

УДК 547.854+547.857

УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ХИМИИ НУКЛЕОАМИНОКИСЛОТ И НУКЛЕОПЕПТИДОВ

Швачкин Ю. П., Мишин Г. П., Коршунова Г. А.

Рассмотрено современное состояние исследований по разработке методов синтеза и изучению свойств аминокислот, несущих в боковой цепи природное нуклеиновое основание (нуклеоаминокислот), а также образующихся пептидов из нуклеоаминокислот (нуклеопептидов). Особое внимание уделено описанию природных представителей этих классов соединений и анализу перспектив их дальнейшего изучения и использования.

Библиография — 64 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	311
II. Синтез нуклеоаминокислот	314
III. Свойства нуклеоаминокислот	325
IV. Синтез нуклеопептидов	326
V. Свойства нуклеопептидов	328
VI. Перспективы изучения нуклеоаминокислот и нуклеопептидов	329

I. ВВЕДЕНИЕ

Пиримидиновые и пуриновые основания широко распространены в природе и играют важную роль в процессах жизнедеятельности. Пиримидиновые и пуриновые основания являются обязательными структурными компонентами всех без исключения нуклеиновых кислот. Производные пиримидина и пурина входят в состав многих коферментов, витаминов и антибиотиков; пиримидиновое кольцо лежит в основе ряда важнейших природных конденсированных систем (птеридинов, изоаллоксазинов и др.). Не менее важными и столь же широко распространенными в биологических системах являются α -аминокислоты, которые, представляя собой элементарные структурные единицы пептидов и белков, занимают одно из центральных мест среди известных природных веществ.

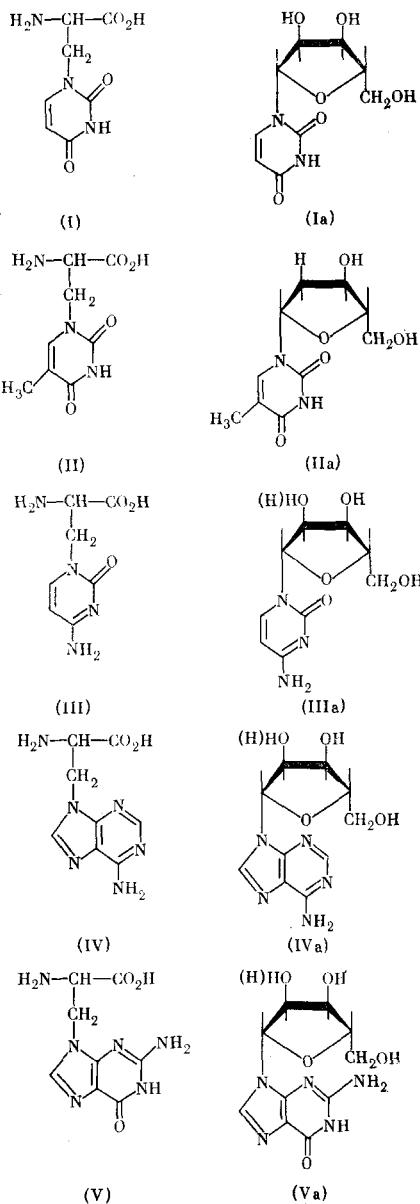
Можно утверждать, что пиримидиновые и пуриновые соединения, а также α -аминокислоты, принадлежат к таким химическим структурам, которые пронизывают собой весь спектр живого, начиная от вирусов и кончая высшими животными и человеком.

Длительное время химические исследования указанных гетероциклических соединений, с одной стороны, и α -аминокислот и пептидов, с другой стороны, проводились изолированно и, как правило, не перекрывались. Между тем данные биохимии и молекулярной биологии с несомненностью свидетельствуют о существовании в биологических системах весьма тесных взаимосвязей, объединяющих эти классы природных соединений. Это проявилось не только при исследовании путей метаболизма указанных структур, но и в обнаружении в природе различных аминокислот (а в последнее время — пептидов) пиримидинового и пуринового рядов.

Среди разнообразных пиримидил- и пуриниламинокислот особый интерес представляют нуклеоаминокислоты [1]. Здесь и далее этим термином обозначаются α -аминокарбоновые кислоты, несущие в боковой цепи пиримидиновое или пуриновое нуклеиновое основание, при соединенное к аминокислотному фрагменту по атому N(1) (пиримидин) или N(9) (пуурин).

В соответствии с данным определением структура нуклеоаминокислот однозначно вытекает из структуры известных нуклеиновых оснований. Если не принимать пока во внимание миорные нуклеиновые оснований и ограничить рассмотрение главными нуклеиновыми основаниями (урацил, тимин, цитозин, аденин, гуанин), а из всех возможных аминокислотных фрагментов ограничиться здесь α -аланиновым фрагментом, то типичными представителями класса нуклеоаминокислот являются β -(урацилил)- N^1 - α -аланин(I), β -(тиминыл- N^1)- α -аланин(II), β -(цитозинил- N^1)- α -аланин(III), β -(аденинил- N^9)- α -аланин(IV) и β -(гуанинил- N^9)- α -аланин(V). Сокращенные трехбуквенные обозначения остатков этих нуклеоаминокислот таковы: Ual, Tal, Cal, Aal, Gal соответственно.

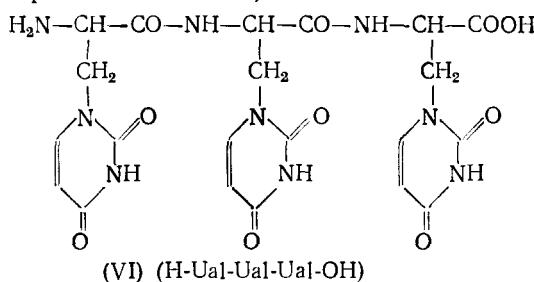
При сравнении структуры нуклеоаминокислот со структурой соответствующих нуклеозидов пиримидинового и пуринового рядов нетрудно видеть, что нуклеоаминокислоты представляют собой аминокислотные аналоги природных нуклеозидов (Ia)—(Va), отличающиеся от последних замещением пентозного (рибозного или дезоксирибозного) остатка на аминокислотный фрагмент.



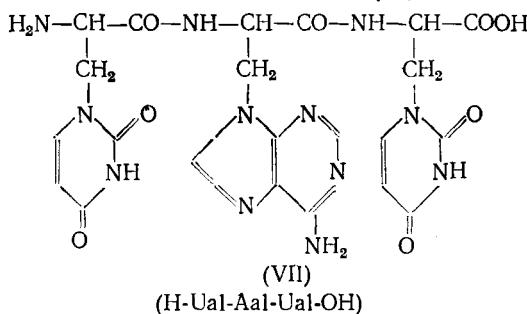
При соединении остатков нуклеоаминокислот пептидными связями образуются *нуклеопептиды* [1]. Здесь и далее этим термином обозначаются пептиды, содержащие в своем составе остатки нуклеоаминокислот. Если в олигонуклеотидах нуклеиновые основания присоединены к пентозофосфатному оству, то в нуклеопептидах нуклеиновые основания обрамляют пептидную цепь.

В зависимости от качественного состава в общем случае нуклеопептиды можно разделить на три основные типа: 1) гомонуклеопептиды; 2) гетеронуклеопептиды; 3) миксонуклеопептиды.

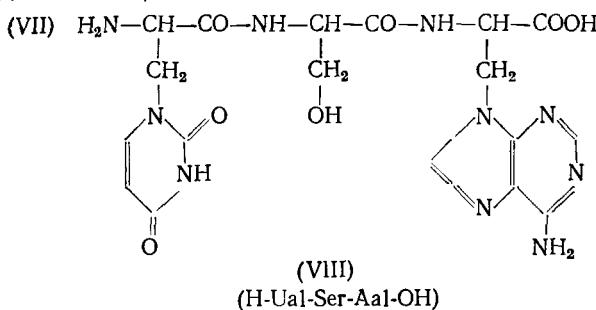
Гомонуклеопептиды — это нуклеопептиды, построенные из повторяющихся остатков одной и той же нуклеоаминокислоты. Примером гомонуклеопептида является трипептид (VI), построенный исключительно из остатков β -(урацилил- N^1)- α -аланина (в скобках структура этого трипептида дана в сокращенной записи).



Гетеронуклеопептиды — это нуклеопептиды, построенные из остатков различных нуклеоаминокислот. Типичным примером гетеронуклеопептида является трипептид (VII), в состав которого входят два остатка β -(урацилил- N^1)- α -аланина и один остаток β -(аденилил- N^9)- α -аланина.



Миксонуклеопептиды (сионим: нуклеопептиды смешанного типа) — это пептиды, содержащие наряду с остатками нуклеоаминокислот остатки других (в частности, белковых) аминокислот. Примером миксонуклеопептида может служить трипептид (VIII), в состав которого входят остатки β -(урацилил- N^1)- α -аланина, белковой аминокислоты серина и β -(аденилил- N^9)- α -аланина.



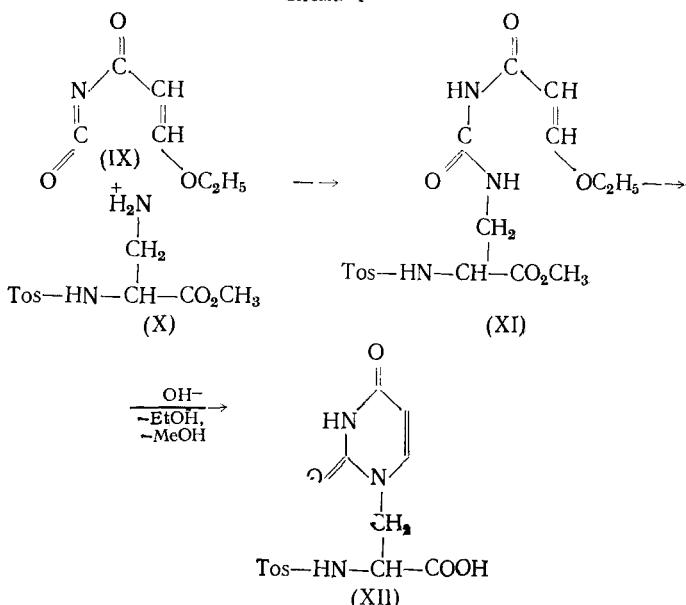
Ниже рассматриваются методы синтеза и превращения нуклеоаминокислот, описываются способы получения и свойства нуклеопептидов, а также обсуждаются перспективы дальнейшего изучения и использования нуклеоаминокислот и нуклеопептидов.

II. СИНТЕЗ НУКЛЕОАМИНОКИСЛОТ

Все известные в настоящее время методы синтеза нуклеоаминокислот можно условно разделить на две основные группы: 1) методы синтеза, основанные на реакциях, при которых пиримидиновое или пуриновое кольцо создается в процессе синтеза этих соединений; 2) методы синтеза, предусматривающие введение заместителя в готовую гидропиримидиновую или пуриновую структуру.

Типичным примером первой группы методов синтеза нуклеоаминокислот является осуществленный авторами работы [2] синтез N^{α} -тозильного производного β -(урацилил- N^1)- α -аланина — (XII), основанный на внутримолекуллярной циклизации несимметрично замещенной мочевины (XI), образующейся при конденсации β -этоксиакрилоизонианата (IX) с метиловым эфиром α -тозиламино- β -DL-аминопропионовой кислоты (X) по схеме 1.

Схема 1



Следует подчеркнуть, что первоначально интерес исследователей к разработке методов синтеза нуклеоаминокислот в значительной мере был стимулирован работами по обнаружению отдельных представителей класса нуклеоаминокислот в природе.

Первое сообщение о возможном присутствии нуклеоаминокислот в природных объектах появилось в конце 1959 г. и принадлежало немецкому биохимику Гмелину [3]. Исследуя экстракти, приготовленные из семян *Acacia willardiana*, Гмелин обнаружил присутствие в них новой аминокислоты, которой было дано название «виллардиин».

В дальнейшем Гмелину удалось выделить эту аминокислоту препаративно и показать, что ее состав отвечает брутто-формуле $C_7H_9N_3O_4 \cdot H_2O$. Одно из замечательных свойств новой аминокислоты заключалось в том, что это соединение обнаружило способность интенсивно поглощать УФ-лучи. Исследование УФ-спектров поглощения виллардиина при различных значениях pH показало, что они весьма сходны с соответствующими спектрами в ближней УФ-области таких соединений, как уридин и 1-метилурацил. Изучение ИК-спектров виллардиина также позволило обнаружить присутствие в них характеристических частот, отвечающих ядру урацила; кроме того, было констатировано, что в ИК-спектрах виллардиина обнаруживаются полосы поглощения, характерные для фрагмента аланина.

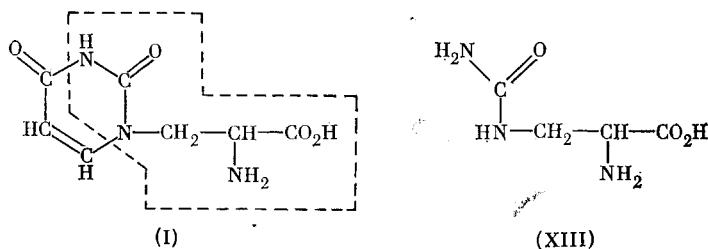
Предположение о том, что виллардиин может представлять собой структуру, в которой остаток аланина присоединен к одному из атомов

кислорода, входящих в молекулу урацила, отпало после того, как было установлено [3], что новая аминокислота является весьма прочным соединением и, в частности, не изменяется при длительном кипячении с 28%-ной бромистоводородной кислотой. Если бы остаток аланина был связан с каким-либо из кислородных атомов молекулы урацила, то в этих условиях неизбежно должно было бы происходить образование серина, чего в действительности не наблюдалось.

Более подробное исследование УФ-спектров поглощения виллардина [3] позволило затем исключить из рассмотрения варианты структур, которые допускали возможность присоединения остатка аланина к кольцу урацила через его углеродные атомы в положениях 5 или 6, а также через гетероатом азота в положении 3. Последний из этих вариантов был отклонен на том основании, что в УФ-спектрах виллардина, снятых при различных значениях pH, не отмечалось батохромного сдвига в величине λ_{max} при увеличении щелочности среды, что, как известно, является характерным свойством 3-замещенных урацилов и не наблюдается в ряду 1-замещенных урацилов [4—6].

В результате своих исследований Гмелин [3] пришел к выводу, что виллардиин, по-видимому, представляет собой такую структуру, в которой фрагмент аланина присоединен к кольцу урацила, причем наиболее вероятной точкой присоединения аланиновой цепи является гетероатом азота в положении 1 урацильного кольца. Иными словами, Гмелин предположил, что выделенная им новая природная аминокислота виллардиин имеет структуру L - β -(урацилил- N^1)- α -аланина (I) [3].

Заслуживает внимания то обстоятельство, что незадолго до открытия виллардиина в растениях семейства *Mimosaceae* была обнаружена также неизвестная ранее ациклическая аминокислота, которая получила название «альбицин» [7, 8] и для которой затем была однозначно доказана структура *L*- α -амино- β -уреидопропионовой кислоты (XIII) [9, 10].



Гмелину удалось доказать, что в семенах *Acacia willardiana*, *Acacia millefolia*, *Acacia lemmoni* и *Mimosa asperata* альбицин присутствует наряду с виллардиином [3]. Это наблюдение и очевидная аналогия в строении молекул (I) и (XIII) явились дополнительными аргументами в пользу предложенной для виллардиина структуры (I). Кроме того, на основании упомянутого наблюдения Гмелин выдвинул гипотезу, согласно которой альбицин (XIII) может быть биопредшественником виллардиина [3].

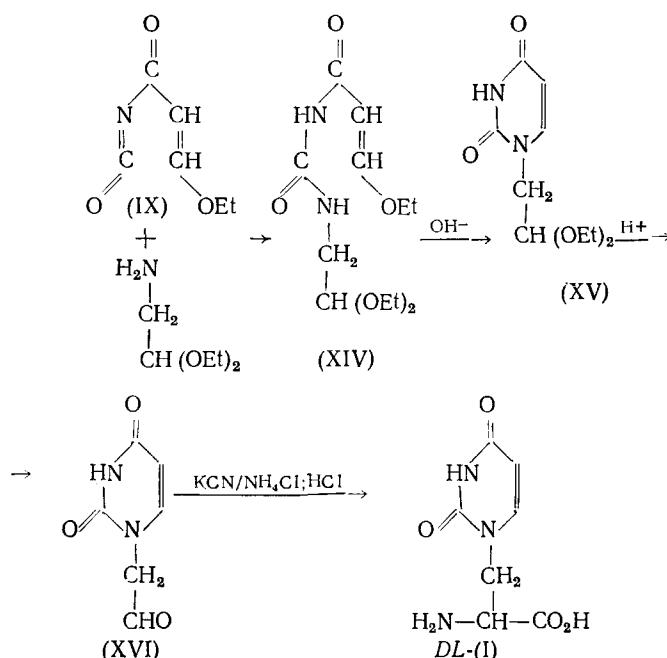
Все эти представления хорошо согласовывались между собой и укладывались в логичную общую схему. Не следует, однако, забывать, что окончательного и строгого доказательства того, что виллардиин действительно имеет строение (I), в то время еще не было. Поэтому вопрос о возможности существования нуклеоаминокислот в природе оставался открытым.

Сложившаяся ситуация окончательно прояснилась после того, как в 1961 г. для новой природной аминокислоты виллардиина удалось строго доказать структуру (I) с помощью однозначных химических синтезов этого вещества, проведенных практически одновременно и независимо двумя группами химиков — в Дании [2] и в Англии [11, 12].

Английские исследователи первоначально сообщили о синтезе *DL*- β -(урацилil-N¹)- α -аланина [11], исходя из β -этоксиакрилоилизоциана-

та (IX), который был получен ими ранее [13, 14]. Обработка соединения (IX) диэтилацеталем аминоацетальдегида привела к образованию дизамещенной мочевины (XIV), нагревание которой в водном растворе едкого натра вызывало внутримолекулярную реакцию циклизации, сопровождающуюся отщеплением молекулы этанола и образованием N¹-(2',2'-диэтоксиэтил)урацила (XV). Кислотным гидролизом последнего был затем получен урацилил-N¹-ацетальдегид (XVI), который вводили в реакцию циангидринового синтеза, что и обеспечило однозначное получение *DL*-β-(урацилил-N¹)-α-аланина по схеме 2.

Схема 2



Как и следовало ожидать, полученное соединение наряду с положительной нингидринной реакцией обнаружило способность интенсивно поглощать УФ-лучи. Сравнение УФ-спектров и других характеристик синтетического соединения (I) и природного виллардиина позволило сделать вывод об идентичности химической структуры этих веществ.

Позднее английские исследователи сообщили о разделении рацемической аминокислоты (I) на оптические антиподы [12]. Для этого из рацемической аминокислоты (I) было получено N^α-формильное производное, которое вводили во взаимодействие с правовращающим изомером метилфениламиноетана. Образовавшаяся смесь диастереоизомерных солей подвергалась фракционированной кристаллизации, в результате чего был выделен левовращающий антипод β-(урацилил-N¹)-α-аланина, который по всем свойствам, включая величину и знак удельного оптического вращения, оказался тождественным природному виллардиину [12].

Хотя эти исследования не решили вопроса относительно абсолютной конфигурации виллардиина, они не оставили каких-либо сомнений в том, что эта новая природная аминокислота является нуклеоаминокислотой, строение которой совпадает со строением соединения (I).

Заслуживает внимания то обстоятельство, что авторам работы [12] не удалось превратить урацилил-N¹-ацетальдегид (XVI) в соединение (I) при использовании вместо циангидринового синтеза гидантонинового метода синтеза [15, 16]. Эта попытка привела к получению соответствующего 1-гидантонинметилурацила; однако это соединение оказалось чрезвычайно устойчивым и не претерпевало гидролиза даже при длительном нагревании до 150° с 10 N-соляной кислотой в запаянной ампуле [12].

Датские исследователи [2] провели однозначный синтез β -(урацилил- N^1)- α -аланина (I) несколько иным путем, представленным на схеме 1 (см. выше). Они получили N^{α} -тозил-*D,L*- β -(урацилил- N^1)- α -аланин (XII) в аналитически чистом состоянии. Дальнейшие исследования показали, что это соединение по своим хроматографическим характеристикам не отличается от вещества, которое получается при тозилировании природного виллардина [2]. Тем самым было получено независимое доказательство того, что новая природная аминокислота виллардин имеет структуру β -(урацилил- N^1)- α -аланина (I).

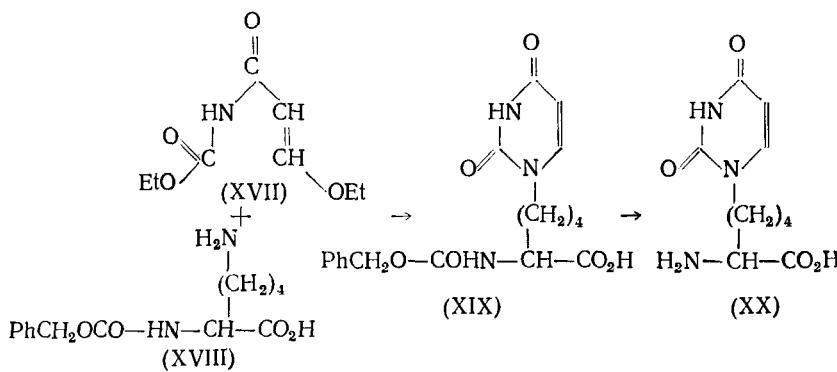
Авторы работы [2] изучили возможность детозилирования соединения (XII) с целью получения синтетического *D,L*- β -(урацилил- N^1)- α -аланина. Однако при этом было обнаружено, что обработка соединения (XII) натрием в жидким аммиаке сопровождается разрушением кольца урацила и появлением целого «семейства» не поглощающих в УФ-области аминокислот, одна из которых была идентифицирована как α,β -диаминопропионовая кислота. Обработка N^{α} -тозильного производного виллардина раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте (при 70° в течение 3 ч. [17]) обеспечивает полное удаление защитной тозильной группировки; однако в этих условиях, по данным [2], происходит глубокая рацемизация образующейся свободной аминокислоты. При сокращении продолжительности процесса детозилирования до 1 ч. датским химикам удалось получить из соединения (XII) вещество, которое по ИК-спектру и величине удельного оптического вращения не отличалось от природного виллардина. Однако выход приготовленной таким путем оптически активной нуклеоаминокислоты (I) был крайне низок (2% от теоретического).

Таким образом, рассмотренный путь получения β -(урацилил- N^1)- α -аланина (I), решая в принципе задачу полного химического синтеза этой природной нуклеоаминокислоты, не обеспечивает возможности ее препаративного получения в сколько-нибудь значительных количествах.

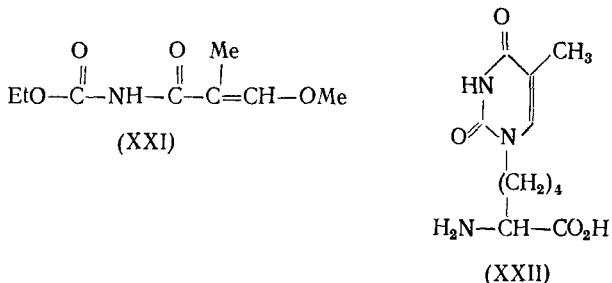
В связи с этим следует указать, что путь синтеза соединения (I), предложенный английскими исследователями [12], также не решает проблемы препартивного получения этой нуклеоаминокислоты, поскольку использованный ими в качестве исходного соединения β -этоксиакрилоилизоцианат (IX) сам является весьма труднодоступным веществом [13, 14]. Если рассмотреть весь путь синтеза соединения (IX), исходя из этилового эфира бромуксусной кислоты, то выход диэтилакеталаля урацилил- N^1 -ацетальдегида (XV), являющегося в рассматриваемом методе синтеза β -(урацилил- N^1)- α -аланина ключевым соединением, составляет лишь 4% от теоретического.

В 1971 г. авторы работы [18] описали синтез ϵ -(урацилил- N^1)- α -аминокапроновой кислоты (XX) по схеме 3, предусматривающей конденсацию 3-этокси-N-этоксикарбонилакриламида (XVII) с N^{α} -бензилоксикиарбониллизином (XVIII). Промежуточным соединением в этом синтезе является N^{α} -бензилоксикиарбонил- ϵ -(урацилил- N^1)- α -аминокапроновая кислота (XIX).

Схема 3

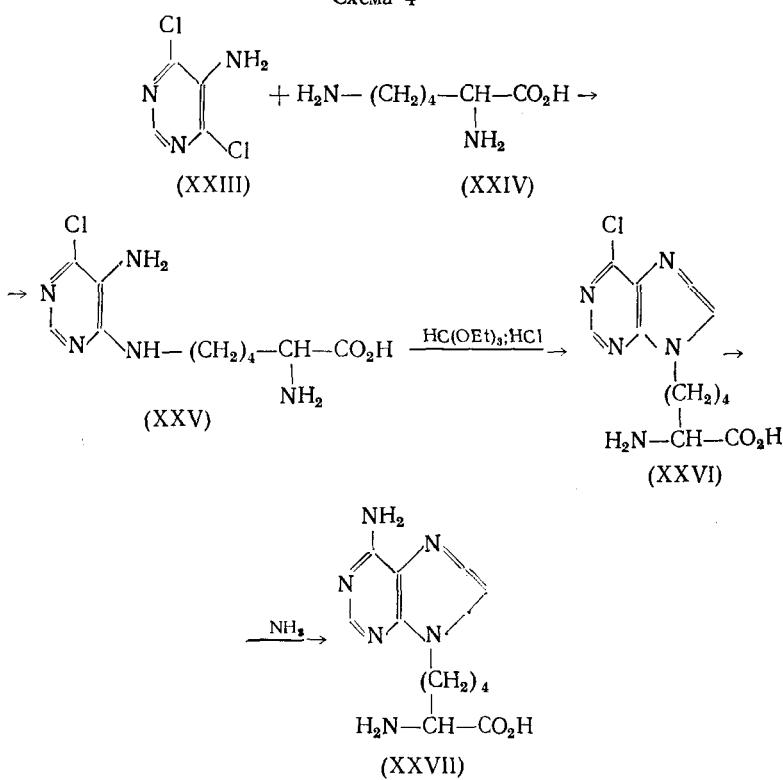


При использовании на стадии конденсации вместо соединения (XVII) 2-метил-3-метокси-N-этоксикарбонилакриламида (XXI) была получена по аналогичной схеме ϵ -(тиминил- N^1)- α -аминокапроновая кислота (XXII). Выход рацемических нуклеоаминокислот (XX) и (XXII) составил $\sim 40\%$ от теоретического.



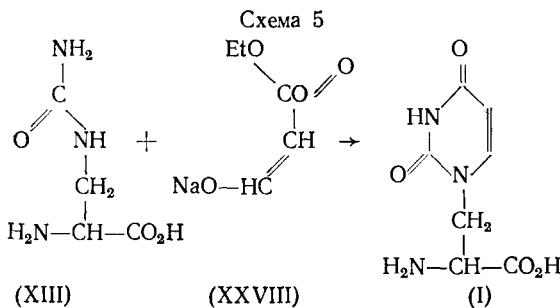
К первой группе методов синтеза относится и синтез ϵ -(6-хлорпурил- N^9)- α -аминокапроновой кислоты (XXVI). Соединение (XXVI) является ключевым веществом при получении ϵ -(аденилил- N^9)- α -аминокапроновой кислоты (XXVII) [19]. Характерной особенностью синтеза соединения (XXVI) является формирование пуринового ядра за счет замыкания имидазольного кольца в процессе синтеза, протекающего по схеме 4. При этом исходными соединениями являются 4,6-дихлор-5-

Схема 4

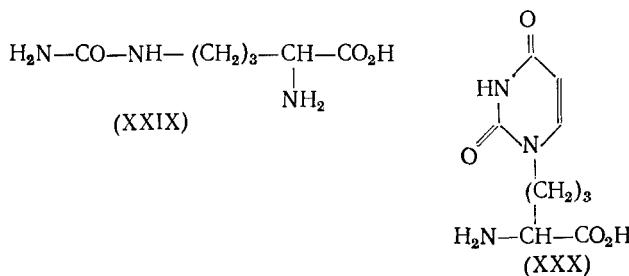


аминопирамидин (XXIII) и лизин (XXIV), а промежуточным соединением — пиримидиламинокислота (XXV).

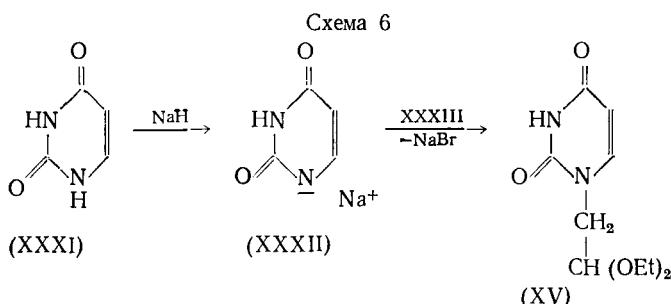
К той же группе методов принадлежит метод получения (I) конденсацией β -уреидо- α -аминопропионовой кислоты (альбицинина) (XIII) с формилуксусным эфиром [20, 21]. Последний используется в форме натриевого производного (XXVIII), причем конденсация протекает по схеме 5.



Если в аналогичной конденсации вместо альбицина (XIII) использовать цитруллин (α -амино- δ -уреидовалериановую кислоту) (XXIX), то может быть получена δ -(урацилил- N^1)- α -аминовалериановая кислота (XXX) [22].



В 1965 г. была описана новая реакция прямого получения из урацила (XXXI) уже упоминавшегося выше (см. схему 2) соединения (XV) — N^1 -(2',2'-диэтоксиэтил)урацила (диэтилацеталя урацилил- N^1 -ацетальдегида) [23]. По данным [23], при обработке (XXXI) гидридом натрия в диметилформамиде сначала образуется натриевое производное урацила (XXXII), которое при последующем нагревании с 2-бром-1,1-диэтоксиэтаном (XXXIII) гладко превращается в N^1 (2',2'-диэтоксиэтил)урацил (диэтилацеталь урацилил- N^1 -ацетальдегида) (XV) (см. схему 6).



Выход соединения (XV), представляющего собой ключевое вещество в синтезе нуклеоаминокислот, составляет ~40% от теоретического.

Параллельно протекает также образование N^1,N^3 -дизамещенного продукта (XXXV) (выход ~ 13%), который, однако, может быть сравнительно легко отделен от целевого соединения (XV).

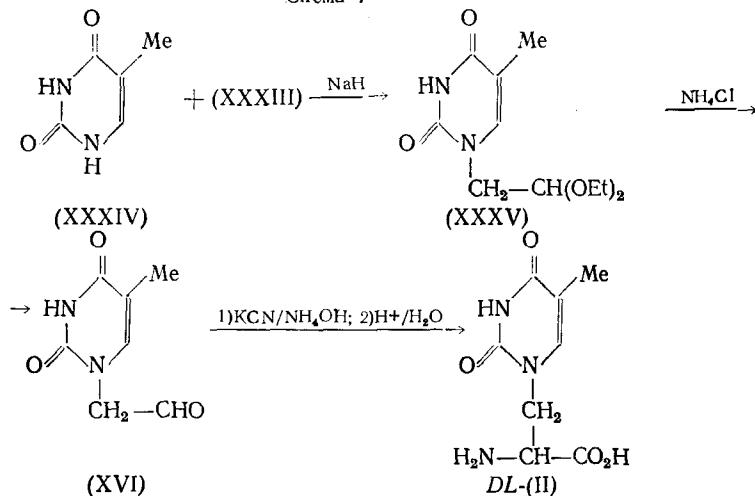
Для превращения диэтилацетала урацилил- N^1 -ацетальдегида (XV) в свободный урацилил- N^1 -ацетальдегид (XVI) американские исследователи [23] в отличие от авторов работы [11], применявших кислотный гидролиз, предложили использовать более мягкий процесс, заключающийся в нагревании (XV) с водным раствором хлористого аммония. В этих условиях выход (XVI) удалось повысить с 40 до 83% от теоретического. Дальнейшее введение соединения (XVI) в реакцию циангидринового синтеза позволяет легко получить рацемическую нуклеоаминокислоту (I) в препаративном масштабе по уже известной схеме (см. схему 2).

Изложенный метод синтеза *DL*- β -(урацилил- N^4)- α -аланина (I) удалось распространить и на получение других нуклеоаминокислот. В ча-

стности, этим методом могут быть синтезированы *DL*- β -(тиминил- N^1)- α -аланин (II) и *DL*- β -(цитозинил- N^1)- α -аланин (III) [24, 25].

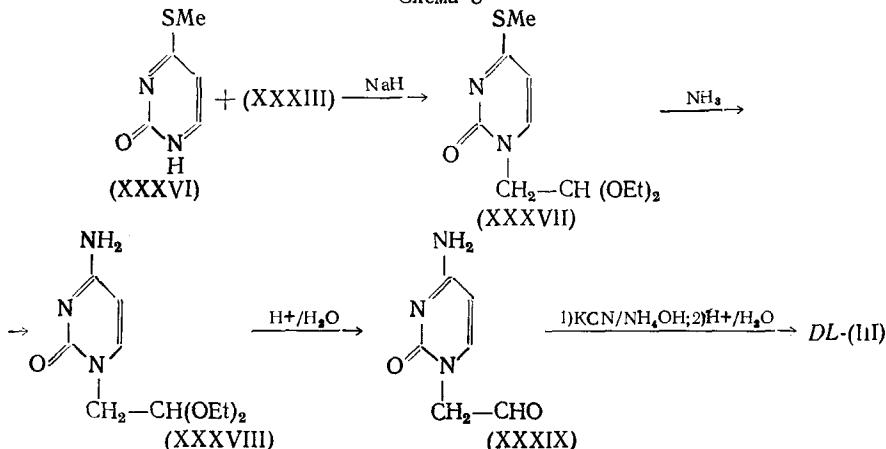
Синтез *DL*- β -(тиминил- N^1)- α -аланина (II) основан на использовании в качестве исходного вещества тимины (XXXIV) и протекает по схеме 7.

Схема 7

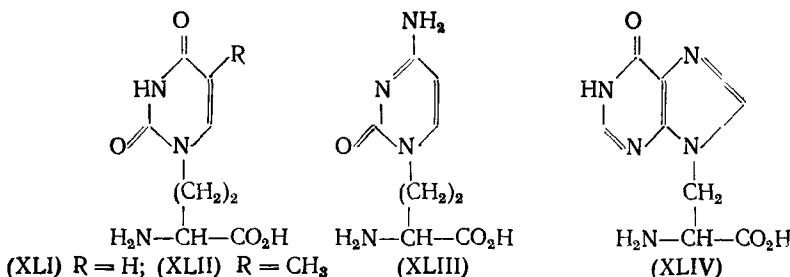


При синтезе *DL*- β -(цитозинил- N^1)- α -аланина (III) исходным веществом является 2-оксо-4-метилмеркаптодигидропиридин (XXXVI)

Схема 8



Исследовано также взаимодействие урацила (XXXI), тимины (XXXIV) и 2-оксо-4-метилмеркаптодигидропиридинина (XXXVI) с диэтилацеталем γ -хлорпропионового альдегида (XL) [25]. Установлено, что в случае урацила и тимины образуются как N^1 -, так и N^3 -производные, которые могут быть легко разделены кристаллизацией. В случае же 2-оксо-4-метилмеркаптодигидропиридинина (XXXVI) зафиксировано образование исключительно N^1 -изомера. В результате проведенных исследований были синтезированы γ -(урацилил- N^1)- α -аминомасляная (XL), γ -(тиминил- N^1)- α -аминомасляная (XLII) и γ -(цитозинил- N^1)- α -аминомасляная кислоты (XLIII) [25].

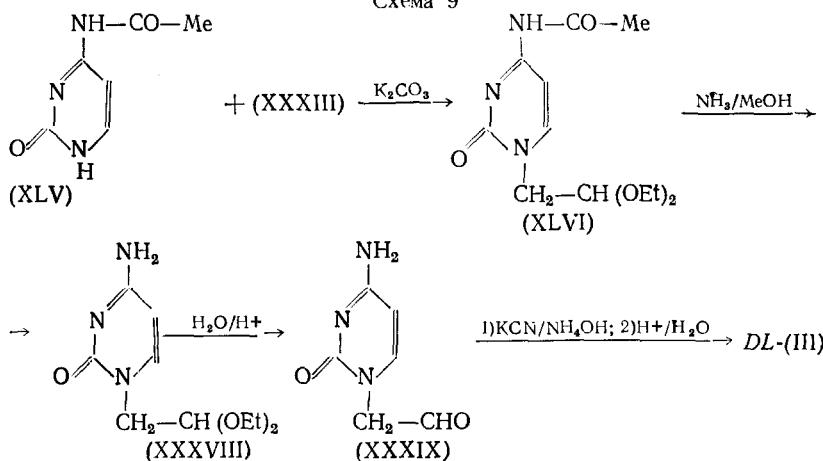


Реакцию гетероциклических оснований с 2-бром-1,1-диэтоксиэтаном (XXXIII) удалось распространить и на синтез ряда аминокислот пуринового ряда, в том числе β -(аденилил- N^9)- α -аланина (IV) и β -(гипоксантиил- N^9)- α -аланина (XLIV) [26, 27]. С помощью этой реакции синтезирована также серия β -(аминопуринил- N^9)- α -аланинов, включая β -(гуанилил- N^9)- α -аланин (V) [28].

Дальнейшим улучшением метода синтеза нуклеоаминокислот, основанного на реакции ацеталей галогеноальдегидов с гетероциклическими основаниями пиримидинового и пуринового рядов, явилось предложенное в работе [29] применение поташа на стадии алкилирования вместо гидрида натрия. Такая замена позволила существенно упростить методику синтеза и, что особенно важно, позволила повысить выход нуклеоаминокислот до 50—60% от теоретического.

По указанному модифицированному методу синтезированы различные нуклеоаминокислоты, в том числе β -(тиминил- N^1)- α -аланин (II) и β -(аденилил- N^9)- α -аланин (IV). При синтезе этим методом β -(цитозинил- N^1)- α -аланина (III) исходным веществом может служить 4-N-ацетилцитозин (XLV), а промежуточными соединениями в этом случае являются диэтилацеталь 4-N-ацетилцитозинил- N^1 -ацетальдегида (XLVI), диэтилацеталь цитозинил- N^1 -ацетальдегида (XXXVIII) и непосредственно цитозинил- N^1 -ацетальдегид (XXXIX). Синтез протекает по схеме 9.

Схема 9

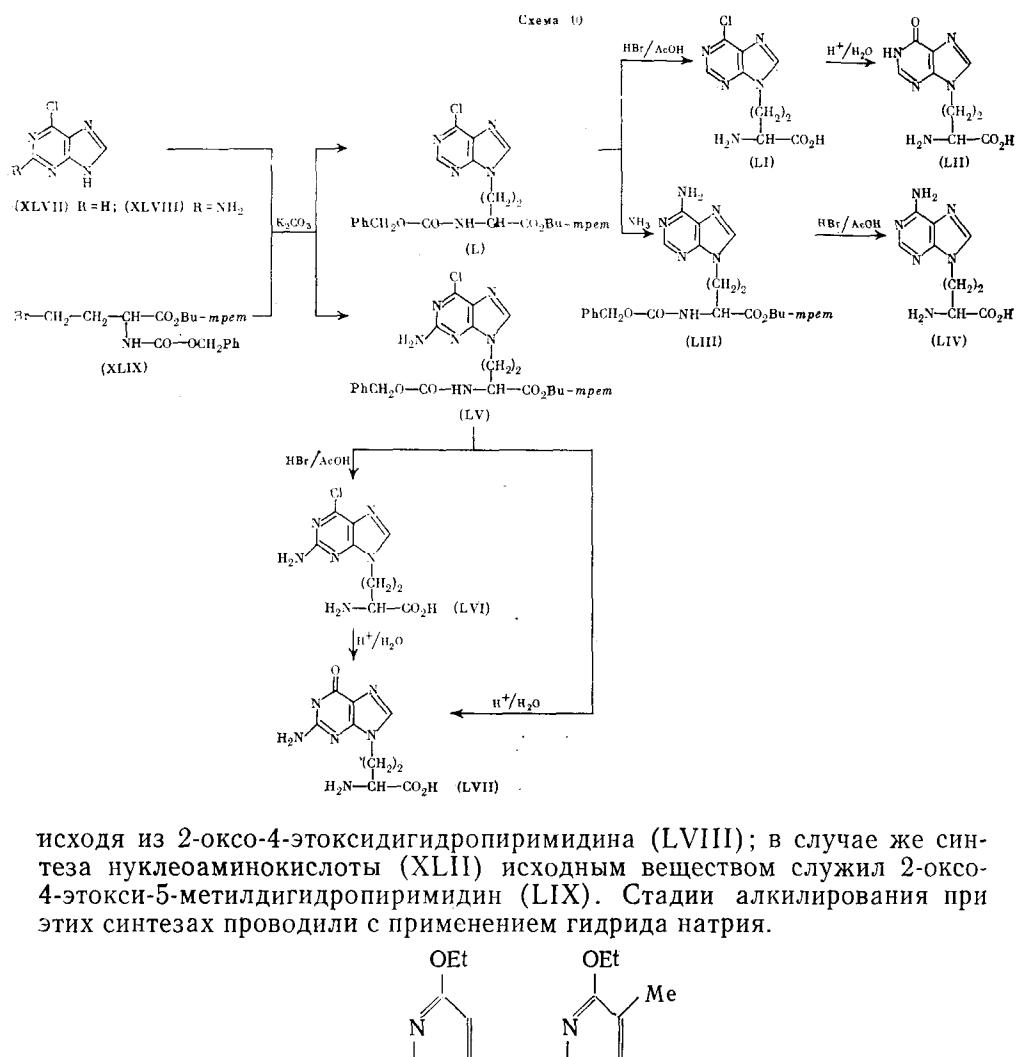


В настоящее время рассмотренный метод чаще всего применяется для синтеза различных нуклеоаминокислот, особенно нуклеоаланинов.

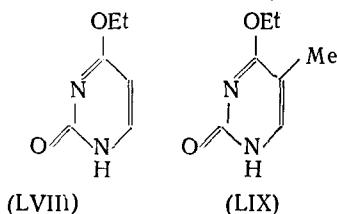
Вариантом этого метода является синтез нуклеоаминокислот на основе реакций алкилирования пиримидиновых или пуриновых оснований соответствующими галогенопроизводными защищенных алифатических аминокислот. Так, например, в работе [30] описан синтез серии нуклеоаминокислот пуринового ряда по схеме 10, предусматривающей применение в качестве исходных веществ различных 6-хлорпуринов и поташа, а в качестве алкилирующего реагента — *трет*-бутилового эфира γ -брому- α -бензилоксикарбониламиномасляной кислоты (XLIX). При использовании этого соединения были синтезированы γ -(гипоксантиил- N^9)- α -аминомасляная (LII), γ -(аденилил- N^9)- α -аминомасляная (LIV) и γ -(гуанилил- N^9)- α -аминомасляная кислоты (LVII) [30].

Реакции алкилирования протекают в этих синтезах с высокими выходами (70—88%) и приводят к получению преимущественно N^9 -производных. Примеси изомерных N^7 -производных во всех случаях не превышали 10—11%, причем последние легко отделялись с помощью хроматографии на окиси алюминия.

Авторы работы [31] описали также синтез по аналогичной схеме γ -(урацилил- N^1)- α -аминомасляной кислоты (XLI), γ -(цитозинил- N^1)- α -аминомасляной кислоты (XLIII) и γ -(тиминил- N^1)- α -аминомасляной кислоты (XLII). Нуклеоаминокислоты (XLI) и (XLII) синтезировали,

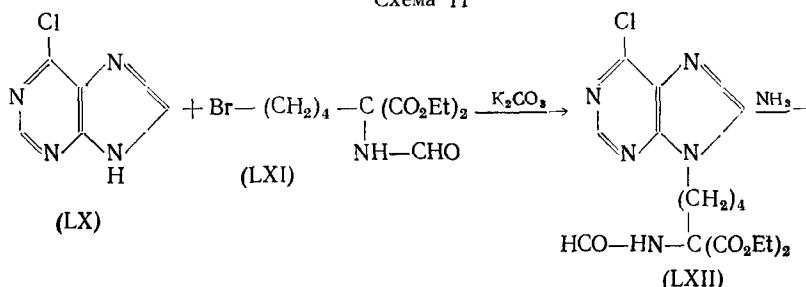


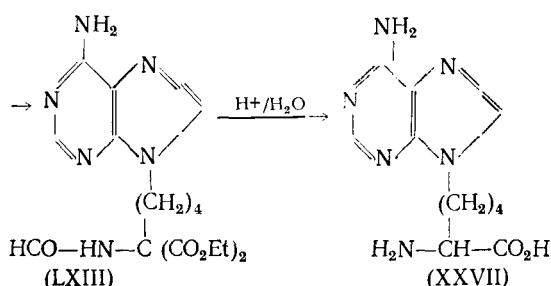
исходя из 2-оксо-4-этоксигидропиридинина (LVIII); в случае же синтеза нуклеоаминокислоты (XLII) исходным веществом служил 2-оксо-4-этокси-5-метилгидропиридин (LIX). Стадии алкилирования при этих синтезах проводили с применением гидрида натрия.



Авторы [18] применяли для алкилирования гетероциклических оснований также галогеноациламиноалоновые эфиры. В частности, реакцией 1,4-дигалогенобутана с формиламиноалоновым эфиром они получили α -(4-галогенбутил)- α -формиламиноалоновый эфир (LXI), а затем использовали последний в качестве алкилирующего реагента при синтезе ϵ -(аденилил- N^9)- α -аминокапроновой кислоты (XXVII) по схеме 11. Иная последовательность реакций, обеспечивающих получение нуклеоаминокислот на основе алкилирования готовых гетероциклических структур, предложена в работе [32]. Принцип метода заключается в том,

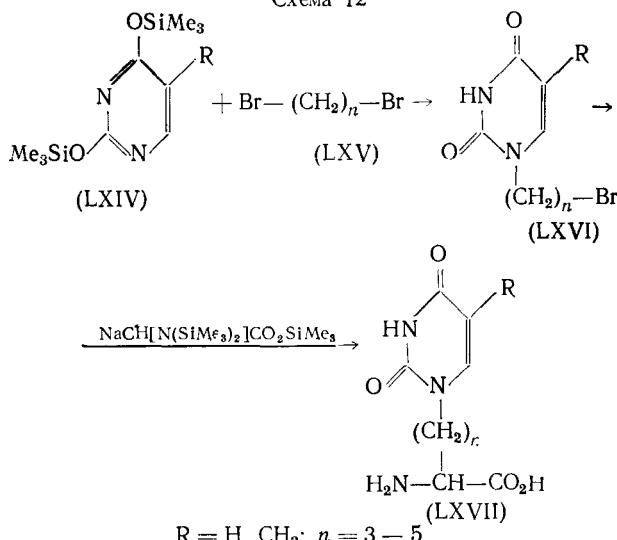
Схема 11





что сначала гетероциклическую структуру обрабатывают α,ω -дигалогеноалканом, а затем используют образовавшееся ω -галогеноалкильное производное пиримидинового или пуринового рядов для превращения в соответствующую нуклеоаминокислоту. Конкретные этапы этого метода синтеза показаны на схеме 12. Этим методом синтезированы ε -(ураци-

Схема 12

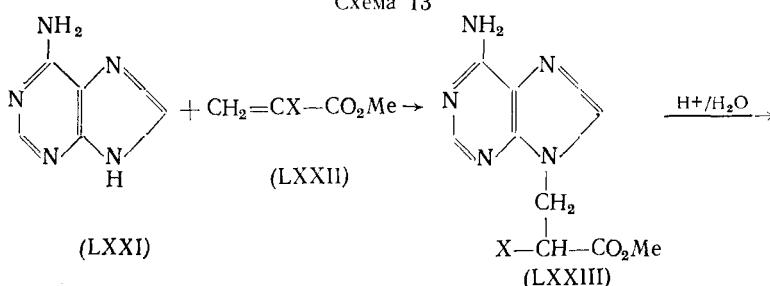


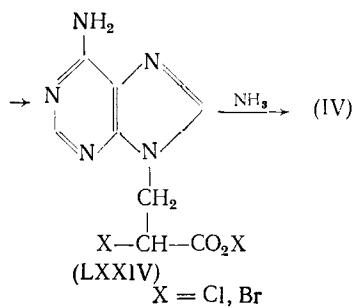
лил- N^1)- α -аминокапроновая (XX) и ϵ -(тиминил- N^1)- α -аминокапроновая кислоты (XXII), а также ранее неизвестные δ -(тиминил- N^1)- α -аминовалериановая (LXVIII), ω -(урацилл- N^1)- α -аминоэнтантовая (LXIX) и ω -(тиминил- N^1)- α -аминоэнантовая кислоты (LXX).

Недавно японские исследователи [33] сообщили о синтезе с помощью реакций алкилирования особой группы нуклеоаминокислот, в которых пиримидиновое или пуриновое ядро связано непосредственно с α -углеродным атомом аминокислотного остатка.

Вместо алкилирования гетероциклических производных для синтеза нуклеоаминокислот можно использовать реакции присоединения соответствующих нуклеиновых оснований к непредельным соединениям с активированной двойной связью. Примером такого синтеза может служить описанное в работе [34] получение β -(аденилил- N^9)- α -аланина (IV) по схеме 13, предусматривающей использование в качестве исходных веществ аденина (LXXI) и метилового эфира α -галогеноакриловой

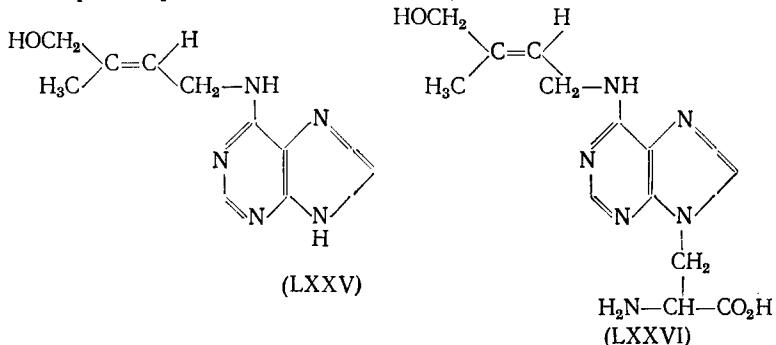
Схема 13





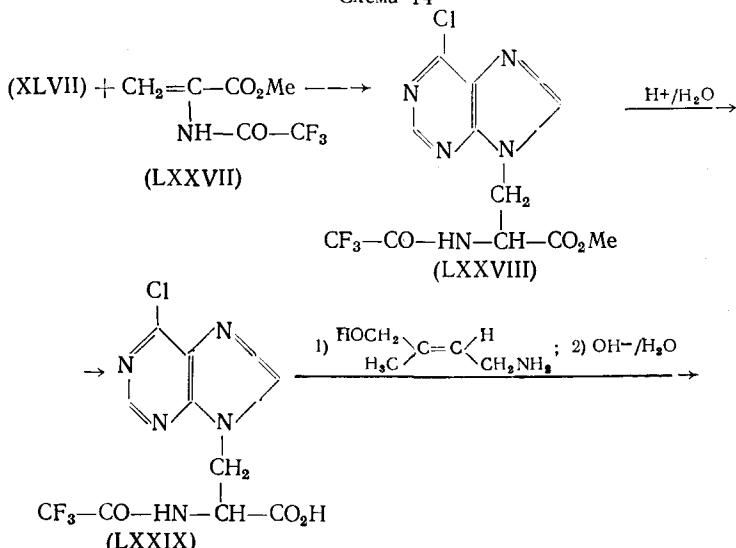
кислоты типа (LXXII). Промежуточными соединениями на этом пути синтеза являются метиловый эфир соответствующей β -(аденилил- N^9)- α -галогенопропионовой кислоты (LXXIII) и свободная β -(аденилил- N^9)- α -галогенопропионовая кислота типа (LXXIV). Присоединение аденина (LXXI) к метиловому эфиру α -галогеноакриловой кислоты (LXXII) протекает с выходом 80—85% от теоретического, что обеспечивает достаточно высокий общий выход нуклеоаминокислоты.

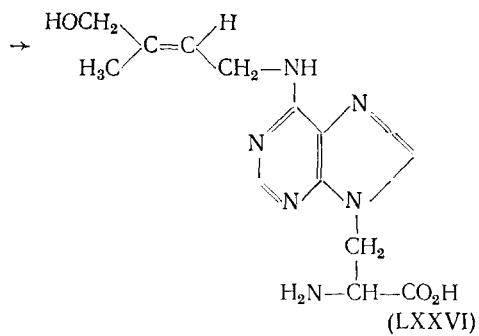
Аналогичная схема может быть успешно использована и для синтеза других нуклеоаминокислот пуринового ряда. Так, авторы работы [35] применили указанный метод для синтеза люпиновой кислоты (LXXVI), представляющей собою природную пуриновую нуклеоаминокислоту. Впервые люпиновая кислота (LXXVI) была выделена австралийскими исследователями [35, 36] из проростков люпина остролистного (*Lupinus angustifolius*) и может рассматриваться как N^9 -аланиновое производное известного фитогормона зеатина (LXXV).



С равным основанием люпиновую кислоту можно рассматривать как производное нуклеоаминокислоты (IV) с заместителем, находящимся в экзоциклической 6-аминогруппе. Синтез рацемической люпиновой кислоты был осуществлен по схеме 14 [35].

Схема 14





Суммарный выход соединения (LXXVI) составил ~5% от теоретического (в расчете на исходный 6-хлорпурин (XLVII)).

III. СВОЙСТВА НУКЛЕОАМИНОКИСЛОТ

Все известные в настоящее время нуклеоаминокислоты в свободном состоянии представляют собой бесцветные кристаллические вещества с высокими температурами плавления. Растворимость нуклеоаминокислот в воде различна и зависит как от природы нуклеинового основания, так и от длины углеводородной цепи, связывающей нуклеиновое основание с α -углеродным атомом нуклеоаминокислоты. В неполярных органических растворителях нуклеоаминокислоты практически не растворяются. В кислых и щелочных водных растворах нуклеоаминокислоты, являющиеся типичными амфотерными соединениями, как правило, легко растворимы.

При изучении структуры и физических свойств нуклеоаминокислот (как выделенных из природных источников, так и полученных синтетическим путем) особое место занимает метод УФ-спектрофотометрии. Во многих случаях именно этот метод позволяет уверенно и однозначно решать весьма важный вопрос о месте присоединения аминокислотного фрагмента к нукleinовому основанию. Так, в случае замещенных урацилов и аналогичных им соединений пиrimидинового ряда сильный батохромный сдвиг λ_{max} в УФ-спектрах щелочных растворов исследуемых веществ характерен для N³-замещенных производных. В случае же изомерных N¹-замещенных производных указанный батохромный сдвиг в щелочных средах практически отсутствует [4—6, 22].

При решении структурных проблем химии нуклеоаминокислот весьма полезными являются также методы ЯМР-спектроскопии [37, 38], ИК-спектроскопии [2, 12, 39] и масс-спектрометрии [35, 36].

Все нуклеоаминокислоты дают положительную реакцию с нингидрином и с другими реактивами, образующими характерно окрашенные продукты при взаимодействии с α -аминокислотами. Химические превращения нуклеоаминокислот условно можно разделить на реакции этих соединений по α -аминогруппе, по α -карбоксилу и на реакции по нуклеиновому основанию. К настоящему времени особенно широко исследованы превращения первых двух типов. На основе этих исследований разработаны методы получения N^{α} -защищенных нуклеоаминокислот (в частности, N^{α} -бензилоксикарбонил-[40, 41] и N^{α} -*тетр*-бутилоксикарбонилнуклеоаминокислот [42—44], сложных эфиров нуклеоаминокислот (в том числе метиловых, этиловых, *тетр*-бутиловых [30, 31, 43, 45]), а также их амидов [46], гидразидов [45]. Осуществлен также синтез разнообразных активированных эфиров N^{α} -защищенных нуклеоаминокислот (в частности, *n*-нитрофениловых, пентахлорфениловых, пентафторфениловых, *N*-оксисукцинимидных и других эфиров) [45—47].

Авторы работы [48] получили с хорошим выходом и охарактеризовали N-карбоксиангидрид β -(урацилил-N¹)- α -аланина. В литературе описаны также формильные [12], тозильные [2], o-нитрофенилсульфильные [44], 2,4-динитрофенильные [45] и ацетильные [49] производные нуклеоаминокислот.

Исследованы реакции бромирования и хлорирования некоторых нуклеоаминокислот пиримидинового ряда в положение 5 пиримидинового кольца под действием брома и N-хлорсукцинида соответственно [24].

Для некоторых нуклеоаминокислот изучены пути микробиологической трансформации, а также химическая природа образующихся продуктов [52]. Установлено, в частности, что штамм *Micobacterium sp.* способен использовать только L-форму соединений (I), (II) и некоторых других нуклеоаминокислот. При этом в первую очередь происходит окислительное дезаминирование нуклеоаминокислот, затем — расщепление связи между атомами азота, находящимися в положении 1 пиримидинового кольца, и β-углеродным атомом аланинового фрагмента. Среди продуктов микробиологической трансформации нуклеоаминокислот обнаружены урацил, тимин, а также соответствующие α-кетокислоты пиримидинового ряда, которые, по-видимому, являются предшественниками образующихся свободных нукleinовых оснований.

IV. СИНТЕЗ НУКЛЕОПЕПТИДОВ

Для синтеза нуклеопептидов могут быть использованы реакции пептидного синтеза в растворе, методы синтеза пептидов на нерастворимых полимерных носителях, а также реакции поликонденсации активированных по карбоксилу производных нуклеоаминокислот.

Синтез нуклеопептидов в растворе требует предварительного решения ряда специальных задач, обусловленных спецификой химического строения нуклеоаминокислот. Прямое перенесение на синтез нуклеопептидов традиционных методов обычного пептидного синтеза, не учитывающих особенностей структуры и реакционной способности нуклеоаминокислот, в большинстве случаев оказывается малоэффективным. Вместе с тем между синтезом нуклеопептидов в растворе и обычным пептидным синтезом имеется немало общего. В частности, как и при синтезе обычных пептидов, построенных из остатков белковых аминокислот, при синтезе нуклеопептидов необходимо иметь в распоряжении соответствующие защищенные и активированные производные нуклеоаминокислот, а также располагать надежными способами образования пептидных связей между отдельными нуклеоаминокислотными остатками.

При синтезе нуклеопептидов в растворе для временной защиты α-аминогруппы наиболее часто используются бензилоксикарбонильная и трет-бутилоксикарбонильная группировки. Для защиты карбоксильной функциональной группы применяемые нуклеоаминокислоты предварительно превращают в сложные эфиры (чаще всего используются метиловые и этиловые эфиры нуклеоаминокислот).

Для активации карбоксила N-защищенной нуклеоаминокислоты, применяемой в качестве карбоксильной компоненты нуклеопептидного синтеза, могут быть использованы методы смешанных ангидридов или активированных эфиров, а также азидный и карбодиимидный методы.

На основе применения указанных защитных групп и способов активации синтезирована серия нуклеопептидов, включающих остаток β-(урацилил-N¹)-α-аланина [40, 41]. Этим способом был впервые также получен простейший представитель семейства гомонуклеопептидов — β-(урацилил-N¹)-α-аланил-β-(урацилил-N¹)-α-аланин (LXXX). Аналогично осуществлен синтез ряда олигонуклеопептидов, содержащих остатки ε-(урацилил-N¹)-α-аминокапроновой (XX) и ε-(тиминил-N¹)-α-аминокапроновой кислот (XXII) [50], а также других нуклеоаминокислот пиримидинового и пуринового рядов [43, 44, 53, 54].

Примером синтеза нуклеопептидов с использованием нерастворимых полимерных носителей может служить синтез олигонуклеопептида, содержащего монотонный блок из девяти повторяющихся остатков соединения (I) [55]. При этом в качестве нерастворимого носителя использовали хлорметилированный сополимер стирола с 1% дивинилбензола, а в качестве конденсирующего агента применяли N,N'-дициклогексил-

карбодимиид. Отделение нуклеопептида от полимерного носителя осуществляли гидразинолизом. По аналогичной схеме проведен синтез олигонуклеопептида, содержащего монотонный блок из повторяющихся остатков соединения (IV) [56].

Следует отметить, что синтез нуклеопептидов на нерастворимых полимерных носителях сопряжен с рядом трудностей, характерных для твердофазного синтеза обычных пептидов, построенных из остатков белковых α -аминокислот [57, 58].

Реакции поликонденсации активированных по карбоксилу производных нуклеоаминокислот могут быть использованы для синтеза как гомо-, так и гетеронуклеопептидов.

Поликонденсацией *n*-нитрофениловых эфиров нуклеоаминокислот синтезированы гомонуклеопептиды, содержащие остатки нуклеоамино-кислот (I) либо (II) [59]. Молекулярная масса полученных гомонуклеопептидов составляет, по данным седиментационного анализа и гель-фильтрации, величину ~ 2000 . Аналогичным методом синтезированы гомонуклеопептиды, содержащие повторяющиеся остатки нуклеоамино-кислот (XXII) либо (XXVII) [50]. Выходы этих гомонуклеопептидов составляли 85—90%, а величина молекулярной массы для гомонуклеопептида, построенного из повторяющихся остатков нуклеоамино-кислоты (XX), достигала 5000.

Наряду с поликонденсацией *n*-нитрофениловых эфиров нуклеоамино-кислот изучена также аналогичная реакция с использованием пента-хлорфениловых эфиров нуклеоамино-кислот [46]. По сравнению с *n*-нитрофениловыми эфираами пентахлорфениловые эфиры нуклеоамино-кислот обладают повышенной реакционной способностью и позволяют получать более длинные гомонуклеопептидные цепи.

Авторы работы [48] сообщили о синтезе гомонуклеопептидов, содержащих повторяющиеся остатки β -(урацилил- N^1)- α -аланина (I), исходя из N-карбоксиангидрида этой нуклеоамино-кислоты. В качестве инициаторов реакции поликонденсации авторы [48] применяли алифатические амины (в частности, моно-, ди- и трибутиламин). Эти авторы сообщили также о получении миксонуклеопептидов, содержащих в своем составе остатки β -(урацилил- N^1)- α -аланина и γ -бензилглутаминовой кислоты [48].

Важным новым этапом в изучении нуклеопептидов явилась разработка методов синтеза неизвестных ранее стереорегулярных нуклеопептидов, построенных из остатков не рацемических, а оптически чистых энантиомерных нуклеоамино-кислот. Необходимой предпосылкой получения стереорегулярных нуклеопептидов явилось создание препаративных способов приготовления оптических изомеров нуклеоамино-кислот.

Первые попытки получения *L*- β -(урацилил- N^1)- α -аланина сделаны в работах [2, 12]. Авторы работы [2] исходили из оптически активного производного α, β -диаминопропионовой кислоты. Однако, как уже отмечалось выше, трудности, возникшие на стадии удаления N^{α} -защитных групп, не позволили этим авторам получить *L*- β -(урацилил- N^1)- α -аланин в препаративных количествах. Авторы работы [12] пытались разделить рацемический β -(урацилил- N^1)- α -аланин на оптические антиподы путем образования диастереомерных солей с оптически активными основаниями. В качестве последних использовались правовращающий энантиомер α -метилфениламина и природный левовращающий бруцин. Однако эти попытки также не привели к успеху, если иметь в виду препаративный масштаб получения оптических изомеров нуклеоамино-кислот.

Лишь в 1975—1976 гг. удалось разработать препаративные методы получения энантиомеров нуклеоамино-кислот. В результате специальной серии исследований было установлено, что разделение рацематов нуклеоамино-кислот на оптические антиподы может быть осуществлено с помощью стереоизбирательного ферментативного гидролиза N^{α} -ацильных производных *D,L*-нуклеоамино-кислот под действием ацилазы I из почек свиньи [49] или растительной ацилазы [51]. Была показана так-

же возможность использования химотрипсина для стереоизбирательного гидролиза сложных эфиров рацемических нуклеоаминокислот.

Применение указанных методов впервые позволило получить оптические изомеры различных нуклеоаминокислот в препаративном масштабе. На основе использования индивидуальных энантиомеров нуклеоаминокислот были затем разработаны методики получения защищенных и активированных по карбоксилилу производных оптически активных нуклеоаминокислот, что открыло возможности синтеза и стереорегулярных нуклеопептидов.

Так, например, исходя из *L*- и *D*-изомеров нуклеоаминокислоты (*I*), были синтезированы соответствующие N^{α} -*трет*-бутилоксикарбонилпроизводные и пентахлорфениловые эфиры. Последние были введены в реакции поликонденсаций, в результате чего получены стереоизомерные гомонуклеопептиды, построенные из повторяющихся остатков *L*-(*I*) или *D*-(*I*) [60].

Аналогичным способом синтезированы также различные стереоизомерные миксонуклеопептиды — в частности, водорастворимые стереорегулярные нуклеопептиды смешанного типа, построенные из закономерно чередующихся остатков соединения *L*-(*I*) [61].

Важным открытием последнего времени явилось обнаружение нуклеопептидов смешанного типа в природных объектах. Авторы работ [62, 63] сообщили о выделении из семян *Fagus silvatica* и двух новых виллардиновых пептидов. На основании изучения химических и спектральных свойств указанных пептидов для них предложены структуры γ -*L*-глутамил-*L*- β -(урацилил- N^1)- α -аланина (LXXXI) и γ -глутамилфенилаланил- β -(урацилил- N^1)- α -аланина (LXXXII) соответственно [62]. Ввиду очень ограниченного количества второго соединения авторы не смогли определить стереохимической конфигурации аминокислотных остатков, входящих в состав этого нуклеотривпептида. Оставался также открытый вопрос о синтезе этих новых природных соединений.

Обе указанные задачи позднее были решены. Во-первых, был проведен полный синтез нуклеопептида (LXXXI) [64]. Во-вторых, был синтезирован заведомый γ -*L*-глутамил-*L*-фенилаланил-*L*- β -(урацилил- N^1)- α -алайн. Природные нуклеопептиды оказались идентичны синтетическим образцам [64]. Таким образом, можно считать доказанным, что в нуклеотривпептиде (LXXXII) все три аминокислотных остатка имеют *L*-конфигурацию.

V. СВОЙСТВА НУКЛЕОПЕПТИДОВ

Нуклеопептиды в свободном состоянии представляют собой бесцветные кристаллические или аморфные вещества с высокими и, как правило, нехарактерными температурами плавления. Растворимость нуклеопептидов в воде изменяется в широких пределах и зависит от природы аминокислотных остатков и от длины нуклеопептидной цепи. Общая тенденция заключается в снижении водорастворимости нуклеопептидов по мере удлинения нуклеопептидных цепей. В неполярных растворителях свободные нуклеопептиды практически не растворяются. В водных растворах кислот и щелочей сравнительно короткие нуклеопептиды растворяются удовлетворительно. Растворимость нуклеопептидов смешанного типа можно регулировать в широких пределах с помощью введения в нуклеопептидную цепь «солюбилизирующих вставок». Так, водорастворимые нуклеопептиды смешанного типа можно получать путем введения в нуклеопептидную цепь остатков гидрофильных α -аминокислот (в частности, серина, лизина, глутаминовой кислоты и др.). Свойства длинных нуклеопептидных цепей в настоящее время изучены недостаточно.

Короткие нуклеопептиды могут быть использованы для получения более длинных нуклеопептидных цепей либо путем наращивания цепи ступенчатым способом, либо путем использования методов фрагментной поликонденсации. Вместе с тем короткие нуклеопептиды являются не только важными промежуточными веществами, но представляют и самостоятельный интерес, поскольку в этих соединениях могут проявляться

ся некоторые общие свойства, характерные для нуклеопептидных структур.

Одним из таких общих свойств является взаимодействие боковых радикалов в нуклеопептидах. В случае нуклеопептидов, построенных исключительно из нуклеоаминокислотных остатков, может наблюдаться взаимодействие между соответствующими нуклеиновыми основаниями. В случае же нуклеопептидов смешанного типа, включающих наряду с остатками нуклеоаминокислот остатки различных белковых и непротеиногенных аминокислот, заслуживает внимания взаимодействие нуклеиновых оснований с боковыми цепями ароматических и гетероциклических аминокислот.

Сравнительное изучение УФ- и ПМР-спектров водных растворов олигонуклеопептидов, включающих остатки нуклеоаминокислоты (I), а также остатки этой нуклеоаминокислоты и фенилаланина, показало [38], что в таких нуклеопептидах происходит образование вторичных структур, стабилизируемых внутримолекулярными гидрофобными межплоскостными взаимодействиями стопочного типа (стэкинг-взаимодействиями).

VI. ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ НУКЛЕОАМИНОКИСЛОТ И НУКЛЕОПЕПТИДОВ

Получение и исследование нуклеоаминокислот и нуклеопептидов представляют несомненный интерес. Нуклеоаминокислоты необходимы для синтеза нуклеопептидов. Нуклеопептиды могут обладать уникальными свойствами, своеобразие которых определяется сочетанием в рамках одной молекулы пептидного остова, характерного для белков, и гетероциклических оснований, характерных для нуклеиновых кислот.

Интересные эффекты можно ожидать в результате наложения и взаимодействия системы водородных связей, характерных для полипептидной цепи, и системы водородных связей, характерных для нуклеиновых оснований. К этим структурообразующим факторам, играющим кардинальную роль в биополимерах, следует прибавить и такой важный структурный фактор, как гидрофобные стопочные взаимодействия (стэкинг) между гетероциклическими основаниями.

В нуклеопептидах нуклеиновые основания присоединены к атомам азота пептидного остова в положениях 1 и 9 (для пиримидиновых и пуриновых оснований соответственно). Это те же положения, по которым нуклеиновые основания присоединены к пентозофосфатному остову в полинуклеотидах. Таким образом, в нуклеопептидах нуклеиновые основания сохраняют неизмененными все те структурные элементы, которые необходимы для образования специфических взаимодополнительных водородных связей между комплементарными основаниями.

Расстояния между соседними нуклеиновыми основаниями в регулярных нуклеопептидах идентичны и равны величине трансляции вдоль цепи на один нуклеоаминокислотный остаток.

Сочетание указанных структурных особенностей нуклеопептидов создает необходимые и достаточные условия для возникновения между нуклеопептидными цепями многочисленных межмолекулярных контактов кооперативного характера. Эти контакты должны быть подобны тем, которые возникают при взаимодействии соответствующих полинуклеотидных цепей. Кооперативный характер процесса должен вести к тому, что каждое взаимодействие пары взаимодополнительных оснований будет увеличивать вероятность последующих контактов. В итоге можно предвидеть возможность комплементарных взаимодействий между различными нуклеопептидными цепями, которые несут взаимодополнительные нуклеиновые основания, соответствующие каноническим нуклеоаминокислотным парам Aal-Tal (Aal-Ual), Gal-Cal и т. п.

Комплементарные взаимодействия рассмотренного типа могут осуществляться и внутримолекулярно, т. е. между различными участками одной и той же нуклеопептидной цепи, если последовательность чередования нуклеоаминокислотных остатков на этих участках нуклеопептид-

ной цепи будет обеспечивать возможность образования взаимодополни-
тельных пар нуклеиновых оснований.

Особенно интересной является возможность возникновения анало-
гичных комплементарных взаимодействий между нуклеопептидными и
полинуклеотидными цепями, а также между нуклеопептидами и олиго-
нуклеотидами. Взаимодействия комплементарного типа могут также
иметь место при контакте полинуклеотидов с нуклеоаминокислотами и
короткими нуклеопептидами.

Все это открывает в перспективе возможность использования нук-
леопептидных структур для целенаправленного вмешательства в про-
цессы нуклеиново-белковых взаимодействий, которые играют важней-
шую роль в явлениях жизнедеятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Швачкин Ю. П. Ж. общ. химии, 1979, т. 49, с. 1157.
2. Kjaer A., Knudsen A., Larsen P. O. Acta Chem. Scand., 1961, v. 15, p. 1193.
3. Gmelin R. Z. physiol. Chem., 1959, B. 316, S. 164.
4. Shugar D., Fox J. J. Biochim. Biophys. Acta, 1952, v. 9, p. 199.
5. Austin J. B. J. Am. Chem. Soc., 1934, v. 56, p. 2141.
6. Marshall J. R., Walker J. J. Chem. Soc., 1951, p. 1004.
7. Gmelin R., Strauss G., Hasenmaier G. Z. Naturforsch., 1958, B. 13b, S. 252.
8. Gmelin R., Strauss G., Hasenmaier G. Z. physiol. Chem., 1959, B. 314, S. 28.
9. Kjaer A., Larsen P. O., Gmelin R. Experientia, 1959, c. 15, p. 253.
10. Kjaer A., Larsen P. O. Acta Chem. Scand., 1959, v. 13, p. 1565.
11. Shaw G., Dewar J. H. Proc. Chem. Soc., 1961, p. 216.
12. Dewar J. H., Shaw G. J. Chem. Soc., 1962, p. 583.
13. Shaw G., Warrener R. N. Ibid., 1958, p. 157.
14. Shaw G., Warrener R. N. Ibid., 1958, p. 153.
15. Bucherer H. T., Steiner W. J. prakt. Chem., 1934, 2, B. 140, S. 291.
16. Bucherer H. T., Lieb V. A. Ibid., 1934, 2, B. 141, S. 5.
17. Poduška K., Rudinger J., Šorm F. Coll. Czech. Chem. Commun., 1955, v. 20, p. 1174.
18. De Koning H., Pandit U. K. Rec. trav. chim., 1971, v. 90, p. 874.
19. Лидак М. Ю., Шлуке Я. Я., Поритере С. Е., Швачкин Ю. П. Химия гетероциклических соединений, 1971, с. 427.
20. Швачкин Ю. П., Азарова М. Т. Ж. общ. химии, 1962, т. 32, с. 3448.
21. Швачкин Ю. П., Азарова М. Т. Там же, 1964, т. 34, с. 407.
22. Швачкин Ю. П., Азарова М. Т. Там же, 1964, т. 34, с. 2167.
23. Martinez A. P., Lee W. W. J. Org. Chem., 1965, v. 30, p. 317.
24. Лидак М. Ю., Паэгле Р. А., Плата М. Г., Пец К. Я., Швачкин Ю. П. Химия гетероциклических соединений, 1968, с. 379.
25. Лидак М. Ю., Паэгле Р. А., Плата М. Г., Швачкин Ю. П. Там же, 1971, с. 530.
26. Лидак М. Ю., Шлуке Я. Я., Швачкин Ю. П. Там же, 1968, с. 955.
27. Лидак М. Ю., Шлуке Я. Я., Поритере С. Е. Там же, 1972, с. 1561.
28. Лидак М. Ю., Шлуке Я. Я., Поритере С. Е. Там же, 1970, с. 529.
29. Doel M. T., Jones A. S., Taylor N. Tetrahedron Letters, 1969, p. 2285.
30. Nollet A. J. H., Huting C. M., Pandit U. K. Tetrahedron, 1969, v. 25, p. 5971.
31. Nollet A. J. H., Pandit U. K. Ibid., 1969, v. 25, p. 5989.
32. Tjoeng F.-S., Kraas E., Breitmaier E., Jung G. Chem. Ber., 1976, B. 109, S. 2615.
33. Nishitani T., Iwasaki T., Mushika Y., Miyoshi M. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 2019.
34. Nollet A. J. H., Pandit U. K. Tetrahedron, 1969, v. 25, p. 5983.
35. MacLeod J. K., Summons R. E., Parker C. W., Letham D. S. Chem. Commun., 1975, p. 809.
36. Duke C. C. Austral. J. Chem., 1978, v. 31, p. 1291.
37. Nollet A. J. H., Koomen G. J., Grose W. F. A., Pandit U. K. Tetrahedron Letters, 1969, p. 4607.
38. Олсуфьев Е. Н., Зенин С. В., Швачкин Ю. П. Ж. общ. химии, 1979, т. 49, с. 1151.
39. Gmelin R. Acta Chem. Scand., 1961, v. 15, p. 1188.
40. Лидак М. Ю., Паэгле Р. А., Страуме В. Э., Шноре Д. Э., Швачкин Ю. П. Химия гетероциклических соединений, 1970, с. 1002.
41. Лидак М. Ю., Паэгле Р. А., Страуме В. Э., Шноре Д. Э., Швачкин Ю. П. Там же, 1971, с. 404.
42. Олсуфьев Е. Н., Лидак М. Ю., Швачкин Ю. П. Вестн. МГУ, сер. хим., 1972, с. 613.
43. Doel M. T., Jones A. S., Walker R. T. Tetrahedron, 1974, v. 30, p. 2755.
44. Паэгле Р. А., Кришане В. Э., Лулле И. Ж., Лидак М. Ю. Химия гетероциклических соединений, 1975, с. 114.
45. Олсуфьев Е. Н., Швачкин Ю. П. Ж. общ. химии, 1974, т. 44, с. 2794.
46. Швачкин Ю. П., Коршунова Г. А., Воскова Н. А. Там же, 1976, т. 46, с. 199.
47. Лидак М. Ю., Лулле И. Ж., Плата М. Г., Паэгле Р. А., Кришане В. Э. Химия гетероциклических соединений, 1975, с. 1560.
48. Takemoto K., Tahara H., Yamada A., Inaki Y., Ueda N. Makromol. Chem., 1973, B. 169, S. 327.

49. Швачкин Ю. П., Воскова Н. А., Коршунова Г. А., Семилетов Ю. А., Савелова Н. В. Вестн. МГУ, сер. хим., 1976, т. 17, с. 598.
50. De Koning H., Pandit U. K. Rec. trav. chim., 1971, v. 90, p. 1069.
51. Швачкин Ю. П., Воскова Н. А., Семилетов Ю. А., Коршунова Г. А., Купцова О. С., Яковлева И. В. Вестн. МГУ, сер. хим., 1977, т. 18, с. 482.
52. Швачкин Ю. П., Витол М. Я., Шапошников В. Н., Лидак М. Ю., Дунце М. Э. Там же, 1967, т. 8, с. 96.
53. Швачкин Ю. П., Олсуфьев Е. Н., Семилетов Ю. А. Ж. общ. химии, 1974, т. 44, с. 2368.
54. Швачкин Ю. П., Олсуфьев Е. Н. Там же, 1975, т. 45, с. 2351.
55. Швачкин Ю. П., Семилетов Ю. А., Коршунова Г. А., Мишин Г. П. Там же, 1975, т. 45, с. 247.
56. Швачкин Ю. П., Семилетов Ю. А., Коршунова Г. А. Там же, 1975, т. 45, с. 2110.
57. Стюарт Дж., Янг Дж. Твердофазный синтез пептидов. М.: Мир, 1971.
58. Мишин Г. П., Коршунова Г. А., Швачкин Ю. П. Усп. химии, 1974, т. 43, с. 2014.
59. Лидак М. Ю., Платта М. Г., Лулле И. Ж., Швачкин Ю. П. Химия гетероциклических соединений, 1971, с. 570.
60. Швачкин Ю. П., Воскова Н. А., Коршунова Г. А. Ж. общ. химии, 1976, т. 46, с. 2634.
61. Швачкин Ю. П., Семилетов Ю. А., Воскова Н. А. Там же, 1977, т. 47, с. 2635.
62. Kristensen I., Larsen P. O. Phytochemistry, 1974, v. 13, p. 2799.
63. Kristensen I., Larsen P. O., Sorensen H. Ibid., 1974, v. 13, p. 2803.
64. Швачкин Ю. П., Воскова Н. А., Коршунова Г. А. Ж. общ. химии, 1977, т. 47, с. 2631.

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова