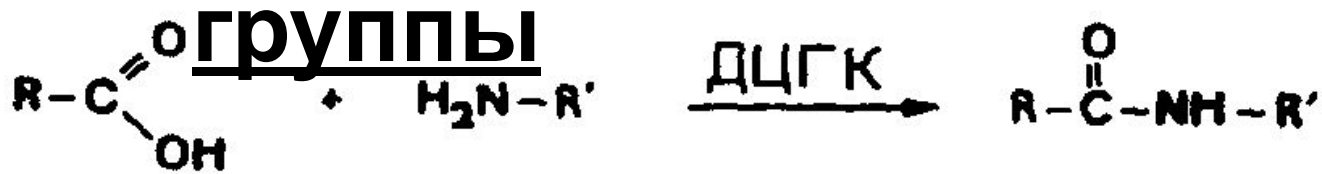




Пептиды, имеющие N-концевой глутамин с незащищенной аминной функцией, легко превращаются в пироглутамилпептиды:



## Защита амидной



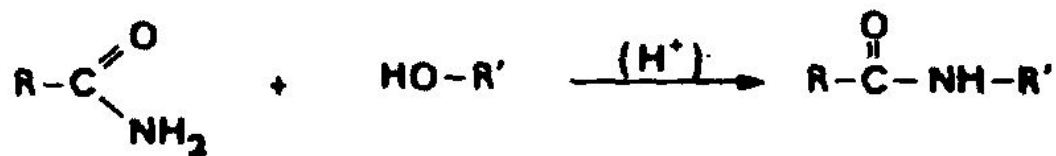
4-метоксибензил-

дифенилметил-

2,4-диметоксибензил-

2, 4, 6-триметоксибензил-

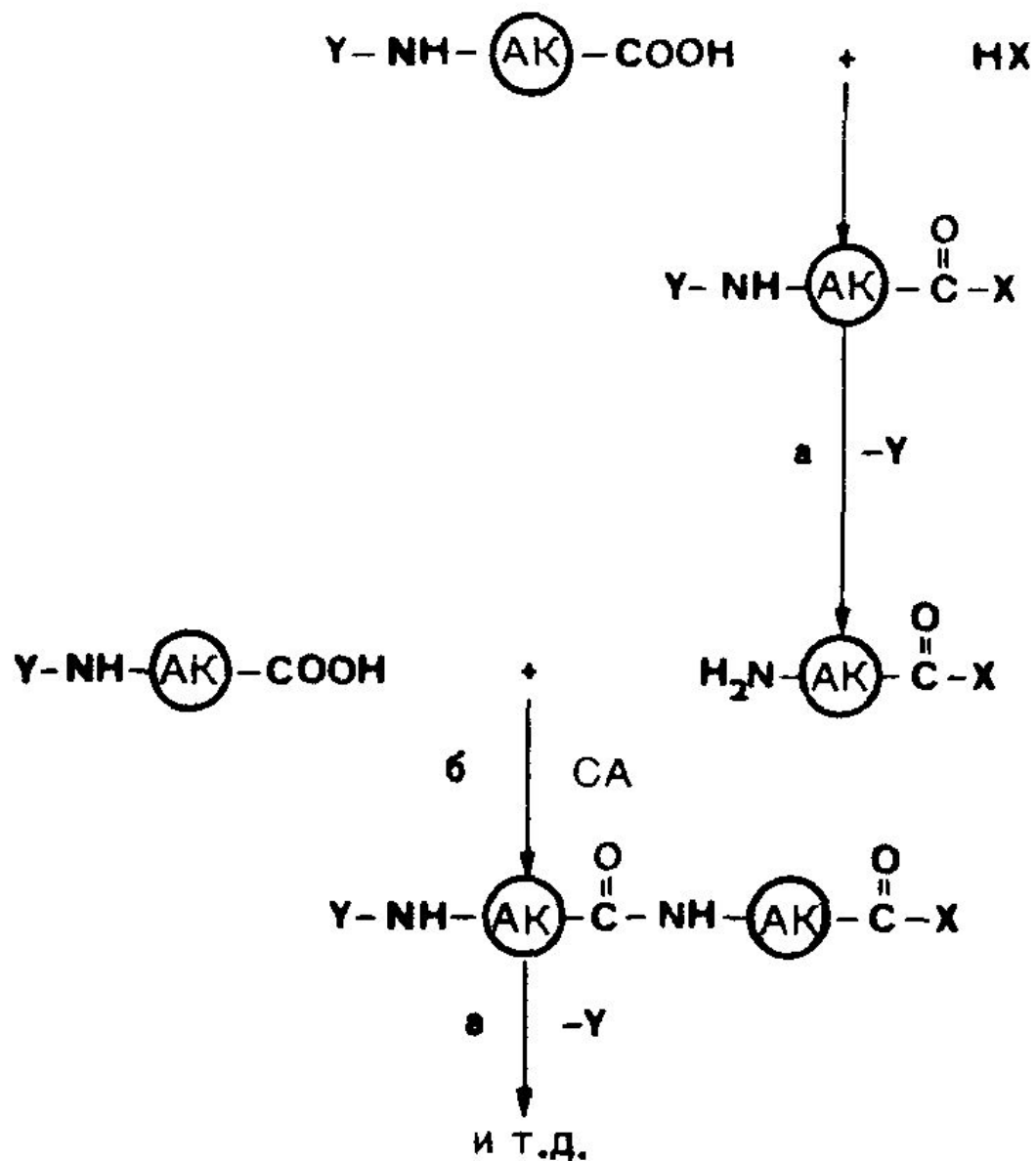
Метил-или метоксизамещенные дифенилметильные группы вводятся реакцией N-защищенных амидов аминокислот с соответствующим карбинолом в присутствии кислот [148]:



4,4'-диметилдифенилметил-      4,4'-диметоксидифенилметил-

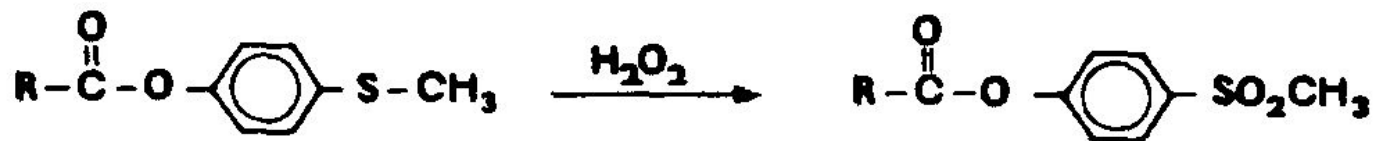
Все амидозащитные группы могут отщепляться жидким фтороводородом [149]. За исключением 4-метоксибензильной и дифенилметильной групп, удаление защитных групп удается уже при обработке трифторуксусной кислотой при 20 °С. Добавка анизол способствует реакции отщепления.

# Тактические карбоксизащитные группы



### *Потенциально активируемые карбоксизащитные группы*

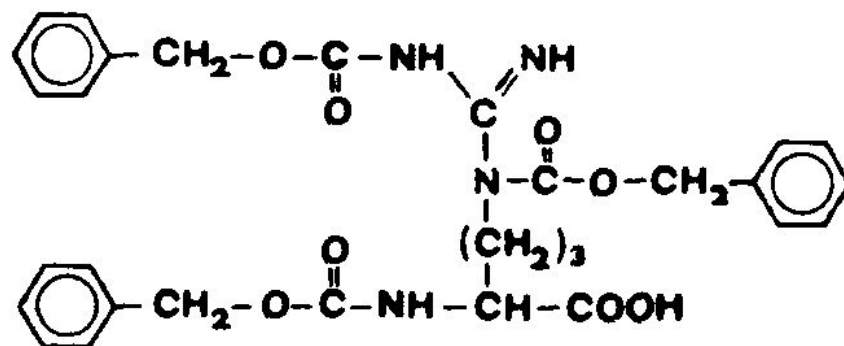
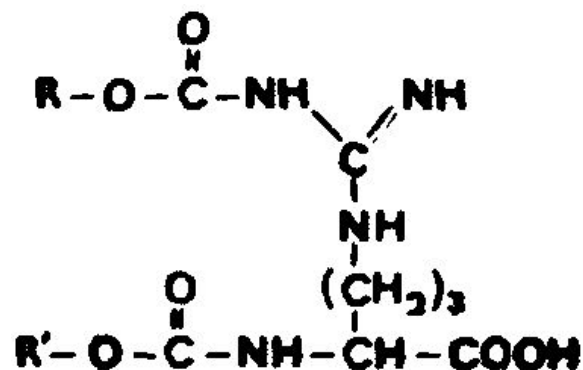
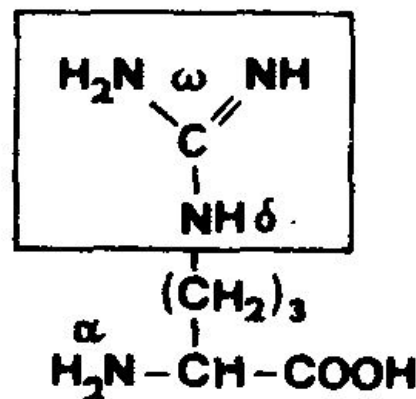
В отличие от уже рассмотренных тактических защитных групп потенциально активируемые карбоксизащитные группы ведут себя во время пептидного синтеза как настоящие защитные группы. Другими словами, в этом случае можно пренебречь опасностью побочных реакций самоконденсации. В качестве прототипа таких защитных 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:



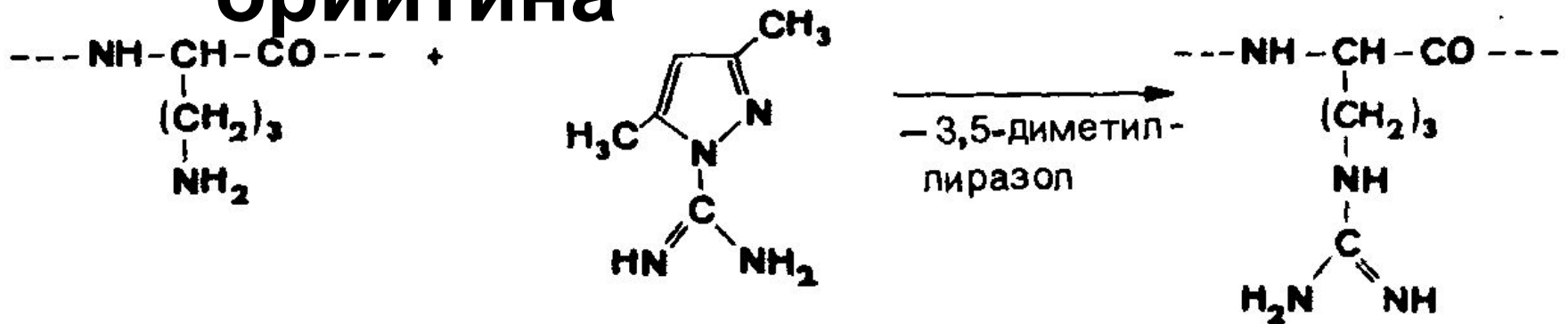
Полученный 4-метилсульфонилфениловый эфир обладает свойствами активированного эфира и может использоваться для дальнейших синтезов в качестве карбоксильного компонента (R—N-замещенный остаток пептида).

# $\omega$ -Защитные группы трифункциональных аминокислот

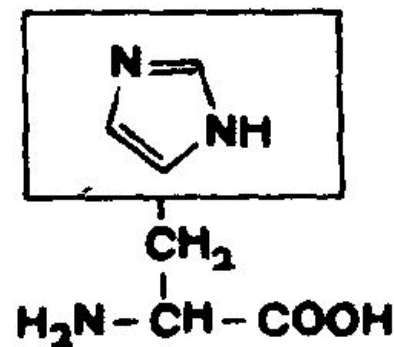
Защита гуанидиновой функции аргинина



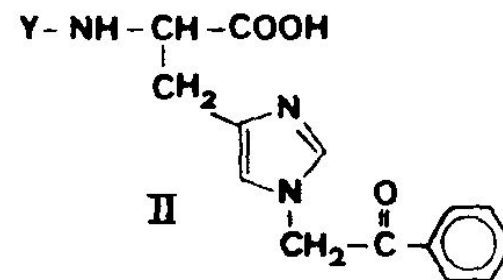
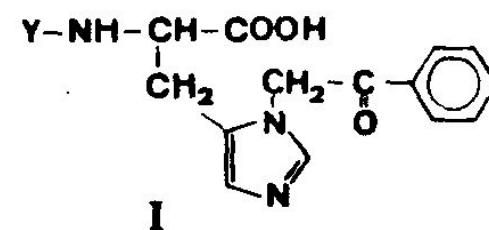
# Получение гуанидиновой группы в составе пептида из ориитина



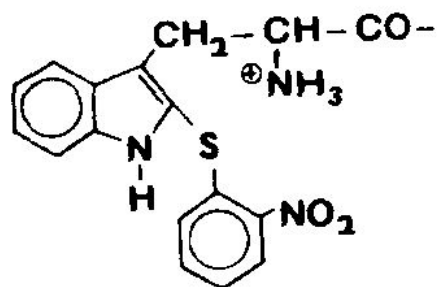
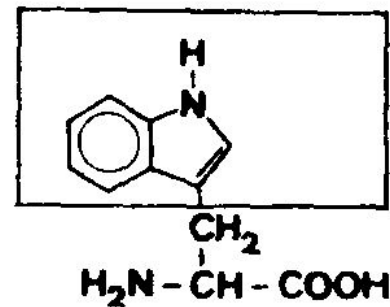
# Защита имидазольной функции гистидина



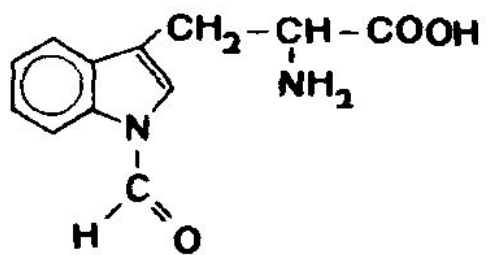
N <sup>im</sup> -Защитная группа	Формула	Деблокирование
Бензил [168]		Na/жидк. NH <sub>3</sub>
2,4-Диитрофенил [171]		2-Меркаптоэтанол (pH 8; 1 ч); устойчив при ацидолизе
1-Бензилоксикарбоил-амино-2,2,2-трифторэтил [172]		H <sub>2</sub> /Pd; устойчив в условиях отщепления Вос-остатков и алкиловых эфиров
<i>трет</i> -Бутилоксикарбоил [173]		HBr/AcOH; HBr/CF <sub>3</sub> COOH; HF; устойчив к HCl в диоксане
Адамантил-1-оксикарбоил [174, 175]		CF <sub>3</sub> COOH
Пиперидинокарбоил [176]		N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O; 2 и. NaOH в диоксане
Дифенилметил [177]	$(C_6H_5)_2CH-$	6 и. HBr/AcOH (3 ч); HCOOH (10 мин); CF <sub>3</sub> COOH (1 ч)
Пиридилдифенилметил [178]		Каталитическое или электролитическое восстановление; Zn/AcOH
4-Толуолсульфоил [179]		Гидроксibenзотриазол (HOBT) [180]; HF; щелочное омыление



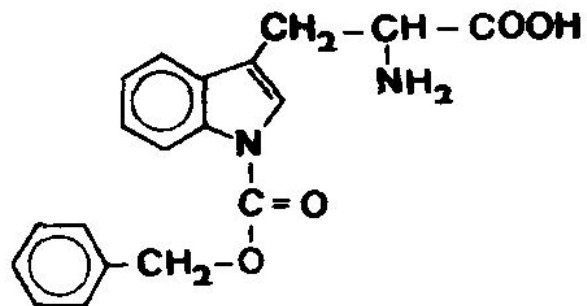
# Защита индольной функции триптофана



I



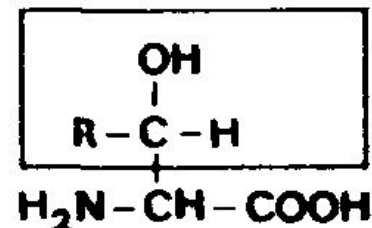
II



III



## Защита алифатической гидроксильной функции



Вообще говоря, спиртовой гидроксил можно не защищать, если серин ( $\text{R} = \text{H}$ ), треонин ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) или гидроксипролин является составной частью аминокомпонента. Нужно только не применять избыток ацилирующего средства, так как иначе может пройти частичное O-ацилирование:

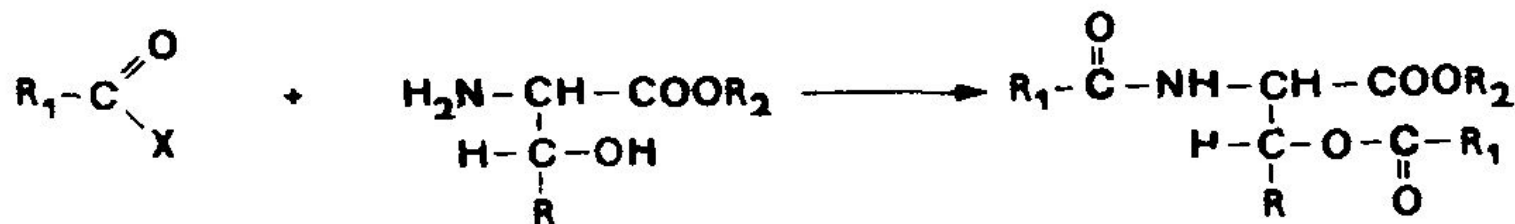
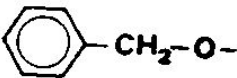
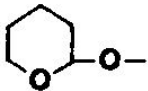
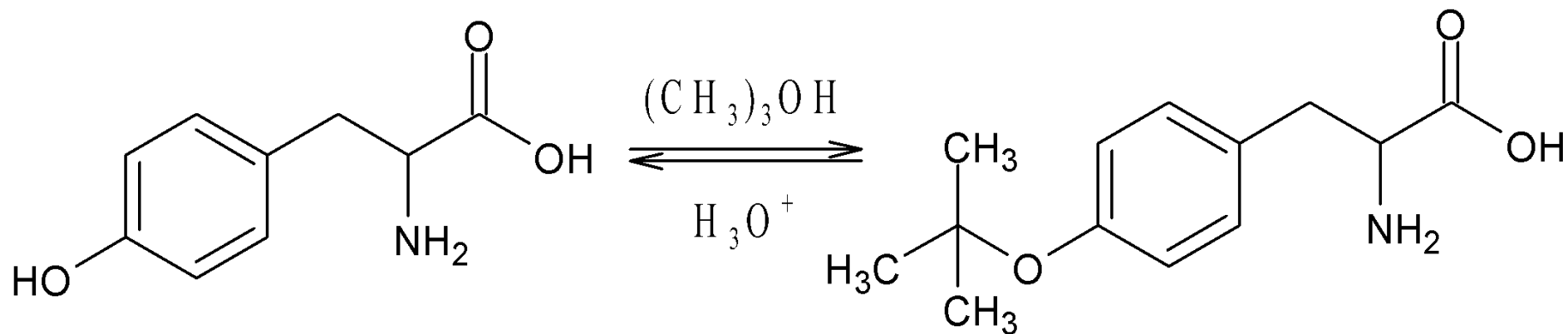
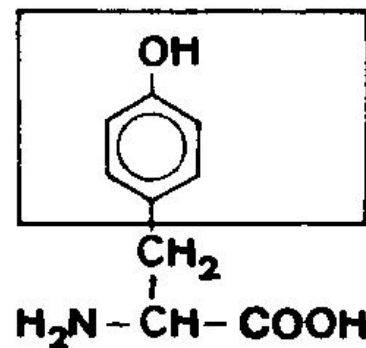


Таблица 2-5. Защитные группы для гидроксильной функции

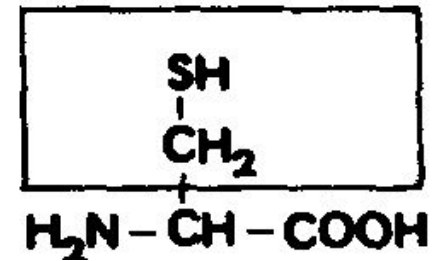
О-защитная группа	Формула	Снятие защиты
Бензил [194]		Гидрогенолиз; HF; Na/жидк. NH <sub>3</sub> ; HBr/диоксан
<i>трет</i> -Бутил [195]	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-O-	CF <sub>3</sub> COOH; HCl/CF <sub>3</sub> COOH; конц. HCl (0°C, 10 мин)
Тetraгидропиранил [196]		Ацидолиз
1-Бензилоксикарбонил-амино-2,2,2-трифторэтил [197]	$\begin{array}{c} \text{F}_3\text{C}-\text{CH}-\text{O}- \\   \\ \text{Z}-\text{NH} \end{array}$	Гидрогенолиз; ацидолиз
Дифенилметил [198]	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH-O-	Гидрогенолиз; нагревание с безводной CF <sub>3</sub> COOH при температуре кипения
Триметилсилил [199]	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si-O-	Гидролиз
Метилтиометил [200]	H <sub>3</sub> C-S-CH <sub>2</sub> -O	CH <sub>3</sub> I во влажном ацетоне (NaHCO <sub>3</sub> )

# Защита ароматической гидроксильной функции

Например  
тирозина



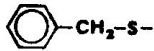
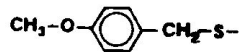
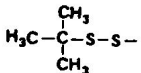
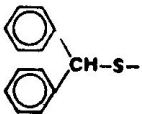
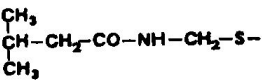
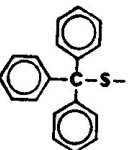

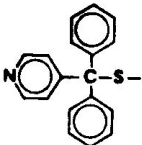
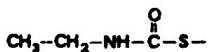
## Защита тиольной функции цистеина



В случае S-этилтио- и S-*трет*-бутилтиотиолзащитных групп речь идет о несимметричных дисульфидах цистеина. Они могут быть селективно 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 <sup>а</sup> )	S-Защитная группа	Формула	Снятие защиты (превращение в пептиды цистина по методам А, Б, В <sup>а</sup> )
Бензил [208]		Na/жидк. NH <sub>3</sub>	Этилтио [222]	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -S-S-	Тиолиз (тиофенол, тиогликолевая кислота и др.)
4-Метоксибензил [212]		HF; кипящая CF <sub>3</sub> COOH; Na/жидк. NH <sub>3</sub> ; соли Hg(II) [213]	<i>трет</i> -Бутилтио [223]		Тиолиз [тиофенолят натрия, тиофенол, 1,4-дитиотрейтол (реагент Келланда)]
Дифенилметил [214]		НВг/АсОН; CF <sub>3</sub> COOH; Na/жидк. NH <sub>3</sub> ; Nps-Cl и последующее восстановление (Б/В)	Изобутириламидометил [219]		Соли Hg(II) (pH 4) (Б)
Тритил [215]		HF/CF <sub>3</sub> COOH; HF; CF <sub>3</sub> COOH; НВг/АсОН: водн. HCl/АсОН; соли Hg(II), Nps-Cl и последующее восстановление (А/Б/В)	Тetraгидропиранил [220]		НВг или CF <sub>3</sub> COOH; разб. кислоты; AgNO <sub>3</sub> ; Na/жидк. NH <sub>3</sub> (Б)
Пиридилдифенилметил [216]		Соли Hg(II) (pH 4); Zп/АсОН; электролитическое восстановление (А)	Этилкарбамоил [221]		Щелочная среда (NH <sub>3</sub> , NaOCH <sub>3</sub> , NaOH); соли Ag и Hg(II) (pH 7)
Ацетамидометил [217]	CH <sub>3</sub> -CO-NH-CH <sub>2</sub> -S-	Соли Hg(II) (pH 4); Nps-Cl с последующим восстановлением (А/Б/В)			
Хлорацетамидометил [218]	Cl-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CH <sub>2</sub> -S-	1-Пиперидинтиокарбоксамид			

# Защита тиоэфирной функции метионина

