

УДК 547.466.07

АСПАРТАМ И ЕГО АНАЛОГИ

*Павлова Л. А., Комарова Т. В., Давидович Ю. А.,
Рогожин С. В.*

Дан краткий обзор результатов работ по биохимии сладкого вкуса. Рассмотрены методы синтеза «аспартама» — сладкого дипептида. Описаны структурные аналоги аспартама и даны количественные оценки степени сладости в сравнении с сахарозой. Главное внимание уделено вопросам связи между строением вещества и его вкусом в ряду аспартилсодержащих производных.

Библиография — 118 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	590
II. Некоторые аспекты биохимии сладкого вкуса	591
III. Методы синтеза аспартама	593
IV. Связь между строением вещества и его вкусом в ряду аналогов аспартама	595

I. ВВЕДЕНИЕ

После случайного открытия Шлаттером [1] в 1969 г. сладкого вкуса у метилового эфира (*L*)- α -аспартил-(*L*)-фенилаланина появилось множество работ, посвященных синтезу и применению «аспартама» (так был назван этот сладкий препарат, впервые выпущенный в промышленном масштабе американской фирмой Сёрл [2]). Не меньшего внимания заслуживает изучение структурных аналогов аспартама с точки зрения их вкусовых свойств. Исследования в этом направлении широко ведутся с 1969 г. по сегодняшний день и вносят значительный вклад в теорию сладкого вкуса. Особенно актуальна проблема соотношения структура — вкус, решение которой позволит целенаправлено вести поиск новых интенсивно сладких соединений [3].

Повышенный интерес к сладким пептидам оправдан и с практической точки зрения. Потребность в синтетических вкусовых агентах для замены сахарозы неуклонно возрастает [4, 5]. Многие представители ряда эфиров дипептидов превосходят сахарозу по интенсивности вкуса в сотни и тысячи раз. Их применение позволило бы резко снизить калорийную нагрузку в связи с малым количеством потребления. Процесс усвоения таких продуктов не связан с инсулином. Благодаря этим свойствам сладкие пептиды (наряду с другими низкокалорийными природными и синтетическими сладкими веществами) могут использоваться в диетическом низкокалорийном питании и рекомендоваться прежде всего больным, страдающим ожирением и сахарным диабетом [4—9].

Будучи индифферентными к микроорганизмам, сладкие дипептиды, такие как аспартам, особенно удобны для применения в фармацевтических целях (например, для подслащивания лекарств, что весьма существенно при лечении детей [10—12], тем более что аспартам безопасен для детей так же, как и для взрослых [13]. С медицинской точки зрения у аспартама есть еще одно немаловажное преимущество по сравнению с сахарозой: он не стимулирует развитие зубного кариеса [5].

При комбинированном использовании аспартама с сахарозой, глюкозой, цикламатом или сахарином проявляется синергизм, благодаря чему снижаются расходные коэффициенты обоих компонентов смеси [5]. Кроме того, обнаружено, что незначительная добавка (2—3 *mass. %*) аспартама или некоторых его аналогов к сахарину полностью маскирует его неприятный привкус [12].

Среди наиболее широко употребляемых в настоящее время за рубежом (в частности, в США) сладких синтетических агентов аспартам выгодно отличается своими вкусовыми свойствами [4, 5]. Хорошо изучены метаболизм и потенциальная токсичность аспартама [14, 15]. Этот препарат выдержал многочисленные испытания на токсичность и канцерогенность, и противопоказан только больным фенилкетонурией [2, 5]. Отмечено, что аспартам влияет на pH цельной слюны человека и способствует изменению концентрации молочной кислоты в ней [16].

Аспартам удобен для применения в самых различных пищевых композициях диетического питания [5]. Единственным ограничением является его лабильность к гидролизу в сильнокислых и нейтрально-щелочных средах, особенно при термической обработке [5, 17]. Предложены способы модификации лабильных эфиров дипептидов, устраняющие этот недостаток. Один из путей, позволяющих уменьшить гидролитическую лабильность сладких агентов, заключается в связывании молекул, ответственных за сладкий вкус, с макромолекулами, например с декстратом [18, 19] или с белковым экстрактом из сои [20]. Такие молекулярные агрегаты получаются при совместном высушивании водных растворов обоих компонентов (в желаемой пропорции) распылением или сублимацией. При этом важно найти оптимальный размер агрегата, так как увеличение размера молекулы затрудняет достижение необходимого контакта с рецептором и может привести к значительному уменьшению уровня сладости. Другой путь — это создание соединений, близких по структуре к аспартаму, но не склонных к гидролизу и к образованию в водных растворах производных дикетопиперазина [21]. (Эти соединения рассматриваются в гл. 4 данного обзора.)

Таким образом, значимость синтетических вкусовых агентов пептидной природы очевидна. Встает проблема разработки наиболее рациональных и экономичных путей синтеза лучших представителей рассматриваемых соединений, что сделает их достаточно доступными для применения, хотя бы в лечебных целях.

II. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БИОХИМИИ СЛАДКОГО ВКУСА

Прежде чем говорить о способах синтеза и соотношении структура — вкус огромного ряда соединений, полученных на основе аминокислот, целесообразно кратко осветить вопросы теории сладкого вкуса.

Вкусовая реакция — сложное, недостаточно хорошо изученное явление. Ощущение вкуса возникает в результате взаимодействия молекул вещества, стимулирующего вкус (тестанта), с соответствующим хеморецептором. Сенсорная система человека включает несколько типов так называемых вкусовых сосочков, т. е. чувствительных участков языка. Установлено [22], что рецепторы, ответственные за сладкий вкус, находятся в основном в передней части языка в грибовидных сосочках. Сосочки содержат вкусовые клетки, в мембрanaх которых, как предполагают, расположены хеморецепторы [23, 24].

Белок, образующий комплексы с сахарами, и являющийся, по-видимому, рецептором, реагирующим только на сладкие вещества [25—29], был выделен из эпителиальных тканей языка животных и в дальнейшем

исследован. Процессы первичной хеморецепции на молекулярном уровне впервые исследовал Бэдлер [30—32]. Он, в частности, установил, что в основе взаимодействия тестанта с активными центрами плазматической мембранны вкусовой клетки лежат физические процессы типа адсорбции; эта гипотеза нашла впоследствии подтверждение [33].

Многообразие веществ, обладающих сладким вкусом и совершенно различных по составу, структуре и геометрическому строению, долгое время мешало выявлению главных отличительных признаков, общих для всех сладких соединений и дающих возможность рецептору их распознавать. Специфическую общность сладких молекул обнаружили авторы работы [34], которые конкретизировали представление о контакте между тестантом и рецептором, установив, что таким контактом являются водородные связи, образующиеся между определенными участками молекулы вкусового агента и активными центрами рецептора. Как утверждают авторы [34], вещество, обладающее сладким вкусом, должно иметь две полярные функциональные группы, одна из которых является донором, а другая — акцептором протона; их обозначили АН и В. Для того, чтобы осуществилось двухточечное связывание молекулы с рецептором за счет водородных связей, расстояние между атомами или группами атомов А и В в молекуле должно соответствовать расстоянию между активными центрами рецептора. Как установлено [34], оно составляет ~ 3 Å.

Хотя эта теория и несовершена, но она справедлива по отношению к различным классам соединений, обладающих сладким вкусом. Механизм взаимодействия пары рецептор — сладкий агент был уточнен на основании данных по изучению вкуса стереоизомеров аминокислот [35—39]. Тот факт, что многие (*D*)-аминокислоты обладают сладким вкусом, тогда как (*L*)-изомеры безвкусны или горьки, свидетельствует о стереоспецифичности хеморецептора и приводит к выводу о существовании третьего контакта между тестантом и рецептором. С помощью расчета энергий взаимодействия в молекулярной системе тестант — модель рецептора показано [40], что этот вид взаимодействия представляет собой гидрофобное связывание. Следовательно, помимо полярной системы АНВ в молекуле тестанта должен быть гидрофобный участок (обозначим его X), ориентированный определенным образом [41].

Степень гидрофобного связывания с рецептором, по-видимому, и определяет интенсивность вкуса. Ханш [42] и Кир [41] продемонстрировали существование такой корреляции на примере алкилзамещенных 2-амино-4-нитробензолов. Ниже на конкретных примерах будет показано, как велико влияние степени гидрофобности и геометрической формы заместителей боковой цепи в ряду аналогов аспартама на интенсивность вкуса этих соединений. Предполагают, что третий участок связывания X в серии эфиров дипептидов находится в центре разветвленного заместителя боковой цепи; например, для аспартама — это центр фенильного кольца [43].

Авторы работ [44—46] полагают, что чем точнее поверхностные очертания молекулы тестанта соответствуют «работающей» поверхности рецептора, тем легче достигается необходимый контакт между ними и тем сильнее ощущение вкуса. В таком случае, с определенной степенью приближения, внешняя форма «сладкой единицы» может служить моделью активной поверхности рецептора [46]. В качестве модели авторы [44—46] избрали один из предпочтительных конформеров аспартама, который способен связываться с рецептором без стерических препятствий (рис. 1а). Авторы утверждают, что такая модельная поверхность рецептора согласуется с формой молекул сладких веществ различных типов,

что может быть полезно для предсказания вкуса новых структурных аналогов аспартама и других соединений.

В работе [43] в качестве модели поверхности рецептора выбран другой конформер аспартама (рис. 1б). По мнению авторов [43], лишь при такой структуре сладкого дипептида на интенсивность вкуса могут оказывать влияние размеры и геометрическая форма боковой цепи и концевой эфирной группы, которые при хорошем соответствии поверхностей обеспечивают максимальное сцепление с рецептором; кроме того, структурные данные этого конформера лучше согласуются с расчетными расстояниями A—B—X. В [47] предлагается еще одна модель гидрофобно-связывающей части рецептора, полученная на основе структурных данных наиболее сладких диэфиров α -аспартиламиномалоновой кислоты.

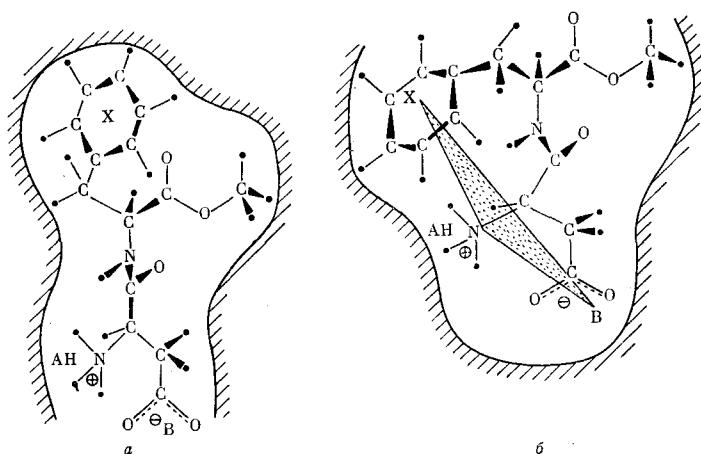


Рис. 1. Предлагаемая конформация молекулы аспартама и активного участка вкусового рецептора по данным работ [44] (а) и [43] (б)

Противоречия между авторами по поводу топологии вкусового рецептора вызваны тем, что их выводы построены на расчетах отдельных статических конформаций аспартама (либо других сладких соединений), без учета структурных изменений в процессе взаимодействия с рецептором. Более точные данные могут быть получены при непосредственном изучении комплексов рецептора с эфирами дипептидов.

Несмотря на имеющиеся данные [24, 40, 48—53], механизм взаимодействия тестанта с рецептором требует дальнейшего тщательного изучения. Не исключено, что во вкусовой рецепции принимают участие некоторые ферменты [24, 54].

III. МЕТОДЫ СИНТЕЗА АСПАРТАМА

Метиловый эфир (*L*)- α -аспартил-(*L*)-фенилаланина обладает интенсивным сладким вкусом, он в 150—180 раз сладче сахараозы. Одна из составляющих его аминокислот — фенилаланин относится к незаменимым природным аминокислотам.

Методам синтеза аспартама посвящено большое количество работ. Наиболее привлекательным из-за доступности и дешевизны исходного сырья выглядит способ, основанный на реакции аминолиза внутреннего ангидрида аспарагиновой кислоты. При этом одинаково широко использовался ангидрид аспарагиновой кислоты с аминогруппой, защищенной

обычно применяемыми в пептидном синтезе группами (карбобензокси-, *трет*-бутилоксикарбонильной, *o*-нитрофенилсульфенильной, формильной и т. д. [55—60] и ангидрид в виде различных солей [61—66]. Аминолиз осуществлялся в среде органических растворителей, водно-органических смесях и воде (при определенном значении pH [59]).

Аминолиз солей ангидрида аспарагиновой кислоты можно проводить селективно с получением преимущественно α -изомера за счет понижения температуры, использования избытка аминокомпонента, а также при введении в реакционную смесь различных добавок [61]. Такими добавками могут служить: 1) кислоты: уксусная кислота [61], углекислый газ [62—64], *орт*-фосфорная кислота [65]; 2) смеси слабых кислот и низших алифатических спиртов [62]; 3) смеси сильных кислот и спиртов [66, 67]. С той же целью при аминолизе N-карбобензоксиангидрида аспарагиновой кислоты в качестве добавки использовались водные растворы неорганических оснований [68].

Описанной выше группе методов присущи общие достоинства и недостатки: с одной стороны, очевидная простота и экономичность способа синтеза, с другой — проблема очистки основного продукта от неизбежных (при данной схеме синтеза) примесей и прежде всего от соответствующего β -изомера, трудно отделимого от главного продукта и обладающего горьким вкусом [69—71].

Задача разделения противоположных по вкусу α - и β -изомеров решается различными способами, которые основаны: 1) на различной растворимости их солей с сильными неорганическими кислотами [58, 72, 73] или с ароматическими кислотами [74] (причем обычно соли α -изомера менее растворимы в водных и водно-органических средах, чем соответствующие соли β -изомера); 2) на пониженной реакционной способности β -изомера при взаимодействии с кетонами. α -Изомер аспартама и некоторых его аналогов при обработке ацетоном легко образует соответствующие 4-имидаэтилдиеноны, хорошо растворимые в ацетоне; β -изомеры, не вступая в реакцию, остаются нерастворенными [75, 76]. Последний метод имеет следующий недостаток: для выделения аспартама в свободном виде необходим гидролиз довольно стабильного 4-имидаэтилдиона при повышенной температуре; при этом, как известно [77], возможно частичное разрушение лабильного аспартама.

Предложен оригинальный способ получения аспартама, рекомендуемый как промышленный; способ основан на взаимодействии N-защищенной аспарагиновой кислоты с аминокомпонентом в виде эфира N-карбониламинокислоты [78]. Главный недостаток данного метода — необходимость работы с фосгеном при повышенных температурах (что предъявляет особые требования к аппаратуре), а также неизбежность образования β -изомера в качестве побочного продукта.

В работе [79] аспартам получен взаимодействием N-защищенной аспарагиновой кислоты с формальдегидом и последующей реакцией аминолиза оксазолидиона, который из-за недостаточно высокой реакционной способности реагирует с аминокомпонентом лишь при повышенной (50° С) температуре. Разработан метод синтеза сладких α -аспартилпроизводных с использованием N-карбоксиангидрида β -O-защищенного производного аспарагиновой кислоты [80]. Узким местом данного способа является стадия аминолиза N-карбоксиангидрида, которую осуществляют в интервале pH 9—12, а в этих условиях возможен гидролиз сложноэфирной группы.

Авторы работы [81] синтезировали аспартам нетрадиционным путем, исходя из дихлорангидрида малеиновой кислоты. Важно отметить, что при этом получается только *DL*—*L*-форма. Предложено получать аспар-

там на основе (S)-4-винилазетидин-2-она [82], способ неудобен из-за нестабильности промежуточных продуктов.

Естественно, что классические методы пептидного синтеза (карбодимидный, метод смешанных ангидридов или активированных эфиров) также использовались для получения аспартама и его аналогов [83—85]. Их достоинства и недостатки хорошо известны [86]. Описан вариант синтеза аспартама с применением удобного конденсирующего реагента — трифторацетоксисукциниимида [87]. Этот реагент обеспечивает быстрое и полное превращение N, β -O-дизащищенного карбоксильного компонента в соответствующий α -N-оксисукциниимидный эфир, который легко подвергается аминолизу.

В работах [88—90] представлены модифицированные способы удаления защитных групп в процессе получения свободных эфиров дипептидов сладкого вкуса. Появилось сообщение [91] о том, что в Японии наложено производство аспартама ферментативным способом из рацемических аминокислот, которые представляют собой самое выгодное в экономическом отношении сырье.

IV. СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ ВЕЩЕСТВА И ЕГО ВКУСОМ В РЯДУ АНАЛОГОВ АСПАРТАМА

1. Эфиры α -аспартилсодержащих дипептидов

Мазур и сотр. [1] осуществили синтез большого ряда аналогов аспартама (~50 соединений) и сделали первые выводы о соотношении структура — вкус для аспартилсодержащих производных. Для наличия сладкого вкуса молекула должна иметь: 1) незамещенные амино- и карбоксильную группу с определенным расстоянием между ними; 2) определенную конфигурацию асимметрического атома углерода; 3) сложно-эфирную группу на С-конце дипептида. Авторы [1] полагали, что при нарушении хотя бы одного из этих требований сладкий вкус исчезает (см. табл. 1). Позже было показано, что эти условия не являются обязательными для сохранения сладкого вкуса в ряду аспартилсодержащих соединений.

При замене α -аспартильного остатка другими аминокислотами, даже такой близкой по строению, как глутаминовая кислота, не было получено ни одного сладкого дипептида [1]. Это объясняется, по-видимому, тем, что для взаимодействия с рецептором существенно, чтобы система АНВ была плоской, т. е. в данном случае, чтобы амино- и карбоксильная функция N-концевой аминокислоты образовывали плоскую циклическую цвиттер-ионную форму [44, 48] (см. рис. 2). Это условие выполнимо лишь тогда, когда N-концевой аминокислотой является аспарагиновая или аминомалоновая кислота. Что касается второй части молекулы аспартама, то она может претерпевать различные изменения в большей степени. Например, фенилаланин может быть заменен (*L*)-тирозином или (*L*)-метионином без потери сладкого вкуса.

С целью проверки требований к стереохимии молекулы были синтезированы *L*—*D*, *D*—*L*- и *D*—*D*-изомеры аспартама; все они оказались горькими. Шлаттер [84] показал, что сладкий вкус не исчезает полностью при вариантах: *DL*—*DL*, *DL*—*L* и *L*—*DL*, хотя уровень сладости этих соединений ниже, чем у *L*—*L*-изомера.

Данные работы [1] демонстрируют влияние размера С-концевой эфирной группы на интенсивность сладкого вкуса, а именно: с увеличением размера эфирной группы интенсивность сладкого вкуса падает. Это свидетельствует о том, что колебания размеров молекулы небезразличны

ТАБЛИЦА

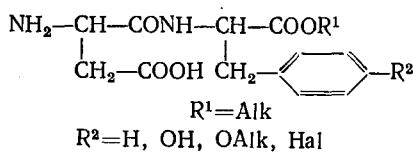
Соединение	ОС *
Сладкие	
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe-OMe}$	100—150
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Met-OMe}$	100
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Tyr-OMe}$	10
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe-OEt}^{**}$	10
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe-OPr-н}^{**}$	1
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe-OPr-изо}^{**}$	1
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe-OBu-трет}^{**}$	1
Безвкусные	
<u>$- \alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe} -$</u>	0
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe-NH}_2$	0
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe}$ NH_2	0
Горькие	
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe}$ OMe	
$\beta\text{-}(L)\text{-Asp}$ $(L)\text{-Phe-OMe}$	
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe}$	
$\beta\text{-}(L)\text{-Asp}$ $(L)\text{-Phe}$	
$\alpha\text{-}(L)\text{-Glu}\text{-}(L)\text{-Phe-OMe}$	
$\alpha\text{-}(L)\text{-Asp}\text{-}(D)\text{-Phe-OMe}$	
$\alpha\text{-}(D)\text{-Asp}\text{-}(L)\text{-Phe-OMe}$	
$\alpha\text{-}(D)\text{-Asp}\text{-}(D)\text{-Phe-OMe}$	

* Здесь и далее степень сладости сахарозы принята за 1.

** По данным [55, 83].

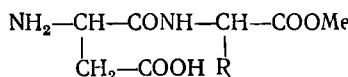
для вкусового рецептора и подтверждает правильность выводов Хейдена [43].

Мазур и сотр. [83] расширили список сладких дипептидов, найдя, что к ним также относятся эфиры (L) - α -аспартил- (L) -треонина, (L) - α -аспартил- S -алкил- (L) -гомоцистеинсульфона. Аналоги аспартама, полученные введением в *пара*-положение фенильного кольца таких заместителей, как алcoxигруппы, гидроксильная группа или галоген, имеют выраженный сладкий вкус [12, 57, 83]. Эфиры α - (L) -аспартилфенилглицина тоже сладкого вкуса [92]. Обнаружено [10, 57, 78, 93—95], что частичное или полное гидрирование фенильного кольца соединений общей формулы:



благоприятно сказывается на интенсивности сладкого вкуса.

Исследуя вклад различных структурных элементов в сладкий вкус эфиров дипептидов, Мазур [95] установил, что С-концевая аминокислота может быть алифатической и показал, что интенсивность сладкого вкуса соединений типа:



изменяется в зависимости от размеров, формы и гидрофобных свойств радикала R [95, 96] (см. табл. 2). При этом было замечено, что метиловые

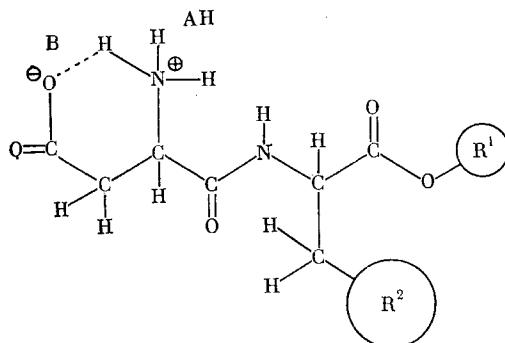
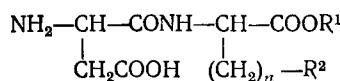


Рис. 2. Эфиры α -аспартилсодержащих дипептидов, обладающие сладким вкусом

эфиры таких дипептидов $L-L$ -формы не имеют сладкого вкуса, пока число атомов углерода в цепи R не достигнет четырех.

В ряду эфиров α -аспартилаланина и α -аспартил-С-алкилглицина наиболее сладкими оказались дипептиды $L-D$ -конфигурации [85, 95, 97] (см. табл. 3). Эти соединения отличает следующая закономерность: если С-концевая эфирная группа (R^1) довольно велика, как в случае *н*-пропиловых или *изо*-пропиловых эфиров, то радикал R^2 должен быть малой по объему группой для получения интенсивного сладкого вкуса; с увеличением его размеров происходит понижение уровня сладости [85, 95] (см. табл. 3).

Вообще для всех соединений ряда сладких дипептидов необходимо наличие двух гидрофобных групп с определенным соотношением их величин [48] (см. рис. 2). Показано [98], что для соединений типа:



возможны (без потери сладкого вкуса) некоторые комбинации заместителей R^1 и R^2 , которые могут быть алифатическими, алициклическими, или ароматическими радикалами. В [99] отмечено, что особенно сладкими являются соли подобных соединений с некоторыми кислотами, например с яблочной, лимонной и т. д. Аспартам также рекомендуется использовать в сочетании с лимонной кислотой [100, 101]. Усиление вкуса у эфиров дипептидов в присутствии лимонной кислоты наблюдалось ранее [10]. Можно предположить, что в этом случае справедлива гипотеза Бэдлера [23] о том, что с изменением pH среды изменяется конформация мембранны вкусовой клетки, что в присутствии тестанта может привести к увеличению сладкого вкуса.

ТАБЛИЦА 2

Эфиры α -аспартилсодержащих дипептидов * типа

R	ОС	Ссылки	R	ОС	Ссылки
Me	0	[95]	Am-н	50	[95, 96]
Pr-изо	0	[95]	Am-изо	80	[95, 96]
Ви-н	40	[95, 96]	Некс-н	70	[95, 96]
Ви-изо	0	[95]			

* L—L-Конфигурация.

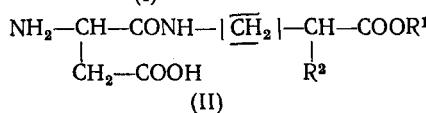
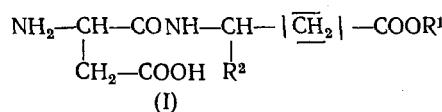
ТАБЛИЦА 3

Эфиры α -аспартилаланина и α -аспартил-С-алкилглицина *:

R ¹	R ²	ОС	Ссылки
Me	Me	25	[95]
Et	Me	80	[95, 97]
Pr-н	Me	170	[85, 95, 97]
Pr-изо	Me	125	[85, 95, 97]
Ви-н	Me	40	[95]
Am-н	Me	8	[95]
Pr-изо	Et	170	[85, 95, 97]
Pr-изо	Pr-изо	170	[85, 95, 97]
Pr-изо	Pr-н	17	[95]
Pr-изо	Ви-втор	4	[95]
Pr-изо	Ви-изо	0	[95]
Pr-изо	Ви-н	0	[95]

* L—D-Конфигурация.

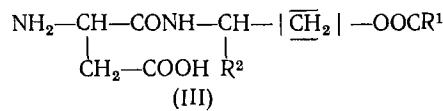
В поисках стабильных к гидролизу аспартилпроизводных авторы работы [21] синтезировали новый вид соединений. Чтобы исключить возможность образования замещенного дикетопиеразина, авторы [21] ввели в различные положения пептидной цепи дополнительную метиленовую группу и получили два типа соединений L—D-конфигурации:



Хотя по длине цепи некоторые из этих соединений близки к α -пропи-ловому эфиру (L)- α -аспартил-(D)-аланина, ОС которого равна 170 ед, однако перестройка молекулы вызвала нежелательные изменения в структуре, которые привели к снижению уровня сладости до 20 ед.

Более удачными оказались соединения типа (III), полученные удли-нением цепи аналогично соединениям (I) с одновременным преобразо-

ванием концевой карбоксильной группы:

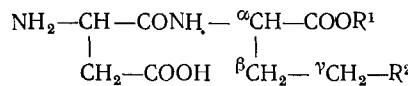


Однинадцать О-ацил-2-[α -(*L*)-аспартиламино]-(*D*)-алканолов (III) сладче сахарозы в 100 и более раз [21]. Структурные требования к ним относительно размеров гидрофобных групп R^1 и R^2 таковы же, как и к эфирам дипептидов. Конфигурация эфиров 2-аминоалканолов должна соответствовать *D*-форме аминокислот; ни один из О-ацил-2-[α -(*L*)-аспартиламино]-(*L*)-алканолов не оказался сладким. *N*-[α -(*L*)-Аспартил]-*O*-циклоглубитил-(*D*)-аланинол в 220 раз сладче сахарозы и в отличие от аспартама выдерживает кипячение в водном растворе при рН 4 и 7 в течение часа без заметных изменений вкуса [21].

Структурно-вкусовые соотношения α -аспартилпроизводных окисодержащих аминокислот изучались в работах [102—104]. Были синтезированы эфиры (*L*)- α -аспартил-(*L*)- β -(эритро- и трео-)оксинаорлейцина, -О-ацил-(*L*)-серина, -(*D*)-серина, -(*D*)-треонина и -(*D*)-алло-треонина, вкус которых сравнивали со вкусом соответствующих эфиров дипептидов без гидроксильной группы [103]. Обнаружено, что введение гидроксильной группы по-разному влияет на вкус *L*-*L*- и *L*-*D*-дипептидов: снижает сладкий вкус в ряду *L*-*L*-пептидных эфиров и усиливает его в ряду *L*-*D*-изомеров. Например, эфиры α -(*L*)-аспартил-(*D*)-серина и -(*D*)-треонина оказались сладче соответствующих эфиров α -(*L*)-аспартил-(*D*)-аланина и -(*D*)- α -аминомасляной кислоты. Найдено также, что трео- и эритро-изомеры отличаются по интенсивности вкуса [103]. Если среди эфиров *L*-*L*-дипептидов самыми сладкими производными были метиловые эфиры [1], то среди гидроксилсодержащих аналогов *L*-*D*-формы сладче всего *n*-пропиловые и *изо*-бутиловые эфиры [102, 103].

В серии О-ацил-2- α -(*L*)-аспартиламино-(*D*)-алканолов [21] замена метильной группы в боковой цепи на оксиметиленовую в одном случае вызвала повышение уровня сладости, а в остальных — понижение.

Разветвление боковой цепи за счет введения хотя бы одной метильной группы в β - или γ -положение приводило к получению горьких соединений как в ряду гидроксилсодержащих, так и дезоксипроизводных эфиров дипептидов [103]:



Приведенные данные показывают, что наличие свободной или замещенной гидроксильной группы (в зависимости от ее местоположения в боковой цепи) лишь в отдельных случаях препятствует гидрофобному связыванию молекулы с рецептором.

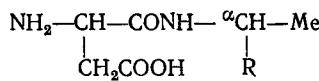
С целью исследовать влияние природы боковой цепи на интенсивность сладкого вкуса эфиров аспартилдипептидов, авторы работы [104] синтезировали ряды близких структурных аналогов на основе *S*-алкил-(*L*)-цистеина, О-алкил-(*L*)-серина и О-ацил-(*L*)-серина и несимметричных диэфиров аминомалоновой кислоты. На молекулярных моделях этих соединений были определены размеры боковой цепи дипептида и изучены особенности ее формы в каждом конкретном случае. Авторы [104] пришли к тому же заключению, что и автор работы [95]: интенсивность вкуса всех полученных соединений зависит от гидрофобных свойств, размеров,

формы и стерических особенностей боковой цепи. Наглядно показано [104], что важна не только степень разветвленности радикала R^2 боковой цепи, но более существенно определенное геометрическое положение ветвления на оси боковой цепи.

Эти факты свидетельствуют о том, что с гидрофобно-связывающим участком рецептора взаимодействует именно радикал R^2 боковой цепи эфира дипептида [43]. Этот вывод справедлив только по отношению к $L-L$ -дипептидам; у эфиров дипептидов $L-D$ -ряда (благодаря иному пространственному расположению заместителей асимметрического атома углерода D -аминокислоты) гидрофобное связывание с рецептором доступно лишь для С-концевой сложноэфирной группы, а у $N-\alpha-(L)$ -аспартил-О-ацил-(D)-аминоалканолов — для ацильной группы. Этим и объясняется найденная ранее [85, 95, 97, 103] закономерность — возрастание степени сладости α -аспартилпроизводных $L-D$ -формы с увеличением размеров эфирной группы и уменьшением объема боковой цепи.

2. α -Аспартиламиды

Синтезировав ряд α -аспартиламидов, Мазур [105] впервые убедился в том, что сложноэфирная группа не является обязательным элементом сладких производных аспарагиновой кислоты; позже это было подтверждено на примере аспартилаламиноалканолов [21]. Это не удивительно, поскольку преобразования концевой карбоксильной функции в дипептидах $L-L$ -конфигурации не затрагивают основной части молекулы — ее глюкофора, собственно участвующего во взаимодействии с рецептором. Именно поэтому к α -аспартиламидам предъявляются те же требования (с точки зрения структурных особенностей), что и к эфирам дипептидов, хотя некоторые специфические отличия существуют. Для сохранения сладкого вкуса необходимо наличие метильной группы в α -положении



Кроме того, при использовании в качестве исходных веществ оптически активных аминов должно соблюдаться пространственное подобие дипептидам $L-L$ -конфигурации.

В ряду α -аспартилфенилалкиламидов введение галогена в *пара*-положение фенильного кольца, а также гидрирование последнего не привело к усилению сладкого вкуса [105], как это наблюдалось у эфиров дипептидов. Ароматическая часть аспартилфенилалкиламидов так же, как и в случае эфиров дипептидов, может быть заменена алифатической цепью. Длина цепи наиболее сладких соединений составляет семь углеродных атомов; сокращение или удлинение цепи приводит к получению менее сладких или безвкусных производных. Форма цепи, как и следовало ожидать, влияет на интенсивность вкуса. Самый сладкий представитель α -аспартиламидов — это α -аспартил- α , β -диметиламид, он в 100 раз слаще сахарозы; соединений более сладких, чем аспартам, среди них не обнаружено.

Позже [106] была синтезирована группа сладких α -(L)-аспартил-(D)-аланиламидов вида:

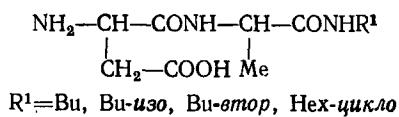
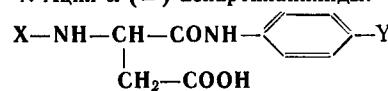


ТАБЛИЦА 4

N-Ацил- α -(L)-аспартиланилиды:

Номер	X	Y	ОС	Ссылки
1	CF ₃ CO	H	12	[107—111]
2	CF ₃ CO	Cl	120	[107, 108, 109, 111]
3	CF ₃ CO	F	1	[107, 108, 109, 111]
4	CF ₃ CO	Br	120	[107, 109, 111]
5	CF ₃ CO	I	*	[107]
6	CF ₃ CO	CN	3000	[107, 108, 109, 111]
7	CCl ₃ CO	H	1	[107, 108, 111]
8	CCl ₃ CO	Cl	**	[108, 111]
9	CCl ₃ CO	F	**	[108, 111]
10	CCl ₃ CO	CN	3000	[107, 108, 111]
11	H	CN	12	[107, 111]

* Горький.

** Продукт сладкий, количественная оценка ОС в работе не приведена.

По уровню сладости они примерно равны аспартаму (в 100—125 раз сладче сахарозы) [106].

Интересно отметить, что наличие α -амидной связи во всех известных производных аспарагиновой кислоты необходимо для проявления сладкого вкуса. Если проалкилировать амидную группу или заменить ее сложноэфирной, то вкус меняется соответственно на горький или исчезает; по-видимому, это преобразование настолько меняет конформацию соединения, что трехточечное взаимодействие с рецептором становится невозможным [48].

3. N-Ацил- α -аспартилпроизводные

Совершенно неожиданным оказалось обнаружение сладкого вкуса у некоторых N-ацилпроизводных аспарагиновой кислоты [107]. Сладкий вкус одного из них — трифторацетил- α -(L)-аспартиланилида (№ 1 в табл. 4) был обнаружен случайно [107] (так же, как и вкус аспартама) и был необъясним с позиций существующих представлений относительно необходимости наличия свободной аминогруппы во всех сладких α -аспартилпроизводных. Лишь в 1978 г. было высказано предположение [46], что система АНВ нужна главным образом для фиксации молекулы на активной поверхности рецептора. Следовательно, одной водородной связи, образованной карбоксильной группой, может быть достаточно для того, чтобы удержать молекулу, если она хорошо согласуется по стерическим данным с рецепторной поверхностью [46].

Лапидус и сотр. [107—111] отметили следующие закономерности, характерные для N-ацил- α -(L)-аспартиланилидов (см. табл. 4). Введение одного атома галогена (исключая иод) или циангруппы в *пара*-положение фенильного кольца анилида усиливает степень сладости вещества. Введение галогена в *орто*- и *мета*-положения либо введение двух атомов галогена не приводит к получению сладких производных. Также отрицательно влияет на вкус введение в *пара*-положение кольца таких заместителей, как метильная, трифторметильная и гидроксильная группы. Из всех опробованных ацильных групп только трифторацетильная и трихлорацетильная группы способны образовывать сладкие производные. Эти две группы примерно равнозначны по своему влиянию на интенсивность сладкого вкуса (ср. № 6 и № 10 в табл. 4). При сравнении вкуса от-

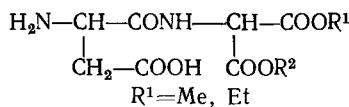
дельных N-ацилспартиланилидов (№ 6 и № 10, табл. 4) и их аналогов, имеющих свободные аминогруппы (№ 11, табл. 4) видно, что уровень сладости с удалением ацильных групп резко падает (с 3000 до 12 ед.).

Производные (D)-аспарагиновой кислоты, как и в ряду эфиров дипептидов, совершенно лишены сладости [107]. Введение трифтор- или трихлорацетильной групп в аминогруппу аспартама не повлекло за собой ни усиления, ни ослабления вкуса [107, 108, 111]. Следует отметить, что синтез N-трифторацетильного производного аспартама значительно проще, чем самого аспартама; он осуществляется в одну стадию аминолизом N-трифторацетилангирида аспарагиновой кислоты, и отпадает необходимость операции по удалению защитных групп. К сожалению, в работах Лапидуса [108—111] отсутствуют сведения о метиловом эфире N-трифторацетил-β-(L)-аспартил-(L)-фенилаланина как возможном побочном продукте, хотя нельзя абсолютно исключить его образование при раскрытии соответствующего внутреннего ангидрида аспарагиновой кислоты.

4. Эфиры α -аспартиламиномалоновой кислоты

Несимметричные дизэфиры α -аспартиламиномалоновой кислоты, синтезированные японскими исследователями [112—116], выделяются среди всех известных соединений сладкого вкуса наиболее высоким уровнем сладости. Вообще аминомалоновая кислота уникальна в том смысле, что она образует особенно сладкие производные, занимая либо N-, либо C-концевое положение в дипептиде. Например, ближайший аналог аспартама — метиловый эфир (DL)-аминомалонил-(L)-фенилаланина превосходит его по интенсивности сладкого вкуса (156—237 ед.) [112].

Анализ экспериментальных данных [112—116] показал, что эфирные группы аминомалоновой кислоты должны значительно отличаться одна от другой по своим размерам (см. табл. 5). Наиболее сладкими получаются соединения, в которых одна из эфирных групп вида — OMe. Ко второй сложноэфирной группе предъявляются специфические требования, так как она ответственна за гидрофобное связывание с рецептором. При замене радикала R² в соединениях вида



интенсивность сладкого вкуса возрастает в ряду R²:

алифатический алкил < циклоалкил < монозамещенный в положение 2 циклоалкил < фенхил. Введение заместителя в циклогексильное кольцо в любое другое положение, кроме второго, или увеличение числа заместителей приводит к снижению степени сладости [47].

Поскольку все полученные соединения были рацемическими смесями по аминомалоновому остатку, пока неясно, какие именно оптические изомеры обладают сладким вкусом. Для предсказания вкуса эфиров дипептидов в работе [117] рассматривались их проекционные формулы в сравнении с заведомо сладким и несладким стандартами (а именно: с аминокислотами), и было сделано заключение, что в группе дизэфиров α -аспартиламиномалоновой кислоты сладкими должны быть L—L-изомеры. Это предположение подтверждается литературными данными [118].

Что касается метилового эфира аминомалонилфенилаланина, то одни авторы [117] считают, что сладким является D—L-изомер, так как его конформация лучше согласуется с моделью рецептора, другие [118] от-

ТАБЛИЦА 5
Производные аминомалоновой кислоты

R ¹	R ²	$\alpha-(L)\text{-Asp-(DL)\text{-Ama--OR}^1}$	
		ОС	Ссылки
Me	Ам-изо	500	[115]
Me		300—600	[47, 112, 115]
Me		556—880	[47, 112, 115]
Me		5 450—7 300	[47, 112, 116]
Me		22 200—33 200	[47, 112, 113, 114]
Et		128—156	[47]
Et		192—284	[47]
Et		524—648	[47]
E		4 200—5 400	[47, 114]

дают предпочтение *L*—*L*-изомеру по аналогии с аспартамом. Исследования в этой области продолжаются, и как только будет достигнуто выделение оптически чистых форм указанных дипептидов, разногласия будут разрешены.

* * *

Как было показано, ассортимент сладких агентов на основе аминокислот достаточно широк, преимущества их по сравнению с глюкозой в некоторых аспектах неоспоримы, и можно надеяться, что со временем из этого многочисленного перечня будут выбраны и внедрены в пищевую промышленность универсальные вкусовые агенты, которые лучше всего отвечают требованиям, предъявляемым к синтетическим заменителям сахараозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mazur R. H., Schlatter J. M., Goldkamp A. H. J. Am. Chem. Soc., 1969, v. 91, № 10, p. 2684.
2. Chem. Eng. News, 1974, v. 52, № 31, p. 5.
3. Franke R. Chem. listy, 1978, v. 72, № 9, p. 945.
4. Beck K. M. In: Low Calorie and Special Dietary Foods, ed. Dwivedi B. K., West Palm Beach: CRC, 1978, p. 51.

5. Beck C. J. *Ibid.*, p. 59.
6. Пат. США 3753739 (1973); С. А., 1974, в. 80, 13818.
7. Пат. ФРГ 2264394 (1973); С. А., 1974, в. 80, 58607.
8. Davidkova E., Prudel M. *Prüm. Potr.*, 1978, в. 29, № 7, p. 367.
9. Knopp R. H., Brandt K., Arky R. A. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1976, в. 2, № 2, p. 417.
10. Пат. ФРГ 1948788 (1970); С. А., 1971, в. 75, 19014.
11. Пат. ФРГ 2227528 (1973); С. А., 1973, в. 78, 102035.
12. Франц. пат. 2087843 (1971); С. А., 1972, в. 77, 99898.
13. Frey G. H. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1976, в. 2, № 2, p. 401.
14. Harper A. E. In: *Sweeteners: Issues Uncertainties*, IV, Acad. Forum, Washington, 1975, p. 182, 253.
15. Olney J. W. *Ibid.*, p. 189.
16. Mishiro Y., Kaneko H. *J. Dent. Res.*, 1977, в. 56, № 11, p. 1427.
17. Crosby G. A. *Critic. Rev. Food Sci. and Nutr.*, CRC, 1976, в. 7, № 4, p. 297.
18. *Chem. Eng. News*, 1978, в. 56, № 12, p. 25.
19. Пат. США 3971857 (1976); РЖХим., 1977, 10Р359.
20. Пат. США 4031259 (1977); РЖХим., 1978, 6Р350.
21. Miyoshi M., Nunami K., Sugano H., Fujii T. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1978, в. 51, № 5, p. 1433.
22. Певзнер Р. А. В сб.: *Сенсорные системы*. Ред. Гершунин Г. В. Л.: Наука, 1978, с. 115.
23. Kurihara K., Beidler L. M. *Nature*, 1969, в. 222, № 5199, p. 1176.
24. Братусь Т. Н., Козлова М. В., Лебедева В. А. В сб.: *Сенсорные системы*. Ред. Гершунин Г. В. Л.: Наука, 1978, с. 138.
25. Dastoli F. R., Price S. *Science*, 1966, в. 154, № 3751, p. 905.
26. Dastoli F. R., Lopiek D. V., Price S. *Biochem.*, 1968, в. 7, № 4, p. 1169.
27. Dastoli F. R., Lopiek D. V., Doig A. *Nature*, 1968, в. 218, № 5144, p. 884.
28. Price S. J. *Agr. Food Chem.*, 1969, в. 17, № 4, p. 709.
29. Винников Я. А. *Цитологические и молекулярные основы рецепции*. Л.: Наука, 1971, с. 122.
30. Beidler L. M. *J. Gen. Physiol.*, 1954, в. 38, № 2, p. 133.
31. Beidler L. M. *J. Food Sci.*, 1966, в. 31, № 2, p. 271.
32. Beidler L. M. *Adv. Chem.*, 1966, Ser. 56, p. 1.
33. Cagan R. H. *Biochim. biophys. acta*, 1971, в. 252, № 1, p. 199.
34. Shallenberger R. S., Acree T. E. *Nature*, 1967, в. 216, № 5114, p. 480.
35. Solms J. J. *Agr. Food Chem.*, 1969, в. 17, № 4, p. 686.
36. Shallenberger R. S., Acree T. F., Lee C. Y. *Nature*, 1969, в. 221, № 5180, p. 555.
37. Belitz H.-D., Wieser H. Z. *Lebensm. Unters.-Forsch.*, 1976, B. 160, № 3, S. 251.
38. Wieser H., Jugel H., Belitz H.-D. *Ibid.*, 1977, B. 164, № 4, S. 277.
39. Lehmann F. P. A. *Life Sci.*, 1978, в. 22, № 18, p. 1631.
40. Kier L. B. *J. Pharm. Sci.*, 1972, в. 61, № 9, 1394.
41. Höltje H. D., Kier L. B. *Ibid.*, 1974, в. 63, № 11, p. 1722.
42. Deutsch E. W., Hansch C. *Nature*, 1966, в. 211, № 5044, p. 75.
43. Heijden A., Brussel L. B. P., Peer H. G. *Food Chem.*, 1978, в. 3, № 3, p. 207.
44. Lelj F., Tancredi T., Temussi P. A., Toniolo C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, в. 98, № 21, p. 6669.
45. Lelj F., Tancredi T., Temussi P. A., Toniolo C. In: *Peptides 1976*, Proc. XIV Europ. Peptide Symposium. Ed. Loffet A., Brussels, 1976, p. 585.
46. Temussi P. A., Lelj F., Tancredi T. *J. Med. Chem.*, 1978, в. 21, № 11, p. 1154.
47. Fujino M., Wakimasu M., Mano M., Tanaka K., Nakajima N., Aoki H. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1976, в. 24, № 9, p. 2112.
48. Goodman M., Gilon C. In: *Peptides 1974*. Ed. Wolman Y., New York, Halsted Press, 1975, p. 271.
49. Dodd G. H. In: *Structure-Activity Relationships in Chemoreception*. Proc. Symp. 1975, Ed. Benz G., London, 1976, p. 2.
50. Kier L. B. *Ibid.*, p. 101.
51. Hall L. H., Kier L. B. *J. Pharm. Sci.*, 1977, в. 66, № 5, p. 642.
52. Lee C. Y., Mammal S. E., Birch G. G. *J. Food Sci.*, 1975, в. 40, № 2, p. 390.
53. Pautet F., Nofre C. Z. *Lebensm. Unters.-Forsch.*, 1978, B. 166, № 3, S. 167.
54. Острецова И. Б. *Биохим.*, 1978, т. 43, вып. с. 1037.
55. Швейц. пат. 508590 (1971); РЖХим., 1972, 2H125.
56. Заявка Японии 76836 (1973); С. А., 1974, в. 80, 48405.
57. Голланд. пат. 7007176 (1971); С. А., 1972, в. 76, 86150.
58. Брит. пат. 1339101 (1973); С. А., 1974, в. 80, 96372.
59. Пат. ФРГ 2256055 (1973); С. А., 1973, в. 79, 42847.
60. Пат. ФРГ 2452285 (1975); С. А., 1975, в. 83, 79615.
61. Ariyoshi Y., Yamatani T., Uchiyama N., Adachi Y., Sato N. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1973, в. 46, № 6, p. 1893.

62. *Ariyoshi Y., Yamatani T., Adachi Y.* Ibid., 1973, v. 46, № 8, p. 2611.
63. Заявка Японии 18249 (1973); С. А., 1973, v. 78, 160119.
64. Пат. США 3901871 (1975); РЖХим., 1976, 11021.
65. Пат. ФРГ 2233535 (1973); С. А., 1973, v. 78, 98023.
66. Брит. пат. 1481186 (1976); РЖХим., 1978, 8О13.
67. Заявка США, 485972 (1976); С. А., 1976, v. 85, 6055.
68. Пат. США 3808190 (1974).
69. Заявка Японии 67243 (1973); С. А., 1974, v. 80, 27474.
70. Пат. ФРГ 2326897 (1972); С. А., 1974, v. 80, 60216.
71. Пат. США 3833554 (1974); РЖХим., 1975, 14О24.
72. Пат. ФРГ 2152111 (1970); С. А., 1972, v. 77, 20029.
73. Заявка Японии 13737 (1976); С. А., 1976, v. 85, 6056.
74. *Ariyoshi Y., Sato N.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, v. 45, № 3, p. 942.
75. *Ariyoshi Y., Sato N.* Ibid., 1972, v. 45, № 7, p. 2015.
76. Яп. пат. 25190 (1973); С. А., 1974, v. 80, 3798.
77. *Furda I., Malizia P. D., Kolov M. G., Vernieri P. I.* J. Agr. Food Chem., 1975, v. 23, № 2, p. 340.
78. Брит. пат. 1298700 (1972); С. А., 1973, v. 78, 111764.
79. Яп. пат. 00812 (1973); С. А., 1973, v. 78, 148238.
80. Заявка Японии 96557 (1973); С. А., 1974, v. 80, 96371.
81. Яп. пат. 42491 (1974); С. А., 1975, v. 83, 10848.
82. *Pietsch H.* Tetrahedron Letters, 1976, № 45, v. 4053.
83. Пат. США 3475403 (1969); РЖХим., 1970, 23Н323.
84. Пат. США 3492131 (1970); РЖХим., 1971, 4Н348.
85. Франц. пат. 2114657 (1972); С. А., 1973, v. 78, 84821.
86. *Шредер Э., Любке К.* Пептиды, т. 1, М.: Мир, 1967, с. 116.
87. Павлова Л. А., Андреев С. М., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. Авт. свид. СССР. № 713863 (1978); Бюл. изобр., 1980, № 5, с. 75.
88. Павлова Л. А., Андреев С. М., Давидович Ю. А., Рогожин С. В. Авт. свид. СССР, № 713862 (1978); Бюл. изобр., 1980, № 5, с. 75.
89. Заявка ФРГ 2608174 (1977); Бюл. изобр. за рубежом, 1977, т. 24, № 14, с. 134.
90. Пат. США 4021418 (1976); С. А., 1976, 85, 124370.
91. Food Eng., 1978, v. 50, № 11, p. 40.
92. Пат. США 3972860 (1976); РЖХим., 1977, 11О12.
93. Канад. пат. 948185 (1974); С. А., 1975, v. 82, 86641.
94. Пат. ФРГ 1936159 (1970); С. А., 1970, v. 72, 101098.
95. *Mazur R. H., Reuter J. A., Swiatek K. A., Schlatter J. M.* J. Med. Chem., 1973, v. 16, № 11, p. 1284.
96. Пат. США 3799918 (1974); РЖХим., 1975, 2Н84.
97. Пат. США 3853835 (1973); С. А., 1974, v. 81, 58606.
98. Пат. ФРГ 2054545 (1971); С. А., 1971, v. 75, 77281.
99. Пат. ФРГ 2315646 (1973); С. А., 1974, v. 81, 58606.
100. Пат. США 3956507 (1976); С. А., 1976, v. 85, 45178.
101. Пат. США 4004039 (1977); С. А., 1977, v. 86, 119534.
102. Пат. США 3798204 (1974); РЖХим., 1975, 3Р267.
103. *Ariyoshi Y., Yasuda N., Yamatani T.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1974, v. 47, № 2, p. 326.
104. *Brussel L. B. P., Peer H. G., Heijden A. Z.* Lebensm. Unters.-Forsch., 1975, B, 159, № 6, S. 337.
105. *Mazur R. H., Goldkamp A. H., James P. A., Schlatter J. M.* J. Med. Chem., 1970, v. 13, № 6, p. 1217.
106. *Sukehiro M., Minematsu H., Noda K.* Seikatsu Kagaku, 1977, v. 11, № 1, p. 9.
107. *Lapidus M., Sweeney M.* J. Med. Chem., 1973, v. 16, № 1, p. 163.
108. Пат. США 3725453 (1973); С. А., 1973, v. 79, 53780.
109. Пат. США 3769333 (1973); С. А., 1974, v. 80, 71097.
110. Пат. США 3814747 (1974); РЖХим., 1975, 7О21.
111. Пат. США 3818077 (1974); РЖХим., 1975, 7О20.
112. *Fujino M., Wakimasu M., Tanaka K., Aoki H., Nakajima N.* Naturwissenschaften, 1973, B, 60, № 7, S. 351.
113. Пат. ФРГ 2335010 (1974); С. А., 1974, v. 80, 121331.
114. Пат. США 3907766 (1975); РЖХим., 1976, 12Р316.
115. Пат. США 3801563 (1974); РЖХим., 1975, 3О11.
116. Пат. США 3959245 (1976); РЖХим., 1977, 3Н84.
117. *Ariyoshi Y.* Agr. Biol. Chem., 1976, v. 40, № 5, p. 983.
118. *Fujino M., Wakimasu M., Tanaka K., Aoki H., Nakajima N.* Proc. XI Sym. on Peptide Chemistry, ed. Kotake H. Tokyo, 1973, p. 103.