



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.964.4.057.542.952

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРЕЭТЕРИФИЦИРУЮЩИХ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ

Гершкович А. А., Серебряный С. Б.

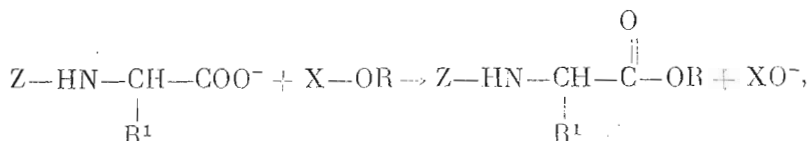
Отделение биоорганической химии Института органической химии
Академии наук УССР, Киев

Рассмотрены строение и свойства реагентов переэтерификации (переацилирования), которые используются для образования пептидной связи через промежуточные активированные эфиры. К ним относятся сложные эфиры кислых гидроксилсодержащих соединений с неорганическими и органическими кислотами (фосфористой, сернистой, угольной, алкилсерной, фосфорной, трифторуксусной, щавелевой и др.) и некоторые другие соединения. Обсуждаются возможные механизмы образования активированных эфиров защищенных аминокислот с участием реагентов переэтерификации. Рассматривается ряд аспектов применения этих реагентов в синтезе пептидов сравнительно с использованием N,N' -дициклогексилкарбодимида и других конденсирующих реагентов.

В настоящее время способ образования пептидной связи методом активированных эфиров является самым распространенным в химии пептидов. Возможность выделения и хранения кристаллических эфиров N -защищенных аминокислот, высокий выход целевого продукта при их использовании, минимальная рацемизация, а также синтез больших пептидов с C -конца с почти количественным выходом на каждой стадии — все это стимулировало поиск новых активированных эфиров и новых способов их получения и применения в пептидном синтезе [1].

Весьма удобен способ получения активированных эфиров N -защищенных аминокислот без выделения их из раствора с последующим внесением в реакционную смесь аминок компонента (прямой синтез пептидов). При этом в случае карбодимидного метода используются кислые гидроксилсодержащие соединения, как традиционные (n -нитрофенол, пентафторфенол, N -оксисукцинимид и др.), так и выполняющие функцию «нуклеофильных добавок» (1-оксибензотриазол, 1-окси-2-оксобензотриазин и др.). Последние обычно не используются для получения индивидуальных активированных эфиров [2].

Наряду с указанными способами в течение почти 30 лет развивался метод синтеза активированных эфиров без применения N,N' -дициклогексилкарбодимида в качестве конденсирующего реагента — карбоксильный компонент обрабатывают реагентами переэтерификации (или переацилирования) (РП) в присутствии третичных аминов. При этом происходит перенос остатка кислого гидроксилсодержащего соединения от молекулы РП на карбоксильную группу N -защищенной аминокислоты или пептида по схеме



Принятые сокращения: OSu — N -оксисукцинимидный эфир; ONp — n -нитрофениловый эфир; HOBT — 1-оксибензотриазол; Py — пиридин; Et_3N — триэтиламин; DCC — N,N' -дициклогексилкарбодимид; DMF — диметилформамид; OPh — феноловый эфир; ONB — n -нитробензиловый эфир, THF — тетрагидрофуран.

где X — отщепляемая электроноакцепторная группа; OR — остаток замещенных фенолов и других кислых гидроксилсодержащих соединений.

Одним из преимуществ реагентов этого типа является возможность их использования для получения активированных эфиров вместо токсичного N,N'-дихлоргексилкарбодимида. Нам кажется, что обзор литературных данных по этой перспективной группе реагентов, а также их химическая классификация еще больше привлекут внимание химиков к этим довольно доступным и эффективным соединениям и стимулируют новые исследования в этом направлении.

За последние 20 лет было описано более 60 реагентов переэтерификации, т. е. в среднем три реагента в год, и интерес к ним все возрастает. Так, на IV Всесоюзном симпозиуме по химии белков и пептидов сообщалось о синтезе еще восьми реагентов этого типа [3—5].

Наша попытка объединить в одну группу большое количество реагентов переэтерификации, различающихся как по строению, так и по возможному механизму действия, может быть оправдана тем, что практически во всех случаях при действии РП на N-защищенные аминокислоты или пептиды было доказано образование активированных эфиров.

При рассмотрении всех описанных РП обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве случаев для их получения использовали сравнительно небольшой набор кислых гидроксилсодержащих (в редких случаях тиольных) соединений. Новые реагенты этого типа отличаются введением новой отщепляемой (уходящей) группы (X), чаще всего ацильной, однако в последние годы для этой цели применяют группировки другого типа. Поэтому нам кажется целесообразным разделить все рассматриваемые РП на две основные группы:

1) реагенты переэтерификации, содержащие в качестве отщепляемой группы остатки кислот;

2) реагенты переэтерификации, содержащие в качестве отщепляемой группы остатки других соединений.

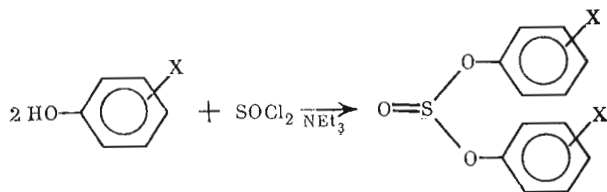
I. Реагенты переэтерификации, содержащие в качестве отщепляемой группы остатки кислот

Так как для синтеза реагентов этой группы использовались многие неорганические и органические кислоты, удобно классифицировать эти реагенты в зависимости от характера ацильного остатка.

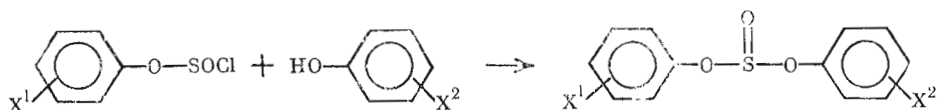
Эфиры сернистой кислоты

Большая группа соединений этого типа — диарилсульфитов общей формулы
$$\text{R}^1\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{OR}^2$$
 была синтезирована Изелипом с соавт. [6]

в 1957 г. Симметричные соединения получали действием тионилхлорида на замещенные фенолы:



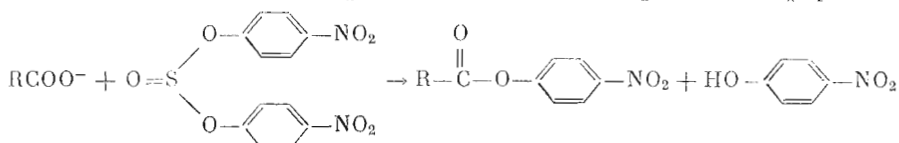
несимметричные диарилсульфиты — по схеме



Для синтеза симметричных диарилсульфитов (R¹=R²) авторы использовали фенол, α-нафтол, β-нафтол, 2,6-диметоксифенол, 3-карбметокси-

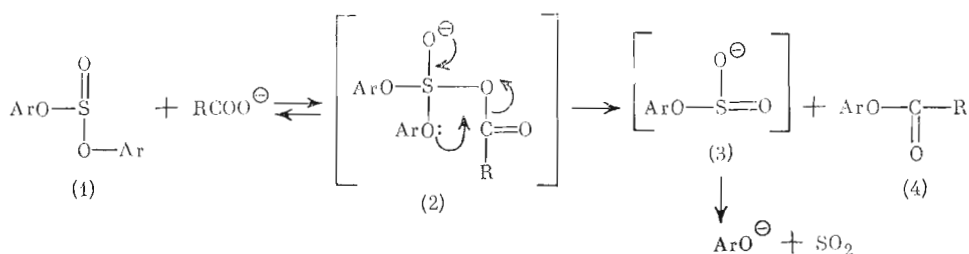
и 4-карбметокси фенолы, 4-диметиламинофенол, 4-цианфенол, 4-метилсульфофенол и 4-нитрофенол; для получения несимметричных диарилсульфитов — фенол (R^1) и 4-нитрофенол (R^2), а также этанол (R^1) и 4-нитрофенол (R^2).

Взаимодействие симметричных диарилсульфитов с солями защищенных аминокислот давало с хорошим выходом активированные эфиры:

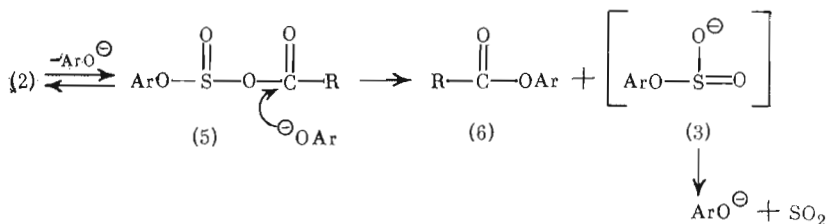


Лучшие результаты получены с ди-*n*-нитрофенилсульфитом. При обработке *N*-защищенных аминокислот или пептидов небольшим избытком (10%) этого реагента в пиридине (18°С, 3 ч) выходы соответствующих *n*-нитрофениловых эфиров составили 60–89% [6, 7].

В работе [7] предлагается следующий механизм образования активированных эфиров, согласно которому промежуточный продукт присоединения аниона (2) в результате внутримолекулярной перегруппировки превращается в ариловый эфир карбоновой кислоты (4) и сульфит-анион (3), который после отщепления SO_2 превращается в фенолят-анион.



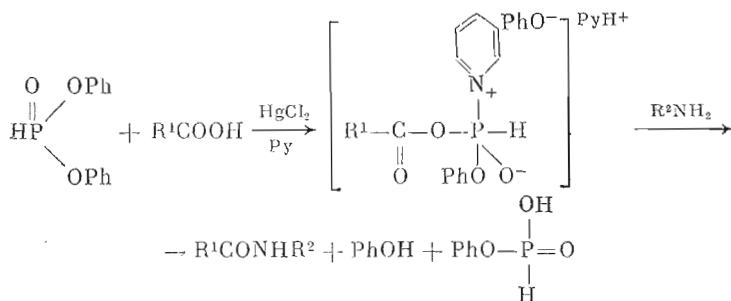
Авторы работы [7] рассматривают также альтернативный механизм этой реакции:



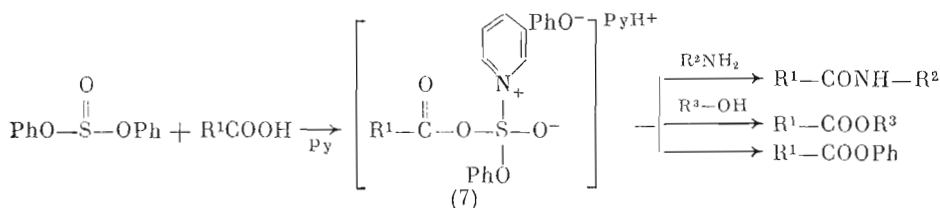
Здесь промежуточный продукт (2) высвобождает фенолят-анион и образует смешанный ангидрид с карбоновой кислотой (5), который далее атакуется фенолят-анионом по карбонильному углеродному атому, при этом соединение (5) превращается в ариловый эфир (6) и фенилсульфит-анион (3). По-видимому, второй механизм предпочтительнее, так как после добавления в смесь карбобензоксиглицина и дифенилсульфита в пиридине 5-кратного избытка *n*-нитрофенола и выдерживания в течение 5 ч при 20°С удалось выделить 83% *n*-нитрофенилового эфира карбобензоксиглицина и только 8% фенилового эфира этой карбобензоксиаминокислоты. Это может служить доказательством образования промежуточного смешанного ангидрида типа (5), который расщепляется в конкурирующей реакции более сильным нуклеофилом — *n*-нитрофенолят-ионом.

Позднее Ямасаки с соавт. [8] предложили другой механизм образования активированных эфиров диарилсульфитным методом. Они показали, что при окислении эфиров фосфоновой кислоты HgCl_2 в пиридине образуются *N*-фосфониевые соли пиридина, которые могут активировать кар-

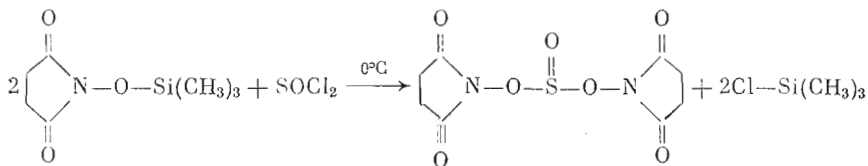
боксильную группу аминокислот по схеме



Авторы предполагают, что сходный механизм имеет место и в реакции образования активированных эфиров с использованием диарилсульфита в пиридине. При этом реакционноспособная N-ацилокисульфониевая соль пиридина (7) образуется на начальной стадии путем высвобождения фенолят-аниона из диарилсульфита:



Ильина с соавт. [3] описали в 1983 г. новый реагент этого типа — N,N'-дисукцинимидилсульфит, который образуется при действии тионилхлорида на триметилсилильный эфир N-оксисукцинимида по схеме

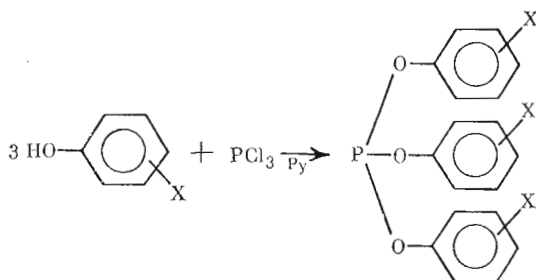


Этот реагент позволяет получить сукцинимидные эфиры защищенных аминокислот с выходом 90–100%, реакция протекает без рацемизации.

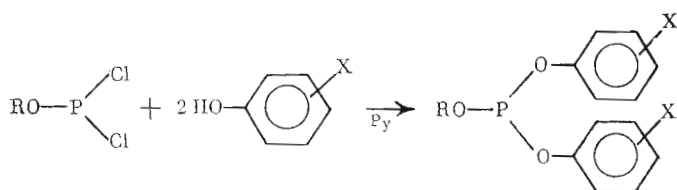
Эфиры фосфористой кислоты

Триарилфосфиты общей формулы $\text{R}^1\text{O}-\text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{OR}^2 \\ \diagdown \text{OR}^3 \end{array}$ также предложены

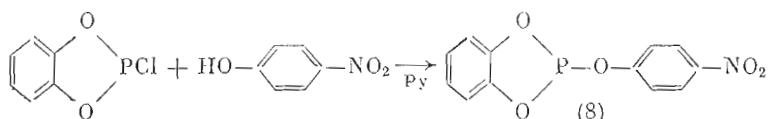
Изелином с соавт. [6]. Симметричные триарилфосфиты получали действием треххлористого фосфора на замещенные фенолы в пиридине:



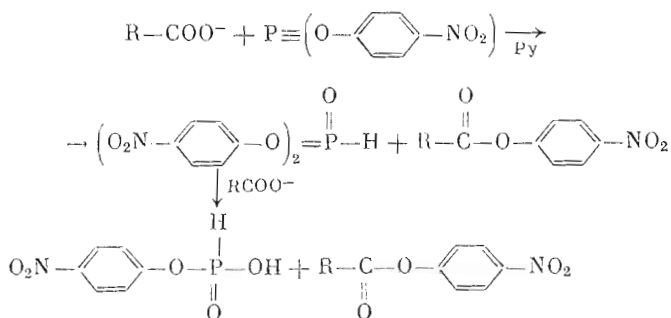
а несимметричные — по схеме



Для синтеза симметричных соединений использовали фенол, α - и β -нафтолы, 4-карбометокси-, 4-циан-, 4-нитро-, 4-метилсульфо- и 4-диметиламинофенолы, для несимметричных — фенол (R^1) и 4-нитрофенол ($R^2=R^3$), а также этанол (R^1) и 4-нитрофенол (R^2 и R^3). Кроме того, на основе пирокатехина был получен несимметричный фосфит (8):

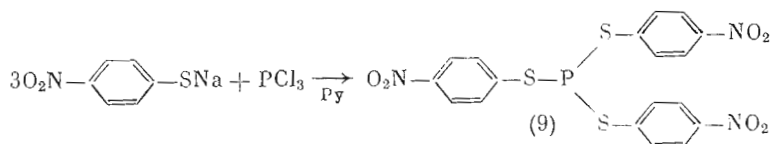


Активированные эфиры защищенных аминокислот получали взаимодействием триарилфосфитов с их солями. При этом в реакции переэтерификации участвуют два арильных остатка из трех, содержащихся в молекуле триарилфосфита, тогда как в случае диарилсульфитов используется только один из двух остатков замещенных фенолов:

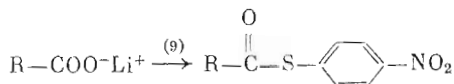


Авторы работы [6] предполагают, что механизм действия триарилфосфитов аналогичен механизму, предложенному ими для диарилсульфитов. По мнению авторов работ [6, 7], диарилсульфиты более предпочтительны для синтеза активированных эфиров, чем триарилфосфиты.

Сернистый аналог триарилфосфитов — три (*n*-нитрофенил)-тиофосфит (9) описан Фаррингтоном с соавт. [9]. Его получали действием PCl_3 на натриевую соль тиофенола в пиридине:

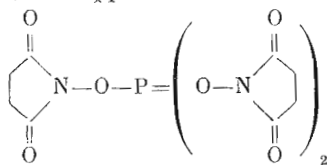


При действии соединения (9) на литиевые соли защищенных аминокислот и пептидов получали соответствующие *n*-нитрофениловые эфиры с выходами до 99%:



Недавно Головиной с соавт. [4] был получен новый реагент этого типа — трисулцинимидилфосфит, который показал хорошие результаты

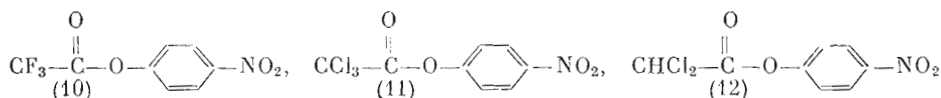
и при конденсации пептидных фрагментов:



В тезисах [4] способ синтеза трисукуцинимидилфосфита не приводится. Реакцию переэтерификации проводили в диметилформамиде при 20° С, выход *N*-оксисукуцинимидных эфиров защищенных пептидов составлял 94–100%. Рацемизацию не обнаружили. По-видимому, трисукуцинимидилфосфит является перспективным реагентом.

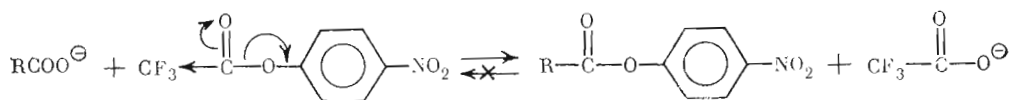
Эфиры галоидзамещенной уксусной кислоты

В 1964 г. Сакакибара и Инукаи [10] описали новый реагент для получения *n*-нитрофениловых эфиров — *n*-нитрофенилтрифторацетат (10), который получали действием трифторуксусного ангидрида на *n*-нитрофенол. Отщепляющейся группой в «реагенте Сакакибары» является остаток сильной органической кислоты. Это соединение явилось родоначальником большой группы реагентов, в которых в качестве ацильного компонента использовались трифтор- или трихлоруксусная кислоты. Если также испытаны аналогичные соединения — *n*-нитрофенилтрихлорацетат (11) и *n*-нитрофенилмонохлорацетат (12)

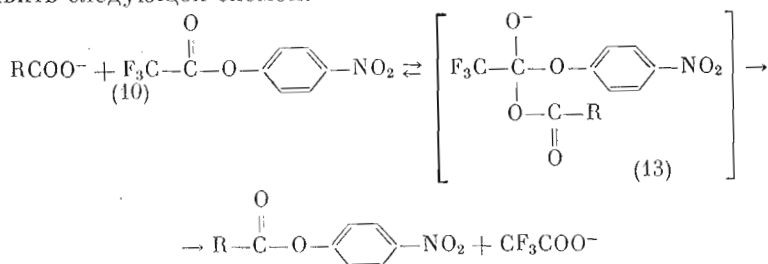


Выход *n*-нитрофениловых эфиров в реакции защищенных аминокислот с эквимольным количеством соединения (10) (10 мин, 18° С) в пиридине составляет 80–93%, а с соединениями (11) и (12) — 37 и 57%, т. е. реакционная способность указанных РП хорошо коррелирует с электроноакцепторными свойствами ацильного остатка (или с величиной pK_a соответствующей галоидзамещенной уксусной кислоты).

Можно предположить, что движущей силой реакции переэтерификации является необратимость процесса образования активированного эфира



вследствие того, что образующийся анион трифторуксусной кислоты лучше стабилизирован резонансом, чем карбоксилат-анион, что приводит к снижению свободной энергии системы. Механизм этой реакции можно представить следующей схемой:

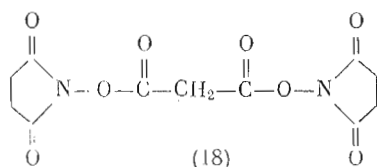


В результате атаки анионом аминокислоты карбонильного атома углерода соединения (10), на котором значительно понижена электронная плотность (вследствие сильного отрицательного индукционного эффекта трифторметильной группы и эффекта сопряжения с *n*-нитрофенильным остатком), образуется промежуточное соединение (13). Далее в результате внутримолекулярной перегруппировки высвобождается трифторацетат-анион и образуется активированный эфир (14).

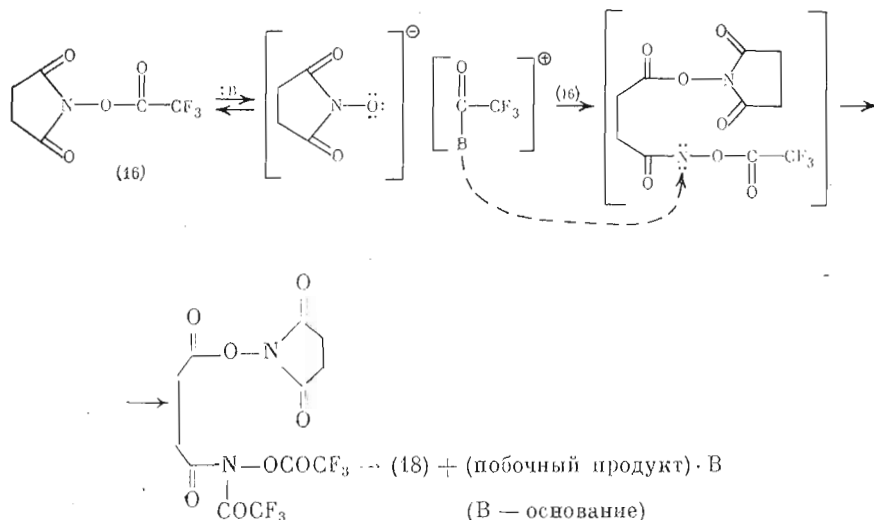
предполагали возможность протекания побочной реакции — ацилирования аминоконпонента соединением (16), однако изучения ее не проводили.

Согласно модификации Пономаревой-Степной с соавт. [13], для активации защищенных аминокислот и пептидов соединение (16) может быть получено смешиванием эквимолярных количеств трифторуксусного ангидрида и N-оксисукцинимиды в пиридине, а последующее внесение в этот раствор эквимолярного количества карбоксильного компонента приводит к оксисукцинимидному эфиру. Добавляя к этому раствору соль аминоконпонента и триэтиламин, получают защищенный пептид. Данная модификация позволяет получить пептиды в одну стадию (без предварительного получения трифторацетил-1-оксисукцинимиды) с высоким выходом и высокой степенью чистоты. С высокими выходами получены Boc-Trp-Gly-OMe (85%), Boc-Trp-Leu-Gly-OH (92%) и другие триптофансодержащие пептиды.

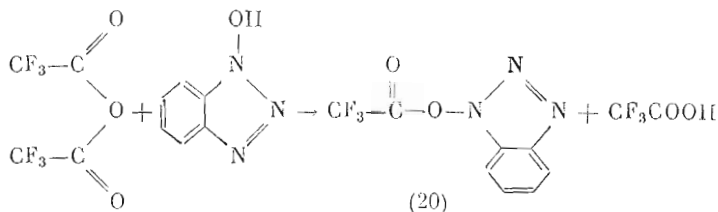
Доступность соединения (16), возможность использования его для синтеза активированных эфиров защищенных аминокислот и пептидов, отсутствие токсичности вызывает определенный интерес. Некоторые побочные реакции при использовании этого РП изучались Андреевым с соавт. [16]. Они показали, что основным побочным продуктом является бис-N-оксисукцинимидный эфир янтарной кислоты (18),



выход которого резко возрастает при введении в реакцию вместе с реагентом (16) комплекса триэтиламина с N-оксисукцинимидом. Авторы работы [16] предлагают следующий механизм образования побочного продукта (18):

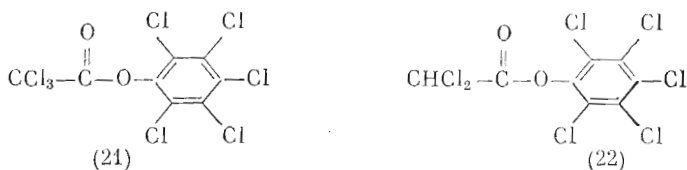


Несмотря на возможность получения очень популярных N-оксисукцинимидных эфиров с помощью соединения (16), оно широкого распространения не получило. Однако введение Сакакибарой и Инукаи в реагент перэстерификации остатка сильной органической кислоты стимулировало дальнейшие поиски в этом направлении. В 1981 г. Павлова с соавт. [18] предложила 1-трифторацетилпиксбензотриазол (20), который получали по



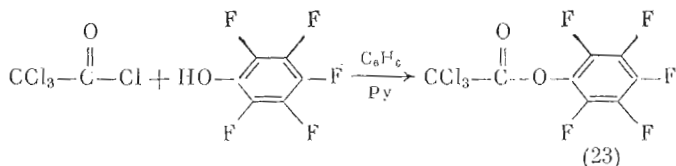
Выход модельного пептида Вос-Leu-Val-OBu' при использовании реагента (20) составлял 62%, в то время как при использовании трифторацетил-N-оксифталимида (17) — 46%. Дальнейшие исследования этого РП как конденсирующего реагента в синтезе пептидов позволят сделать вывод о его пригодности для этой цели.

В 1968 г. Фудзино и Хатанака [19] синтезировали два новых РП для получения пентахлорфениловых эфиров защищенных аминокислот и синтеза пептидов прямым способом — пентахлорфенилтри- (21) и пентахлорфенилдихлорацетат (22). Эти соединения производились в промышленном масштабе как гербициды или регуляторы роста растений.



Их легко получают из соответствующих хлорангидридов и пентахлорфенола в присутствии пиридина с выходом более 90%. При обработке триэтиламмонийных солей защищенных аминокислот соединениями (21) и (22) в диметилформамиде (18°С) выход пентахлорфениловых эфиров составлял 73–88%. При введении в реакцию соединений с N-защитными группами уретанового типа рацемизации не наблюдалось, однако при синтезе пентахлорфенилового эфира бензоил-L-лейцина имела место полная рацемизация. Реагент (21) показал хорошие результаты в синтезе пептидов прямым способом. Для этого эквимолярные количества защищенной аминокислоты, триэтиламина и реагента (21) выдерживали 30 мин в диметилформамиде (18°С), затем вносили гидрохлорид эфира аминокислоты и эквимолярное количество триэтиламина и выдерживали 5–10 ч. Пептиды выделяли обычным способом. Описан синтез Z-Ala-Gly-OEt (86%), Z-Gly-Gly-OBzl (88%), Z-Ile-Gly-OEt (86%), Z-Leu-Gly-OEt (86%) и Z-Phe-Gly-OEt (83%); рацемизации не наблюдалось.

Ввиду удобства введения в РП трихлорацетильной группы она использовалась в дальнейшем для синтеза эффективного реагента — пентафторфенилтрихлорацетата (23), предложенного независимо Романовским с соавт. [20] и Гудковым с соавт. [21]. Реагент получали по схеме



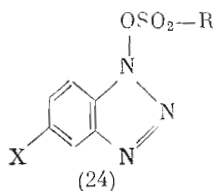
Для синтеза реагента (23) впервые использовали пентафторфенол, применяющийся для синтеза очень реакционных пентафторфениловых эфиров N-защищенных аминокислот [22]. При обработке защищенных аминокислот эквимолярным количеством реагента (23) в полярном растворителе в течение 1 ч были получены соответствующие пентафторфениловые эфиры с выходом 87 и 90%. Поскольку пентафторфениловые эфиры защищенных аминокислот и пептидов склонны к рацемизации менее, чем другие активированные эфиры, трихлорацетилпентафторфенол может быть использован в синтезе пептидов прямым способом. Синтез проводят следую-

щим образом: эквимольные количества защищенной аминокислоты, триэтиламина и реагента (23) перемешивают в полярном растворителе (диоксан, метилхлорид, диметилформамид) 1–2 ч (0–20°С), затем добавляют аминокомпонент. Выходы модельных пептидов Z-Gly-Gly-ONB и Z-Ala-Ala-ONB составляли 87 и 90% соответственно.

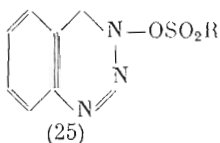
Соединение (23) не разлагается при хранении, пексично и дает высокие выходы активированных эфиров и пептидов без рацемизации. По-видимому, этот реагент является весьма перспективным для использования в пептидной химии.

Эфиры сульфокислот

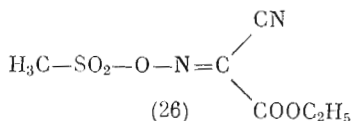
В 1974 г. Ито с соавт. [23] описали новый класс реагентов, где в качестве отщепляющейся группы использовались остатки ароматических или алифатических сульфокислот. Эти реагенты применялись только для синтеза пептидов прямым методом. В качестве кислых гидроксилсодержащих соединений использовались производные гидроксиламина, которые обычно применяются в качестве «нуклеофильных добавок». Соединения (24)–(26) получали взаимодействием соответствующего производного гидроксиламина с сульфохлоридами в присутствии триэтиламина.



X – H, R – CH₃, C₆H₅;
X – Cl, R – *n*-C₄H₉, C₆H₅, *n*-C₆H₄Cl



R – CH₃, C₆H₅

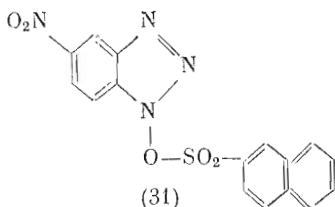


Синтез пептидов прямым методом проводили двумя способами: аминлизом промежуточного активированного эфира или одновременным смешением карбоксильного и аминкомпонентов и реагента перэтерификации. Выходы пептидов существенно не различались.

Большинство пептидов получали вторым способом с применением соединения (24). Раствор защищенной аминокислоты (10 ммоль), хлоргидрата эфира аминокислоты (5 ммоль), N-метилморфолина (10 ммоль) и реагента (24) (5 ммоль) в метилхлориде, этилацетате или других растворителях перемешивали 8 ч (18°С) и продукт реакции выделяли обычным путем. Применение двукратного избытка карбоксильного компонента, по-видимому, предотвращает побочную реакцию ацилирования аминкомпонента реагентом (24). Синтезированы следующие пептиды: Z-Phe-Leu-OEt (83%), Z-Pro-Leu-OEt (77,4%), Z-Val-Gly-OEt (82%), Z-Val-Val-OEt (80–84%), Z-Gln-His-OMe (83%), Z-Gln-Tyr-OBzl (71,8%), Boc-Asn-Phe-OEt (70%), Z-Arg(NO₂)-Gly-OEt (71,2%), Boc-Arg(NO₂)-Tyr-OBzl (70,3%). Рацемизации и дегидратации амидных групп остатков глутамина и аспарагина не обнаружено. Авторы рекомендуют использовать для синтеза пептидов реагент (24) (X – Cl, R – *n*-C₆H₅Cl), который наиболее стабилен.

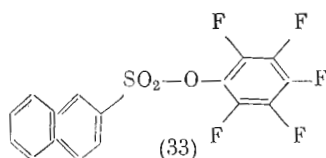
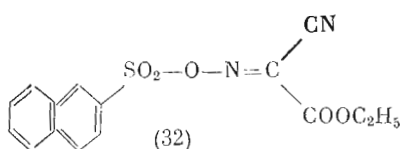
Аналогичный реагент – 1-(2-нитробензолсульфонилокси)-6-нитробензотриазол (27) был получен Фурукавой с соавт. [24] в 1983 г. Его синтезировали взаимодействием *o*-нитробензолсульфохлорида с 6-нитро-1-окси-

рый они использовали в синтезе пептидов [27]:



Обработка карбоксильного компонента 1 экв. реагента (31) и 1 экв. *N*-метилморфолина приводит к образованию активированных эфиров в течение 5 мин. При введении в реакцию компонента аминокислоты получены пептиды с высокими выходами (конкретные примеры в сообщении [27] не приводятся). При использовании *N*-защитных групп уретанового типа рацемизации нет.

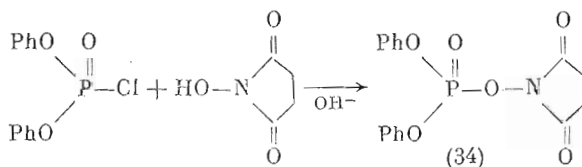
Эфиры 2-нафталинсульфокислоты — 2-(*O*-β-нафтилсульфонил)изонитрозо-2-цианоэтилацетат (32) и пентафторфенил-β-нафталинсульфонат (33) предложены в качестве конденсирующих агентов Рейтерсом с соавт. [5].



При синтезе модельного пептида *Z*-Val-Gly-OEt прямым методом с использованием реагентов (32) и (33) выход составил 53 и 65% соответственно. Реакция сопровождается рацемизацией. По-видимому, данные реагенты не перспективны для практического использования.

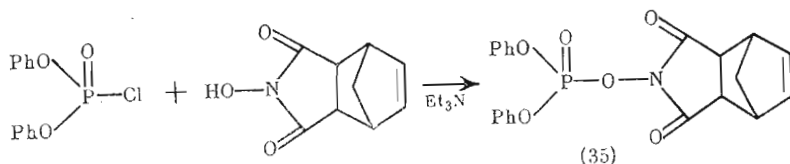
Эфиры производных фосфорной кислоты

В 1980 г. Огура и соавт. [28] предложили использовать для синтеза *N*-оксисукцинимидных эфиров защищенных аминокислот *N*-сукцинимидилдифенилфосфат [34], который легко получается в водно-щелочной среде по схеме



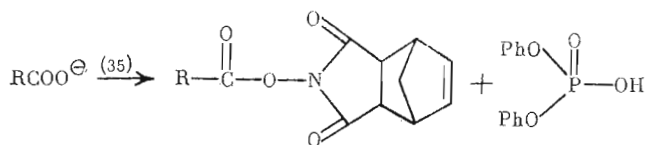
Взаимодействие соединения (34) с триэтиламмонийными солями защищенных аминокислот дает *N*-оксисукцинимидные эфиры без рацемизации с выходами 87–89%. Модельный пептид *Z*-Val-Gly-OEt получен с выходом 89%. Условия реакции получения дипептида в работе не приводятся.

Другое производное дифенилового эфира фосфорной кислоты — 5-норборнен-2,3-дикарбоксимидо-дифенилфосфат (35) — был предложен Кисо с соавт. [29]. Его получали по схеме



При взаимодействии этого соединения (35) с солями защищенных аминокислот образуются *N*-окси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимидные эфиры, ко-

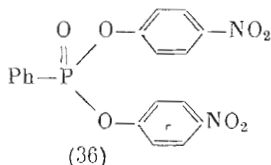
торые не дают побочных реакций, характерных для N-оксисукцинимидных эфиров:



Выход активированных эфиров достигает 95%. Синтез пептидов проводили таким образом: к смеси эквимольных количеств карбоксильного компонента, триэтиламина и реагента (35) в ацетонитриле (2–3 ч, 18°С) прибавляли аминокомпонент. Через 1 ч обычным способом выделяли продукт реакции. В качестве аминокомпонента использовали как эфиры аминокислот, так и свободные аминокислоты (в водном растворе). Прямым методом получены пептиды Z(OMe)-Gly-Ala-OH (74%) и Z(OMe)-Gly-Ala-Phe-OBzl (85%). Рацемизация не превышала 2–3%.

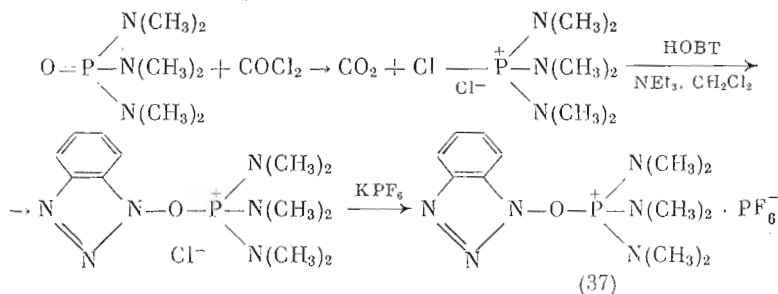
Эфиры фосфоновых кислот

Ватанабэ и соавт. [30] описали новый РП, который использовали для синтеза пептидов прямым методом — бис(*n*- или *o*-нитрофенил)фенилфосфонат (36):

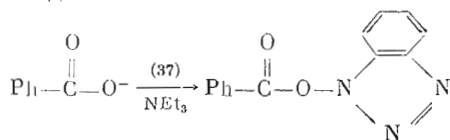


При действии реагента (36) на тетрабутиламмонийные соли N-защищенных аминокислот образуются промежуточные *o*- или *n*-нитрофениловые эфиры, которые далее ацилируют аминокомпонент. Были получены следующие модельные пептиды: Z-Phe-Ser-OMe (73%), Z-Tyr-Gly-OEt (93%), Z-Ile-His-OMe (79%), Boc-Trp-Gly-OEt (96%), Z-Asn-Gly-OEt (86%), Z-Met-Gly-OEt (94%), Z-Cys(Bzl)-Leu-OBzl (86%), Z-Arg(NO₂)-Gly-OEt (90%), Z-Gly-Arg(NO₂)-OBzl (82%), Z-Tyr-Arg(NO₂)-OBzl (73%), Z-Gly-Pro-OBzl (85%), Z-Gly-Phe-Gly-OEt (81%). Рацемизации не обнаружено. Реагент (36) также успешно использовали для синтеза [Leu⁵]энкефалина. Выходы на отдельных стадиях синтеза составили 84–95%. Для синтеза пептидов предварительно получали *tert*-бутиламмонийные соли N-защищенных аминокислот в метаноле. После отгонки метанола эквимольные количества полученной соли, реагента (36) и эфира аминокислоты перемешивали в диметилформамиде (6–10 ч при 0°С и 1,5–16 ч при 18°С) и выделяли дипептиды обычным образом. Доступность реагента (36) и его эффективность для синтеза пептидов дают основание полагать, что он перспективен для химии пептидов.

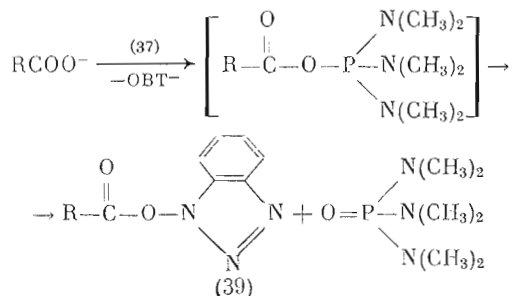
К рассматриваемой группе РП можно отнести оригинальное соединение (37), предложенное Кастро с соавт. [31], — гексафторфосфат бензотриазолилокситрис(диметиламино)фосфоний (ВОР-реагент, «реагент Кастро»). Описан [32] его упрощенный синтез по схеме



Усовершенствование этой методики позволило заменить фосген хлор-окисью фосфора [33]. Показано, что взаимодействие реагента Кастро с солями карбоновых кислот и аминокислот приводит к образованию активированных 1-оксибензтриазоловых эфиров, которые удалось выделить с количественным выходом

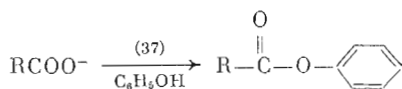


Мы предполагаем, что в результате атаки карбоксильным анионом атома фосфора в соединении (37) образуется смешанный ангидрид (38) (производное ацилоксифосфония), который далее атакуется по карбонильному атому углерода отщепившимся анионом 1-оксибензтриазола (ОВТ⁻). При этом образуется активированный эфир (39) и гексаметиладфосфотриамид



Синтез тест-пептида Янга (Bz-Leu-Gly-OEt) приводит к полной рацемизации, а при синтезе тест-пептида Андерсона (Z-Gly-Phe-Gly-OEt) она составляет 6%. При использовании для синтеза N-защитных групп уретапового типа (Boc-, Z-) рацемизация отсутствовала. Получены следующие пептиды: Z-Asn-Gly-OEt (85%), Boc-Ile-Gly-OEt (94%), Bz-Leu-Gly-OEt (90%), Z-Ser-Gly-OEt (85%), Boc-Asn-Cys(Bzl)-OBzl (90%), Boc-Ser(OBzl)-Cys-OMe (90%), Boc-Asn-Phe-OMe (95%), Z-Leu-Phe-OMe (98%), Boc-Thr-Phe-OMe (96%), Z-Pro-Ile-Gly-OEt (88%), Z-Gly-Phe-Gly-OEt (98%). Однако конденсация пептидных фрагментов связана с опасностью рацемизации.

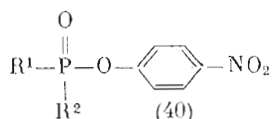
По стандартной методике раствор эквимольных количеств карбоксильного компонента, аминокомпонента, триэтиламина и реагента в ацетонитриле перемешивали 3 ч при 18°С и выделяли продукты реакции обычным путем. Реагент (37) превосходит многие из известных конденсирующих средств по скорости и полноте образования пептидной связи. Отмечалось применение реагента Кастро для эффективного синтеза феноловых эфиров защищенных аминокислот [34]. Феноловые эфиры получали с высоким выходом (86–97%) и без рацемизации по схеме



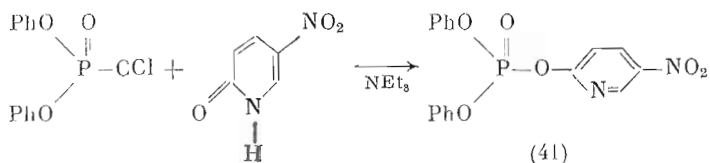
Несмотря на относительную сложность получения реагента Кастро, он, по-видимому, является одним из самых эффективных среди рассматриваемых РП.

Эфиры фосфиновой кислоты

Мукайама и соавт. [35] изучили возможность использования для синтеза РП замещенных фосфиновых кислот. Им получены реагенты общей формулы

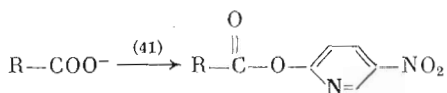


(R¹ — CH₃, R² — C₆H₅; R¹ — CH₃OCH₂, R² — C₆H₅; R¹=R²=CH₃, R¹=R²=C₂H₅), а также 5-нитропиридил-2-дифенилфосфит (41), который получали по схеме



Соединение (41) оказалось более пригодным для синтеза пептидов прямым методом, так как давало более высокий выход продукта без рацемизации. Синтез тест-пептида Янга осуществлен с выходом 92%; содержание *L*-изомера в нем достигало 97%. Учитывая, что в процессе синтеза пептида Янга рацемизация обычно значительно выше, чем в других случаях пептидного синтеза, можно заключить, что соединение (41) пригодно для конденсации ациламино кислот и пептидных фрагментов. Для синтеза пептидов в реакцию вводят эквивалентные количества тетрабутиламмонийной соли *N*-защитной аминокислоты, хлоридрата эфира аминокислоты и реагента (41) (DMF, 1,5–3 ч при 0°С, 2–3 ч при 20°С). Получены следующие модельные дипептиды: *Z*-Asn-Gly-OEt (87%), *Z*-Met-Gly-OEt (93%), *Z*-Tyr-Gly-OEt (94%), *Woc*-Trp-Gly-OEt (92%), *Z*-Phe-Ser-OMe (75%), *Z*-Arg(NO₂)-Gly-OEt (91%). Реагент (41) использовали для синтеза грамицидина S. Выходы на отдельных стадиях синтеза составили в среднем 90%, выход на стадии циклизации 80%.

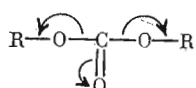
Мы предполагаем, что в качестве промежуточных продуктов образуются реакционноспособные 2-окси-5-нитропиридиновые эфиры:



Реагент (41) удобен для синтеза пептидов, обеспечивает высокие выходы, не дает рацемизации и может быть использован для циклизации линейных пептидов. По-видимому, этот реагент может найти самое широкое применение.

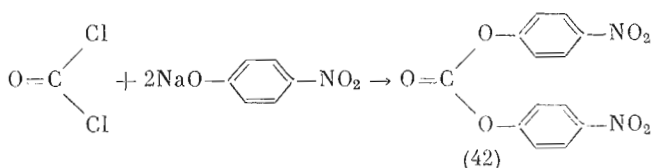
Эфиры угольной кислоты

Впервые симметричные карбонаты строения



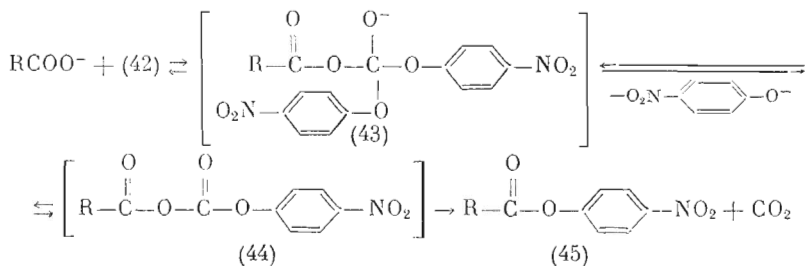
(R — остаток замещенных фенолов) были описаны еще в начале 60-х годов. Их высокая реакционная способность объясняется тем, что в молекулах этих соединений имеются сильные электроакцепторные группы, благодаря чему электронная плотность на карбонильном углеродном атоме снижена и атака нуклеофильным агентом значительно облегчена. Карбонаты можно рассматривать как углеродные аналоги диарилсульфитов, рассмотренных выше.

Первый реагент этого типа — ди-*n*-нитрофенилкарбонат — был описан Виландом с соавт. [36] в 1962 г. Его получали по схеме



n-Нитрофениловые эфиры образуются при кипячении карбообензоксиаминокислот с избытком соединения (42) в этилацетате в присутствии пири-

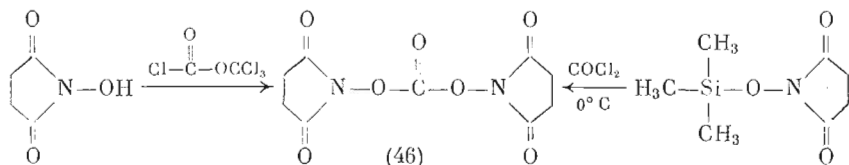
дива с выходом ~95%. Авторами работы [36] предложен следующий механизм реакции переэтерификации:



В результате атаки карбоксилат-анионом соединения (42) образуется промежуточный продукт присоединения (43), который высвобождает *n*-нитрофенолят-анион и превращается в смешанный ангидрид замещенной угольной кислоты (44). При дальнейшем декарбоксилировании этого продукта образуется *n*-нитрофениловый эфир (45). Изучена возможность синтеза пептидов прямым методом. Для этого к активированному эфиру, полученному как описано выше, добавляли эквимольные количества хлоргидрата эфира аминокислоты и триэтиламина в метиленхлориде и после прохождения реакции (20 ч, 18°С) выделяли продукт. Получены пептиды Z-Ala-Gly-OEt (75%) и Z-Phe-Pro-OEt (87%).

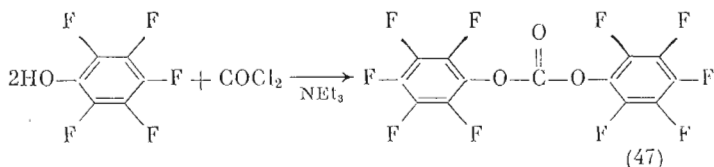
В 1963 г. Глэтхард с соавт. [37] описали аналогичные диарилкарбонаты со следующими заместителями: R — *n*-C₆H₄NO₂, *o*- и *n*-C₆H₃Cl₂, *o*- и *n*-C₆H₃(NO₂)₂. Выходы активированных эфиров 80–97%. Ди-(2,4-динитро)фенилкарбонат использовали для синтеза пептидов прямым методом. Получены модельные пептиды Ac-Leu-Gly-OEt (66%), Z-Leu-Gly-OEt (89%), Z-Phe-Gly-OEt (99,5%), Z-D,L-Phe-Gly-OEt (95%). В случае использования N-ацетильной защиты наблюдалась рацемизация.

Интерес к симметричным карбонатам возобновился в конце 70-х годов. В 1979 г. Огура с соавт. [38] получили N,N'-дисукцинимидокарбонат (46) по схеме



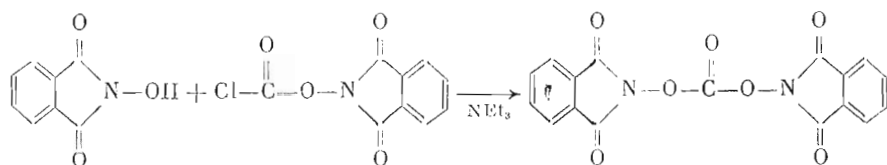
Реагент (46) использовали для синтеза N-оксисукцинимидных эфиров защищенных аминокислот. Выходы 83–100%. В этой реакции выходы активированных эфиров более высокие, чем при использовании N,N'-дихлорофенилкарбоната, а побочные продукты растворимы в воде и легко удаляются.

В 1978 г. Медведкин [39] предложил новый эффективный реагент для синтеза пентафторфениловых эфиров — дипентафторфенилкарбонат (47), который легко получают по схеме



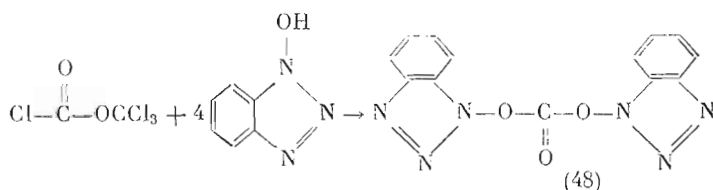
При обработке 1 ммоль защищенной аминокислоты 1,05 ммоль соединения (47) и 1,05 ммоль N-метилморфолина в этилацетате (хлороформе, диоксане, метиленхлориде или DMF) (0–25°С, 30 мин) получали пентафторфениловые эфиры с выходами 85–93,4%. По-видимому, реагент можно использовать и для синтеза пептидов прямым методом. Стабильность реагента (43), его нетоксичность и высокая реакционная способность говорят о перспективности его использования в пептидном синтезе.

Несмотря на то что высокореакционноспособные N-оксифталимидные эфиры были вытеснены в пептидной химии N-оксисукцинимидными эфирами, следует упомянуть о дифталимидокарбонате, который был получен Курита с соавт. в 1982 г. [40] по схеме

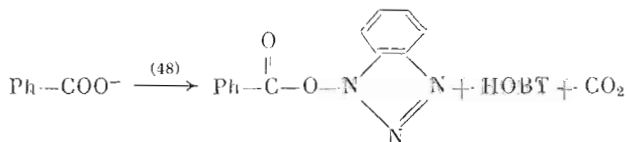


N-Оксифталимидные эфиры легко получают при взаимодействии защищенных аминокислот с дифталимидокарбонатом в присутствии триэтиламина (THF, 4 ч, 20° С). Выходы составляют 85–89%.

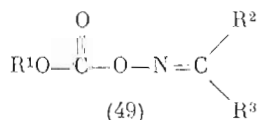
Недавно Уэда с соавт. [41] действием трихлорметилхлорформиата на 1-оксбензотриазол синтезировали 1,1'-(карбонилдиокси)дибензотриазол (48):



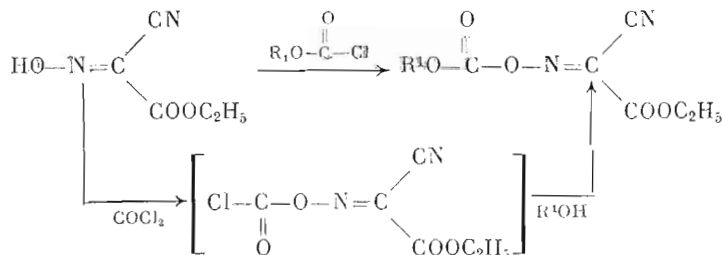
При обработке защищенных аминокислот реагентом (48) в пиридине (0° С, 1 ч) и последующем добавлении эфира аминокислоты получены модельные пептиды Z-Val-Gly-OEt (75%), Z-Val-Val-OMe (70%), Z-Ala-Gly-OEt (78%), Boc-Leu-Leu-OMe (70%), Boc-Phe-Val-OMe (92%). Авторы показали, что взаимодействие бензойной кислоты с соединением (48) дает 1-оксбензотриазоловый эфир:



Рассмотрим также в этом разделе несимметричные карбонаты (49) строения

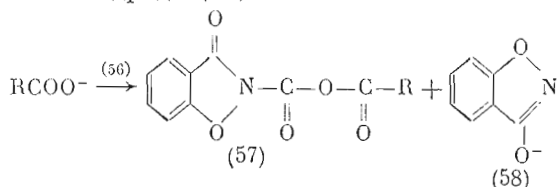


которые были предложены Ито [42] в 1974 г. и оказались эффективными реагентами для синтеза активированных эфиров. Их получали по схеме

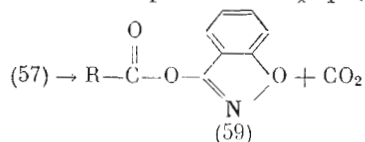


Описаны 20 соединений этого типа, где R¹ — CH₃, C₂H₅, C₆H₅CH₂, 4-NO₂-C₆H₄, 2,4,5-Cl₃-C₆H₂, C₆Cl₅; R² — CONH₂, COOC₂H₅, CH₃, H; R³ — CN, CH₃, COOC₂H₅.

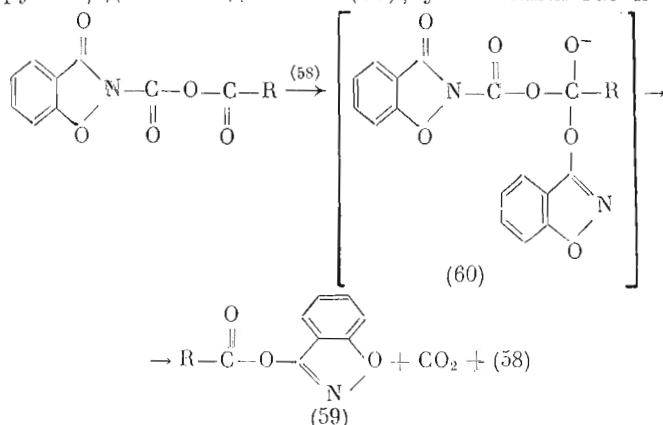
Авторы этой работы предполагают, что первоначальная атака бензоат-анионом карбонильного атома углерода реагента (56) приводит к образованию смешанного ангидрида (57):



Возможны два пути дальнейшего превращения ангидрида (57):
1) соединение (57) теряет CO_2 , превращаясь в результате внутримолекулярной перегруппировки в активированный эфир (59):



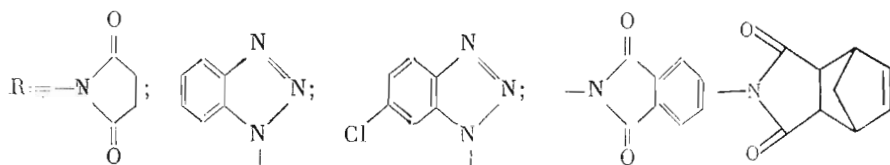
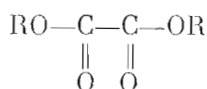
2) анион (58), который высвобождается на первой стадии реакции, атакует карбонильный углеродный атом соединения (57), что приводит к образованию активированного эфира (59). Мы предполагаем, что эта реакция идет через образование промежуточного продукта (60), который декарбоксилируется, давая соединение (59), углекислый газ и анион (58):



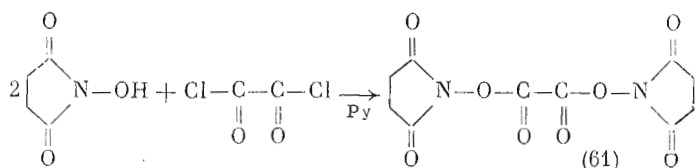
Для синтеза пептидов прямым методом эквимольные количества защищенной аминокислоты, реагента (56) и пиридина перемешивали в метиленхлориде (3–12 ч, 18°C), а затем к смеси добавляли аминокомпонент (17–24 ч, 18°C). Получены пептиды Z-Val-Gly-OEt (87%), Z-Val-Val-OMe (75%), Z-Ala-Gly-OEt (84%), Boc-Leu-Leu-OMe (84%), Boc-Phe-Val-OMe (80%). Рацемизации не обнаружено. Ввиду того что реагент (56) в отличие от всех вышеописанных реагентов является не сложным эфиром, а амидом, название «реагент переэтерификации» может применяться по отношению к нему лишь условно.

Эфиры щавелевой кислоты

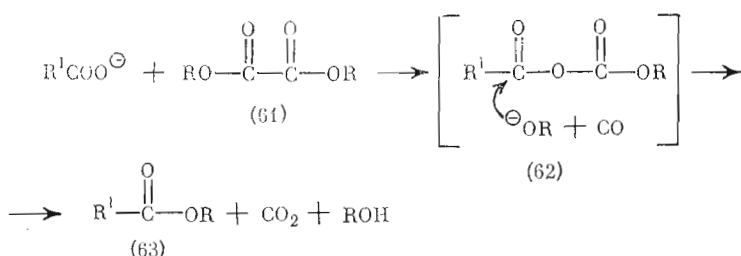
В 1983 г. Такеда с соавт. [44] получили новый класс РЦ, в которых в качестве отщепляющейся группы использовался остаток щавелевой кислоты общей формулы



Эти соединения легко получают взаимодействием оксалилхлорида с производными N-оксисукцинимидов и ему подобными соединениями в органических растворителях при комнатной температуре или кипячением в толуоле:



Оксалаты стабильны, хорошо сохраняются при комнатной температуре. Их синтез проще и экономичнее, чем получение ранее описанных реагентов (34) и (46), предложенных этой группой исследователей. Авторы предлагают следующий механизм реакции соединения (61) с карбоксильным компонентом [44]:



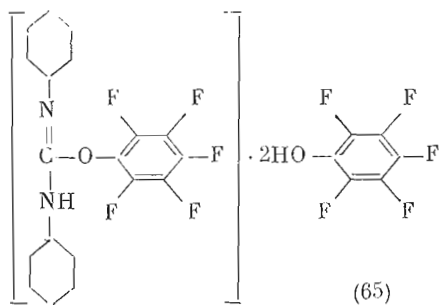
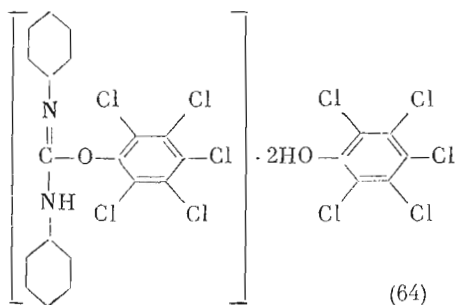
Промежуточный смешанный ангидрид (62) образуется в результате нуклеофильной атаки карбоксилат-аниона соединением (61). Последующее взаимодействие соединения (62) с отщепившимся анионом OR^- приводит к активированному эфиру (63), который далее ацилирует аминокомпонент.

Типичная процедура синтеза пептидов прямым методом такова. Эквимолярные количества защищенной аминокислоты, реагента (61) и пиридина выдерживали в ацетонитриле (3–5 ч, 18°С), затем добавляли водный раствор аминокислоты или хлоргидрата аминокислоты и эквимолярное количество триэтиламина. С использованием оксалатов с различными заместителями R были получены следующие пептиды: Z-Phe-Gly-OEt (85–100%), Z-Val-Gly-OEt (64–100%), Z-Ala-Ala-OH (100%), Z-Met-Met-OMe (93%), Z-Ala-Gly-OEt (68–94,5%). Лучшие результаты дают 1,1'-добензотриазоло-оксалат и N,N'-дифталимидооксалат. Рацемизация не обнаружено. Доступность и эффективность оксалатов делает их довольно перспективными конденсирующими реагентами.

II. Реагенты переэтерификации, содержащие отщепляющую группу неацильного типа

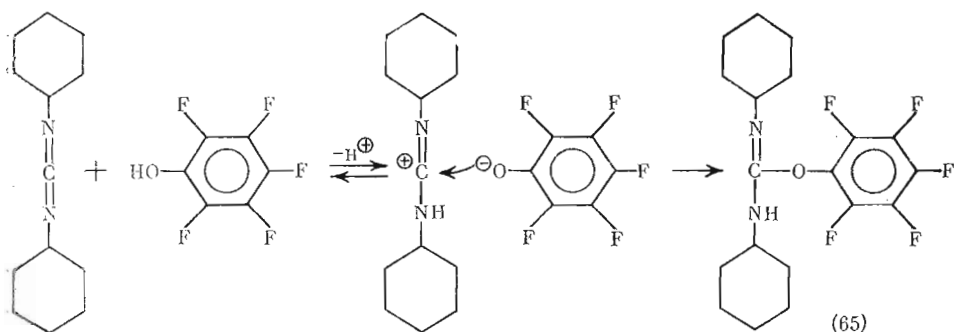
Реагенты этой группы в реакции с карбоксильным компонентом так же, как и реагенты группы I, переносят остаток кислого гидроксилсодержащего соединения на карбоксильную группу, однако, ввиду того что реагенты группы II не являются сложными эфирами, их нельзя называть реагентами переэтерификации (правильнее — реагенты для этерификации). Но так как эта группа реагентов немногочисленна, мы отнесем ее условно к группе РП (по аналогии с группой I).

К реагентам группы II следует прежде всего отнести комплексы N,N'-дициклогексилкарбодимида с пентахлор- (64) или пентафторфенолом (65), который описали Ковач с соавт. [45]:

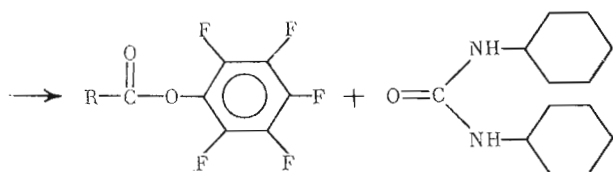
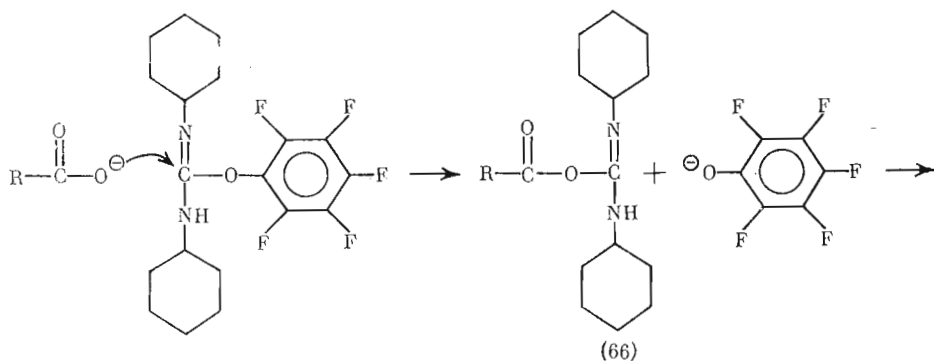


Соединения (64) и (65) легко получают при смешении 3 экв. соответствующего фенола и 1 экв. N,N' -дихлорогексилкарбодимида в гексане. Эти комплексы устойчивы при хранении. Взаимодействие соединений (64) и (65) с защищенными аминокислотами приводит к пентахлор- или пentaфторфениловым активированным эфирам. Широкое распространение получил реагент (65) или «F-комплекс», который широко применяется для синтеза пентафторфениловых эфиров [22]. Он также позволяет проводить конденсацию пептидных фрагментов без рацемизации.

Мы полагаем, что механизм образования «F-комплекса» можно рассматривать как нуклеофильное присоединение пентафторфенола к N,N' -дихлорогексилкарбодимида по схеме

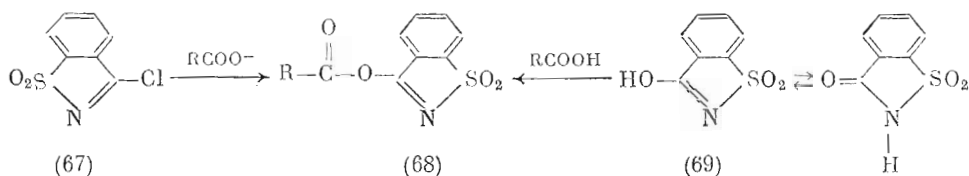


Электрофильные свойства углеродного атома, входящего в состав дихлорогексилуромочевин, значительно повышаются в результате сильного индукционного эффекта пентафторфенильной группы, что облегчает его атаку анионом кислоты.

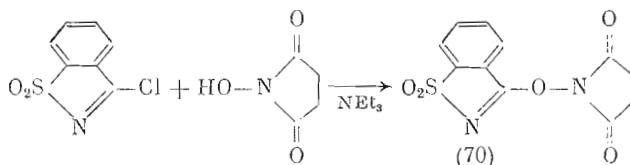


В результате нуклеофильной атаки образуется *O*-ацилизоурейна (66) и высвобождается пентафторфенолят-анион. Далее в результате атаки пентафторфенолят-анионом соединения (66) образуется пентафторфениловый эфир и *N,N'*-дициклогексилмочевина.

Другая отщепляющаяся группа была введена Иномата с соавт. [46]. Для синтеза РП авторы использовали 3-хлор-1,2-бензоизотиазол-1,1-диоксид (67), который применялся ранее для синтеза «сахариновых» эфиров (68) наряду с имидом *o*-сульфобензойной кислоты (69):



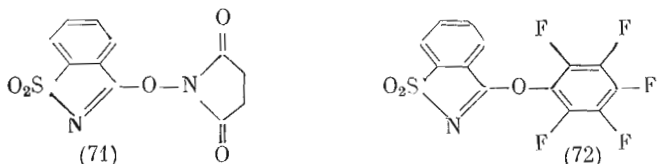
Новый РП — 3-(сукцинимидокси)-1,2-бензоизотиазол-1,1-диоксид (70) — получали взаимодействием соединения (67) с *N*-оксисукцинимидом:



Реакция соединения (70) с триэтиламмонийными солями защищенных аминокислот дает *N*-оксисукцинимидные эфиры с выходами 80–92%.

Реагент (70) применяли для синтеза пептидов прямым методом. Для этого предварительно смешивали эквимолярные количества защищенной аминокислоты, триэтиламина и реагента (70) (CH_3CN , $18^\circ C$, 3 ч, N_2), а затем добавляли хлоргидрат эфира аминокислоты и соответствующее количество триэтиламина в ацетонитриле ($18^\circ C$, 12 ч, N_2), что приводит к защищенному дипептиду. Этим способом получены пептиды *Z*-Ile-Gly-OEt (85%), *Z*-Gly-Gly-OEt (88%), *Z*-Ala-Gly-OEt (88%), *Z*-Val-Gly-OEt (81%), *Z*-Met-Gly-OEt (90%), *Z*-Cys(SBzl)-Gly-OEt (85%), *Z*-Ser-Thr-OEt (72%), *Woc*-Phe-Val-OMe (84%), *Woc*-Leu-Leu-OMe (92%), *Woc*-Ile-OMe (75%) и *Woc*-Ala-Ala-OMe (85%). При этом рацемизации обнаружено не было. Реагент (70) также успешно использовали для синтеза [Leu⁵]энкефалина [46].

Перспективность использования 3-хлор-1,2-бензоизотиазол-1,1-диоксида в качестве реагента для получения новых РП показана также в работе Рейтерса с соавт. [5]. Они получили реагенты 3-(5-норборнен-2,3-дикарбоксимидокси)-1,2-бензоизотиазол-1,1-диоксид (71) и 3-(пентафторфенилокси)-1,2-бензоизотиазол-1,1-диоксид (72):

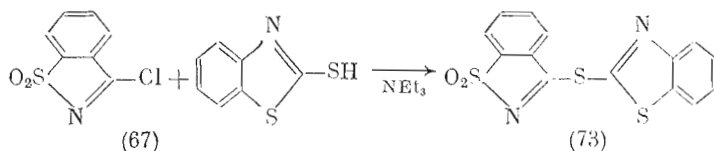


Для синтеза пептидов прямым способом защищенные аминокислоты обрабатывали реагентами (71) или (72) в присутствии триэтиламина ($0-30^\circ C$, 15–60 мин), затем вводили в реакцию аминокислотный компонент (10 ч, $18^\circ C$). С помощью реагента (72) получили пептиды *Z*-Val-Gly-OEt (83%), *Woc*-Phe-Val-OMe (87%), *Woc*-Trp-Gly-ONB (83%), а с помощью реагента (71) — пептиды *Z*-Val-Gly-OEt (85%), *Z*-Ala-Gly-OEt (81%), *Z*-Pro-Ala-OH (81%). Кроме того, применяя реагент (72), синтезировали некоторые тетрапептиды с выходами 77–88% и октапептид с выходом 65%. Рацемизация, обнаруженная чувствительным тестом, составляла 15–17%, однако при добавлении в процессе синтеза тест-пептида 2 моль пентафторфенола (при использовании реагента (72)) или *N*-окси-5-норборнен-2,3-

цикарбоксимиды (при использовании реагента (71)) рацемизация полностью подавлялась. По-видимому, указанные соединения могут успешно применяться не только для активации N-защитенных аминокислот с защитными группами уретанового типа, но и для конденсации пептидных фрагментов.

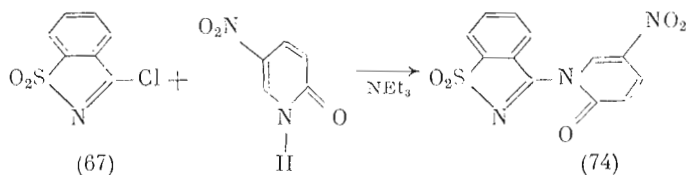
Ввиду сходства строения реагентов (71) и (72) с «F-комплексом» (атом кислорода связан с группой C=N) можно предположить, что механизмы этерификации карбоксильного компонента этими соединениями будут сходны. При этом вместо O-ацелизотиазолина образуются активированные эфиры типа (68), в которых затем 3-хлор-1,2-бензоизотиазол-1,4-диоксидная группа замещается N-оксисукцинимидной, пентафторфенильной и другими группами с образованием соответствующих активированных эфиров.

Соединение (67) было использовано Уэдой с соавт. [47] для синтеза 3-(бензотиазол-2-илтио)-1,2-бензоизотиазол-1,4-диоксида (73) — эффективного реагента для синтеза пептидов. Реагент получали взаимодействием соединения (67) с 2-меркаптобензотиазолом:

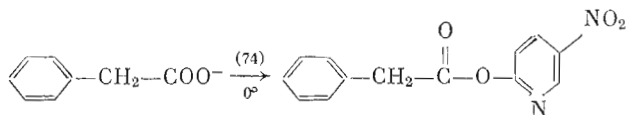


Реагент (73) — стабильное кристаллическое вещество, устойчивое к гидролизу. Побочные продукты реакции легко удаляются 1% раствором бикарбоната натрия. Синтез пептидов прямым методом проводят аналогично описанному для использования реагента (70) в хлористом метиле. Получены пептиды Z-Ala-Gly-OEt (85%), Z-Val-Gly-OEt (97%). Рацемизации не обнаружено. На основании выхода дипептидов можно сказать, что реагент (73) несколько более эффективен, чем реагент (70).

К рассматриваемой группе соединений можно также отнести реагент (74) — 3-(5-нитро-2-пиридон-1-ил)-1,2-бензоизотиазол-1,4-диоксид, полученный в 1980 г. Ахмэдом с соавт. [48]. Его получали взаимодействием соединения (67) с 5-нитро-2-пиридоном по схеме



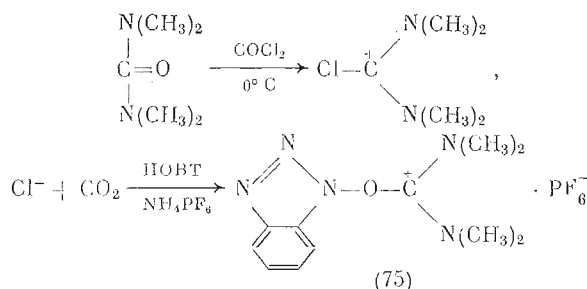
В отличие от соединения (41), рассмотренного ранее, отщепляющаяся группа находится не при атоме кислорода, а при атоме гетероциклического азота. Однако реакция соединения (74) с триэтиламмонийной солью бензилуксусной кислоты приводит к нестабильному 5-нитро-2-оксипиридиновому эфиру:



Отсюда можно заключить, что при взаимодействии реагента с карбоксильным компонентом образуются промежуточные высокорекционноспособные 5-нитро-2-оксипиридиновые эфиры.

При синтезе пептидов прямым методом карбоксильный компонент предварительно активируют реагентом (74) (CH_2Cl_2 , -10°C , 2 ч, N_2), а затем вводят его в реакцию с аминокислотным компонентом (18°C , 2 ч). Этим способом получены пептиды Z-Val-Gly-OEt (86%), Z-Ala-Gly-OEt (87%), Z-Cys(Bzl)-Gly-OEt (100%), Boc-Phe-Val-OMe (84%), Boc-Ala-Val-OMe (85%) и некоторые другие. Рацемизации не обнаружено.

Особый интерес в рассматриваемой группе РП представляет углеродный аналог реагента Кастро — О-бензотриазолил-N,N'-тетраметилуроний (75), синтезированный Доуторглоу с соавт. [49, 50] по схеме



Как и реагент Кастро, соединение (75) выделяют в виде устойчивого гексафторбората. Положительный заряд на углеродном атоме отщепляющейся группы должен обуславливать высокую реакционную способность реагента. Действительно, при синтезе пептидов прямым методом с использованием 10% избытка реагента (75) реакция заканчивалась за 15 мин. При этом реагент добавляли прямо к смеси карбоксильного и аминокислотных. Однако, если в качестве аминокислотного компонента выступал эфир N-метиламинокислоты, синтез продолжался 6 ч (при использовании 50% избытка реагента (75)). Этим методом получены пептиды Bz-Leu-Gly-OEt (92%), Boc-Ile-Ile-OMe (88%), Z-Val-Gly-OEt (95%), Boc-Ala-N-Me-Phe-OMe (96%), Z-Asn-Gly-OEt (80%), Z-Ser-Gly-OEt (92%), Z-Phe-Ala-OMe (94%). Авторы работы [48] предполагают, что в качестве промежуточного продукта при действии реагента (75) образуются 1-оксбензотриазольные эфиры защищенных аминокислот.

Проводился сравнительный синтез тест-пептида Янга с использованием соединения (75) и других методов: азидного, смешанных ангидридов, *n*-нитрофениловых эфиров, карбодимидного, реагента Кастро (37) и реагента Ито (24). Пептид, полученный при помощи соединения (75), уступал по оптической чистоте только тест-пептиду, синтезированному азидным методом, а его выход был выше, чем в случае использования других реагентов. Реакция шла быстрее, чем в других случаях (15 мин). Можно сделать вывод, что, несмотря на сложность получения, соединение (75) — один из наиболее перспективных реагентов, рассмотренных нами в данном обзоре.

Заключение

Таким образом, многочисленные экспериментальные данные показали, что взаимодействие солей карбоновых кислот и N-защищенных аминокислот с реагентами переэтерификации приводит к образованию активированных эфиров. При этом происходит перенос гидроксильного компонента реагента переэтерификации на карбоксильную группу. Практически во всех случаях образование активированных эфиров доказано экспериментально.

Карбоксильные компоненты с N-защитными группами уретанового типа при взаимодействии с РП и аминокислотным компонентом образуют пептиды без рацемизации. Однако возможность конденсации N-ациламинокислот и пептидов без рацемизации была показана только для соединений (41), (65), (71) и (72). Не исключено, что для этой цели окажется пригодным реагент (75), однако это предположение нуждается в экспериментальной проверке.

При изучении новых РП практически не уделялось внимания возможным побочным процессам при реакции образования пептидной связи. Так, в синтезе пептидов прямым методом, т. е. без выделения активированного карбоксильного компонента из раствора, в большинстве случаев активацию проводили перед добавлением аминокислотного компонента, но иногда РП вносили прямо в раствор смеси карбоксильного и аминокислотного. По-видимому, первый способ предпочтительнее, так как высокорекреакционные РП,

возможно, ацилируют аминокомпонент. Необходимо тщательно исследовать возможность протекания этого побочного процесса для каждого изучаемого реагента.

Механизмы реакции переэтерификации также изучены недостаточно. Предполагается, что образование активированных эфиров идет через смешанные ангидриды [1, 6]. В работе [5] предлагается альтернативный механизм — через внутримолекулярную перегруппировку. Возможно, тот или другой путь реакции зависит от природы отщепляющейся группы.

Несомненно, что детальное изучение механизмов действия РП необходимо для создания новых эффективных реагентов для синтеза пептидов и внедрения в практику уже созданных РП. Многие реагенты переэтерификации эффективны и, очевидно, могут найти применение в пептидном синтезе, однако их широкого внедрения в практику пептидного синтеза следует ожидать лишь после тщательного изучения всех аспектов, связанных с их применением.

Авторы благодарны сотрудникам Отделения биоорганической химии ИОХ АН УССР В. К. Кибиреву и В. В. Шилину и сотрудникам ИНЭОС АН СССР С. М. Андрееву, Н. А. Самойловой и О. М. Галкину за просмотр рукописи и ценные замечания. Авторы весьма признательны старшему научному сотруднику Института органического синтеза АН ЛатвССР П. Я. Романовскому и доктору Петеру Хейнклейну из Института по исследованию биологически активных соединений Академии наук ГДР, любезно предоставившим результаты своих последних исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодански М. В кн.: Пептиды/Ред. Гросс Э., Майенхофер И. М.: Мир, 1983, с. 117—204.
2. König W., Geiger R. Chem. Ber., 1970, v. 103, p. 788—798.
3. Ильина А. В., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. В кн.: VI Всесоюз. симпоз. «Химия белков и пептидов». Тез. докл. Рига, 1983, с. 343—344.
4. Головина Т. П., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. В кн.: VI Всесоюз. симпоз. «Химия белков и пептидов». Тез. докл. Рига, 1983, с. 275—276.
5. Рейтерс Л. Т., Хейнклейн П., Форнер К., Нидрих Х., Романовский П. Я., Чиненс Г. И. В кн.: VI Всесоюз. симпоз. «Химия белков и пептидов». Тез. докл. Рига, 1983, с. 285—286.
6. Iselin B., Rittel W., Sieber P., Schwyzer R. Helv. chim. acta, 1957, v. 40, p. 1979—1984.
7. Iselin B., Schwyzer R. Helv. chim. acta, 1960, v. 43, p. 1760—1761.
8. Yamasaki N., Higashi F., Niwano M. Tetrahedron, 1974, v. 30, № 11, p. 1319—1321.
9. Farrington J. A., Kenner G. W., Turner J. M. Chem. and Industry, 1955, p. 601—602.
10. Sakakibara S., Inukai N. Bull. Chem. Soc. Japan, 1964, v. 37, № 8, p. 1231—1232.
11. Sakakibara S., Inukai N. Bull. Chem. Soc. Japan, 1965, v. 38, № 1, p. 1979—1984.
12. Sakakibara S., Inukai N. Bull. Chem. Soc. Japan, 1966, v. 39, № 7, p. 1567—1572.
13. Пономарева-Стенная М. А., Серпкова Н. Н., Незавибацько В. Н. Журн. общ. химии, 1976, т. 46, № 12, с. 2741—2746.
14. Рогожин С. В., Давидович Ю. А., Андреев С. М., Юртанов А. И. Докл. АН СССР, 1973, т. 212, с. 108—111.
15. Рогожин С. В., Давидович Ю. А., Самойлова Н. А., Миронова Н. В., Юртанов А. И., Андреев С. М. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1975, с. 428—433.
16. Андреев С. М., Павлова Л. А., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1980, т. 5, с. 1078—1081.
17. А. с. 747854 (СССР). Способ получения О-трифторанетил-N-оксисукцинимидов/Андреев С. М., Павлова Л. А., Рогожин С. В. Заявл. 13.04.78. № 2603432/23—04. Оpubл. в БИ, 1980, № 26.
18. Павлова Л. А., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, т. 6, с. 1413—1414.
19. Fujino M., Hatanaka Ch. Chem. Pharm. Bull., 1968, v. 16, № 5, p. 929—932.
20. Романовский П. Я., Лшманис А. А., Романовска И. К., Юхневич А. Д., Чиненс Г. И. В кн.: VI Всесоюз. симпоз. «Химия белков и пептидов». Тез. докл. Минск, 1977, с. 189.
21. Гудков А. Т., Шехватова Г. В. Журн. общ. химии, 1978, т. 48, № 9, с. 2146.
22. Kisfaludy L., Löw M., Nyeki O., Szirtes T., Schön I. J. Lieb. Ann. Chem., 1973, p. 1421—1429.
23. Itoh M., Noijima H. Tetrahedron Lett., 1974, № 35, p. 3089—3092.
24. Furukawa M., Hokama N., Okawara T. Synthesis, 1983, № 1, p. 42—44.
25. Dewadas B., Pandey R., Mathur K. Indian J. Chem., 1979, v. B 16, № 11, p. 1026—1027.
26. Sharma S. D., Mathur K. B. Indian J. Chem., 1981, v. B 20, № 3, p. 227—229.
27. Mathur K. B., Dewadas B., Naithani V. K. In: Peptides, 7th Amer. simp.: Program and abstracts. Madison, Wisconsin, 1981, p. 81.
28. Ogura H., Nagaï S., Takeda K. Tetrahedron Lett., 1980, v. 21, № 5, p. 1467—1468.

29. *Kiso I., Miyazaki T., Satomi M., Hiraiwa H., Akita T.* J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1980, № 21, p. 1029-1030.
30. *Watanabe Y., Morito N., Kamekawa K., Mikaiyama T.* Chem. Lett., 1981, № 1, p. 65-68.
31. *Castro B., Dormoy J.-R., Evin G., Selve C.* Tetrahedron Lett., 1975, 14, p. 1219-1222.
32. *Castro B., Dormoy J.-R., Evin G., Selve C., Ziegler J.-C.* Synthesis, 1976, № 11, p. 751-752.
33. *Dormoy J.-R., Castro B.* Tetrahedron Lett., 1979, № 35, p. 3321-3322.
34. *Castro B., Evin G., Selve C., Seyer R.* Synthesis, 1977, № 6, p. 413.
35. *Mukaiyama T., Kamekawa K., Watanabe Y.* Chem. Lett., 1981, № 10, p. 1367-1370.
36. *Wieland T., Heinke B., Vogler K., Morimoto H.* Lieb. Ann., 1962, v. 655, p. 189-194.
37. *Glatthard R., Matter R.* Helv. chim. acta, 1963, v. 46, № 87, p. 795-804.
38. *Ogura H., Kabayashi T., Shimizu K., Kawabe K., Takeda K.* Tetrahedron Lett., 1979, № 48, p. 4745-4746.
39. А. с. 724501 (СССР). Способ получения пентафторфениловых эфиров аминокислот/Медведкин В. Н. Заявл. 29.08.78, № 2658930/23-04. Оpubл. в Б. И., 1980, № 12.
40. *Kurita K., Imajo H.* J. Org. Chem., 1982, v. 47, № 23, p. 4584-4586.
41. *Ueda M., Oikawa H., Teshirogi T.* Synthesis, 1983, № 11, p. 908-909.
42. *Itoh M.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1974, v. 47, № 2, p. 471-475.
43. *Ueda M., Oikawa H., Kawaharasaki N., Imai Y.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1983, v. 56, № 8, p. 2485-2489.
44. *Takeda K., Sawada I., Suzuki A., Ogura H.* Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, № 11, p. 4451-4454.
45. *Kovacs J., Kisfaludi L., Ceprini M. Q. J.* Amer. Chem. Soc., 1967, v. 89, № 1, p. 183-184.
46. *Inomata K., Kinoshita H., Fukuda H., Miyano O., Yamashiro Y., Kotake H.* Chem. Lett., 1979, № 10, p. 1265-1268.
47. *Ueda M., Kawarasaki N.* Synthesis, 1982, № 11, p. 933-935.
48. *Ahmed A., Fukuda H., Inomata K., Kotake H.* Chem. Lett., 1980, № 9, p. 1161-1164.
49. *Doutoglou V., Sigler J.-C., Gross B.* Tetrahedron Lett., 1978, p. 1269-1272.
50. *Doutoglou V., Gross B., Lambropoulou V., Zioudrou Ch.* Synthesis, 1984, № 7, p. 572-574.

Поступила в редакцию
26.VI.1984
После доработки
24.XII.1984

USE OF REESTERIFICATION REAGENTS FOR THE PEPTIDE BOND FORMATION GERSHKOVICH A. A., SEREBRIANY S. B.

*Department of Bioorganic Chemistry, Institute of Organic Chemistry,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev*

Structures and properties of reesterification (reacylation) reagents used for peptide bond formation via active esters have been studied, the reagents being mainly esters of inorganic and organic acids (phosphorous, sulfurous, carbonic, sulfonic, phosphoric, trifluoroacetic, oxalic, etc.) with acid hydroxylcontaining compounds. Possible mechanisms of formation of active esters of protected amino acids in reactions with the reesterification reagents are discussed. Some aspects of the reesterification reagents use in peptide synthesis are analyzed and compared with dicyclohexylcarbodiimide and other coupling reagents.