



ОБЗОРЫ

УДК 547.962.057

© 1991 г.

А. А. Гершкович

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВРЕМЕННЫХ ГРУПП В ХИМИИ ПЕПТИДОВ

Институт биоорганической химии и нефтехимии АН УССР, Киев

Рассмотрены некоторые свойства защитных и активирующих групп, используемых в пептидной химии: типы химических связей, многофункциональность, регулируемая реакционная способность и изменение свойств путем химической модификации. Это позволяет расширить набор временных групп в химии пептидов, а также в других областях биоорганической химии.

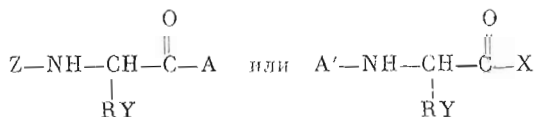
Введение

Временными группами обычно называют отдельные атомы или группы атомов, которые вводятся в молекулу органического соединения в процессе синтеза для выполнения какой-либо заданной функции (или функций) и удаляются на промежуточных или конечной стадии синтеза. В монографии Мак-Оми [1] рассмотрено большое количество временных групп, используемых в синтетической органической химии, в частности в биоорганической химии.

Ввиду того что в биоорганической химии среди временных групп лучшие всего разработаны защитные и активирующие группы, используемые в химии пептидов, мы ограничимся этой областью их применения, хотя, как показывает практика, многие достижения в этой области с успехом используются для синтеза других органических молекул.

На отдельных примерах мы попытались выделить некоторые важные (с нашей точки зрения) свойства временных групп, которые позволили значительно расширить их набор в последние 10—15 лет. Несмотря на то что традиционно защитные и активирующие группы обычно рассматриваются раздельно, нам кажется целесообразным объединить их в категорию временных групп, так как и те и другие выполняют временную функцию в процессе построения полипептидной цепи.

Ввиду того что природные белки являются гетерополимерами, построенными из мономерных звеньев $-\text{NH}-\text{CHR}-\text{CO}-$, синтез пептидов нелегко производить посредством простой полимеризации аминокислот, так как при этом невозможно контролировать ни порядок включения мономеров в полипептидную цепь, ни степень полимеризации, т. е. длину цепи. Поэтому в практике пептидного синтеза обычно используют химические эквиваленты фрагмента $-\text{NH}-\text{CHR}-\text{CO}-$ типа:

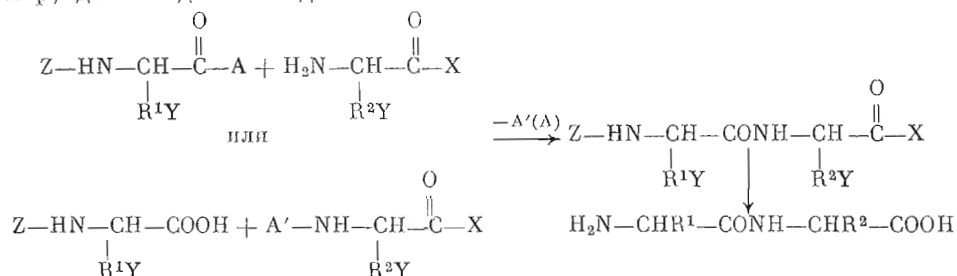


где Z — временная защитная группа для α -аминогруппы, Y — временная защитная группа для боковых реакционноспособных группировок,

Принятые сокращения: HOSu — N-гидроксисукцинимид, HOBT — 1-гидроксипентриазол, TFA — трифторуксусная кислота, Py — пиридин, NCA — карбоксиангидриды аминокислот, P — полимерный носитель. Другие сокращения расшифрованы в тексте. Сокращенные названия аминокислот и защитных групп даны согласно правилам IUPAC—IUB.

X — защитная группа для α-карбоксильной группы, A и A' — активирующие группы для карбоксильной группы и аминогруппы.

В отличие от устойчивых в процессе образования пептидной связи защитных групп Z, X и Y активирующие группы A и A' непосредственно участвуют в образовании этой связи. В общем виде схема синтеза, например, дипептида выглядит так:



Различные схемы синтеза могут предусматривать селективное удаление защитных групп на разных стадиях.

Поскольку типы защитных и активирующих групп подробно освещены в специальной литературе [1—6], в табл. 1 в качестве иллюстрации приведены только наиболее распространенные (или характерные) временные группы с указанием типа их связей с аминокислотами.

В настоящем обзоре нам хотелось бы показать, что некоторые из рассматриваемых свойств и особенностей известных временных групп (например, многофункциональность или возможность нековалентного связывания с аминокислотами) содержат в себе еще много нераскрытых возможностей и привлечение к ним внимания химиков может способствовать созданию более эффективных защитных и активирующих групп.

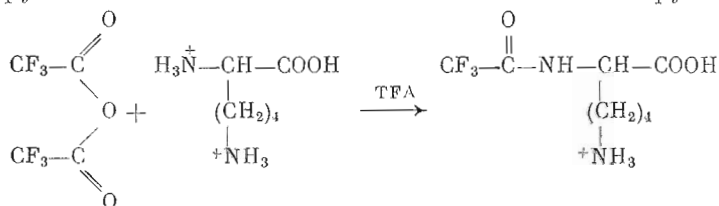
1. Типы связей временных групп с аминокислотами

Ковалентная связь

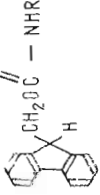
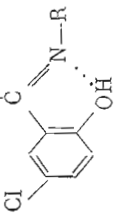
Подавляющее большинство временных групп соединено с аминокислотами ковалентными связями (табл. 1). Энергия связи той или иной защитной группы с амина-, карбоксильной или боковыми реакционноспособными группами аминокислот прежде всего должна быть достаточной для устойчивости этих групп в процессе образования пептидной связи. Кроме того, она определяет условия удаления этих групп. В отличие от ковалентных ионные и координационные связи обладают более низкой энергией связывания и, следовательно, имеют ряд преимуществ: легкость введения и удаления временных групп, большая селективность их удаления и др. Рассмотрим их более детально.

Ионная связь

В практике пептидного синтеза защиты ионного типа («солевая защита») чаще всего используется для блокирования гуанидиновой функции аргинина, обладающей очень высокой основностью. Обычно используют соли с хлористоводородной, бромистоводородной и *n*-толуолсульфокислотами. Надежная защита гуанидиновой группы имеет место также в незашащитном C-концевом аргинине за счет образования двиттер-иона с α-карбоксильной группой. Иногда солевую защиту применяют для избирательного N^α-ацилирования лизина — при действии на лизин раствора трифторуксусного ангидрида в трифторуксусной кислоте трифторацетируется исключительно менее основная α-аминогруппа [7]:

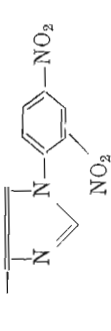
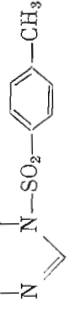
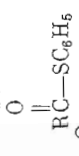
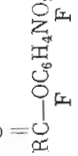
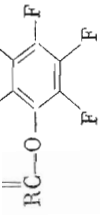
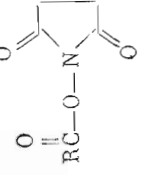


Типы временных групп, используемых в пептидном синтезе

Название временной группы *	Обозначение	Формула узла связи с аминокислотой **	Тип образующей связи	Примечания
1. N-Защитные группы				
Бензилоксикарбонильная	Z, Cbz	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}$	C—N	Устойчива в кислой и щелочной среде. Удаление HBr, H ₂ /Pd
<i>tert</i> -Бутилоксикарбонильная	Boc	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{COC}(=\text{O})\text{NHR}$	C—N	Устойчива к OH ⁻ и H ₂ /Pd. Удаляется HCl, TFA
9-Флуоренилметоксикарбонильная	Fmoc		C—N	Устойчива к кислотам, удаление — пиперидином
4-Метилбензолсульфонильная (тозилъная)	Tos	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHR}$	S—N	Удаление — безв. HF, Na/NH ₃
Триметилсилильная	TMS	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{SiNHR}$	Si—N	Удаление — H ₂ O, спиртами
Ди-енилфосфамидная	Dpp	$\text{Ph}_2\text{P}(=\text{O})\text{NHR}$	P—N	Удаление — TFA
5-Хлор-2-гидроксibenзофенонкетиминная	—		C=N	Удаление — 80% AcOH
Метилокси (этилокси)	OMe (OEt)	$\text{RC}(=\text{O})\text{OCH}_3$	C—O	Удаление — щелочами
2. C-Защитные группы				

Название временной группы *	Обозначение	Формула узла связи с аминокислотой **	Тип образующей связи	Примечания
Бензилоксип	OBzl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	C—O	Удаление — OH ⁻ , H ₂ /Pd
<i>tert</i> -Бутильная	OBu ^t	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	C—O	Удаление — HCl, TFA
Триметилсилильная	TMS	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RCO}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	O—Si	Удаление — H ₂ O, спиртами
3. Боковые защитные группы				
а) тирозина бензильная	Bzl	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	O—C	Удаление — H ₂ /Pd
<i>tert</i> -бутильная	Bu ^t	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	O—C	Удаление — HCl, TFA
диметилфосфинотиольная	DMPT	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-\text{P}(\text{CH}_3)_2$ $\parallel$ S	O—P	Удаление — щелочами
б) серина и треонина бензильная	Bzl	$-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	O—C	Удаление — H ₂ /Pd
<i>tert</i> -бутильная	Bu ^t	$-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	O—C	Удаление — HCl, TFA
в) аргинина		$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{NHCNH}-\text{NO}_2 \\ \parallel \\ \text{N}-\text{Z} \end{array}$	N—N	Удаление — H ₂ /Pd, безводный HF
нитрогруппа	NO ₂	$-\text{NHCNH}-\text{NO}_2$ $\parallel$ $\text{N}-\text{Z}$	N—N	Удаление — H ₂ /Pd, безводный HF
бисбензилоксикарбонильная	Z ₂	$-\text{NHCNH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ $\parallel$ NH	N—C	Удаление — H ₂ /Pd, HBr/AcOH
тозилная	Tos	$-\text{NHCNH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ $\parallel$ NH	N—S	Удаление — HF
г) гистидина		$-\text{NHCNH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ $\parallel$ NH	N—S	Удаление — HF
бензильная	Bzl	$-\text{NHCNH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ $\parallel$ NH	N—C	Удаление — H ₂ /Pd

Таблица 1 (продолжение)

Название временной группы *	Обозначение	Формула узла связи с аминокислотой **	Тип образую- емой связи	Примечания
2,4-динитрофенильная	Dnp		N—C	Удаление — тиолами
тозилыная	Tos		N—S	Удаление — NOBT, As ₂ O/Pu
д) цистеина	pNb	—CH ₂ S—CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	S—C	Удаление — H ₂ /Pd
n-нитробензильная	Bu ^t	—CH ₂ S—C(CH ₃) ₃	S—C	Удаление — Hg ²⁺ , I ₂
трет-бутильная	Bzl	—CH ₂ S—CH ₂ C ₆ H ₅	S—C	Удаление — Na/NH ₃
бензильная				
ацетамидометильная	Acn	—CH ₂ S—CH ₂ NHC(=O)CH ₃	S—C	Удаление — Hg ²⁺ , I ₂
трет-бутилмеркаптильная		—CH ₂ S—SC(CH ₃) ₃	S—S	Удаление — сульфитолизом
е) глутаминовой и аспарагиновой кислот		см. C-защитные группы		
ж) лизина		см. N-защитные группы		
4. Активирующие группы				
а) активированных эфиров				
фенилмеркапто	SPh		C—S	Соединения выделяют в свободном виде
n-нитрофенилокси	ONp		C—O	То же
пентафторфенилокси	OPtr		C—O	»
сукцинимид-N-окси	OSu		C—O	»

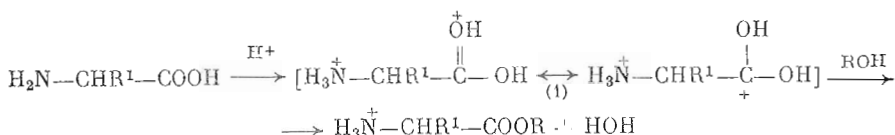
Название временной группы *	Обозначение	Формула узла связи с аминокислотой **	Тип образующей связи	Примечания
б) смешанных ангидридов изобутилгоксикарбонилгокси		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{RC}-\text{O}-\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_3 \end{array}$	C—O	Соединения из раствора не выделяют
триметилацетилокси		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{RC}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	C—O	То же
диэтилфосфатная		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{RC}-\text{OP}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$	C—O	»
азидная		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC}-\text{N}=\text{N}=\text{N}^- \end{array}$	C—N	»
хлор-ион		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC}-\text{Cl} \end{array}$	C—Cl	Соединения устойчивы в свободном виде
в) активированных амидов имидазольная		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \end{array}$	C—N	Соединения в свободном виде не выделяют
г) N, N'-диалкилизосуридная		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{NR}^1 \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{RC}-\text{OC} \quad \text{NHR}^2 \end{array}$	C—O	Продукты взаимодействия с карбодимидами типа $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}'$
д) N-карбонильная		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O}=\text{C}=\text{NCH}(\text{R})-\text{C}(\text{O})\text{Me} \end{array}$	C=N	Продукты взаимодействия аминокислот с COCl_2
е) фосфозо		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{P}=\text{NCH}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{Me} \end{array}$	P=N	Продукты взаимодействия эфиров аминокислот с PCl_3

* Название дано по уходящей группе.

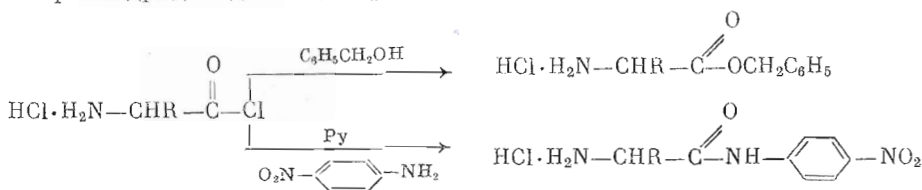
** Указана расцепляемая связь, R — остаток аминокислоты.

Можно ли использовать солевую защиту для блокирования α -амино-группы в процессе пептидного синтеза? В общем случае нельзя, так как основность α -аминокислот приблизительно одинакова (за исключением пролина) и, следовательно, анион легко переходит от аминогруппы карбоксильного компонента к аминогруппе аминокомпонента, что в конечном итоге приведет к смеси продуктов синтеза.

Однако в отдельных случаях удается надежно защитить α -аминогруппу протонированием. Например, в процессе получения сложных эфиров аминокислот в условиях кислого катализа аминогруппа защищена от действия ацилий-катиона (1):



Кроме того, солевая защита эфиров аминокислот предохраняет их от образования дикетопиперазинов, а эфиры дипептидов — от циклизации. Солевая защита аминокислот позволяет использовать хлоргидраты их хлорангидридов для ацилирования спиртов [8] и слабых аминов [9]:

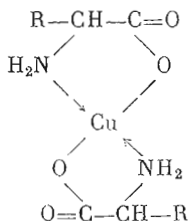


В литературе встречается выражение «солевая защита карбоксильной группы» [2]. Имеется в виду случай, когда аминокомпонент (аминокислота или пептид) вводится в реакцию с активированным карбоксильным компонентом в виде натриевой соли. Однако такая солевая защита не защищает карбоксильную группу аминокомпонента от побочных реакций в случае применения таких конденсирующих реагентов, как дициклогексилкарбодимид и некоторые другие. Поэтому выражение «солевая защита» в данном случае не совсем правильно.

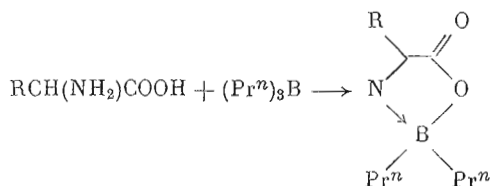
Интересная модификация солевой защиты карбоксильной группы была предложена С. А. Андронати с соавт. [10], которые получали хорошо растворимые в органических растворителях комплексы натриевых или калиевых солей аминокислот с краун-эфирами. Это позволяет избежать использования водных растворов, и, кроме того, конденсацию с карбоксильным компонентом можно проводить карбодимидным методом без опасности побочных реакций.

Координационная связь

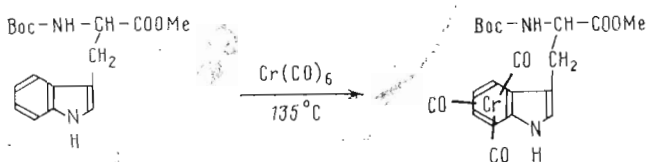
Для получения производных по боковым реакционноспособным группам лизина, орнитина и тирозина давно используют способность этих аминокислот к хелатированию с атомами меди [11—13]: комплекс надежно блокирует α -аминогруппу и после осуществления модификации по боковым группам легко разрушается в присутствии сероводорода, EDTA, тиацетамида или сильных кислот:



Недавно Неффкенс с соавт. [14] предложили использовать для подобной цели борооксазолидоны, комплексы с которыми легко разрушаются хлористым водородом:

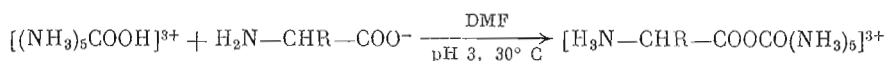


Координационно связанные защитные группы могут использоваться и в пептидном синтезе. Так, для защиты индольного кольца триптофана от алкилирования в процессе удаления Вос-группы Сэржере с соавт. [15] был предложен трикарбонилхром. Образование комплекса с этим реагентом дезактивирует ароматическое ядро в реакциях с электрофильными агентами в такой же степени, как и введение в него нитрогруппы:



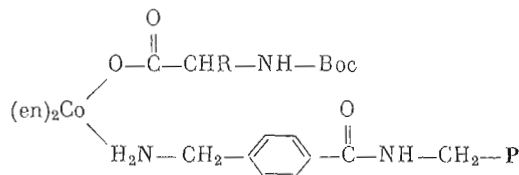
Эту защитную группу использовали для синтеза триптофансодержащих пептидов твердофазным методом. Она удалялась в процессе отщепления пептидов от полимера безводным фтористым водородом.

Для защиты карбоксильной группы в процессе пептидного синтеза Изайд с соавт. [16] использовали ее комплексы с пентааминокобальтом(III):



Эти комплексы устойчивы в условиях удаления Вос-группы и разлагаются боргидридом натрия или сульфидом натрия. Защиту успешно использовали для синтеза гекса- и пентапептидов [16].

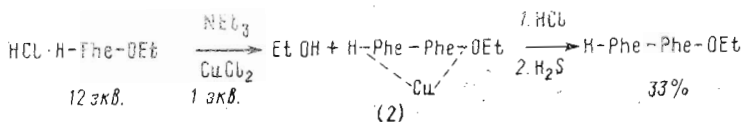
Аналогично Мэнси и Изайд [17] предложили использовать комплекс Co(III) для связывания N-защищенных аминокислот с полимером в твердофазном синтезе. Для этого комплекс бисэтилендиаминкобальта с *n*-аминобензойной кислотой и Вос-лейцином связывали с аминотетрагидропиримидином:



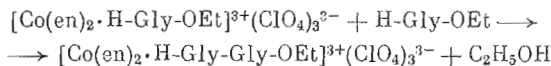
en — этилендиамин.

После завершения синтеза полученный пептид легко отделяли от полимера обработкой 1 М меркаптоэтанола в диметилформамиде. Мягкие условия отщепления пептида являются основным преимуществом этого метода.

Метод координирования аминокислот с атомами металлов оказался плодотворным не только для защиты функциональных групп, но и для эффективного образования пептидной связи. Так, Терашима с соавт. [18] показали, что образование пептидной связи может индуцироваться ионами меди через промежуточный комплекс (2):



В работах Бекингхэма с соавт. [19, 20], а также Колммэна с соавт. [21] показана возможность получения хелатированных пептидов при координировании эфиров аминокислот с Co(III) :



Предполагаемый механизм активации карбоксильной группы приведен на рис. 1. Возможность образования пептидной связи на активационном центре образуемых комплексов открывает путь для нового подхода к синтезу пептидов на основе искусственных металлоэнзимов.

II. Многофункциональные временные группы

В арсенале методов синтетической пептидной химии можно найти много примеров, когда защитные или активирующие временные группы кроме своей основной функции могут выполнять еще одну или более дополнительных. Чаще всего эти дополнительные функции позволяют упростить синтез, выделение или очистку целевого продукта, однако они могут выполнять и более сложные задачи, о которых будет рассказано ниже.

Почему для выполнения различных дополнительных функций используются именно временные группы? Именно потому, что последние удаляются либо в процессе реакции образования пептидной связи (активирующие), либо на последней стадии синтеза (защитные), что автоматически приводит к исчезновению и дополнительных свойств, которые были введены с помощью временных групп.

Хотя мы говорим о главных и дополнительных функциях временных групп, однако в некоторых случаях именно дополнительная функция становится главной, что будет видно на отдельных примерах. На такое свойство временных групп, как многофункциональность, мы обратили внимание в монографии [6], а в данном обзоре этот вопрос будет рассмотрен более широко.

1. Защитные группы

В 1978 г. Кунд [22] предложили 2-фосфониоэтоксикарбонильную (Реоэ) группу, новую N-защитную группу, которая вследствие положительного заряда делает производные растворимыми в воде. Это позволило вводить

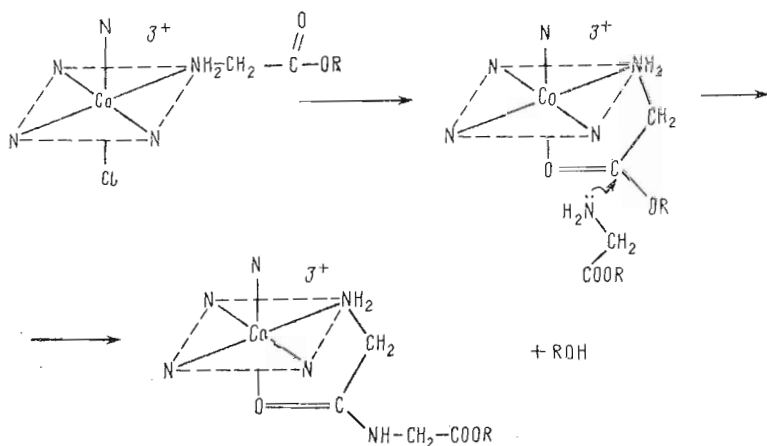
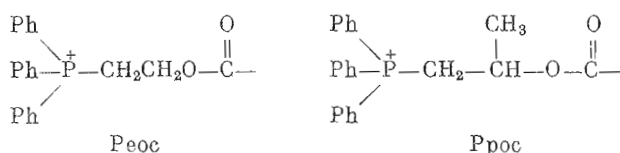
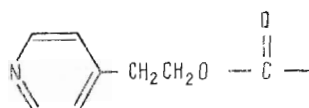


Рис. 1. Предполагаемый механизм образования хелатированных эфиров дипептидов, активируемый комплексом с Co(III) [20]

Реос-аминокислоты в конденсацию с *трет*-бутиловыми эфирами аминокислот в водном растворе посредством водорастворимого карбодиимида. Эта группа удаляется 0,01 н. NaOH, а подобная ей 2-(трифенилфосфонио)-изопропилоксикарбонильная группа (Прос) [23] — раствором бикарбоната натрия:

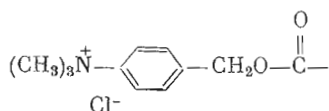


Другая гидрофильная N-защитная группа — 2-(4-пиридил)этоксикарбонильная (4-Руос) — была предложена Кунцем с соавт. [24] также с целью проведения синтезов в воде:

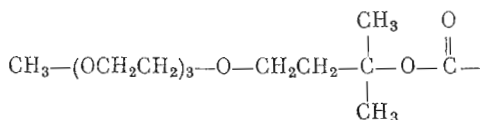
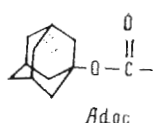


Эта группа легко удаляется морфолином после алкилирования гетероциклического азота иодистым метилом.

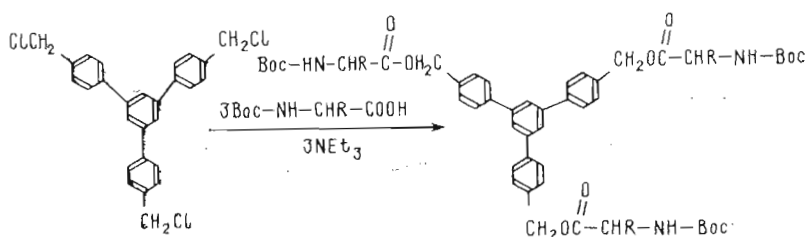
С целью получения водорастворимых производных Чанг с соавт. [25] предложили *n*-триметиламмонийхлоридобензилоксикарбонильную группу:



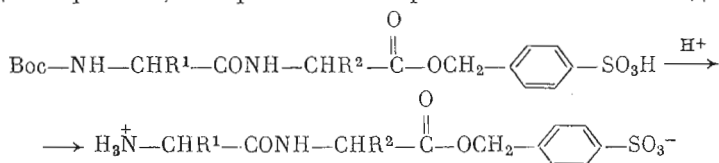
Если вышеуказанные защитные группы придавали производным гидрофильные свойства, то можно также привести примеры гидрофобных защитных групп, которые улучшают растворимость пептидов в органических растворителях. К ним относятся адамантилоксикарбонильная группа (Adoc), предложенная Хаасом с соавт. [26], и аналог Вос-группы — 2-метил-5,8,11,14-тетраоксапентадецил-2-оксикарбонильная (Тос), — которую описали Анзигером с соавт. [27]:



Стандартным приемом удаления исходных продуктов в процессе синтеза защищенных пептидов является их экстракция водными растворами кислот и соды из этилацетатных растворов, поэтому возникла идея придать пептидам растворимость в этилацетате. В качестве С-защитной гидрофобной группы Ивай с соавт. [28] предложили объемную группу на основе 1,3,5-трис(*n*-толил)бензола, которую вводят реакцией 1,3,5-трис(*n*-хлорметил)бензола с солями Вос-аминокислот; при этом получается одна общая С-защитная группа на три аминокислотных остатка:

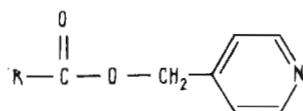


Хаббух с соавт. [29] предложили новую С-защитную группу — 4-сульфобензильную, обладающую рядом интересных свойств. Во-первых, она гораздо стабильнее в кислой среде, чем бензильная группа; во-вторых, наличие сульфогруппы в виде натриевой соли увеличивает растворимость пептидов в полярных растворителях, что бывает важно как в процессе синтеза, так и в процессе хроматографии на обращенной фазе; в-третьих, наличие заряда позволяет использовать очистку целевого продукта ионообменной хроматографией и, в-четвертых, деблокированные пептиды образуют цвиттер-ионы, которые можно кристаллизовать из воды:

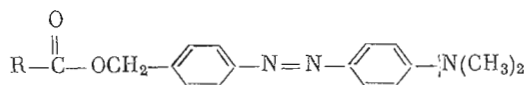


Приведенное выше соединение хорошо иллюстрирует, как можно облегчить очистку конечного продукта синтеза путем простой модификации защитной группы.

В качестве другого примера «якорной» группы можно привести хорошо известные 4-пиколиловые эфиры, предложенные Янгом с соавт. [30]. Наличие положительного заряда на атоме азота пиколина в кислой среде дает возможность успешно использовать для очистки катионообменники.

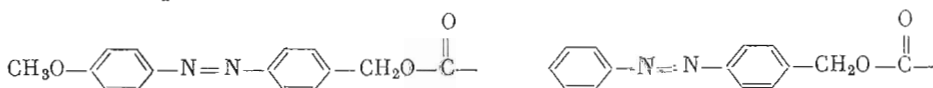


В качестве примера более сложной «якорной» группы можно привести *n*-(диметиламинофенилазо)бензильную группу, предложенную Виландом и Рэки [31]:



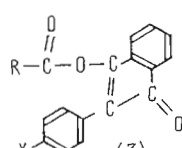
В отличие от вышеприведенных «якорных» групп эта С-защитная группа обладает еще одной дополнительной функцией: она поглощает свет в видимой области, что позволяет осуществлять спектрофотометрический контроль в процессе очистки. Данная временная группа выполняет три функции: защитную, «якорную» и хромофорную.

Окрашенные N-защитные группы были предложены Швицером с соавт. [32] — *n*-(*n*-метоксифенилазо)бензилоксикарбонильная и *n*-(фенилазо)-бензилоксикарбонильная:

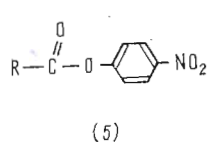
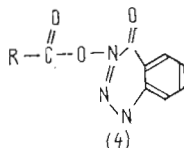


2. Активирующие группы

Как и защитные группы, активирующие временные группы могут выполнять одну или более дополнительных функций. В качестве примера использования активирующих окрашенных временных групп можно привести активированные эфиры на основе 3-гидрокси-2-арилиденов (3) [33], 3-гидрокси-4-оксогидробензотриазола (4) [34] и *n*-нитрофенола (5):

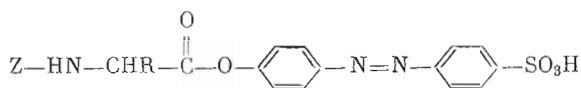


$x = \text{H}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$



Эфиры (4) позволяют вести спектрофотометрический контроль в процессе твердофазного синтеза в проточном реакторе, а *n*-нитрофениловые эфиры успешно используют для получения хромогенных субстратов протеолитических ферментов.

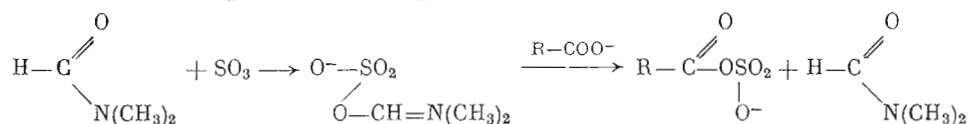
Виланд и Бирр [35] предложили сложные активированные эфиры на основе 4-(4-гидроксифенилазо)бензолсульфокислоты:



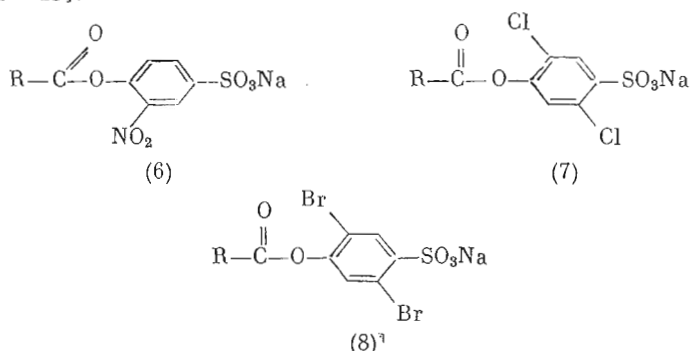
В данном случае мы имеем дело с трехфункциональной временной группой — она активирует карбоксильную группу, окрашена и несет отрицательный заряд. Последнее позволяет использовать активированные ею аминокислоты в качестве полимерных активированных эфиров (см. раздел III).

Важной дополнительной функцией, которую могут нести активирующие группы, является придание растворимости в воде полученным с их помощью производным. Это позволяет вести синтез пептидов в воде, а также легко удалять все побочные продукты водной экстракцией в случае проведения синтеза в органических растворителях (например, в диметилформамиде).

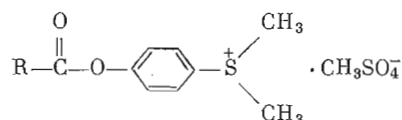
Старейшим реагентом этого типа являются смешанные ангидриды с серной кислотой, предложенные Кеннером в 1951 г. [36]. Для получения этих производных к раствору *N*-защищенной аминокислоты в диметилформамиде прибавляют комплекс DMF — SO₃ в диметилформамиде. Полученный смешанный ангидрид затем приливают к водному раствору натриевой соли аминокислоты или пептида, что приводит к *N*-защищенным пептидам со свободной карбоксильной группой:



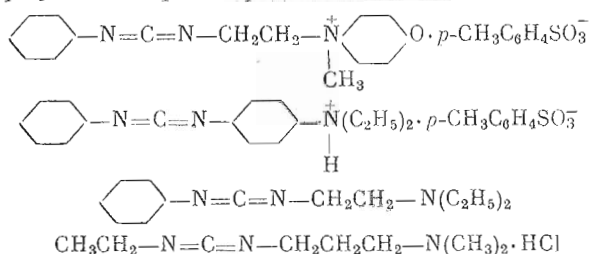
В 1977 г. независимо нами [37] и Клауснером с соавт. [38] были предложены водорастворимые 2-нитро-4-сульфофениловые эфиры (6), а Кавасаки с соавт. [39] описали 2,5-дихлор- и 2,5-дибром-4-сульфофениловые эфиры (7) и (8). Однако последние давали худшие результаты, чем эфиры (6). Позднее 2-нитро-4-сульфофениловые эфиры использовались для синтеза пептидов в водном растворе на твердой фазе [40] и для модификации белков [41—43].



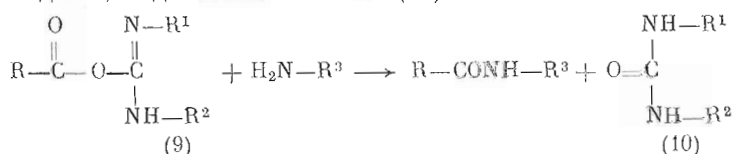
Водорастворимые *n*-диметиламиносульфониофениловые эфиры, предложенные Катсуниги с соавт. [44], также успешно использовались для синтеза пептидов в водной среде:



Другая возможность получения водорастворимых активированных соединений — применение водорастворимых карбодимидов. В конце 50-х годов Шизен с соавт. [45, 46] получили несколько водорастворимых карбодимидов, формулы которых представлены ниже:



При взаимодействии карбодимидов с карбоксильной группой образуется активированное водорастворимое соединение — *O*-ацилизо мочевины (9), которая ацилирует аминокомпонент с образованием пептида и растворимой в воде *N,N'*-диалкилмочевины (10):



Хотя Шизен и Хлавия [45] показали возможность синтеза пептидов в водном растворе, основным назначением использования водорастворимых карбодимидов было получение в качестве побочного продукта водорастворимых диалкилмочевин, легко удаляемых водой. В 1979 г. американский ученый Джоунс указывал, что водорастворимые карбодимиды в синтезе пептидов «по непонятным причинам не нашли широкого применения» [3].

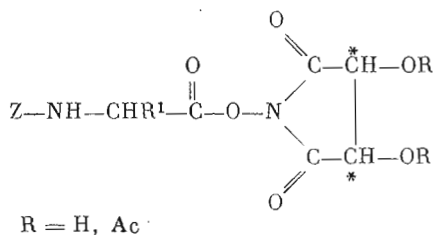
По-видимому, это связано с относительно высокой стоимостью реагентов. Использование же их для синтеза пептидов в воде было затруднено из-за отсутствия подходящих гидрофильных *N*-защитных групп. Однако появление 2-фосфониоэтоксикарбонильной *N*-защитной группы [22] (см. выше) позволило успешно синтезировать небольшие пептиды в водном растворе.

Следующий шаг в этом направлении был сделан Нозаки с соавт. [47] — они показали эффективность использования водорастворимого карбодимидов с 1-гидроксibenзотриазолом для синтеза пептидов в двухфазной системе дихлорэтан — вода. Метод позволяет быстро, без промежуточной очистки продуктов реакции, синтезировать пептиды длиной до девяти аминокислотных остатков.

Хорошая растворимость и устойчивость водорастворимых карбодимидов и их производных (активированных карбоксилсодержащих соединений) в воде позволяют широко использовать их для модификации белков, конъюгации пептидов, иммобилизации ферментов и т. д.

Во всех вышеприведенных нами примерах временные группы выполняют простые «технологические» дополнительные функции: улучшение растворимости соединений, облегчение их очистки, контроль очистки и т. п. Ниже приводятся примеры более сложных дополнительных функций активирующих групп.

Терамото с соавт. [48] осуществили стереоселективный синтез пептидов, используя хиральные *N*-окситартримиды защищенных аминокислот:



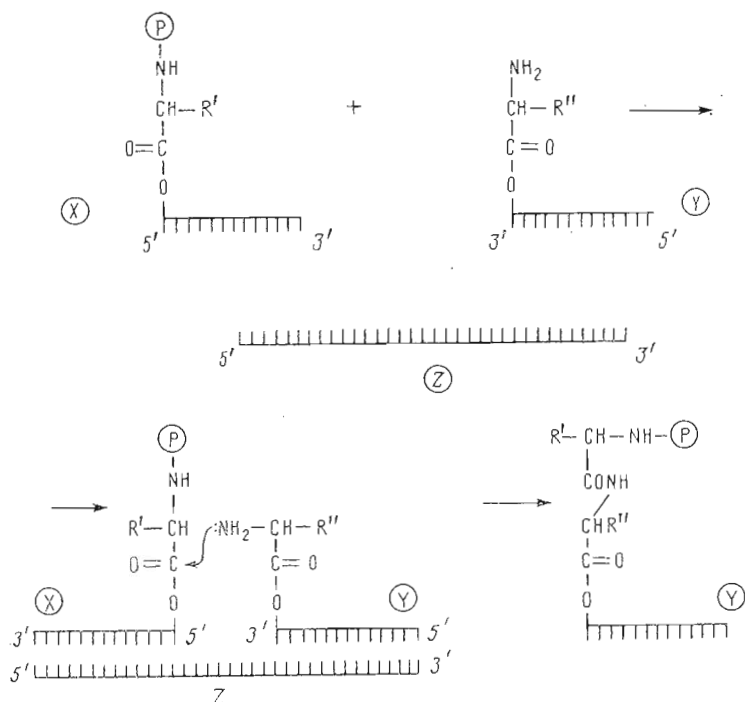
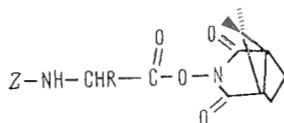


Рис. 2. Схема матричного пептидного синтеза [50]

В случаях реакции активированных эфиров бензилоксикарбонил-*L*- и *D*-аланина с 2 экв. хлоргидрата этилового эфира *L,D*-аланина были получены дипептиды *Z-L-Ala-L-Ala-OEt* и *Z-D-Ala-D-Ala-OEt* с оптической чистотой 100% (!).

В 1985 г. Такеда с соавт. [49] для той же цели испытывали активированные (+)-*N*-оксикамфоримидные эфиры (OCamp), которые также имели хиральную активирующую группу:



В качестве карбоксильных компонентов использовались: *L-Ala-L-Pro* и *L-Val*, а в качестве аминокон компонента — этиловые эфиры *L,D-Ala*, *L,D-Val*, *L,D-Leu* и *L,D-Phe*. Оптическая чистота полученных защищенных дипептидов составляла 42—100%. В частности, дипептид *Z-L-Ala-L-Val-OEt* содержал 100% *L,L*-изомера. Ввиду того что OCamp-эфиры пространственно затруднены, синтезы шли медленно — от нескольких суток до нескольких недель. При этом реакция с *L*-изомерами аминокон компонентов в основном была предпочтительнее. Таким образом, мы можем отметить еще одну дополнительную функцию временных групп — селективный отбор реагентов.

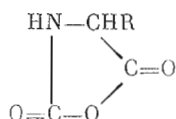
Схему матричного пептидного синтеза, моделирующего в определенной степени биосинтез белка в клетке, предложили в 1979 г. Уолдер с соавт. [50]. Образование пептидной связи по их схеме (рис. 2) осуществляется путем сближения в пространстве аминоконильного и пептидильного концов, связанных ковалентно с полинуклеотидами. Растущая пептидная цепь присоединялась сложноэфирной связью к олигонуклеотиду X, а N-концом — к нерастворимой полимерной матрице. Новый аминокон кислотный остаток также присоединен с C-конца сложноэфирной связью к олигонуклеотиду Y. Для сближения их в пространстве в раствор добавляли полинуклеотид Z, который имеет участки, комплементарные олигонуклеотидам X и Y. В результате связывания X и Y с матрицей Z по принципу

комплементарности происходит тесное сближение реакционноспособных групп, что приводит к атаке аминогруппой сложноэфирной группы возле 5'-гидроксила олигонуклеотида X и переносу аминокислотного остатка на растущую пептидную цепь. Важной особенностью описанной схемы является повышение реакционной способности сложноэфирной группы за счет эффекта сближения реакционных центров, что имеет место во многих биохимических реакциях в живых организмах. В данном случае С-защитная сложноэфирная группа кроме защитной функции выполняет еще и другие — активирующую и «адресную». Последняя уже является не дополнительной функцией, а основной.

3. Временные группы со смешанной функцией «защита — активация»

На вышеприведенной схеме (рис. 2) видно, как защитная группа становится активирующей за счет эффекта сближения. Можно ли реализовать эту идею более простым способом?

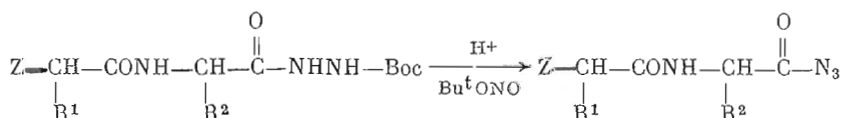
Идеальным реагентом с точки зрения одновременной защиты и активации являются N-карбоксиангидриды аминокислот (NCA), полученные Лейксом еще в 1906 г. и успешно использованные группой Хиршмана [51] для синтеза пептидов в водной среде:



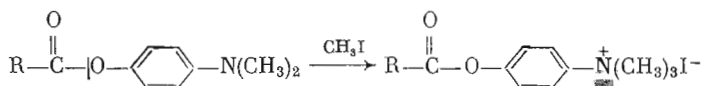
При взаимодействии NCA с аминокислотами в водно-щелочной среде (рН 10,2) образуются дипептиды, аминогруппа которых защищена N-карбоксильной группой. Хотя Хиршман добился выдающегося успеха в синтезе рибонуклеазы этим методом, иногда бывает трудно избежать полимеризации NCA, что делает их применение ограниченным. В настоящее время N-карбоксиангидриды аминокислот являются лучшими реагентами для синтеза полиаминокислот.

Другой подход заключается в такой модификации защитной группы, в результате которой она превращается в активирующую. Подобные защитные группы можно рассматривать как «скрытую форму» активирующих групп, т. е. как имеющие дополнительную функцию.

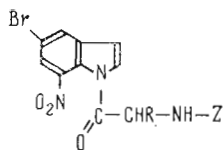
В качестве примера такой группы можно привести часто используемые в практике пептидного синтеза защищенные ацилгидразиды, которые являются С-защитной группой, а в нужный момент деблокируются и превращаются в реакционноспособные ацилазиды:



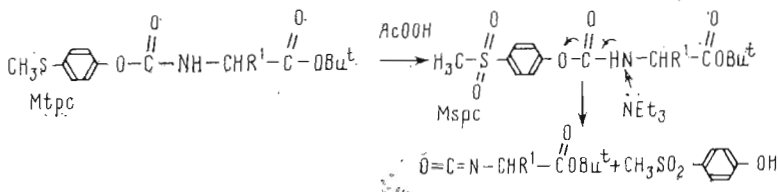
Другая С-защитная группа подобного типа была предложена Ю. В. Митиным с соавт. [52] — *n*-диметиламинофениловые эфиры защищенных аминокислот, которые при алкилировании подистым метилом превращаются в активированные эфиры в результате электроноакцепторного эффекта заряженной тетраалкиламмониевой группы:



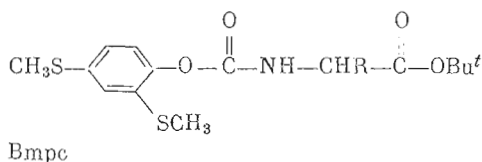
Изменение функции временной группы может происходить не только в результате химической модификации, но также путем физического воздействия. Пасс с соавт. [53] предложили оригинальную 5-бром-7-нитроиндолильную (NBI) С-защитную группу, которая при облучении светом с длиной волны 420 нм превращается в активирующую группу. Синтез пептидов с использованием этой группы осуществляется с очень низкой степенью рацемизации.



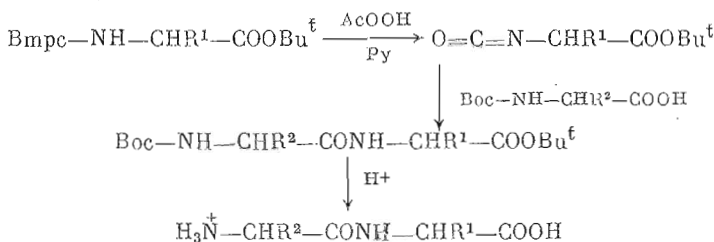
В качестве N-защитной группы, превращающейся в активирующую, можно привести 4-метилтиофеноксикарбонильную группу (Mtpc), предложенную в 1980 г. Кунцем с соавт. [54]. В результате окисления атомов серы надуксусной кислотой она превращается в метилсульфонилфеноксикарбонильную (Mspc) группу, которая под действием триэтиламина элиминирует с образованием эфиров N-карбониламинокислот (которые, как известно, используются в синтезе пептидов изоцианатным методом):



Аналогично применяется 2,4-бис(метилтио)феноксикарбонильная (Bmpc) группа, которая после окисления превращается в изоцианат под действием более слабого основания — пиридина [55]:



Образующиеся N-карбониламинопроизводные реагируют с карбоксильным компонентом в мягких условиях (CH_2Cl_2 , Py, 20°C) и с высоким выходом. Достоинством этих групп является то, что для синтеза пептидов можно использовать только одну N-защитную группу как для защиты, так и для активации, как указано на схеме



III. Полимерные временные группы

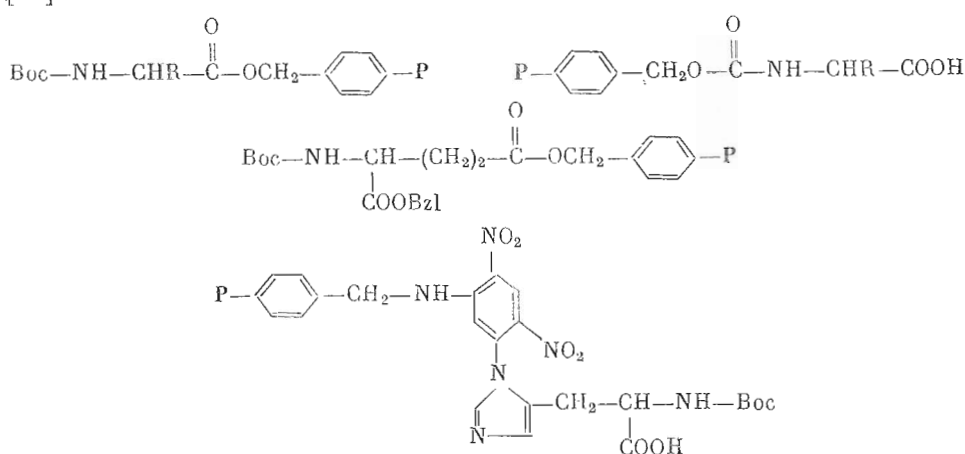
Ввиду того что полимерные реагенты приобрели в синтезе пептидов особо важное значение, мы сочли целесообразным выделить их в специальный раздел, хотя формально их можно рассматривать как многофункциональные защитные или активирующие группы.

1. Полимерные защитные группы

В 1963 г. Мэррифилд предложил оригинальный подход к синтезу пептидов, который ознаменовал появление принципиально новой методологии в синтетической органической химии [56]. В многостадийных химических синтезах обычно основной проблемой является выделение чистых целевых продуктов на каждой стадии синтеза. Мэррифилд решил эту сложную задачу удивительно просто: синтез ведут в гетерогенной системе, причем основной продукт реакции на каждой стадии синтеза закреплен ковалентной связью на нерастворимой матрице. Это позволяет для повышения эффективности

синтеза применять большие избытки реагентов, от которых продукт реакции (связанный с матрицей) легко отделяется простой фильтрацией. Следует отметить, что «ахиллесовой пятой» твердофазного метода было присутствие в конечном продукте некоторого количества «ложных пептидов», которые получались в результате пропусков, вставок и т. п., количество которых зависело от качества используемых полимерных матриц, деблокирующих агентов, типа защитных групп и др. Поэтому метод стал универсальным только после того, как был разработан универсальный метод очистки твердофазных пептидов — жидкостная хроматография высокого давления. Возможно, это было причиной того, что Мэррифилд получил Нобелевскую премию только в 1984 г. — через 20 лет после своего изобретения.

В твердофазном методе, как правило, стартовую аминокислоту закрепляют на полимере через α -карбоксильную группу и ведут синтез ступенчато с С-конца, однако можно связывать ее с матрицей и через α -аминогруппу [57] или боковые группы, например через α -карбоксильную группу аспарагиновой кислоты [58] или имидазольное кольцо гистидина [59]:

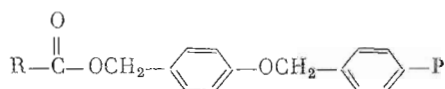


Как видно из вышеприведенных формул, полимерная матрица (чаще всего применяют сополимер стирола и дивинилбензола 1—2% сшивки) по сути является защитной группой, однако ее дополнительная функция (в данном случае она скорее может рассматриваться как основная) заключается в том, чтобы сделать продукты пептидного синтеза ни в чем не растворимыми.

Сополимер хорошо набухает в органических растворителях (метиленхлорид, хлороформ и др.), что способствует хорошему проникновению реагентов внутрь гранул. Однако иногда в результате различной доступности пор полимера для молекул разного размера могут появляться пропуски аминокислот в растущей полипептидной цепи. Для избежания этого предложены ненабухающие матрицы: привитой сополимер стирола и тефлона, стеклянные шарики с нанесенным слоем полимера и др.

Чаще всего первая аминокислота присоединяется к полимеру сложноэфирной связью, т. е. в виде полимерных бензиловых эфиров. Связь устойчива к кислым деблокирующим агентам и позволяет применять для отщепления пептидов от полимера аминолиз, гидразиолиз, щелочной гидролиз, каталитическое гидрирование и расщепление безводным фтористым водородом.

Для использования в качестве N-защитной группы группировок, удаляемых основаниями (Fmoc-группа), предложены другие полимеры, например алкоксибензиловые, от которых пептид отщепляют трифторуксусной кислотой [60]:



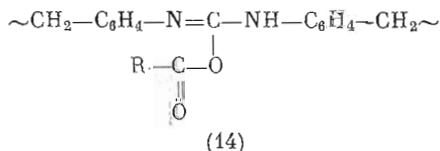
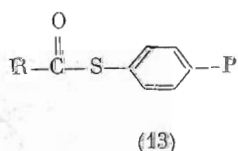
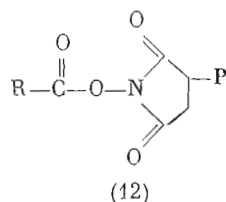
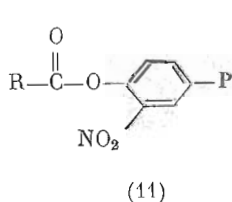
Хотя твердофазный метод и обладает некоторыми недостатками, однако он позволяет быстро получать достаточно крупные пептиды и даже небольшие белки на полностью автоматических синтезаторах.

Метод Мэррифилада оказал сильное влияние на образ мышления химиков, поэтому сразу после его обнародования появились его различные модификации. М. М. Шемякин с соавт. [61] предложили метод так называемого жидкофазного синтеза пептидов, в котором в качестве матрицы использовали неспитый полистирол. Преимуществом метода является возможность вести реакцию в гомогенной среде (в частности, в растворе диметилформамида), в которой растворим полистирол. Отделение пептид-полимера от избытка реагентов осуществляли осаждением его водой. В данном случае функция полимерной защитной группы заключается в создании возможности селективной растворимости продуктов реакции. Несколько позже метод Шемякина совершенствовался другими исследователями и использовался также для конденсации пептидных фрагментов [62].

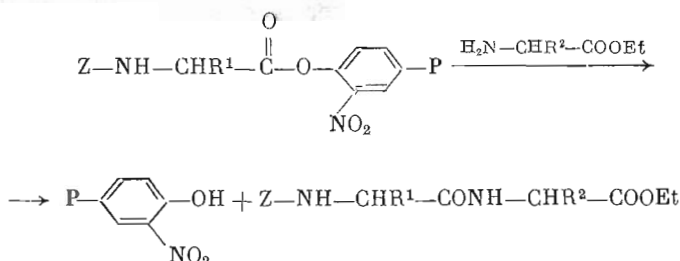
Другой вариант жидкофазного метода предложили Муттер и Байер [63]. В качестве матрицы (или полимерной С-защитной группы) они использовали полиэтиленгликоль молекулярной массы 20 000 Да, хорошо растворимый как в метиленхлориде, так и в воде. Это позволяет вести синтез в органическом растворителе, а очистку — ультрафильтрацией в водном растворе. В этом методе дополнительная функция защитной группы — получение на всех стадиях синтеза продукта большой молекулярной массы, что позволяет отделять его от низкомолекулярных реагентов путем диализа под давлением.

2. Полимерные активирующие группы

В 1966 г. Фридкин с соавт. [64] предложили (также под влиянием идеи Мэррифилада) использовать в пептидном синтезе полимерные *o*-нитрофениловые эфиры (11). В дальнейшем использовались *N*-оксисукцинимидные (12) [65] и тиофениловые (13) [66] эфиры, а также полимерные карбодимиды (14) [67]:

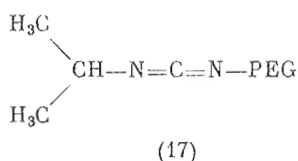
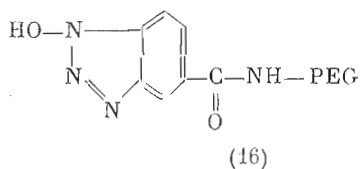
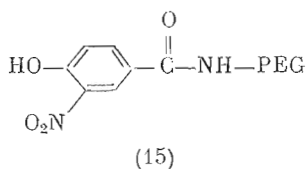


При использовании этих реагентов *N*-защищенная аминокислота присоединяется к нерастворимому полимерному реагенту, а затем полученные активированные эфиры вводятся в реакцию с эфирами аминокислот или пептидов. При этом происходит перенос *N*-защищенной аминокислоты на аминокомпонент соответственно переход в раствор:



Достоинство метода заключается в том, что синтезированный пептид легко отделяется от полимера фильтрацией. Это позволяет быстро получать продукты высокой степени чистоты.

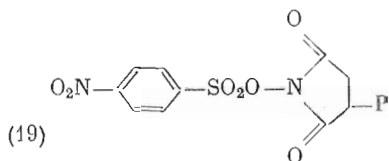
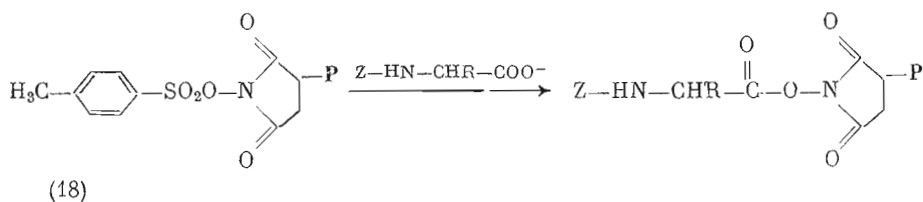
Муттер [68] на основе полиэтиленгликоля получил полимерные реагенты, содержащие остатки *o*-нитрофенола (15), 1-гидроксibenзтриазола (16) и карбодиимида (17). Указанные группы присоединялись к модифицированному полиэтиленгликолю, в котором концевые гидроксильные группы были замещены на аминогруппы (H_2N-PEG):



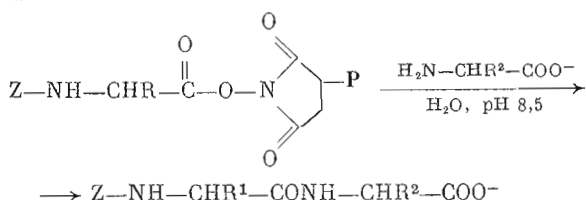
PEG — полиэтиленгликоль.

Для отделения полимера от низкомолекулярных продуктов синтеза применяли ультрафильтрацию.

Особый интерес представляют полимерные активирующие реагенты, которые не требуют применения конденсирующих агентов — дициклогексилкарбодиимида, изобутилхлорформиата и др. К ним относятся полимерные карбодиимиды типа (14) и (17), а также полимерные реагенты перэтерификации (18) и (19), предложенные Ю. А. Давидовичем и Рагнурссоном [69] и Сахни с соавт. [70]. При взаимодействии этих реагентов с *N*-защитненными аминокислотами сразу получают полимерные активированные эфиры:



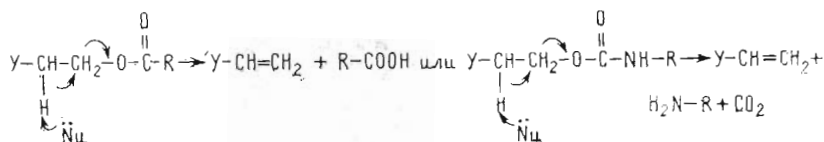
В работе [71] показана возможность применения полимерных активированных эфиров для синтеза пептидов со свободной карбоксильной группой в водной среде:



Возможно также нековалентное присоединение активированных эфиров к полимеру. Так, активированные эфиры на основе 4-(4-гидроксифенилазo)бензолсульфокислоты [35] присоединяли ионной связью к дауэксу, содержащему триалкиламмониевую группу.

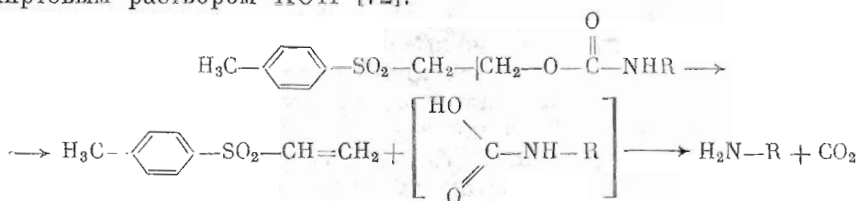
IV. Защитные группы с регулируемой активностью

К этому типу временных групп мы относим защитные группы, которые устойчивы в условиях пептидного синтеза, но становятся лабильными после их специальной химической модификации. Среди таких групп (Кунц назвал их «двухступенчатыми» защитными группами) лучше всего разработаны защиты, удаляемые после модификации путем β -элиминирования по схеме



где Y — электроакцепторная группировка, R — остаток аминокислоты, Nu — нуклеофил.

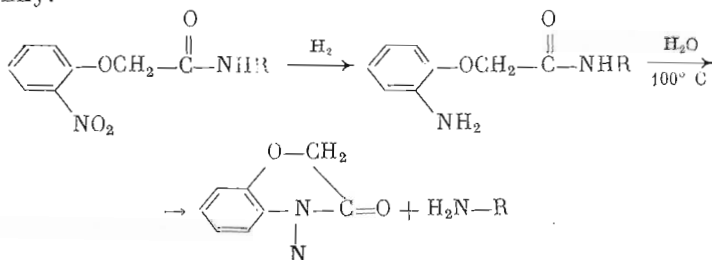
Как указано на схеме, сильная электроакцепторная группировка при β -углеродном атоме понижает электронную плотность на этом атоме, в результате чего нуклеофил выступает как источник электронов и вызывает согласованное элиминирование. В качестве N-защитной группы, удаляемой посредством β -элиминирования, можно привести 2-(*n*-толуолсульфо)этоксикарбонильную группу, которая отщепляется обработкой спиртовым раствором KOH [72]:



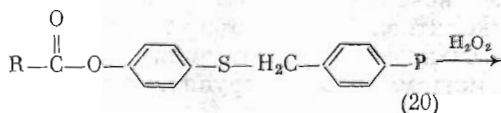
9-Флуоренилметилоксикарбонильная группа (Fmoc) также мягко удаляется по этому механизму пиперидином [73].

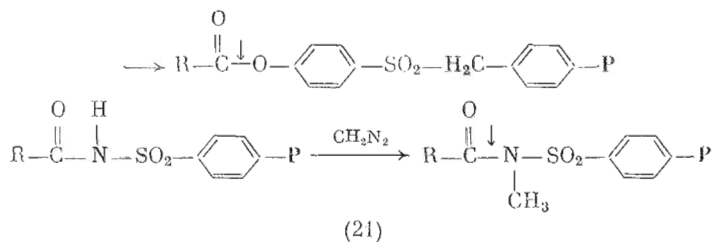
В табл. 2 приведены N- и C-защитные группы, которые приобретают электроакцепторную группировку Y в результате модификации, что позволяет удалять их в мягких щелочных условиях.

В качестве примера оригинальной «двухступенчатой» защитной группы можно привести *o*-нитрофеноксиацетильную группу, предложенную Холли с соавт. [84] еще в 1952 г. При восстановлении *o*-нитрофеноксиацетилпептидов получают *o*-аминопроизводные, которые при кипячении с водой легко циклизуются в лактамы, высвобождая таким образом α -аминогруппу:



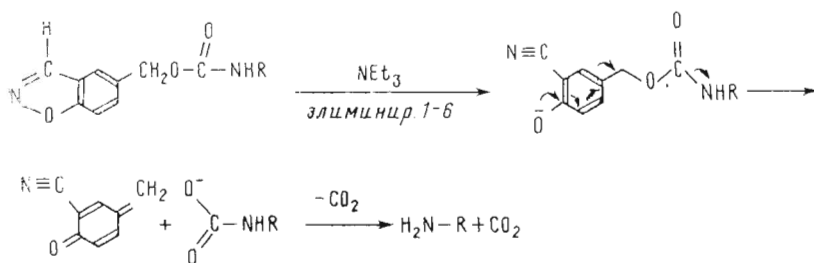
Изменение реакционной способности временной группы путем химической модификации использовали также для удаления полимерных C-защитных групп. Это можно проиллюстрировать примерами соединений (20) [85] и (21) [86], в которых после модификации происходит мягкое расщепление связи (указано вертикальной стрелкой) путем щелочного гидролиза или аминолиза:



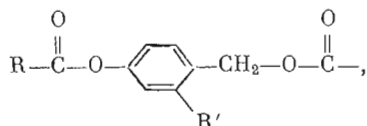


V. Защитные группы, удаляемые элиминированием 1—6

Наряду с распространенным способом удаления защитных групп посредством β -элиминирования представляет интерес новый тип групп, которые отщепляются по механизму элиминирования 1—6. Интересная 5-бензилоксазолометиленоксихарбонильная (Bic) N-защитная группа была предложена Кэмпом с соавт. [87] в 1976 г. Она устойчива, но легко изомеризуется под действием апротонных оснований в полярных апротонных растворителях (DMF, CH_3CN). Изомеризация происходит за 30 мин под действием 2 экв. триэтиламина в диметилформамиде при 25° С. Для предотвращения взаимодействия образовавшегося хинона с аминогруппой раствор обрабатывают сульфитом натрия:

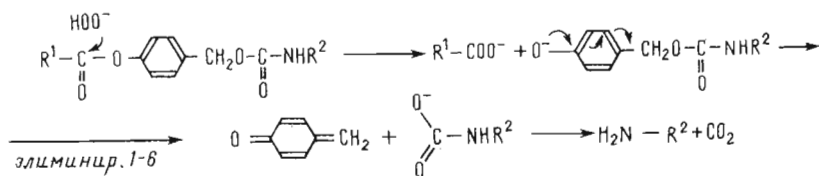


По аналогичному механизму происходит удаление модифицированной бензилоксикарбонильной группы, предложенной Ле Корром с соавт. [88]. Ими были получены следующие аналоги:



где $\text{R} = \text{CH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5\text{S}, (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{NH}, (\text{CH}_3)_2\text{N}, (\text{CH}_3)_2\text{CH}$ при $\text{R}' = \text{H}$ или $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$ при $\text{R}' = \text{Cl}$.

Под действием нуклеофила (перекись водорода + аммиак) происходит дезацилирование и элиминирование 1—6:



Эти группы более стабильны к действию трифторуксусной кислоты, чем N-бензилоксикарбонильная группа, и могут быть селективно удалены в присутствии кислотолабильных заместителей.

В 1981 г. Кэмп с соавт. [89] предложили две однотипные группы для защиты amino- и карбоксильной функций — 2-(трифторметил)-6-хромонилметиленоксихарбонильную (Tсгос) и 2-(трифторметил)-6-хромонилме-

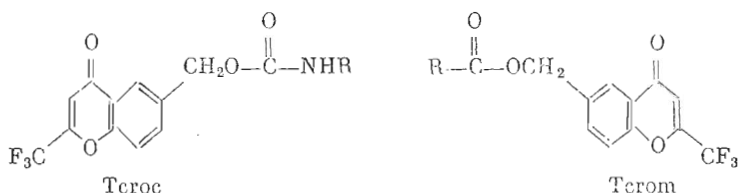
«Двухступенчатые» защитные группы, удаляемые β-элиминированием

Название группы	Обозначение	Формула узла связи	Модифицированная форма	Модифицирующий реагент	Условия удаления	Литература
2-(Метилтио)этокси	Mte	$\text{RC}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	$\text{RC}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	H_2O_2	0,25 н. NaOH	[74]
2-(Метилтио)этоксикарбонильная	Mtc	$\text{H}_3\text{CSCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}$	$\text{RC}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-$ $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}$	CH_3I H_2O_2	0,1 н. NaOH »	[75]
2-(n-Нитрофенилтио)этокси		$\text{RC}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}=\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	$\text{RC}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	»	»	[76]
2-Бромэтокси	Bet	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}$	$\text{RC}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{Et})_3\text{Br}^-$	NEt_3	0,001 н. NaOH	[77]
2-Бромэтоксикарбонильная	Bec	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}$	$\text{P}^+(\text{Ph})_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}$ -Br	P(Ph)_3	0,01 н. NaOH в MeOH-H ₂ O	[78]
1,3-(Диглан-2-ил)метоксип	Dim	$\text{RC}-\text{OCH}_2-\text{C}_2\text{H}_4\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4\text{S}$	$\text{RC}-\text{OCH}_2-\text{C}_2\text{H}_4\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4\text{S}$	H_2O_2	$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$	[79]

Таблица 2 (продолжение 2)

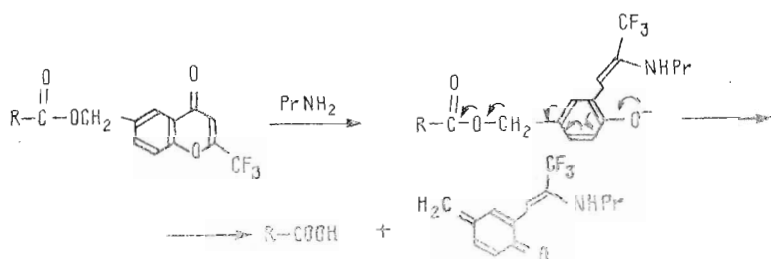
Название группы	Обозначение	Формула узла связи	Модифицированная форма	Модифицирующий реагент	Условия удаления	Литература
1,3-(Дитиан-2-ил)метоксикарбонильная	Dmoc			AcOOH	$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$	[80]
2-(2-Пиридил)этоксипет	Pet			CH_3I	HNEt_2 в метилхлориде	[81]
2-(2-Пиридил)этоксикарбонильная	Pуос			»	20% HNEt_2 в метаноле	[82]
2-(4-Пиридил)этоксикарбонильная	4-Руос			»	Морфолин в метилхлориде	[24]
2-(Дифенилфосфонил)этоксипет	DPPE			»	0,01 экв. KF в CH_3CN или K_2CO_3 в водном CH_3CN	[83]

тильную (Tсrom):



Удаление их производят по реакции элиминирования 1—6 действием пропиламина или разбавленного этанольного раствора гидразина. Данные защитные группы устойчивы к действию эфиров аминокислот и кислых реагентов, а также вторичных аминов и поэтому могут селективно удаляться в присутствии Fmoc-группы.

При удалении этих защитных групп используется легкость расщепления хромонового кольца:



Образующийся в результате элиминирования хинон выводится из реакции в результате взаимодействия с избытком пропиламина. Tсroc- и Tсrom-защитные группы, по-видимому, перспективны в синтезе пептидов, так как их можно селективно удалять в присутствии Boc- и Fmoc-защитных групп.

VI. Модификация известных временных групп

Одним из эффективных путей создания новых временных групп является модификация распространенных групп, используемых для защиты и активации. Модификации могут приводить к повышению реакционной способности активирующих групп, снижению степени рацемизации в процессе образования пептидной связи, к более мягким способам удаления защитных групп, а также к повышению устойчивости к некоторым реагентам, применяемым для удаления других защитных групп.

Модификация активирующих групп шла главным образом по пути новых замещенных фениловых эфиров, что детально освещено в статье Бодански [4]. Модификации фениловых эфиров, которые приводят к получению активированных эфиров, растворимых в воде, описаны в разделе II нашего обзора. Ниже будут рассмотрены новые защитные группы, полученные путем модификации известных групп и нашедшие широкое применение.

1. Бензилоксикарбонильная группа

n-Нитробензилоксикарбонильная группа, предложенная Карпентером [90], дает хорошо кристаллизующиеся производные и позволяет вести спектрофотометрический контроль чистоты продуктов при 265 нм.

Галогидропроизводные Z-группы нашли применение в твердофазном синтезе для защиты ε-аминогруппы лизина. На основании данных Эриксона и Мэррифилда [91], изучавших устойчивость различных хлорпроизводных ε-бензилоксикарбониллизина к трифторуксусной кислоте (табл. 3), 2,4- и 2,6-дихлорпроизводные оказались пригодными для использования в синтезе. Ямаширо и Ли [92] предложили для этой цели 2-бром- и 4-бром-бензилоксикарбонильные группы.

Относительная стабильность N^ε-производных лизина в смеси трифторуксусная кислота — хлористый метилен (1:1) при 20° С [91]

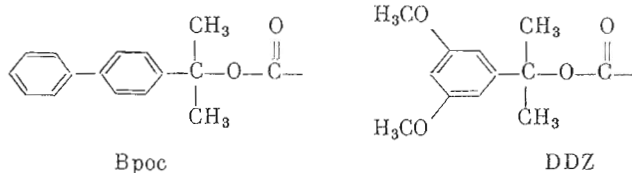
Название защитной группы	Обозначение	Относительная стабильность
Бензилоксикарбонильная	Z	1
4-Хлорбензилоксикарбонильная	Z(4Cl)	3
2-Хлорбензилоксикарбонильная	Z(2Cl)	60
2,4-Дихлорбензилоксикарбонильная	Z(2,4Cl ₂)	88
3,4-Дихлорбензилоксикарбонильная	Z(3,4Cl ₂)	170
2,6-Дихлорбензилоксикарбонильная	Z(2,6Cl ₂)	790
3-Хлорбензилоксикарбонильная	Z(3Cl)	1000

Исследования Благ и Рудингера [93] показали, что скорость кислотного расщепления *пара*-замещенных производных Z-группы возрастает в ряду $\text{NO}_2 < \text{Cl} < \text{F} < \text{H} < \text{CH}_3 < \text{C}_6\text{H}_5 < \text{OCH}_3$. Таким образом, отщепление бензилоксикарбонильной группы в кислой среде облегчается при введении в ядро электронодонорных заместителей. Это согласуется с тем, что наличие данных заместителей приводит к лучшей делокализации или уменьшению заряда на образующемся в процессе отщепления группы карбкатионе. Действительно, в то время как нитро- или галогензамещенные проявляют повышенную устойчивость к кислотам, *п*-метоксибензилоксикарбонильная группа гладко отщепляется трифторуксусной кислотой и используется в качестве N-защитной группы.

о-Нитробензилоксикарбонильная [94, 95], 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонильная [95] и 3,5-диметоксибензилоксикарбонильная [96] группы были предложены в качестве N-защитных групп, удаляемых фотоллизом.

2. *трет*-Бутилоксикарбонильная группа

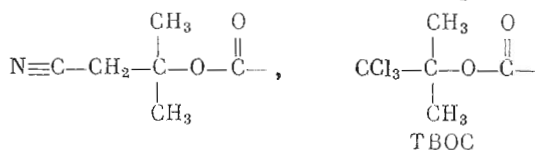
Успешное использование Вос-группы в качестве кислотолabileйной защитной группы стимулировало поиски более лабильных производных. Зибер с соавт. [97] изучили несколько производных Вос-группы, в которых метильная группа заменялась на фенильную. Из нескольких апробированных ими соединений в практику пептидного синтеза вошла 2-*п*-дифенилизопропилоксикарбонильная (Врос) группа, которая в 3000 раз лабильнее Вос-группы и удаляется смесью муравьиной и уксусной кислот. Очень лабильная α, α -диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонильная группа (DDZ), предложенная Бирром с соавт. [98], удаляется 1—5% раствором трифторуксусной кислоты в хлористом метиле или фотоллизом. Эти защитные группы, как и тритильную, можно селективно удалять в присутствии Вос-группы и *трет*-бутиловых эфиров.



Хотя Врос- и DDZ-группы формально можно рассматривать как производные Z-группы, наличие в них третичного атома углерода, обуславливающее стабильность образующегося при ацидолизе карбкатиона, делает эти группы по своей природе ближе к Вос-группе.

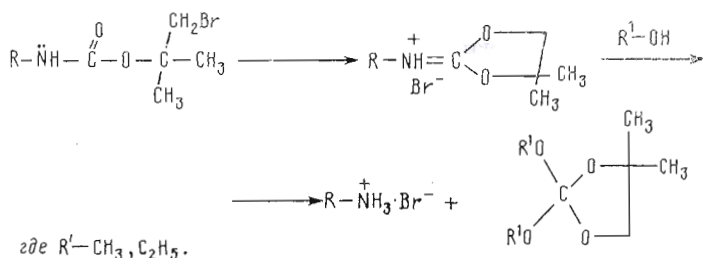
Введение сильного электроноакцепторного заместителя в Вос-группу должно привести к дестабилизации карбкатиона, т. е. повысить ее устойчивость в кислой среде. Действительно, циано-*трет*-бутилоксикарбонильная группа, предложенная Вюншем [99], стабильна в кислой среде и гладко удаляется в мягких щелочных условиях (водными растворами

поташа или триэтиламина) по реакции β -элиминирования.

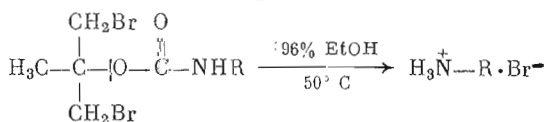


Эккерт с соавт. [100] описали 2,2,2-трихлор-*трет*-бутилоксикарбонильную группу (ТВОС), которая устойчива к кислотам и щелочным агентам и деблокируется Li, Co(I)-фталоцианином в метаноле или ацетонитриле или цинком в уксусной кислоте.

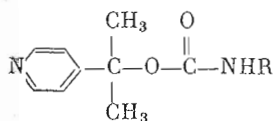
Ониши с соавт. [101] предложили бром- и хлорпроизводные Вос-группы (Вос(Br) и Вос(Cl)), более устойчивые в кислой среде. Они могут отщепляться не только кислотными агентами, но и путем сольволиза горячим этанолом или метанолом:



Аналогично Карпино с соавт. [102] предложили 1,3-дибром-2-метил-2-пропилоксикарбонильную группу (Dbt-Вос), которая устойчива к ацидозу и удаляется сольволизом горячим этанолом:



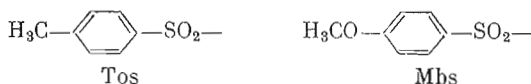
Для повышения стабильности Вос-группы Койл с соавт. [103] получили ее новое производное путем введения основной 4-пиридилизопропилоксикарбонильной группы:



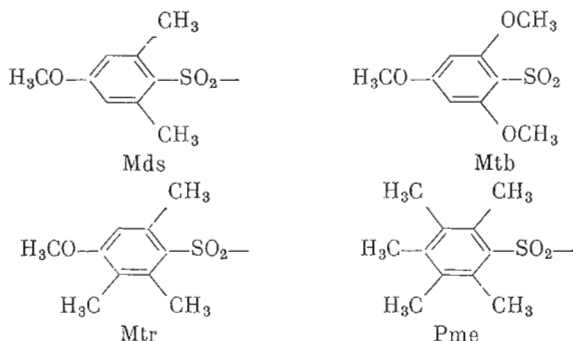
3. Бензолсульфонильная группа

Сама бензолсульфонильная группа в качестве защитной группы не использовалась, однако ее производные нашли применение. *n*-Метилфенилсульфонильная (тозилная) группа (Tos), использованная Фишером еще в 1915 г., сыграла значительную роль в химии пептидов и находит применение до настоящего времени. Жесткие условия удаления Tos-группы делают ее неудобной для защиты α -аминогруппы, однако она с успехом используется для защиты гуанидиновой группы аргинина и имидазольного кольца гистидина. Интересно, что удаление Tos-группы с имидазольного кольца осуществляется в очень мягких условиях — 1-гидроксibenзотриазолом в хлористом метиле или уксусным ангидридом в пиридине.

Введение в ядро более сильного электронодонорного заместителя приводит к более кислотолabileй защитной группе — 4-метоксибензолсульфонильная группа (Mbs), предложенная Нияшимурой с соавт. [104] для защиты гуанидиновой группы, удаляется метансульфокислотой.



Для защиты гуанидиновой группы аргинина предложены и другие производные бензолсульфокислоты, полученные путем введения нескольких электроноакцепторных заместителей в ароматическое ядро. Фуджино с соавт. [106] изучили возможность использовать для этой цели следующие N-защитные группы: 4-метокси-2,6-диметилбензолсульфонильную (Mds), 2,4,6-триметоксибензолсульфонильную (Mtb), 4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонильную (Mtr) и 2,3,4,5,6-пентаметилбензолсульфонильную (Pme)



Фукуда с соавт. [108] показали, что Mtb- и Mtr-группы удобны для защиты пидольного ядра триптофана. Они без осложнений удаляются метансульфокислотой или безводным HF, но устойчивы к действию трифторуксусной кислоты.

Бензиловые сложные эфиры были предложены Бергманом и Зервасом в 1935 г. и сыграли в химии пептидов такую же выдающуюся роль, как бензилоксикарбонильная группа. Бензиловые эфиры расщепляются как гидрогенолизом, так и щелочным гидролизом, что дает возможность их селективного удаления. Бензильная группа широко используется также для защиты боковых функциональных групп тирозина, серина, треонина, гистидина и цистеина и удаляется каталитическим гидрогенолизом или действием безводного фтористого водорода.

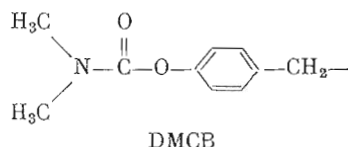
Селективное расщепление *l*-нитробензиловых сложных эфиров в присутствии бензиловых эфиров и бензилкарбонильной группы было описано в работе [110]. Расщепление проводили 4-молярным избытком $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ при pH 8—9, при этом стабильны также нитроаргинин, метиловые и эти-

ловые эфиры, но отщепляется *n*-нитробензилоксикарбонильная группа.

Амит с соавт. [111] предложили для защиты тирозина фотолабильную 2-нитробензильную группу.

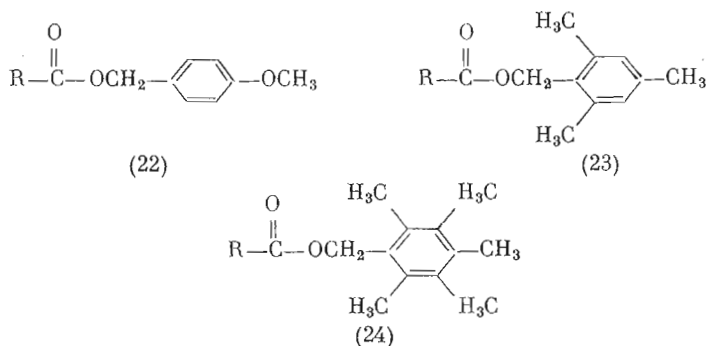
Среди галогидзамещенных бензильной группы были предложены 2,6-дихлорбензильная О-защитная группа для тирозина [91], а также 3-бромбензильная О-защитная группа, которые в трифторуксусной кислоте в 50 раз устойчивее, чем О-бензильная группа.

Шаухан с соавт. [112] предложили для защиты тирозина, серина и лизина 4-диметилкарбамоилбензильную группу (DMCB), которая стабильна в трифторуксусной кислоте и удаляется каталитическим гидрогенолизом:



Свойства 4-сульфобензильной группы были рассмотрены нами в разделе II.

Производные бензильной группы, содержащие электронодонорные заместители, были предложены для защиты карбоксильной группы, а также амидных функций глутамина и аспарагина. Широко известная 4-метоксибензильная группа (22) [113] используется для защиты карбоксильной функции и расщепляется трифторуксусной кислотой. Среди других сложных эфиров можно назвать 2,4,6-триметилбензиловый (23) и пентаметилбензиловый [27], предложенные Стюартом [114], очень чувствительные к действию трифторуксусной кислоты. Например, пентаметилбензиловые эфиры селективно расщепляются в присутствии *трет*-бутильных защитных групп.



4-Метоксибензильная группа оказалась удобной для защиты тиольной группы цистеина [115] в условиях ее удаления безводным HF. Для защиты амидных групп глутамина и аспарагина Пьетта с соавт. [116] предложили 2,4-диметоксибензильную защитную группу.

На основании вышесказанного можно заключить, что введение в бензильную группу электронодонорных заместителей делает ее по отношению к кислотам более лабильной, а электроноакцепторных — более устойчивой.

Выводы

1. Общий анализ существующих временных групп в пептидной химии показывает, что, несмотря на большое количество эффективных защитных и активирующих групп, их возможности еще далеко не исчерпаны. По-видимому, дальнейшее раскрытие их потенциальных возможностей должно привести к созданию новых эффективных групп.

2. Несмотря на то что большинство защитных групп связано с аминокислотами ковалентными связями, некоторые примеры использования ионных и ковалентных связей открывают возможность создания более простых и удобных защитных групп.

3. Создание временных групп, несущих заданные дополнительные функции (изменение растворимости, молекулярной массы, заряда, спектральных свойств и др.), может быть использовано для упрощения синтеза и очистки целевых продуктов как в химии пептидов, так и в других областях биорганической химии.

4. Примеры хиральных активированных эфиров открывают путь для дальнейшего изучения возможности стереоселективного синтеза в промышленном масштабе из рацемических аминокислот (наряду с ферментативным пептидным синтезом).

5. Преимущества использования временных групп типа «защита — активация», а также «двухступенчатых» защитных групп, по-видимому, должны стимулировать дальнейшие исследования в этом направлении.

6. Использование полимерных защитных и активационных групп — наиболее перспективный метод для получения больших пептидов и белков, позволяющий полностью автоматизировать пептидный синтез.

7. Новые защитные группы, удаляемые по механизму элиминирования 1—6, расширяют набор защитных групп, удаляемых основаниями в мягких условиях.

8. Модификация известных защитных групп путем введения в них электроноакцепторных или электронодонорных группировок дает возможность изменять их устойчивость к деблокирующим агентам или вовсе изменять способы их удаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мак-Оми Дж. Защитные группы в органической химии. М.: Мир, 1976. 391 с.
2. Шредер Э., Любке К. Пептиды. Т. 1. М.: Мир, 496 с.
3. Пептиды. Основные методы образования пептидных связей / Ред. Гросс Э. и Майенхофер И. М.: Мир, 1983. 421 с.
4. Химия полипептидов / Ред. Катсоянис П. М.: Мир, 1977. 462 с.
5. Wünsch E. Synthese von Peptiden // Methoden der Organischen Chemie / Herausgegeben von E. Müller. Stuttgart: Theime, 1974. Bd. XY/1. 1005 S.
6. Гершкович А. А., Кубишев В. К. Синтез пептидов. Реагенты и методы. Киев: Наукова думка, 1987. 263 с.
7. Weigand F., Geider R. // Chem. Ber. 1956. B. 29. № 4. S. 647—652.
8. Ruggli R., Ratti R., Henzi E. // Helv. chim. acta. 1929. B. 12. S. 332—331.
9. Erlanger B. F., Edel F., Cooper A. G. // Arch. Biochem. 1966. V. 115. № 1. P. 206—210.
10. Андронати С. А., Мазуров А. А. // Биорган. химия. 1984. Т. 10. № 5. С. 1445—1447.
11. Overell B. G., Petrow V. // J. Chem. Soc. 1955. № 1. P. 232—236.
12. Neuberger A., Sanger F. // Biochem. J. 1943. V. 37. № 6. P. 515—518.
13. Kurtz A. C. // J. Biol. Chem. 1949. V. 180. № 10. P. 1253—1267.
14. Neffkens G. H. L., Zwanenburg B. // Tetrahedron. 1983. V. 39. № 18. P. 2995—2998.
15. Sergheraert C. // J. Organometal. Chem. 1982. V. 240. № 2. P. 163—168.
16. Isied S. S., Vassilian A., Lyon J. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 14. P. 3910—3916.
17. Mensi N., Isied S. // J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. № 25. P. 7882—7884.
18. Terashima S., Wagatsuma M., Yamada S. // Tetrahedron. 1973. V. 29. № 11. P. 1487—1496.
19. Buckingham D. A., Marzilli L. G., Sargeson A. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. № 11. P. 2772, 2773.
20. Buckingham D. A., Marzilli L. G., Sargeson A. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. № 17. P. 4539, 4540.
21. Collman J. P., Kimura E. // J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. № 24. P. 6096—6103.
22. Kunz H. // Angew. Chem. 1978. B. 90. № 1. P. 63, 64.
23. Kunz H., Schaumidjfer G. // Liebigs Ann. Chem. 1985. № 9. S. 1784—1793.
24. Kunz H., Birmbach S. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 33. P. 3567—3570.
25. Zhang Y., Wang X., Li L., Zhang P. // Чжунго кэсюэ. Sin. Sin. 1986. B. 29. № 10. P. 1009—1017.
26. Haas W. B., Krumkalus A., Gerzon K. // J. Amer. Chem. Soc. 1966. V. 88. № 9. P. 1988—1992.
27. Anziger H., Mutter M., Bayer E. // Angew. Chem. 1979. V. 91. № 9. P. 747, 748.
28. Iwai M., Kohri T., Okawa K. // Кайсидайгако кэнкю хохокю. Rev. Mar. Techn. Coll. 1977. № 20. P. 73—78.
29. Habbuch A., Bindewand R., Föhles I., Zahn H. // Angew. Chem. 1980. V. 92. № 5. P. 394, 395.
30. Camble R., Garner R., Young G. T. // Nature. 1967. V. 217. № 5125. P. 247, 248.
31. Wieland Th., Racky W. // Chimia. 1968. V. 22. № 4. P. 375—377.

32. Schwyzer R., Sieber P., Zlatko K. // *Helv. chim. acta*. 1958. V. 41. № 2. P. 491—498.
33. Mincev S. // Докл. Болг. АН. 1979. V. 32. № 5. P. 623—626.
34. König W., Gieger R. // *Chem. Ber.* 1970. B. 103. № 3. S. 788—798.
35. Wieland Th., Birr Ch. // *Angew. Chem.* 1966. B. 78. № 5. S. 303.
36. Kenner G. W., Stedman R. J. // *J. Chem. Soc.* 1952. P. 2069—2076.
37. Гершкович А. А., Серебряный С. Б. // Тез. докл. IV Всесоюз. симпози. по химии белков и пептидов. Минск, 1977. С. 2188.
38. Klausner Y. S., Meyri T. H., Schneider E. // *Proc. 5th Amer. Pept. Symp.* / Eds. M. Goodman, J. Meinhofer. N. Y.; Wiley, 1977. P. 536—538.
39. Kawasaki K., Tsuji T., Maeda M., Matsumoto T., Hirase K. // *Chem. and Pharm. Bull.* 1987. V. 35. № 3. P. 1044—1048.
40. Дзюбенко П. С., Медведекин В. Н. // *Биоорган. химия*. 1989. Т. 15. № 5. С. 704—705.
41. Bhatnagar P. K., Nitecki D. E., Raubitschek A. // *Proc. 7th Amer. Pept. Symp.* 1981. P. 85—88.
42. Гершкович А. А., Радаевский Ю. Л., Партешко А. В., Гончаренко В. С. // *Биоорган. химия*. 1989. Т. 15. № 8. С. 1056—1059.
43. Радаевский Ю. Л., Могирева Л. А., Малько Н. Н., Гершкович А. А. // *Биоорган. химия*. 1982. Т. 8. № 11. С. 1486—1489.
44. Katsushige K., Tatsuya K., Hideo O., Tetsuo K. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1987. V. 60. № 7. P. 2409—2418.
45. Sheehan J. C., Hlavka J. J. // *J. Org. Chem.* 1956. V. 21. № 4. P. 439—441.
46. Sheehan J. C., Cruikshank P. A., Boshart G. L. // *J. Org. Chem.* 1961. V. 26. № 8. P. 2525—2528.
47. Nozaki S., Muramatsu I. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1982. V. 55. № 7. P. 2165—2168.
48. Teramoto T., Kurosaki T., Okawara H. // *Tetrahedron Lett.* 1977. № 18. P. 1523—1526.
49. Takeda K., Tsuboyama K., Sazaki A., Igura H. // *Chem. and Pharm. Bull.* 1985. V. 33. № 6. P. 2545—2548.
50. Walder J. A., Walder R. Y., Heller M. J., Freier S. M., Letsinger R., Klotz I. M. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1979. V. 76. № 1. P. 51—55.
51. Hirschmann R., Strachan R. G., Schwam H., Schoenewaldt E. F., Joshua H., Barkemeyer B., Veber D. F., Paleveda W. J., Jacob T. A., Beesley T. E., Denkwalter R. G. // *J. Org. Chem.* 1967. V. 32. № 11. P. 3415—3425.
52. Мутин Ю. В., Надеждина Л. Б. // *Журн. орган. химии*. 1968. Т. 4. Вып. 7. С. 1181—1184.
53. Pass Sh., Amit B., Patchornic A. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1981. V. 103. № 25. P. 7674, 7675.
54. Kunz H., Lorenz K. // *Angew. Chem.* 1980. V. 92. № 11. S. 953, 954.
55. Kunz H., Lasowski H.-J. // *Angew. Chem.* 1986. V. 98. № 2. S. 170, 171.
56. Merrifield R. B. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1963. V. 85. № 14. P. 2149—2154.
57. Letsinger R. L., Kornet M. J. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1963. V. 85. № 14. P. 3045, 3046.
58. Wang S. S., Makofske R., Bach A., Merrifield R. B. // *Int. J. Peptide and Protein Res.* 1980. V. 15. № 1. P. 1—4.
59. Isied S. S., Kuehn Ch. G., Lyon J. M., Merrifield R. B. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1982. V. 104. № 9. P. 2632—2634.
60. Wang S. S. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1973. V. 95. № 4. P. 1328—1333.
61. Shemyakin M. M., Ochinnikov Yu. A., Kiryushkin A. A., Kozhevnikova I. V. // *Tetrahedron Lett.* 1965. № 27. P. 2323—2327.
62. Narita M. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1978. V. 51. № 5. P. 1328—1333.
63. Mutter M., Uhmman R., Bayer E. // *Liebigs Ann. Chem.* 1975. № 5. S. 901—915.
64. Fridkin M., Patchornic A., Katchalski E. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1966. V. 88. № 13. P. 3164, 3165.
65. Laufer D. A., Chapman T. M., Marlborough D. I., Vaidya V. M., Blout E. R. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1968. V. 90. № 10. P. 2696—2698.
66. Склярлов Л. Ю., Горбунов В. Н., Щукина Л. А. // *Журн. общ. химии*. 1966. Т. 36. № 12. С. 2220, 2221.
67. Wolman Y., Kivity S., Frankel M. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1967. № 13. P. 629, 630.
68. Mutter M. // *Tetrahedron Lett.* 1978. V. 31. P. 2839—2846.
69. Davidovitch Y. A., Ragnarsson U. // *Acta chem. scand.* 1979. V. 33. № 4. P. 311, 312.
70. Sahni M. K., Jain J. C., Narang C. K., Mathur N. K. // *Indian J. Chem.* 1977. V. 15. № 5. P. 481, 482.
71. Самойлова Н. А., Андреев С. М., Цыряпкин В. А., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. // *Биоорган. химия*. 1978. Т. 4. № 6. С. 725—728.
72. Kader A. T., Stirling C. J. M. I. // *Proc. Chem. Soc.* 1962. № 10. P. 363, 364.
73. Carpino L. A., Han G. Y. // *J. Org. Chem.* 1972. V. 37. № 22. P. 3404—3409.
74. Hardy P. M., Rydon H. N., Thompson R. C. // *Tetrahedron Lett.* 1968. № 21. P. 2525, 2526.
75. Kunz H. // *Chem. Ber.* 1976. B. 109. № 11. S. 3639—3706.
76. Amaral M. J. S. A. // *J. Chem. Soc. (C7)*. 1969. № 18. P. 2495—2497.
77. Kunz H., Bucholz M. // *Chem. Ber.* 1979. B. 112. № 6. S. 2145—2157.
78. Kunz H. // *Liebigs Ann. Chem.* 1976. № 9. S. 1674—1679.
79. Kunz H., Waldmann H. // *Angew. Chem.* 1983. B. 95. № 1. S. 47, 48.
80. Kunz H., Barthels R. // *Chem. Ber.* 1982. B. 115. № 3. S. 833—845.

81. Kessler H., Becker G., Kogler H., Wolff M. // *Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. № 36. P. 3971—3974.
82. Kunz H., Barthels R. // *Angew. Chem.* 1983. B. 95. № 10. S. 793, 800.
83. Chantreux D., Gamet J.-P., Jacquier R., Verducci J. // *Tetrahedron.* 1984. V. 40. № 16. P. 3087—3094.
84. Holley R. W., Holley A. D. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1952. V. 74. № 12. P. 3069—3074.
85. Marshall D. L., Liener I. E. // *J. Org. Chem.* 1970. V. 35. № 3. P. 867, 868.
86. Kenner G. W., McDermott J. R., Sheppard R. C. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971. № 12. P. 636, 637.
87. Kemp D. S., Hooyng Ch. F. // *Tetrahedron Lett.* 1975. № 52. P. 4625—4628.
88. Le Corre G., Guibe-Jampel E., Wakselman M. // *Tetrahedron.* 1978. V. 34. № 20. P. 3105—3112.
89. Kemp D. S., Hanson G. // *J. Org. Chem.* 1981. V. 46. № 24. P. 4971—4975.
90. Carpenter F. H., Gish D. T. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1952. V. 74. № 15. P. 3818—3821.
91. Erickson B. W., Merrifield R. B. // *Chemistry and Biology of Peptides* / Ed. J. Meienhofer. Michigan: Ann. Arbor Science, 1972. P. 191—195.
92. Yamashiro D. H., Noble R. L., Li C. H. // *Chemistry and Biology of Peptides* / Ed. J. Meienhofer. Michigan: Ann. Arbor Science, 1972. P. 197—202.
93. Blaha K., Rudinger J. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1965. V. 30. № 2. P. 585—598.
94. Patchornik A., Amit B., Woodward R. B. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1970. V. 92. № 21. P. 6333—6335.
95. Haridasan V. K., Rajasekharan P. V. N. // *Proc. Indian Acad. Sci.* 1988. V. 53. № 6. P. 717—728.
96. Chamberlin J. W. // *J. Org. Chem.* 1966. V. 31. № 5. P. 1658—1660.
97. Sieber P., Iselin B. // *Helv. chim. acta.* 1968. B. 51. № 4. S. 614—622.
98. Birr Ch., Lochinger W., Stohnke G., Lang P. // *Liebigs Ann. Chem.* 1972. B. 763. № 1. S. 162—172.
99. Wunsch E., Spranzenberg R. // *Chem. Ber.* 1971. B. 104. № 8. S. 2427—2429.
100. Eckert H., List M., Ugi I. // *Angew. Chem.* 1978. B. 90. № 5. S. 388, 389.
101. Ohnishi T., Sugano H., Miyoshi M. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1972. V. 45. № 8. P. 2603—2607.
102. Carpino L. A., Rice N. W., Mansour E. M. E., Triolo S. A. // *J. Org. Chem.* 1984. V. 49. № 5. P. 836—842.
103. Coyle S., Keller O., Young G. T. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1979. № 6. P. 1459—1463.
104. Nishimura O., Fujino M. // *Chem. and Pharm. Bull.* 1976. V. 24. № 7. P. 1568—1575.
105. Kitagawa K., Kitade K., Kiso Y., Akita T., Funakoshi S., Fujii N., Yajima H. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979. № 21. P. 955, 956.
106. Fujino M., Wakimasu M., Kitada C. // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. V. 29. № 10. P. 2825—2831.
107. Fujino M., Wakimasu M., Kitada C. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982. № 8. P. 445, 446.
108. Fukuda T., Wakimasu M., Kabayashi Sh., Fujino M. // *Chem. and Pharm. Bull.* 1982. V. 30. № 8. P. 2825—2835.
109. Berse C., Boucher R., Piche L. // *J. Org. Chem.* 1957. V. 22. № 7. P. 805—808.
110. Guible-Jampel E., Wakselman M. // *Synth. Commun.* 1982. V. 12. № 3. P. 219—223.
111. Amit B., Hazum E., Fridkin M., Patchornik A. // *Int. J. Peptide and Protein Res.* 1977. V. 9. № 2. P. 91—96.
112. Chauhan V., Ratcliffe S., Young G. // *Int. J. Peptide and Protein Res.* 1980. V. 15. № 2. P. 96—101.
113. Weygand F., Hunger K. // *Chem. Ber.* 1962. B. 95. № 1. S. 1—6.
114. Stewart F. H. C. // *Austral. J. Chem.* 1968. V. 21. № 11. P. 2831—2834.
115. Sakakibara S., Shimonishi Y., Kishida Y., Okada M., Sugihara H. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1967. V. 40. № 9. P. 2164—2167.
116. Pietta P. G., Covallo P., Marshall G. R. // *J. Org. Chem.* 1971. V. 36. № 25. P. 3966—3970.

Поступила в редакцию
7.III.1990

После доработки
14.XI.1990

A. A. GERSHKOVICH

POTENTIAL ABILITY OF TEMPORARY GROUPS IN PEPTIDE CHEMISTRY

*Institute of Bioorganical Chemistry and Petroleum Chemistry, Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Kiev*

Some properties of protecting and activating groups in peptide chemistry (multi-functionality, types of chemical bonds, controlled reactivity, new transient group formation via modification of known groups) have been reviewed. These approaches allow to broaden the variety of transient groups in peptide chemistry and in other branches of bioorganic chemistry.