

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.466
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-429-435>

Поступила в редакцию 29.07.2019
Received 29.07.2019

**В. А. Гайдукевич¹, С. К. Петкевич¹, Е. Г. Каранкевич¹, П. В. Курман²,
З. И. Куваева¹, В. И. Поткин¹, В. А. Книжников¹**

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь,
²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

СИНТЕЗ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОЛИЛЛЕЙЦИЛГЛИЦИНАМИДА

Аннотация. *Трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицинамид получен как взаимодействием этилового эфира *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицина с метанольным раствором аммиака, так и реакцией амида глицина со смешанным ангидридом, синтезированным из *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцина и *изо*-бутилхлорформата. Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной группы под действием муравьиной кислоты или диоксанового раствора хлористого водорода и обработка образующихся при этом солей соответствующим основанием давали пролиллейцилглицинамид, взаимодействием которого с хлорангидами уксусной, бензойной или 5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислот получены ацильные производные пролиллейцилглицинамида.

Ключевые слова: *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицинамид, пролиллейцилглицинамид, хлорангидриды кислот, ацильные производные пролиллейцилглицинамида

Для цитирования. Синтез ацильных производных пролиллейцилглицинамида / В. А. Гайдукевич [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 429–435. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-429-435>

**V. A. Haidukevich¹, S. K. Petkevich¹, E. G. Karankevich¹, P. V. Kurman², Z. I. Kuvaeva¹,
V. I. Potkin, V. A. Knizhnikov¹**

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus,
²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

SYNTHESIS OF ACYLIC DERIVATIVES OF PROLYLLEUCYLGLYCINAMIDE

Abstract. *Tert*-butyloxycarbonylprolylleucylglycinamide is obtained both by the interaction of *tert*-butyloxycarbonylprolylleucylglycine ethyl ester with a methanolic ammonia solution and by the reaction of glycine amide with a mixed anhydride which was synthesized from *tert*-butyloxycarbonylprolylleucine and isobutylchloroformate. The removal of the *tert*-butyloxycarbonyl group by the action of formic acid or a dioxane solution of hydrogen chloride and treatment of the resulting salts with the corresponding base yielded a prolylleucylglycinamide, by the interaction of which with acetic, benzoic or 5-phenylisoxazole-3-carboxylic acids chlorides acyl derivatives of prolylleucylglycinamide are obtained.

Keywords: *tert*-butyloxycarbonylprolylleucylglycinamide, prolylleucylglycinamide, acid chlorides, acyl derivatives of prolylleucylglycineamide

For citation. Haidukevich V. A., Petkevich S. K., Karankevich E. G., Kurman P. V., Kuvaeva Z. I., Potkin V. I., Knizhnikov V. A. Synthesis of acylic derivatives of *prolylleucylglycinamide*. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 4, pp. 429–435 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-429-435>

Пептиды являются биологически активными веществами. На их основе созданы и широко применяются в лечебной практике лекарственные средства различного терапевтического действия. Амиды пептидов и их производные также проявляют высокую физиологическую активность [1–6], обладают эффективностью избирательного действия, что позволяет применять их в минимальных дозах и избежать побочных эффектов, могут быть использованы в качестве субстанций лекарственных препаратов. Однако в настоящее время в научной литературе описаны

единичные примеры синтеза производных амидов пептидов. Цель настоящей работы – оптимизация условий получения пролиллейцилглицинамида и разработка способа синтеза его ацильных производных.

Одним из путей получения амидов пептидов является взаимодействие эфиров *трет*-бутилоксикарбонильных производных пептидов с аммиаком [7]. В настоящей работе взаимодействием этилового эфира *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицина, синтезированного по описанной методике [8] с использованием метода смешанных ангидридов и гидрохлорида этилового эфира глицина, с метанольным раствором аммиака с выходом 80 % получен *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицинамид (**1**). Для завершения процесса амидирования необходимо выдерживание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 10 сут. Взаимодействием смешанного ангидрида, синтезированного из *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцина и *изо*-бутилхлорформиата и вводимого в дальнейшие превращения без выделения в индивидуальном виде, с гидрохлоридом глицинамида в среде хлористого метилена при температуре $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицинамид был получен с выходом около 20 %. Использование в качестве реакционной среды смеси диметилформамида и хлористого метилена позволило поднять выход целевого продукта до 55 %. Выход *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицинамида, полученного двумя способами, в пересчете на исходный *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцин практически одинаков, однако при использовании гидрохлорида глицинамида сокращается количество стадий синтеза и продолжительность процесса.

Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной аминокзащитной группы проводили как действием раствора хлористого водорода в диоксане, так и муравьиной кислотой. В результате реакций были получены чрезвычайно гигроскопичные вещества, что затруднило определение их физико-химических характеристик, однако образование гидрохлорида (**2**) и формиата (**3**) пролиллейцилглицинамида подтверждено данными ЯМР спектров.

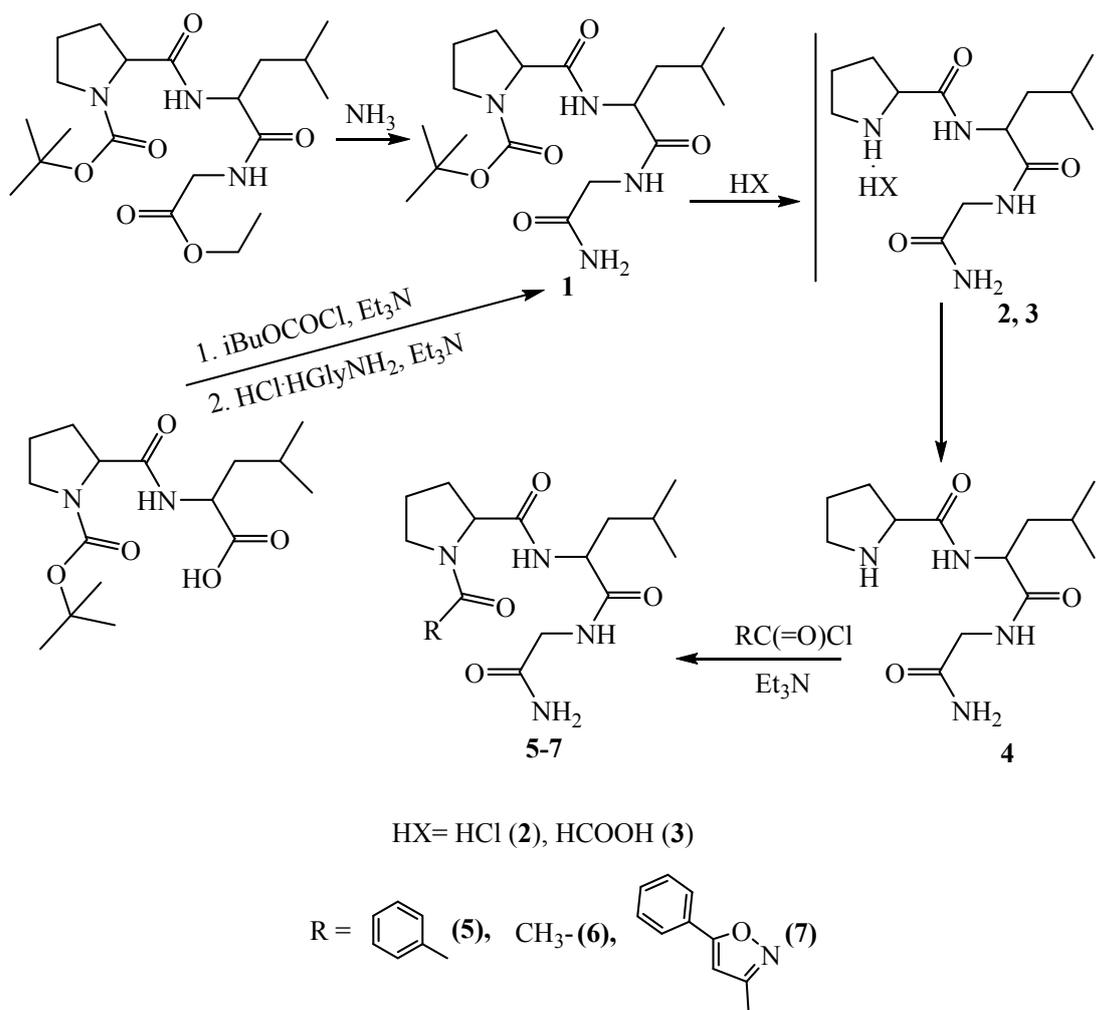
Так, в ЯМР ^1H спектре соединения (**2**) (D_2O) протоны метильных групп проявляются в виде двух дублетов при δ 0,79 м. д. (3H, J 6,0 Гц) и δ 0,83 м. д. (3H, J 6,0 Гц). Мультиплеты протонов CH_2 - и CH -групп остатков пролина и лейцина находятся в области δ 1,45–1,63 м. д. (3H), 1,86–2,02 м. д. (3H), 2,34–2,44 м. д. (1H), 3,25–3,36 м. д. (2H), 4,22–4,28 м (1H) и 4,29–4,36 м (1H). Квартет протонов CH_2 -группы глицинового остатка находится при δ 3,79 м. д. (2H, J 19 Гц). В ЯМР ^{13}C спектре гидрохлорида (**2**) при δ 20,93 и 22,06 м. д. присутствуют сигналы атомов углерода метильных групп. Атомы углерода CH_2 -групп проявляются при δ 23,71, 29,82, 39,43, 42,05 и 46,56 м. д., а CH -групп при δ 24,28, 53,09 и 59,51 м. д. Сигналы атомов углерода карбонильных групп находятся при δ 169,71, 173,84, 174,76 м. д.

В ЯМР ^1H спектре соединения (**3**) (D_2O) протоны метильных групп проявляются в виде двух дублетов при δ 0,83 м. д. (3H, J 6,0 Гц) и δ 0,87 м. д. (3H, J 6,0 Гц). Мультиплеты протонов CH_2 - и CH -групп остатков пролина и лейцина находятся в области δ 1,51–1,63 м. д. (3H), 1,90–2,05 м. д. (3H), 2,35–2,44 м. д. (1H), 3,29–3,40 м. д. (2H), 4,26–4,31 м (1H) и 4,33–4,38 м (1H). Квартет протонов CH_2 -группы глицинового остатка присутствует при δ 3,80 м. д. (2H, J 20 Гц). Синглет альдегидного атома водорода остатка муравьиной кислоты находится при δ 8,26 м. д. (1H). В ЯМР ^{13}C спектре соединения (**3**) сигналы атомов углерода метильных групп находятся при δ 20,91 и 22,04 м. д. Атомы углерода CH_2 -групп проявляются при δ 23,69, 29,78, 39,47, 42,03 и 46,50 м. д., а CH -групп при δ 24,27, 53,02 и 59,45 м. д. Сигналы атомов углерода амидных $\text{C}=\text{O}$ -групп находятся при δ 169,72, 173,79 и 174,69 м. д., а $\text{C}=\text{O}$ -группы остатка муравьиной кислоты при δ 167,46 м. д.

Обработка соединения (**2**) эквимолярным количеством этилата натрия, а соединения (**3**) водным раствором аммиака давала целевой пролиллейцилглицинамид (**4**).

Амид (**4**) также получен нами пропусканьем водных растворов солей (**2**) и (**3**) через колонку, заполненную полистирольным анионитом АВ-17 в OH^- -форме. Данный метод позволяет легко отделить все кислотные примеси, которые могут присутствовать в образцах солей (**2**) и (**3**).

Взаимодействием пролиллейцилглицинамида с хлорангидридами уксусной, бензойной или 5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислот в среде тетрагидрофурана (ТГФ) в присутствии триэтиламина получены ацильные производные пролиллейцилглицинамида (**5–7**). Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР спектров и элементного анализа. В ЯМР



спектрах ацильных производных (5–7), как и в спектрах соединения (1), наблюдается удвоение ряда сигналов. Однако интегральные интенсивности сигналов протонов различных группировок в ЯМР ¹H спектрах, соотношение количества сигналов, относящихся к CH₃-, CH₂-, CH- и C=O-группировкам в ЯМР ¹³C спектрах, и данные хромато-масс анализа (наличие на хроматограммах одного сигнала, которому в масс-спектре соответствует пик максимальной интенсивности с *m/z* [M+H]⁺), подтверждают приведенные структуры и указывают на наличие пространственных изомеров в образцах соединений.

Экспериментальная часть. Все операции проведены с использованием безводных органических растворителей. ИК спектры соединений записаны на ИК Фурье-спектрофотометре Protégé-460 с приготовлением образцов в виде таблеток с КВг. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C регистрировали на спектрометре Bruker «Avance-500», химические сдвиги протонов измерены относительно сигналов остаточных протонов растворителей. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 × 50 мм; 1,8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0,05 % (v/v) муравьиной кислоты – ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 мин). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Оптическая активность соединений измерена на поляриметре ATAGO AP-300.

Трет-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицинамид (1).

а). 41,35 г (100 ммоль) этилового эфира *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицина растворяли в 150 мл 5 н. раствора аммиака в метаноле. Реакционную смесь выдерживали в герметично закрытой колбе при комнатной температуре в течение 10 дней. Смесь фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт реакции экстрагировали из остатка ТГФ, раствор

фильтровали и концентрировали отгонкой растворителя до появления кристаллов. Выпавший после добавления 100 мл диэтилового эфира и выдерживания смеси при температуре 5 °С в течение 12 ч осадок отфильтровывали, последовательно промывали диэтиловым эфиром, гексаном и сушили при пониженном давлении. После переосаждения из ТГФ эфиром получали 30,75 г (80 %) соединения (1), т. пл. 140–141 °С, $[\alpha]_D^{20} = -68,2^\circ$ (с = 2, MeOH) (т. пл. 137–139 °С, $[\alpha]_D^{20} = -71^\circ$ (с = 1, MeOH) [8]). ИК спектр, ν см⁻¹: 1683, 1669, 1647, 1630 (C=O); 1553, 1530 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м. д.: 0,88–0,98 м (6H); (1,40 с, 1,45 с) (9H); 1,53–1,76 м (3H); 1,78–2,03 м (3H); 2,14–2,26 м (1H); 3,35–3,45 м (1H); 3,45–3,54 м (1H); 3,68–3,80 м (1H); 3,80–3,94 м (1H); 4,16–4,24 м (1H); 4,35–4,33 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21,87 (CH₃CH); 22,22 (CH₃CH); 23,34 (CH₃CH); 23,52 (CH₃CH); 24,52 (CH₂); 25,46 (CH₂); 25,75 (CHCH₃); 25,87 (CHCH₃); 28,66 (CH₃C); 28,75 (CH₃C); 31,17 (CH₂); 32,35 (CH₂); 40,86 (CH₂); 41,50 (CH₂); 43,15 (CH₂); 43,37 (CH₂); 47,87 (CH₂); 48,26 (CH₂); 53,57 (CHCO); 53,74 (CHCO); 61,05 (CHCO); 61,54 (CHCO); 81,27 (CMe₃); 81,45 (CMe₃); 155,88 (CO); 156,79 (CO); 174,12 (CO); 174,20 (CO); 175,14 (CO); 175,81 (CO); 176,02 (CO); 176,53 (CO). Найдено, %: С 56,42, Н 8,63, N 14,26. C₁₈H₃₂N₄O₅. Вычислено, %: С 56,23, Н 8,39, N 14,57.

б). К раствору 32,84 г (100 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцина в 150 мл хлористого метилена добавляли 10,12 г (100 ммоль) триэтиламина, полученный раствор охлаждали до –15 °С и к нему по каплям добавляли 13,66 г (100 ммоль) *изо*-бутилхлорформиата. После перемешивания при температуре –15 °С в течение 20 мин к реакционной смеси добавляли охлажденную до –15 °С суспензию 12,16 г (110 ммоль) гидрохлорида глицинамида в 100 мл диметилформамида и по каплям 11,14 г (110 ммоль) охлажденного триэтиламина, поддерживая температуру реакционной смеси –15 ± 1 °С. После добавления триэтиламина смесь перемешивали при температуре –12 ± 2 °С в течение 3 ч, температуру медленно доводили до комнатной и оставляли на ночь. Полученную смесь фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт реакции экстрагировали из остатка хлористым метиленом, раствор фильтровали, последовательно промывали 0,8 н. соляной кислотой (3×100 мл), водой (2×100 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×100 мл), водой (3×100 мл) и сушили над сульфатом натрия. Полученный раствор фильтровали и концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 50 мл. Выпавший после добавления 200 мл охлажденного гексана осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. После переосаждения из ТГФ эфиром получали 21,14 г (55 %) соединения (1), т. пл. 138–140 °С, $[\alpha]_D^{20} = -69^\circ$ (с = 2, MeOH). ЯМР спектры соединения идентичны описанным выше.

Пролиллейцилглицинамид (4).

а). 19,22 г (50 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицинамида растворяли в 75 мл 99,5 %-ной муравьиной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при комнатной температуре. К остатку добавляли 50 мл 25 %-ного водного раствора аммиака, смесь перемешивали 2 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (3×20 мл) и сушили при пониженном давлении. После перекристаллизации из смеси метанол : ТГФ : диэтиловый эфир (1 : 1 : 4) получали 9,67 г (68 %) соединения (4), т. пл. 114–117 °С, $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ (с = 2, MeOH) (т. пл. 119–120 °С, $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ (с = 1,06, H₂O [9]). ИК спектр, ν см⁻¹: 1685, 1672, 1661 (C=O); 1557, 1526 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 0,92 д (3H, J 6,5 Гц); 0,96 д (3H, J 6,5 Гц); 1,59–1,68 м (3H); 1,59–1,68 м (3H); 1,68–1,81 м (3H); 2,07–2,15 м (1H); 2,88–2,98 м (2H); 3,66–3,70 м (1H); 3,76 д (1H, J 17 Гц); 3,90 д (1H, J 17 Гц); (1H); 4,34 т (1H, J 7,3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22,01 (CH₃); 23,41 (CH₃); 25,96 (CHMe₂); 27,02 (CH₂); 31,94 (CH₂); 41,63 (CH₂); 43,17 (CH₂); 48,03 (CH₂); 53,32 (CHCO); 61,41 (CHCO); 174,15 (CO); 175,11 (CO); 177,63 (CO). Найдено, %: С 54,65, Н 8,83, N 19,26. C₁₃H₂₄N₄O₃. Вычислено, %: С 54,91, Н 8,51, N 19,70.

б). К раствору 19,22 г (50 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицинамида в 150 мл диоксана добавляли 60 мл 6 н. раствора хлористого водорода в диоксане. Смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 50 мл. Выпавший после добавления 150 мл диэтилового эфира осадок отделяли от маточного раствора, промывали диэтиловым эфиром, сушили при пониженном давлении и растворяли в 150 мл этанола. К раствору добавляли раствор этилата натрия, полученный из 1,26 г (55 ммоль)

натрия и 50 мл этанола, реакционную смесь перемешивали 1 ч, к смеси добавляли 20 мл хлороформа, перемешивали 2 ч, фильтровали и из полученного раствора растворитель удаляли при пониженном давлении. После перекристаллизации из смеси метанол : ТГФ : диэтиловый эфир (1 : 1 : 4) получали 10,80 г (76 %) (4), т. пл. 116–118 °С, $[\alpha]_D^{20} = -56,8^\circ$ (с = 2, MeOH). ЯМР спектры соединения идентичны описанным выше.

в). Образец неочищенного гидрохлорида или формиата пролиллейцилглицинамида, полученного из 7,69 г (20 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцилглицинамида и раствора соответствующей кислоты по описанным выше методикам, растворяли в 300 мл дистиллированной воды, раствор фильтровали и пропускали через колонку, заполненную анионитом АВ-17 в ОН⁻ форме (обменная емкость по иону СГ⁻ – 200 мг-экв, элюент – вода, контроль выхода целевого продукта осуществляли методом ТСХ). Полученный раствор фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток сушили в вакууме при температуре 45 °С. Очистку образцов проводили кристаллизацией из смеси метанол : ТГФ : диэтиловый эфир (1 : 1 : 4). Выход целевого пролиллейцилглицинамида 70–75 %. Спектры образцов идентичны описанным выше.

Н-бензоилпролиллейцилглицинамид (5). К раствору 5,69 г (20 ммоль) пролиллейцилглицинамида в 150 мл ТГФ добавляли 2,02 г (20 ммоль) триэтиламина и по каплям 2,81 г (20 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 8 ч, фильтровали и полученный раствор концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 20 мл. Выпавший после добавления 100 мл эфира осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. После переосаждения из ТГФ гексаном получали 5,75 г (74 %) соединения (5), т. пл. 179–181 °С, $[\alpha]_D^{20} = -98,9^\circ$ (с = 2, MeOH). ИК спектр, ν см⁻¹: 1681, 1668, 1652, 1618 (C=O); 1513 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м. д.: [0,84 д (J 6,5 Гц), 0,90 д (J 6,5 Гц), 0,98 д (J 6,5 Гц), 1,01 д (J 6,5 Гц)] (6H); [1,24–1,40 м, 1,63–1,82 м, 1,83–1,92 м, 1,93–2,08 м, 2,25–2,37 м] (7H); [3,51–3,64 м, 3,66–3,77 м, 3,85–3,96 м] (4H); [4,01–4,05 м, 4,32–4,36 м, 4,43–4,46 м, 4,57–4,61 м] (2H); [7,38–7,50 м, 7,56–7,60 м] (5H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21,98 (CH₃); 22,01 (CH₃); 23,36 (CH₃); 23,48 (CH₃); 23,76 (CH₂); 25,41 (CHMe₂); 25,96 (CHMe₂); 26,31 (CH₂); 30,87 (CH₂); 33,11 (CH₂); 40,96 (CH₂); 41,19 (CH₂); 43,10 (CH₂); 43,19 (CH₂); 48,51 (CH₂); 51,70 (CH₂); 53,57 (CHCO); 53,85 (CHCO); 61,96 (CHCO); 63,19 (CHCO); 127,78 (CH_{аром}); 128,27 (CH_{аром}); 129,42 (CH_{аром}); 129,48 (CH_{аром}); 131,00 (CH_{аром}); 131,52 (CH_{аром}); 137,27 (C_{аром}); 138,05 (C_{аром}); 172,18 (CO); 172,87 (CO); 174,08 (CO); 174,28 (CO); 174,78 (CO); 175,11 (CO); 175,16 (CO). Масс-спектр, *m/z* (I, %): 390 (20), 389 (100) [M+H]⁺, 372 (9). Найдено, %: С 62,05, Н 7,51, N 14,24. C₂₀H₂₈N₄O₄. Вычислено, %: С 61,84, Н 7,27, N 14,42.

Н-ацетилпролиллейцилглицинамид (6). К раствору 5,69 г (20 ммоль) пролиллейцилглицинамида в 250 мл ТГФ добавляли 2,02 г (20 ммоль) триэтиламина и по каплям 1,57 г (20 ммоль) ацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч, фильтровали, полученный раствор концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 20 мл. Выпавший после добавления 100 мл диэтилового эфира осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. После переосаждения из ТГФ диэтиловым эфиром получали 4,63 г (71 %) соединения (6), т. пл. 77–80 °С, $[\alpha]_D^{20} = -79,3^\circ$ (с = 2, MeOH). ИК спектр, ν см⁻¹: 1680, 1660 шир., 1631 (C=O); 1537 шир. (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м. д.: [0,92 д (J 6,5 Гц), 0,96 д (J 6,5 Гц)] (6H); [1,63–1,74 м, 1,84–1,91 м, 1,96–2,05 м, 2,17–2,27 м, 2,29–2,37 м] (7H); [1,95 с, 2,09 с] (3H); [3,53–3,61 м, 3,64–3,69 м, 3,71–3,76 м, 3,88–3,95 м] (4H); [4,31 т (J 7,5 Гц), 4,34–4,39 м, 4,45–4,48 м] (2H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21,83 (CH₃); 21,88 (CH₃); 22,16 (CH₃); 22,37 (CH₃); 23,34 (CH₃); 23,50 (CH₃); 23,84 (CH₂); 25,80 (CH₂); 25,92 (CHMe₂); 26,00 (CHMe₂); 30,96 (CH₂); 33,11 (CH₂); 40,89 (CH₂); 41,26 (CH₂); 43,11 (CH₂); 43,22 (CH₂); 48,03 (CH₂); 49,52 (CH₂); 53,60 (CHCO); 53,72 (CHCO); 61,54 (CHCO); 62,23 (CHCO); 172,45 (CO); 173,02 (CO); 174,15 (CO); 174,39 (CO); 174,82 (CO); 175,05 (CO); 175,21 (CO); 175,35 (CO). Масс-спектр, *m/z* (I, %): 328 (14), 327 (100) [M+H]⁺, 310 (21), 253 (16). Найдено, %: С 55,02, Н 8,24, N 16,95. C₁₅H₂₆N₄O₄. Вычислено, %: С 55,20, Н 8,03, N 17,17.

Н-(5-фенилизоксазол-3-карбоксо)-пролиллейцилглицинамид (7). К суспензии 2,84 г (10 ммоль) пролиллейцилглицинамида в 10 мл ТГФ добавляли 1,01 г (10 ммоль) триэтиламина и по каплям раствор 2,08 г (10 ммоль) хлорангидрида 5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты в 15 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 12 ч, выпавший осадок отфильтровывали, последовательно промывали ТГФ (2×10 мл), водой (3×15 мл) и сушили в вакууме до постоянной массы. После пере-

осаждения из смеси метанол–хлороформ (1 : 2) диэтиловым эфиром получали 3,01 г (66 %) соединения (7), т. пл. 223–226 °С, $[\alpha]_D^{20} = -99,6^\circ$ ($c = 1$, MeOH, CHCl₃). ИК спектр, ν см⁻¹: 1682, 1667, 1621, 1610 (C=O); 1520 шир. (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂SO], δ , м. д.: [0,64 д (*J* 6,0 Гц), 0,78 д (*J* 6,0 Гц), 0,84 д (*J* 6,0 Гц), 0,89 д (*J* 6,0 Гц)] (6H); [1,39–1,67 м, 1,78–2,01 м, 2,08–2,14 м, 2,15–2,28 м] (7H); [3,51–3,84 м, 3,91–4,00 м] (4H); [4,15–4,20 м, 4,23–4,28 м, 4,51–4,54 м, 4,88–4,91 м] (2H); [6,93–6,95 м, 7,0–7,05 м] (2H, NH₂); [7,08 с, 7,12 с] (1H); 7,42–7,50 м (3H); 7,79–7,85 м (2H); 7,88–7,91 м (1H, NH); 8,21–8,29 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21,83 (CH₃); 21,78 (CH₃); 22,38 (CH₂); 23,44 (CH₃); 23,49 (CH₃); 24,51 (CHMe₂); 24,80 (CHMe₂); 25,14 (CH₂); 29,45 (CH₂); 32,25 (CH₂); 39,97 (CH₂); 40,13 (CH₂); 42,43 (CH₂); 42,67 (CH₂); 47,85 (CH₂); 49,74 (CH₂); 52,01 (CHCO); 52,06 (CHCO); 61,63 (CHCO); 61,96 (CHCO); 101,00 (CH=); 101,57 (CH=); 125,99 (C_{Ph}); 126,09 (C_{Ph}); 126,65 (C_{Ph}); 126,74 (C_{Ph}); 129,40 (C_{Ph}); 129,43 (C_{Ph}); 130,89 (C_{Ph}); 130,92 (C_{Ph}); 159,27 (CCO); 159,60 (CCO); 160,28 (CO); 160,42 (CO); 169,87 (C_{Ph}); 169,89 (C_{Ph}); 171,42 (CO); 171,68 (CO); 171,98 (CO); 172,38 (CO); 172,58 (CO); 172,61 (CO). Масс-спектр, *m/z* (I, %): 457 (24), 456 (100) [M+H]⁺, 439 (18), 382 (7). Найдено, %: С 60,51, Н 6,64, N 15,22. С₂₃Н₂₉Н₅О₅. Вычислено, %: С 60,65, Н 6,42, N 15,37.

Список использованных источников

1. Pan, W. From MIF-1 to endomorphin: the Tyr-MIF-1 family of peptides / W. Pan, A. J. Kastin // *Peptides*. – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 2411–2434. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.10.006>
2. Prolyl-leucyl-glycinamide, cyclo(leucylglycine), and derivatives block development of physical dependence on morphine in mice / R. Walter [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1979. – Vol. 76, № 1. – P. 518–520. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.1.518>
3. Brain activation by peptide Pro-Leu-Gly-NH₂ (MIF-1) / R. S. Khan [et al.] // *Int. J. Pept.* – 2010. – Vol. 2010. – Article ID 537639, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2010/537639>
4. Cyclo(Phe-Pro) produced by the human pathogen *Vibrio vulnificus* inhibits host innate immune responses through the NF- κ B pathway / K. Kim [et al.] // *Infect. Immun.* – 2015. – Vol. 83, № 3. – P. 1150–1161. <https://doi.org/10.1128/IAI.02878-14>
5. Novel peptide inhibitor of dipeptidyl peptidase IV (Tyr-Pro-D-Ala-NH₂) with anti-inflammatory activity in the mouse models of colitis / M. Salaga [et al.] // *Peptides*. – 2018. – Vol. 108. – P. 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.08.011>
6. Borthwick, A. D. 2,5-Diketopiperazines: synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products / A. D. Borthwick // *Chem. Rev.* – 2012. – Vol. 112, № 7. – P. 3641–3716. <https://doi.org/10.1021/cr200398y>
7. Ivanov, A. K. Synthesis of the amide of the C-terminal tetrapeptide of the sequence of oxytocin / A. K. Ivanov, A. A. Antonov, I. A. Donetskii // *Chem. Nat. Comp.* – 1992. – Vol. 28, № 3. – P. 344–349. <https://doi.org/10.1007/BF00630256>
8. Препаративный синтез L-пролил-L-лейцилглицина / Е. И. Гордашникова [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук.* – 2016. – Вып. 2. – С. 50–54.
9. Beyerman, H. C. Asynthesis of oxytocin / H. C. Beyerman, J. S. Bontekoe, A. C. Koch // *RecueildesTravauxChimiques desPays-Bas.* – 1959. – Vol. 78, № 12. – P. 935–946. <https://doi.org/10.1002/recl.19590781202>

References

1. Pan W., Kastin A. J. From MIF-1 to endomorphin: the Tyr-MIF-1 family of peptides. *Peptides*, 2007, vol. 28, no. 12, pp. 2411–2434. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.10.006>
2. Walter R., Ritzmann R. F., Bhargava H. N., Flexner L. B. Prolyl-leucyl-glycinamide, cyclo(leucylglycine), and derivatives block development of physical dependence on morphine in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1979, vol. 76, no. 1, pp. 518–520. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.1.518>
3. Khan R. S., Yu C., Kastin A. J., He Y., Ehrensing R. H., Hsuehou H., Stone K. P., Pan W. Brain activation by peptide Pro-Leu-Gly-NH₂ (MIF-1). *International Journal of Peptides*, 2010, vol. 2010, article ID 537639, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1155/2010/537639>
4. Kim K., Kim N. J., Kim S. Y., Kim I. H., Kim K. S., Lee G. R. Cyclo(Phe-Pro) produced by the human pathogen *Vibrio vulnificus* inhibits host innate immune responses through the NF- κ B pathway. *Infection and Immunity*, 2015, vol. 83, no. 3, pp. 1150–1161. <https://doi.org/10.1128/IAI.02878-14>
5. Salaga M., Binienda A., Draczkowski P., Kosson P., Kordek R., Jozwiak K., Fichna J. Novel peptide inhibitor of dipeptidyl peptidase IV (Tyr-Pro-D-Ala-NH₂) with anti-inflammatory activity in the mouse models of colitis. *Peptides*, 2018, vol. 108, pp. 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.08.011>
6. Borthwick A. D. 2,5-Diketopiperazines: synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products. *Chemical Reviews*, 2012, vol. 112, no. 7, pp. 3641–3716. <https://doi.org/10.1021/cr200398y>
7. Ivanov A. K., Antonov A. A., Donetskii I. A. Synthesis of the amide of the C-terminal tetrapeptide of the sequence of oxytocin. *Chemistry of Natural Compounds*, 1992, vol. 28, no. 3, pp. 344–349. <https://doi.org/10.1007/BF00630256>
8. Gordashnikova E. I., Gaidukevich V. A., Popova L. A., Knizhnikov V. A. Preparative synthesis of prolylleucylglycine. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seryya khimichnykh nauk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2016, no. 2, pp. 50–54 (in Russian).
9. Beyerman H. C., Bontekoe J. S., Koch A. C. A synthesis of oxytocin. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 1959, vol. 78, no. 12, pp. 935–946. <https://doi.org/10.1002/recl.19590781202>

Информация об авторах

Гайдукевич Вероника Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: veronika_haidukevich@mail.ru

Петкевич Сергей Константинович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: petkevich@ifoch.bas-net.by

Каранкевич Елена Григорьевна – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Курман Петр Владимирович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Акад. В. Ф. Куревича, д. 5, корп. 2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: peter_kurman@tut.by

Куваева Зоя Ивановна – д-р хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

Поткин Владимир Иванович – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

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

Information about the authors

Veronika A. Haidukevich – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: veronika_haidukevich@mail.ru

Sergey K. Petkevich – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: petkevich@ifoch.bas-net.by

Helen G. Karankevich – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Peter V. Kurman – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academician V. F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: peter_kurman@tut.by

Zoya I. Kuvaeva – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

Vladimir I. Potkin – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

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