

Л. А. Попова, З. П. Зубрейчук, В. А. Книжников

*Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

### ТРИФТОРАЦЕТИЛЬНАЯ АМИНОЗАЩИТНАЯ ГРУППА В СИНТЕЗЕ L-АЛАНИЛ-L-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И L- $\alpha,\gamma$ -ГЛУТАМИЛ-БИС(L-АЛАНИНА)

**Аннотация.** Конденсацией N-трифторацетил-L-аланина с диметилловым эфиром L-глутаминовой кислоты и N-трифторацетил-L-глутаминовой кислоты с метиловым эфиром L-аланина под действием дициклогексилкарбодиимида получены диметилловый эфир N-трифторацетил-L-аланил-L-глутаминовой кислоты и N-трифторацетил-L- $\alpha,\gamma$ -глутамил-бис(метокси-L-аланин) соответственно. Удаление защитных групп в синтезированных соединениях под действием гидроксида натрия и последующее подкисление реакционных смесей привели к образованию L-аланил-L-глутаминовой кислоты и L- $\alpha,\gamma$ -глутамил-бис(L-аланина). N-Трифторацетил-L-аланин и N-трифторацетил-L-глутаминовая кислота получены из натриевых солей L-аланина и L-глутаминовой кислоты с использованием в качестве ацилирующего агента этилтрифторацетата.

**Ключевые слова:** трифторацетильная аминокзащитная группа, L-аланин, L-глутаминовая кислота

**Для цитирования.** Попова, Л. А. Трифторацетильная аминокзащитная группа в синтезе L-аланил-L-глутаминовой кислоты и L- $\alpha,\gamma$ -глутамил-бис(L-аланина) / Л. А. Попова, З. П. Зубрейчук, В. А. Книжников // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2017. – № 4. – С. 55–61.

L. A. Popova, Z. P. Zubreichuk, V. A. Knizhnikov

*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

### TRIFLUOROACETYL AMINO-PROTECTIVE GROUP IN SYNTHESIS OF L-ALANYL-L-GLUTAMIC ACID AND L- $\alpha,\gamma$ -GLUTAMYL-BIS(L-ALANINE)

**Abstract.** N-Trifluoroacetyl-L-alanyl-L-glutamic acid dimethyl ester and N-trifluoroacetyl-L- $\alpha,\gamma$ -glutamyl-bis(methoxy-L-alanine) were obtained by condensation of N-trifluoroacetyl-L-alanine with L-glutamic acid dimethyl ester and N-trifluoroacetyl-L-glutamic acid with L-alanine methyl ester, respectively. Removal of protecting groups by sodium hydroxide in the compounds obtained and subsequent acidification of the reaction mixtures led to the formation of L-alanyl-L-glutamic acid and L- $\alpha,\gamma$ -glutamyl-bis(L-alanine). N-Trifluoroacetyl-L-alanine and N-trifluoroacetyl-L-glutamic acid were obtained from L-alanine and L-glutamic acid sodium salts using ethyl trifluoroacetate as an acetylating agent.

**Keywords:** trifluoroacetyl amino-protective group, L-alanine, L-glutamic acid

**For citation.** Popova L. A., Zubreichuk Z. P., Knizhnikov V. A. Trifluoroacetyl amino-protective group in synthesis of L-alanyl-L-glutamic acid and L- $\alpha,\gamma$ -glutamyl-bis(L-alanine). *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk=Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical series*, 2017, no. 4, pp. 55–61 (In Russian).

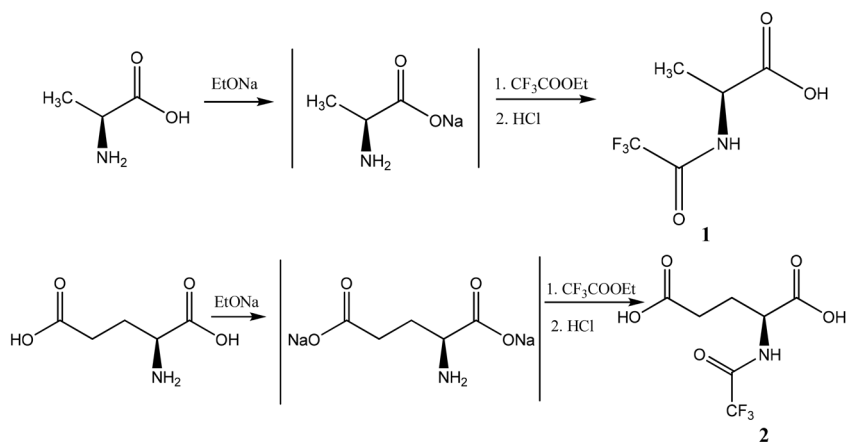
**Введение.** Одной из важных задач пептидного синтеза является выбор оптимальной комбинации защитных групп. В настоящее время для защиты аминокзупп аминокислот наиболее широко используются группировки уретанового типа (Boc, Cbz). Использование трифторацетильных группировок в качестве аминокзащитных групп затруднено из-за большой вероятности протекания процессов рацемизации при проведении синтезов в обычных условиях. Легкость же введения и удаления трифторацетильных групп делает весьма перспективным их использование в крупномасштабном синтезе пептидов. Цель данной работы – установление возможности использования трифторацетильной аминокзащитной группы в синтезе L- $\alpha,\gamma$ -глутамил-бис(L-аланина) и L-аланил-L-глутаминовой кислоты. Следует отметить, что в литературе описаны способы синтеза L- $\alpha,\gamma$ -глутамил-бис(L-аланина) и L-аланил-L-глутаминовой кислоты, основанные на использовании бензилоксикарбонильной аминокзащитной группы и метода смешанных ангидридов образования пептидной связи [1, 2].

Для получения трифторацетильных производных аминокислот в литературе используются различные ацилирующие агенты, в том числе ангидрид трифторуксусной кислоты [3–9], этилти-

олтрифторацетат [10–12], *sym*-трихлортрифторацетон [13], арил- [14–16] или алкилтрифтороацетаты [17–24]. Проведенные нами ранее исследования показали, что использование этилового эфира трифторуксусной кислоты позволяет получать трифторацетильные производные ряда аминокислот с высоким выходом. При этом были подобраны условия проведения реакций, обеспечивающие легкость выделения и очистки соединений и сохранение оптической активности продуктов [25–29].

В настоящей работе для получения трифторацетильных производных аминокислот мы использовали взаимодействие этилтрифторацетата ( $\text{CF}_3\text{COOEt}$ ) с натриевыми солями L-аланина или L-глутаминовой кислоты с последующим подкислением реакционных смесей этанольным раствором хлористого водорода.

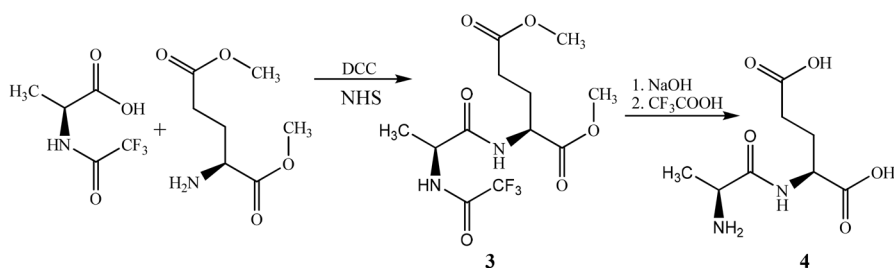
Соответствующие натриевые производные получали обработкой аминокислот раствором этилата натрия ( $\text{EtONa}$ ) и использовали в реакциях с этилтрифторацетатом без выделения в индивидуальном виде.



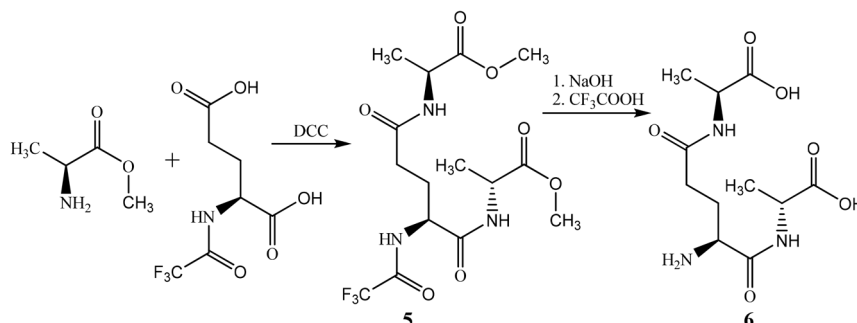
Строение синтезированных трифторацетильных производных **1** и **2** подтверждено данными ИК-, ЯМР-спектров и элементного анализа.

**Методы исследования.** В отличие от описанных в литературе способов синтеза L- $\alpha$ , $\gamma$ -глутамил-*bis*(L-аланина) и L-аланил-L-глутаминовой кислоты в настоящей работе для образования пептидной связи был использован карбодиимидный метод. Так, взаимодействием N-трифторацетил-L-аланина с диметилowym эфиром L-глутаминовой кислоты с использованием в качестве конденсирующего агента дициклогексилкарбодиимида (DCC) получен диметилowy эфир N-трифторацетил-L-аланил-L-глутаминовой кислоты (**3**). Для предотвращения протекания процесса рацемизации реакцию проводили с начальным охлаждением реакционной смеси с постепенным доведением температуры до комнатной. Максимальный выход целевого продукта был достигнут при увеличении продолжительности перемешивания до 48 ч и использовании оксисукцинимида (NHS) в качестве катализатора.

Обработка этанольного раствора соединения **3** водным раствором гидроксида натрия сопровождается удалением защитных групп. Лучшие результаты получены при температуре реакционной смеси ниже  $20\text{ }^\circ\text{C}$  и использовании 5–10% избытка гидроксида натрия. После подкисления трифторуксусной кислотой из реакционной смеси выделена L-аланил-L-глутаминовая кислота (**4**). Очистку целевого продукта проводили переосаждением из водного раствора ацетоном.



Взаимодействием N-трифторацетил-L-глутаминовой кислоты с метиловым эфиром L-аланина (соотношение реагентов 1:2) в среде тетрагидрофурана в присутствии дициклогексилкарбодиимида получен N-трифторацетил-L- $\alpha,\gamma$ -глутамил-бис(метокси-L-аланин) (**5**). Удаление защитных групп в соединении **5** под действием гидроксида натрия и последующее подкисление реакционной смеси трифторуксусной кислотой приводят к L- $\alpha,\gamma$ -глутамил-бис(L-аланину) (**6**).



Оптическая активность полученных образцов соединений **4** и **6** практически совпадает с оптической активностью образцов L- $\alpha,\gamma$ -глутамил-бис(L-аланина) и L-аланил-L-глутаминовой кислоты, описанных в литературе, что может свидетельствовать об отсутствии процессов рацемизации на всех стадиях синтеза.

**Экспериментальная часть.** Все операции проведены с использованием безводных органических растворителей. Гидрохлориды метилового эфира L-аланина и диметилового эфира L-глутаминовой кислоты получали по стандартным методикам [30]. ИК-спектры соединений записаны на ИК-Фурье спектрофотометре Protégé-460 с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре Bruker «Avance-500», химические сдвиги протонов измерены относительно сигналов остаточных протонов растворителей. Оптическая активность соединений измерена на поляриметре Polamat A.

**N-Трифторацетил-L-аланин (1).** К раствору этилата натрия, полученному из 100 мл этанола и 2,3 г (100 ммоль) натрия, добавляли 8,91 г (100 ммоль) L-аланина. После растворения аминокислоты к реакционной смеси добавляли 18,46 г (130 ммоль) этилтрифторацетата. Реакционную смесь перемешивали 20 ч при комнатной температуре и обрабатывали добавлением 40 мл 2,5 н. раствора хлористого водорода в этаноле. Полученную смесь фильтровали и фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Целевой продукт реакции экстрагировали из остатка тетрагидрофураном, раствор фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток сушили в вакууме до постоянного веса. Получали 11,61 г (80%) соединения **1**, т.пл. 65–66 °С,  $[\alpha]_D^{20} = -58.5^\circ$  (с=1, вода). Лит. данные: т. пл. 66–68 °С,  $[\alpha]_D^{25} = -60.6^\circ$  (с=2, вода) [17]. ИК-спектр,  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 1706 (шир., C=O), 1554 (NH<sub>амид</sub>). ЯМР <sup>1</sup>H спектр (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  м.д.: 1.51 д (3H, CH<sub>3</sub>, J 7.2 Гц), 4.40–4.65 м (1H, CH). Найдено, %: С 32.68, Н 3.55, N 7.27. C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 32.44, Н 3.27, N 7.57.

**N-Трифторацетил-L-глутаминовая кислота (2).** К раствору этилата натрия, полученному из 100 мл этанола и 4,6 г (200 ммоль) натрия, добавляли 14,71 г (100 ммоль) L-глутаминовой кислоты. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, обрабатывали добавлением 19,88 г (140 ммоль) этилтрифторацетата и выдерживали при комнатной температуре в течение 40 ч. Выпавший после добавления к реакционной смеси 80 мл 2,5 н. раствора хлористого водорода в этаноле осадок отфильтровывали, растворитель удаляли из полученного раствора отгонкой при пониженном давлении и целевой продукт реакции экстрагировали из остатка ацетоном. Полученный раствор фильтровали и концентрировали отгонкой растворителя в вакууме до объема 30 мл. Выпавший после добавления 150 мл гексана осадок отделяли от растворителя, промывали гексаном и сушили в вакууме до постоянного веса. Получали 18 г (74%) соединения **2**, т. пл. 188–191 °С,  $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$  (с=1, вода). Лит. данные: т. пл. 192 °С,  $[\alpha]_D^{25} = -23.8^\circ$  (с = 2.5, вода) [19]. ИК-спектр,  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 1711 (шир., C=O), 1562 (NH<sub>амид</sub>). ЯМР <sup>1</sup>H спектр [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO],  $\delta$  м.д.: 2.18–2.65 м (4H, CH<sub>2</sub>), 4.56–4.78 м (1H, CH). Найдено, %: С 34,81, Н 3.51, N 5.45. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 34.58, Н 3.32, N 5.76.

**Диметиловый эфир N-трифторацетил-L-аланил-L-глутаминовой кислоты (3).** К охлажденному до 0 °С раствору 14,81 г (80 ммоль) N-трифторацетил-L-аланина в 100 мл тетрагидрофурана последовательно добавляли 0,23 г (2 ммоль) оксисукцинимид, охлажденные растворы 17,1 г (83 ммоль) дициклогексилкарбодиимида в 100 мл тетрагидрофурана и 14,53 г (83 ммоль) диметилового эфира L-глутаминовой кислоты. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивание продолжали в течение 48 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и из полученного раствора растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт реакции экстрагировали из остатка диэтиловым эфиром, полученный раствор фильтровали и концентрировали до объема 50 мл. Выпавший после добавления 150 мл гексана осадок отделяли от растворителя, промывали гексаном и сушили в вакууме. После переосаждения из эфира гексаном получали 20,54 г (75%) соединения **3**, т. пл. 74–76 °С,  $[\alpha]_D^{20} = -50.6^\circ$  (с=3, метанол). ИК-спектр,  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 1745, 1729 (C=O<sub>эфир</sub>), 1704, 1653 (C=O<sub>амид</sub>), 1557, 1547 (NH<sub>амид</sub>). ЯМР <sup>1</sup>H спектр (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  м.д.: 1.41 д (3H, CH<sub>3</sub>CH-, *J* 7.0 Гц), 1.92–2.0 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.10–2.21 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.33–2.45 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 с (3H, CH<sub>3</sub>O-), 3.69 с (3H, CH<sub>3</sub>O-), 4.54 к (1H, CHCH<sub>3</sub>, *J* 6.0 Гц), 4.62 т (1H, CHCH<sub>2</sub>, *J* 6.8 Гц). ЯМР <sup>13</sup>C спектр (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  м.д.: 18.92, 49.71, 52.40, 52.48, 53.11 (CH<sub>3</sub>-, -CH-), 27.33, 30.46 (-CH<sub>2</sub>), 116.23 к (CF<sub>3</sub>-, *J*<sub>C-F</sub> 228.5 Гц), 157.35 к (CF<sub>3</sub>C=O, *J*<sub>C-F</sub> 30 Гц), 171.77, 172.40, 173.90 (C=O). Найдено, %: С 42,31, Н 5.37, N 7.95. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 42.11, Н 5.01, N 8.18.

**L-аланил-L-глутаминовая кислота (4).** К раствору 17,11 г (50 ммоль) диметилового эфира N-трифторацетил-L-аланил-L-глутаминовой кислоты в 100 мл этанола при интенсивном перемешивании добавляли раствор 6,4 г (160 ммоль) гидроксида натрия в 75 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч и фильтровали. К полученному раствору при интенсивном перемешивании по каплям добавляли 12,54 г (110 ммоль) трифторуксусной кислоты, реакционную смесь перемешивали 2 ч, фильтровали и полученный раствор концентрировали отгонкой растворителя в вакууме до объема 70 мл. Выпавший после добавления 300 мл ацетона осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме. После переосаждения из воды ацетоном получали 8,73 г (80 %) соединения **4**, т. пл. 197–199 °С,  $[\alpha]_D^{20} = -9.6^\circ$  (с=3, вода). Лит. данные:  $[\alpha]_D^{24} = -9.3^\circ$  (с=2, 0.5 н HCl) [1]. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  м.д.: 1.26 д (3H, CH<sub>3</sub>-, *J* 6.5 Гц), 1.55–1.67 м (1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.76–1.85 м (1H, -CH<sub>2</sub>-), 2.03 т (2H, -CH<sub>2</sub>-, *J* 7.0 Гц), 3.68–3.80 м (1H, -CH-), 3.82–3.93 м (1H, -CH-). ЯМР <sup>13</sup>C спектр (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  м.д.: 16.35 (CH<sub>3</sub>-), 27.29, 32.27 (-CH<sub>2</sub>-), 48.94, 54.87 (-CH-), 170.14, 177.83, 179.89 (-C=O). Найдено, %: С 44,21, Н 5.39, N 12.95. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 44.03, Н 6.47, N 12.84.

**N-Трифторацетил-L-α,γ-глутамил-бис(метокси-L-аланин) (5).** К раствору 12,15 г (50 ммоль) N-трифторацетил-L-глутаминовой кислоты в 75 мл тетрагидрофурана последовательно добавляли растворы 20,6 г (100 ммоль) дициклогексилкарбодиимида в 200 мл тетрагидрофурана и 10,31 г (100 ммоль) метилового эфира L-аланина в 50 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, выпавший осадок отфильтровывали и из полученного раствора растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт реакции экстрагировали из остатка диэтиловым эфиром, полученный раствор фильтровали, концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 75 мл. К полученной смеси добавляли 300 мл гексана. Осадок, выпавший после выдерживания смеси при температуре 3 °С в течение 2 сут, отфильтровывали, промывали охлажденным гексаном и сушили в вакууме. Получали 14,47 г (70%) соединения **5**, т. пл. 102–104 °С,  $[\alpha]_D^{20} = -42.2^\circ$  (с=4, метанол). ЯМР <sup>1</sup>H спектр (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 1.37 д (3H, CH<sub>3</sub>CH-, *J* 7.5 Гц), 1.41 д (3H, CH<sub>3</sub>CH-, *J* 7.5 Гц), 2.01–2.08 м (1H, -CH<sub>2</sub>-), 2.12–2.18 м (1H, -CH<sub>2</sub>-), 2.36–2.42 м (2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.72 с (6H, CH<sub>3</sub>O-), 4.35–4.48 м (3H, -CH-). ЯМР <sup>13</sup>C спектр (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  м.д.: 17.52, 17.56, 49.80, 49.84, 53.19, 53.21, 54.56 (-CH-, CH<sub>3</sub>-), 28.56, 32.51 (-CH<sub>2</sub>), 117.60 к (CF<sub>3</sub>, *J*<sub>C-F</sub> 228.2 Гц), 159.11 к (CF<sub>3</sub>C=O, *J*<sub>C-F</sub> 29.8 Гц), 172.40, 174.87, 175.12, 175.48 (-C=O). Найдено, %: С 43,71, Н 5.59, N 10.02. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 43.59, Н 5.36, N 10.17.

**L-α,γ-глутамил-бис(L-аланин) (6).** К раствору 12,40 г (30 ммоль) N-трифторацетил-L-α,γ-глутамил-бис(метокси-L-аланина) в 100 мл этанола добавляли раствор 3,8 г (95 ммоль) гидроксида натрия в 50 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 12 ч, обрабатывали 7,41 г (65 ммоль) трифторуксусной кислоты, фильтровали и полученный раствор концентрировали отгонкой



растворителя при пониженном давлении до объема 50 мл. Выпавший после добавления 200 мл ацетона осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме. После переосаждения из воды ацетоном получали 7,20 г (83%) соединения **6**, т. пл. 162–164 °С,  $[\alpha]_D^{20} = -15.7^\circ$  (с=3, вода). Лит. данные:  $[\alpha]_D^{24} = -15.4^\circ$  (с=2, 0.5 н НСl) [2]. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  м.д.: 1.32 д (3H,  $\text{CH}_3$ -,  $J$  7 Гц), 1.35 д (3H,  $\text{CH}_3$ -,  $J$  7.5 Гц), 2.03–2.09 м (1H,  $-\text{CH}_2$ -), 2.18–2.24 м (1H,  $-\text{CH}_2$ -), 2.38–2.49 м (2H,  $-\text{CH}_2$ -), 3.82–3.88 м (1H,  $-\text{CH}$ -), 4.17 к (1H,  $-\text{CH}$ -,  $J$  7 Гц), 4.28 к (1H,  $-\text{CH}$ -,  $J$  7 Гц). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  м.д.: 16.56, 16.78 ( $\text{CH}_3$ -), 26.95, 30.55 ( $-\text{CH}_2$ -), 50.48, 50.63, 51.99 ( $-\text{CH}$ -), 168.36, 173.73, 179.05 и 179.77 ( $-\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 45,82, Н 6,78, N 14,36.  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 45,67, Н 6,62, N 14,53.

### Список использованных источников

1. Sachs, H. Optical Rotation of Peptides. VII.  $\alpha$ - and  $\gamma$ -Dipeptides of Glutamic Acid and Alanine / H. Sachs, E. Brand // J. Am. Chem. Soc. – 1953. – Vol. 75, № 18. – P. 4608–4610.
2. Sachs, H. Optical Rotation of Peptides. VIII. Glutamic Acid Tripeptides / H. Sachs, E. Brand // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76, № 7. – P. 1811–1814.
3. Weygand, F. N-Trifluoroacetyl-aminosäuren / F. Weygand, E. Csendes // Angew. Chem.–1951.–Vol. 64, № 5. – P. 136.
4. Fones, W. S. Some new N-acyl derivatives of alanine and phenylalanine / W. S. Fones // J. Org. Chem. – 1952. – Vol. 17, № 12. – P. 1661–1665.
5. Shine, H. J. The kinetics of the  $\alpha$ -chymotrypsin-catalyzed hydrolysis of chloroacetyl- and trifluoroacetyl-L-tyrosinamide in aqueous solutions at 25° / H. J. Shine, C. Niemann // J. Am. Chem. Soc.–1952.–Vol. 74, № 1. – P. 97–101.
6. Weygand, F. N-Trifluoroacetyl-aminosäuren. IV. Mitteil.: N-Trifluoroacetylierung von aminosäuren in wasserfreier trifluoressigsäure / F. Weygand, R. Geiger // Chem. Ber. – 1956. – Vol. 89, № 3.–P. 647–652.
7. Weygand, F. N-Trifluoroacetylaminosäuren. II. Mitteil. / F. Weygand // Chem. Ber. – 1954. – Vol. 87, № 2. – P. 248–256.
8. Fones, W. S. Hydrolysis of the N-trifluoroacetyl derivatives of several D- and L- amino acids by acylase I / W. S. Fones, M. Lee // J. Biol. Chem. – 1954. – Vol. 210. – P. 227–238.
9. Kricheldorf, H. R. Herstellung von N-Trifluoroacetylaminosäuren und deren trimethylsilylestern / H. R. Kricheldorf, M. Fehrl // Synthesis. – 1974. – № 6. – P. 420–422.
10. Weygand, F. N-Trifluoroacetyl-aminosäuren, XIII. Serin- und threonin-verbindungen / F. Weygand, H. Rinno // Chem. Ber. – 1959.–Vol. 92, № 3.–P. 517–527.
11. Schallenberg, E. E. Ethyl thioltrifluoroacetate as an scetyating agent with particular reference to peptide synthesis / E. E. Schallenberg, M. Calvin // J.Am.Chem. Soc.–1955.–Vol. 77, № 10. – P. 2779–2783.
12. Synthesis of trifluoroacetyl derivatives of oligopeptides forming analogs of the phosphorylatable section 33–40 of histone H1 / O. D. Turaev [et al.] // Chem. Nat. Comp. – 1981. – Vol. 16, № 4. – P. 394–397.
13. Panetta, C. A. Trifluoroacetylation of amino acids and peptides under neutral conditions / C. A. Panetta, T. G. Casanova // J. Org. Chem. – 1970. – Vol. 36, № 12. – P. 4275–4277.
14. Weygand, F. N-Trifluoroacetyl-aminosäuren, XIV. N-Trifluoroacetylierungen von aminosäuren und peptiden mit trifluoressigsäure-phenylester / F. Weygand, A. Röpsch // Chem. Ber. – 1959. – Vol. 92, № 9. – P. 2095–2099.
15. Bodanszky, M. Synthesis of biocytin-containing peptides / M. Bodanszky, D. T. Fagan // J. Am. Chem. Soc. – 1977.– Vol. 99, № 1. – P. 235–239.
16. Preston, J. Trifluoroacetyl as a protecting group for amino acid hydrazides / J. Preston, B. Weinstein // Cell. and Mol. Life Sci. – 1967. – Vol. 23, № 4. – P. 265–266.
17. Steglich, W. Eine rationelle synthese von N-trifluoroacetylaminosäuren / W. Steglich, S. Hinze // Synthesis. – 1976. – № 6. – P. 399–401.
18. Curphey, T. J. New synthesis of azaserine / T. J. Curphey, D. S. Daniel // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 43, № 24. – P. 4666–4668.
19. Curphey, T. J. Trifluoroacetylation of amino acids and peptides by ethyl trifluoroacetate / T. J. Curphey // J. Org. Chem. – 1979. – Vol. 44, № 15. – P. 2805–2807.
20. Rosso, V. W. Rapid optimization of the hydrolysis of N'-trifluoroacetyl-S-tert-leucine-N-methylamide using high-throughput chemical development techniques / V. W. Rosso, J. L. Pazdan, J. J. Venit // Org. Process Res. Dev. – 2001. – Vol. 5, № 3. – P. 294–298.
21. Wyeth, P. A proton-magnetic-resonance study of N-trifluoroacetyl-L-alanyl-L-phenyl-alaninal binding to  $\alpha$ -chymotrypsin / P. Wyeth, R. P. Sharma, M. Akhtar // Eur. J. of Biochem. – 1980. – Vol. 105, № 3. – P. 581–585.
22. Synthesis of semisynthetic dipeptides using N-carboxyanhydrides and chiral induction on Raney nickel. A method practical for large scale / T. J. Blacklock [et al.] // J. Org. Chem. – 1988. – Vol. 53, № 4. – P. 836–844.
23. Use of N-trifluoroacetyl-protected amino acid chlorides in peptide coupling reactions with virtually complete preservation of stereochemistry / P. A. Jass [et al.] // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59, № 45. – P. 9019–9029.
24. On the production of N<sup>ε</sup>-trifluoroacetyl-L-lysine / Y. Ueda, H. Manabe, M. Mitsuda, M. Kitamura // Oil and Nat. Gas Prod. – 2000. – Vol. 78, № 5. – P. 756–762.
25. Совместное получение моно- и бис-трифторацетил лизина / М. С. Черевин, Т. Г. Гулевич, З. П. Зубрейчук, В. А. Книжников // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2006. – № 4. – С. 71–74.
26. N-Трифторацетил- $\beta$ -аланин в синтезе карнозина / М. С. Черевин [и др.] // ЖОХ. – 2007. – Т. 77, № 9. – С. 1503–1507.

27. Черевин, М. С. Синтез производных  $\gamma$ -глутамилтриптофана / М. С. Черевин [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2008. – № 1. – С. 57–63.
28. Синтез треонилтреонина / М. С. Черевин [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2008. – № 2. – С. 52–55.
29. N-Трифторацильные производные лизина в синтезе L-лизил-L-глутаминовой кислоты / М. С. Черевин [и др.] // ЖОрХ. – 2007. – Т. 43, № 10. – С. 1437–1441.
30. Brenner, M. Herstellung von  $\alpha$ -Aminosäureestern durch Alkoholyse der Methylester / M. Brenner, W. Huber // *Helv. chim. acta.* – 1953. – Bd. 36, № 5. – S. 1109–1115.

## References

- Sachs H., Brand E., “Optical Rotation of Peptides. VII.  $\alpha$ - and  $\gamma$ -Dipeptides of Glutamic Acid and Alanine”, *Journal of the American Chemical Society*, 1953, vol. 75, no. 18, pp. 4608–4610.
- Sachs H., Brand E., “Optical Rotation of Peptides. VIII. Glutamic Acid Tripeptides”, *Journal of the American Chemical Society*, 1954, vol. 76, no. 7, pp. 1811–1814.
- Weygand F., Csendes E., “N-Trifluoracetyl-aminosäuren”, *Angewandte Chemie*, 1951, vol. 64, no. 5, p. 136.
- Fones W. S., “Some new N-acyl derivatives of alanine and phenylalanine”, *Journal of Organic Chemistry*, 1952, vol. 17, no. 12, pp. 1661–1665.
- Shine H. J., Niemann C., “The kinetics of the  $\alpha$ -chymotrypsin-catalyzed hydrolysis of chloroacetyl- and trifluoroacetyl-L-tyrosinamide in aqueous solutions at 25°”, *Journal of the American Chemical Society*, 1952, vol. 74, no. 1, pp. 97–101.
- Weygand F., Geiger R., “N-Trifluoracetyl-aminosäuren. IV. Mitteil.: N-Trifluoracetylierung von aminosäuren in was-serfreier trifluoressigsäure”, *Chemische Berichte*, 1956, vol. 89, no. 3, pp. 647–652.
- Weygand F., “N-Trifluoracetylaminosäuren. II. Mitteil.”, *Chemische Berichte*, 1954, vol. 87, no. 2, pp. 248–256.
- Fones W. S., Lee M., “Hydrolysis of the N-trifluoroacetyl derivatives of several D- and L- amino acids by acylase I”, *Journal of Biological Chemistry*, 1954, vol. 210, pp. 227–238.
- Kricheldorf H. R., Fehrl M., “Herstellung von N-Trifluoroacetylaminosäuren und deren trimethylsilylestern”, *Synthesis*, 1974, no. 6, pp. 420–422.
- Weygand F., Rinno H., “N-Trifluoracetyl-aminosäuren, XIII. Serin- und threonin-verbindungen”, *Chemische Berichte*, 1959, vol. 92, no. 3, pp. 517–527.
- Schallenberg E. E., Calvin M., “Ethyl thioltrifluoroacetate as an acetylating agent with particular reference to peptide synthesis”, *Journal of the American Chemical Society*, 1955, vol. 77, no. 10, pp. 2779–2783.
- Turaev O. D., Mar'yash L. I., Burichenko V. K., Shibe V. A., “Synthesis of trifluoroacetyl derivatives of oligopeptides forming analogs of the phosphorylatable section 33–40 of histone H1”, *Chemistry of Natural Compounds*, 1981, vol. 16, no. 4, pp. 394–397.
- Panetta C. A., Casanova T. G., “Trifluoroacetylation of amino acids and peptides under neutral conditions”, *Journal of Organic Chemistry*, 1970, vol. 36, no. 12, pp. 4275–4277.
- Weygand F., Röpsch A., “N-Trifluoracetyl-aminosäuren, XIV. N-Trifluoracetylierungen von aminosäuren und peptiden mit trifluoressigsäure-phenylester”, *Chemische Berichte*, 1959, vol. 92, no. 9, pp. 2095–2099.
- Bodanszky M., Fagan D. T., “Synthesis of biocytin-containing peptides”, *Journal of the American Chemical Society*, 1977, vol. 99, no. 1, pp. 235–239.
- Preston J., Weinstein B., “Trifluoroacetyl as a protecting group for amino acid hydrazides”, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1967, vol. 23, no. 4, pp. 265–266.
- Steglich W., Hinze S., “Eine rationelle synthese von N-trifluoroacetylaminosäuren”, *Synthesis*, 1976, no. 6, pp. 399–401.
- Curphey T. J., Daniel D. S., “New synthesis of azaserine”, *Journal of Organic Chemistry*, 1978, vol. 43, no. 24, pp. 4666–4668.
- Curphey T. J., “Trifluoroacetylation of amino acids and peptides by ethyl trifluoroacetate”, *Journal of Organic Chemistry*, 1979, vol. 44, no. 15, pp. 2805–2807.
- Rosso V. W., Pazdan J. L., Venit J. J., “Rapid optimization of the hydrolysis of N'-trifluoroacetyl-S-tert-leucine-N-methylamide using high-throughput chemical development techniques”, *Organic Process Research & Development*, 2001, vol. 5, no. 3, pp. 294–298.
- Wyeth P., Sharma R. P., Akhtar M., “A proton-magnetic-resonance study of N-trifluoroacetyl-L-alanyl-L-phenylalaninal binding to  $\alpha$ -chymotrypsin”, *European Journal of Biochemistry*, 1980, vol. 105, no. 3, pp. 581–585.
- Blacklock T. J., Shuman R. F., Butcher J. W., Shearin Jr. W. E., Budavari J., Grenda V. J., “Synthesis of semisynthetic dipeptides using N-carboxyanhydrides and chiral induction on Raney nickel. A method practical for large scale”, *Journal of Organic Chemistry*, 1988, vol. 53, no. 4, pp. 836–844.
- Jass P. A., Rosso V. W., Racha S., Soundararajan N., Venit J. J., Rusowicz A., Swaminathan S., Livshitz J., Delaney E. J., “Use of N-trifluoroacetyl-protected amino acid chlorides in peptide coupling reactions with virtually complete preservation of stereochemistry”, *Tetrahedron*, 2003, vol. 59, no. 45, pp. 9019–9029.
- Ueda Y., Manabe H., Mitsuda M., Kitamura M., “On the production of N $\epsilon$ -trifluoroacetyl-L-lysine”, *Oil and Natural Gas Production*, 2000, vol. 78, no. 5, pp. 756–762.
- Cherevin M. S., Gulevich T. G., Zubreichuk Z. P., Knizhnikov V. A., “Co-production of mono- and bis-trifluoroacetyl lysine”, *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series], 2006, no. 4, pp. 71–74.

26. Cherevin M. S., Gulevich T. G., Popova L. A., Zubreichuk Z. P., Knizhnikov V. A., “N-Trifluoroacetyl- $\beta$ -alanine in the synthesis of carnosine”, *Zhurnal obshchei khimii* [Russian Journal of General Chemistry], 2007, vol. 77, no. 9, pp. 1503–1507.
27. Cherevin M. S., Gulevich T. G., Popova L. A., Zubreichuk Z. P., Knizhnikov V. A., “Synthesis of  $\gamma$ -glutamyltryptophan derivatives”, *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series], 2008, no. 1, pp. 57–63.
28. Cherevin M. S., Gulevich T. G., Iurashevich N. Ia., Zubreichuk Z. P., Knizhnikov V. A., “Synthesis of threonyl threonine”, *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series], 2008, no. 2, pp. 52–55.
29. Cherevin M. S., Gulevich T. G., Popova L. A., Zubreichuk Z. P., Knizhnikov V. A., “N-trifluoroacyl derivatives of lysine in the synthesis of L-lysyl-L-glutamic acid”, *Zhurnal organicheskoi khimii* [Russian Journal of Organic Chemistry], 2007, vol. 43, no. 10, pp. 1437–1441.
30. Brenner M., Huber W., “Herstellung von  $\alpha$ -Aminosäureestern durch Alkohololyse der Methylester”, *Helvetica Chimica Acta*, 1953, Bd. 36, no. 5, pp. 1109–1115.

### Информация об авторах

*Попова Людмила Александровна* – ст. науч. сотрудник, Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь).

*Зубрейчук Зинаида Петровна* – ст. науч. сотрудник, Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь).

*Книжников Валерий Алексеевич* – д-р хим. наук, зав. лаб., Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: knizh@ifoch.bas-net.by.

### Information about the authors

*Ludmila A. Popova* – Senior Researcher, Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

*Zinaida P. Zubreichuk* - Senior Researcher, Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

*Valeriy A. Knizhnikov* – D. Sc. (Chemistry), Head of the Laboratory, Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: knizh@ifoch.bas-net.by.