**Поиск деблокирующих реагентов, альтернативных пиперидину, для твердофазного синтеза пептидов**

***Петропавловская М.В.1,2, Палькеева М.Е.2, Молокоедов А.С.2, Авдеев Д.В.2, Овчинников М.В.2, Сидорова М.В.2***

*Студентка, 1 курс магистратуры*

*1Московский государственный университет технологий и управления имени К.Г. Разумовского,*

*факультет пищевых технологий и биоинженерии, Москва, Россия*

*2 Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия,*

*E-mail:* [*maria.petropavlovskaya@yandex.ru*](mailto:maria.petropavlovskaya@yandex.ru)

В настоящее время для синтеза пептидов большую популярность получил твердофазный синтез (ТФС) с использованием Fmoc-методологии [1]. Этот подход обладает рядом преимуществ: скоростью, простотой выделения промежуточных продуктов путем промывок и фильтрования и возможностью автоматизации процесса[2]. Стадия отщепления Fmoc-защиты во время ТФС имеет особое значение, так как от нее в высокой степени зависит качество получаемых продуктов.

Доступность пиперидина, широко применяемого для деблокирования α-аминогрупп в твердофазном синтезе пептидов с использованием Fmoc-методологии, в настоящее время существенно ограничена, т.к. этот реагент имеет статус контролируемого вещества. Поэтому поиск доступных реагентов для удаления Fmoc-защиты, альтернативных пиперидину, представляется актуальным. В работе проведена сравнительная оценка пригодности трех деблокирующих реагентов на основе вторичных аминов: 4-метилпиперидина, пирролидина и пиперазина для твердофазного синтеза пептидов различной структуры – аналога нейрогипофизарного гормона окситоцина атозибана, агониста рецептора апелина (APJ) – метилина и фрагмента 11-19 аминокислотной последовательности регуляторной легкой цепи миозина.

При выборе реагента для отщепления Fmoc-защиты необходимо учитывать несколько аспектов: его физико-химические свойства, основность (pKa) и полярность, концентрацию и время реакции, токсичность и возможность утилизации остатков и, наконец, доступность реагентов [3].

Синтез выбранных пептидов проводился с использованием для отщепления Fmoc-защиты каждого из трех деблокирующих реагентов: растворов 5 % 4-MePip/2 % DBU/DMF, 20 % Pyr/DMF, 5 % PZ/ 2 % DBU/DMF. Для создания амидных связей в ручном варианте ТФС применяли карбодиимдный метод (DIC/HOBt) [1], при ТФС в автоматическом режиме использовали метод урониевых солей (TBTU/NMM) [1].

Эффективность изучаемых деблокирующих реагентов мы оценивали двояко: по спектрофотометрическим профилям отщепления Fmoc-группы в случае автоматического ТФС метилина и MLC 11-19 и с помощью аналитической ВЭЖХ неочищенных целевых соединений.

На примере синтеза выбранных пептидов показано, что 4-метилпиперидин, пирролидин и пиперазин можно использовать взаимозаменяемо с пипередином, так как в наших экспериментах смена деблокирующих реагентов в целом не повлияла на качество целевых продуктов.

**Литература**

1. W.C. Chan, P.D. White (eds.), Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, Oxford University Press Inc., New York 2000, pp 9 – 37.
2. Pires, D. A. T., Bemquerer, M. P., & do Nascimento, C. J. Some Mechanistic Aspects on Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. Int. J. Peptide Res. Ther., 2013, V. 20(1), pp 53–69.
3. Carpino, L. A. (1987). The 9-fluorenylmethyloxycarbonyl family of base-sensitive amino-protecting groups. Accounts of Chemical Research, 1987, V. 20 (11), pp 401–407.