

СИНТЕЗ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛЕЙЦИЛИЗОЛЕЙЦИНАМИДА

© 2022 г. В. А. Гайдукевич^а, А. А. Хадарович^а, Л. А. Попова^а, В. А. Книжников^{а,*}

^а Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Сурганова 13, Минск, 220072 Беларусь
*e-mail: knizh53@mail.ru

Поступило в редакцию 23 февраля 2022 г.

После доработки 28 марта 2022 г.

Принято к печати 29 марта 2022 г.

Метилловый эфир *трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцина получен взаимодействием гидрохлорида метилового эфира изолейцина со смешанным ангидридом, синтезированным из *трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцина и изобутилхлорформиата. Обработка метилового эфира *трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцина метанольным раствором аммиака привела к *трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцинамиду. Удалением *трет*-бутилоксикарбонильной группы под действием раствора хлористого водорода в диоксане и взаимодействием образующегося гидрохлорида L-лейцил-L-изолейцинамида с триэтиламинол получены L-лейцил-L-изолейцинамид. Взаимодействием L-лейцил-L-изолейцинамида с хлорангидридами или *n*-нитрофениловыми эфирами уксусной и бензойной кислот синтезированы соответствующие N-ацильные производные L-лейцил-L-изолейцинамида.

Ключевые слова: лейцилизольцинамид, *трет*-бутилоксикарбонильная группа, хлорангидриды кислот, ацильные производные лейцилизольцинамида

DOI: 10.31857/S0044460X22060063, EDN: CMJVPН

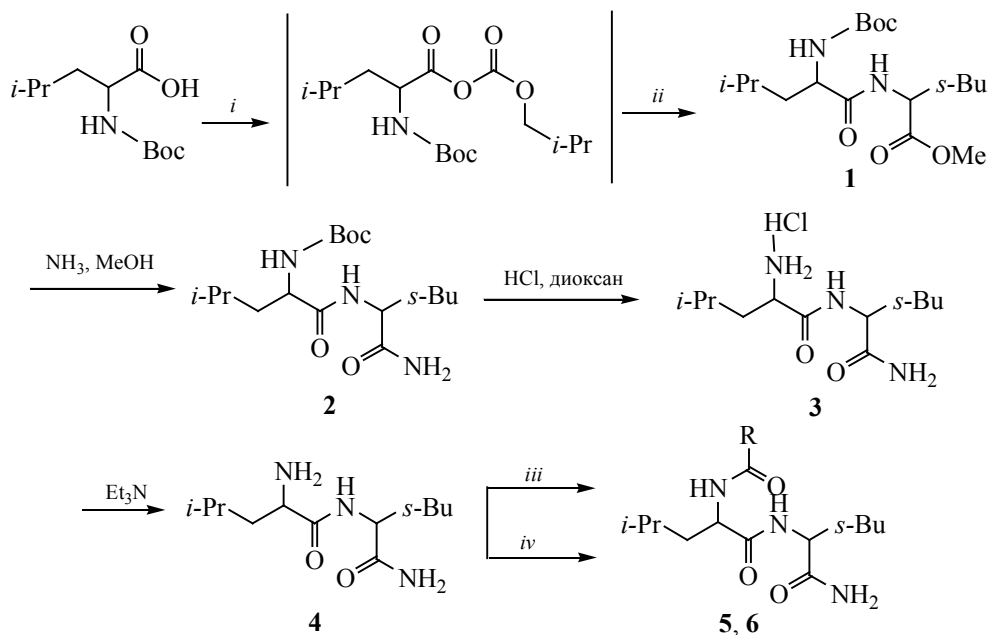
Пептиды – это универсальные биорегуляторы, которые контролируют ряд биохимических процессов в организме [1–7]. На основе пептидов созданы лекарственные препараты, для производства которых используются как смеси пептидов, выделенных из различных органов животных (препараты Румалон, Солкосерил, Церебролизин, Тималин и др.), так и синтетические пептиды (Тимоген, Глутоксим, Семакс, Ноопепт и др.) Преимущество пептидов перед другими типами медикаментов состоит в том, что они обладают высокой эффективностью избирательного действия, что позволяет применять их в минимальных дозах, малотоксичны, быстро выводятся из организма, не накапливаясь, и имеют значительно меньше побочных эффектов, чем непептидные лекарства [8]. Хотя эффективность лечения пептидными препаратами признана всемирно, количество препаратов этой группы, которым располагают практики в на-

стоящее время, неоправданно мало, что, частично, обусловлено необходимостью применять данные препараты либо инъекционно, либо интраназально, так как при использовании таблеток пептиды, попадая в желудок, просто расщепляются, не успевая произвести должного терапевтического эффекта. Поэтому для расширения ассортимента эффективных пептидных препаратов значительный интерес представляют исследования, направленные на разработку способов синтеза и определение молекулярных механизмов действия более стабильных производных пептидов, в том числе амидов пептидов [9–14] и их ацильных производных [15–17].

Целью данной работы является разработка способа синтеза ацильных производных L-лейцил-L-изолейцинамида.

Исходный метилловый эфир N-*трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцина **1** был

Схема 1.



i, Et₃N, *i*-BuOC(=O)Cl; *ii*, HCl, H-Ile-OMe, Et₃N; *iii*, Et₃N, RC(=O)Cl; *iv*, 4-NO₂-C₆H₄-OC(=O)R.
R = CH₃ (5), C₆H₅ (6).

синтезирован добавлением триэтиламина к смеси смешанного ангидрида, полученного из *N*-*трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцина и изобутилхлорформиата и вводимого в дальнейшие превращения без выделения из реакционной смеси в индивидуальном виде, и гидрохлорида метилового эфира L-изолейцина при температуре -15°C .

Обработка метилового эфира *N*-*трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцина 6 н. раствором аммиака в метаноле привела к образованию *N*-*трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцинамида 2. Реакция протекает медленно и для ее завершения требуется выдерживание реакционной смеси в течение 10–12 сут. Следует отметить, что присутствие в реакционной смеси даже незначительных количеств воды приводит к гидролизу сложноэфирной группировки в соединении 1 и образованию побочного продукта – *N*-*трет*-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцина. Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в соединении 2 под действием раствора хлористого водорода в диоксане и взаимодействие образу-

ющегося при этом гидрохлорида L-лейцил-L-изолейцинамида 3 с триэтиламиноом привели к получению L-лейцил-L-изолейцинамида 4 (схема 1).

Взаимодействием L-лейцил-L-изолейцинамида с хлорангидридами уксусной и бензойной кислот в присутствии триэтиламина синтезированы 2-ацетиламино-N-(1-амино-3-метил-1-оксопентан-2-ил)-4-метилпентанамид 5 и N-{1-[(1-амино-3-метил-1-оксопентан-2-ил)амино]-4-метил-1-оксопентан-2-ил}бензамид 6 соответственно.

Соединения 5 и 6 были получены нами и в результате реакций L-лейцил-L-изолейцинамида с *n*-нитрофениловыми эфирами уксусной и бензойной кислот. Однако реакции при комнатной температуре протекали медленно, а выход целевых продуктов был значительно ниже, чем при использовании хлорангидридов указанных кислот.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Физико-химические характеристики образцов ацильных производных 5 и 6,

полученных разными способами, практически совпадают, а их ИК и ЯМР спектры идентичны.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны препаративные способы получения бензоильного и ацетильного производных лейцилизололейцинамида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Thermo Nicolet Protégé-460 (США) в таблетках КВг в области 400–4000 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, DEPT записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (Германия), рабочая частота – 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги протонов измерены относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹³C выполнено с использованием процедуры DEPT. Температуры плавления соединений определяли на VEB Wagetchnik Rapido РНМК 79/2110, оптическую активность измеряли на поляриметре АТАГО АР-300. Элементный анализ проведен на CHNS элементном анализаторе Vario MICRO cube. Содержание хлора определено классическим микроанализом по модифицированному методу Прегля.

Реагенты производства «Sigma-Aldrich» и «Merck» использованы без дополнительной очистки. Все операции проведены с использованием безводных органических растворителей.

Метилловый эфир N-трет-бутилоксикарбониллейцилизололейцина (1). К раствору 46.26 г (200 ммоль) N-трет-бутилоксикарбониллейцина и 20.24 г (200 ммоль) триэтиламина в 300 мл хлористого метилена, охлажденному до –15°C, по каплям добавляли 27.32 г (200 ммоль) изобутилхлорформиата. После перемешивания при –15°C в течение 20 мин к реакционной смеси добавляли охлажденную до –15°C суспензию 37.24 г (205 ммоль) гидрохлорида метилового эфира изолейцина в 300 мл хлористого метилена и по каплям 20.74 г (205 ммоль) охлажденного триэтиламина, поддерживая температуру реакционной смеси –15±1°C. После добавления триэтиламина смесь перемешивали при –12±2°C в течение 3 ч, затем температуру медленно доводили до комнатной и смесь оставляли на ночь. Полученную смесь последовательно промывали 0.8 н. соляной кис-

лотой (3×100 мл), водой (2×100 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×100 мл), водой (3×100 мл) и сушили сульфатом натрия. Полученный раствор фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции экстрагировали из остатка диэтиловым эфиром, полученный раствор фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток промывали охлажденным гексаном и сушили в вакууме. Выход 55.92 г (78%), т. пл. 119–120°C, $[\alpha]_D^{20} -33^\circ$ (с 3, MeOH), {т. пл. 118–120°C, $[\alpha]_D^{20} -32^\circ$ (с 3, MeOH) [18]}. Найдено, %: С 60.48; Н 9.72; N 7.58. C₁₈H₃₄N₂O₅. Вычислено, %: С 60.31; Н 9.56; N 7.81. ИК и ЯМР спектры идентичны данным, приведенным в работе [18].

N-трет-Бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцинамид (2). 35.83 г (100 ммоль) метилового эфира N-трет-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцина растворяли в 200 мл 6 н. раствора аммиака в метаноле. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 10 сут, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции экстрагировали из остатка тетрагидрофураном. Полученный раствор фильтровали и концентрировали отгонкой растворителя до объема 50 мл. Выпавший после добавления 200 мл эфира осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. После переосаждения из ТГФ гексаном получали 25.08 г (73%) соединения 2, т. пл. 187–189°C, $[\alpha]_D^{20} -44.8^\circ$ (с 1, MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1685, 1654, 1644 (C=O), 1523 (N–H_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м. д.: 0.85–0.97 м (12H), 1.12–1.22 м (1H), 1.43 с (9H), 1.47–1.59 м (3H), 1.61–1.70 м (1H), 1.80–1.90 м (1H), 4.10 т (1H, J 7.6 Гц), 4.24 д (1H, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ_C , м. д.: 11.55 (CH₃CH₂), 15.92 (CH₃CH), 21.98 (CH₃CH), 23.45 (CH₃CH), 25.63 (CH₃CH₂), 25.89 [(CH₃)₂CH], 28.72 [(CH₃)₃C], 38.26 [(C₂H₅)CH₃CH], 41.70 (CHCH₂CH), 54.59 (CHNH), 58.52 (CHNH), 80.61 [(CH₃)₃C], 157.91 (C=O), 175.41 (C=O), 175.94 (C=O). Найдено, %: С 59.61; Н 9.89; N 12.05. C₁₇H₃₃N₃O₄. Вычислено, %: С 59.45; Н 9.68; N 12.23.

Гидрохлорид L-лейцил-L-изолейцинамида (3). К суспензии 20.61 г (60 ммоль) N-трет-бутилоксикарбонил-L-лейцил-L-изолейцинамида в 75 мл диоксана добавляли 75 мл 5.5 н. раствора хлористого водорода в диоксане. После переме-

шивания в течение 3 ч к реакционной смеси добавляли 300 мл гексана и перемешивание продолжали 2 ч. Выпавший осадок отделяли от маточного раствора, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. После переосаждения из хлористого метилена гексаном получали 14.10 г (84%) соединения **3**, т. пл. 110–112°C, $[\alpha]_D^{20}$ 15.6° (*c* 1, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 0.92 т (3H, *J* 7 Гц), 0.94–1.02 м (9H), 1.17–1.26 м (1H), 1.57–1.77 м (4H), 1.80–1.89 м (1H), 4.01 т (1H, *J* 7 Гц), 4.26 д (1H, *J* 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 11.47 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 15.85 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 22.22 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 23.18 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 25.29 [$(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$], 25.95 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 37.94 [$(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$], 41.66 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 52.86 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}\underline{\text{H}}$), 59.21 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}\underline{\text{H}}$), 170.63 ($\text{C}=\text{O}$), 175.75 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 51.33; Н 9.68; Cl 12.88; N 14.81. $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 51.51; Н 9.37; Cl 12.67; N 15.02.

L-Лейцил-L-изолейцинамид (4). К раствору 11.19 г (40 ммоль) гидрохлорида L-лейцил-L-изолейцинамида в 150 мл хлористого метилена при интенсивном перемешивании по каплям добавляли 4.55 г (45 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции экстрагировали из остатка ТГФ (3×75 мл), полученный раствор фильтровали и концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до начала кристаллизации. Выпавший после добавления к полученной смеси 150 мл гексана осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. После переосаждения из ТГФ гексаном получали 7.01 г (72%) соединения **4**, т. пл. 142–144°C, $[\alpha]_D^{20}$ –15.6° (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1672, 1623 ($\text{C}=\text{O}$), 1541 ($\text{N}-\text{H}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 0.89–0.97 м (12H), 1.13–1.22 м (1H), 1.34–1.41 м (1H), 1.51–1.60 м (2H), 1.67–1.76 м (1H), 1.79–1.88 м (1H), 3.37–3.44 м (1H), 4.24 д (1H, *J* 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 11.53 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 15.96 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 22.32 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 23.55 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 25.78 [$(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$], 25.82 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 38.20 [$(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$], 45.51 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 54.55 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}\underline{\text{H}}$), 58.49 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}\underline{\text{H}}$), 176.15 ($\text{C}=\text{O}$), 177.96 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 59.41; Н 10.58; N 17.12. $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 59.23; Н 10.36; N 17.27.

Ацильные производные L-лейцил-L-изолейцинамида. *a.* К раствору 10 ммоль L-лей-

цил-L-изолейцинамида и 10 ммоль триэтиламина в 100 мл хлористого метилена при интенсивном перемешивании по каплям добавляли раствор 10 ммоль хлорангидрида соответствующей кислоты в хлористом метилена. Реакционную смесь перемешивали в течение трех часов, выпавший осадок отфильтровывали, последовательно промывали хлористым метиленом, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

Из 2.43 г L-лейцил-L-изолейцинамида, 1.01 г триэтиламина и 0.79 г ацетилхлорида получали 2.31 г (81%) соединения **5**, т. пл. 258–260°C, $[\alpha]_D^{20}$ –27.4° (*c* 1, ДМСО). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1677, 1625 ($\text{C}=\text{O}$), 1550 ($\text{N}-\text{H}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.78–0.84 м (9H), 0.87 д (3H, *J* 6.5 Гц), 0.97–1.07 м (1H), 1.42 т (3H, *J* 7.5 Гц), 1.54–1.62 м (1H), 1.63–1.72 м (1H), 1.83 с (3H), 4.09 т (1H, *J* 8.0 Гц), 4.30 к (1H, *J* 7.5 Гц), 7.02 с (1H), 7.36 с (1H), 7.60 д (1H, *J* 9.0 Гц), 8.04 д (1H, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆), δ_{C} , м. д.: 11.19 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 15.44 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 21.61 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 22.49 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 23.09 [$(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$], 24.23 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{O}}$), 24.24 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 36.76 [$(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$], 40.52 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 51.12 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}\underline{\text{H}}$), 56.61 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}\underline{\text{H}}$), 169.26 ($\text{C}=\text{O}$), 171.92 ($\text{C}=\text{O}$), 172.90 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 58.80; Н 9.66; N 14.54. $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.92; Н 9.54; N 14.72.

Из 2.43 г L-лейцил-L-изолейцинамида, 1.01 г триэтиламина и 1.41 г бензоилхлорида получали 2.71 г (78%) соединения **6**, т. пл. 242–244°C, $[\alpha]_D^{20}$ –5.3° (*c* 1, ДМСО). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1675, 1654, 1623 ($\text{C}=\text{O}$), 1531 ($\text{N}-\text{H}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.79–0.84 м (6H), 0.87 д (3H, *J* 6.5 Гц), 0.91 д (3H, *J* 6.5 Гц), 1.01–1.09 м (1H), 1.39–1.46 м (1H), 1.48–1.58 м (1H), 1.64–1.74 м (3H), 4.15 т (1H, *J* 8 Гц), 4.51–4.59 м (1H), 7.06 с (1H), 7.42 с (1H), 7.47 т (2H, *J* 7.5 Гц), 7.53 т (1H, *J* 7.5 Гц), 7.66 д (1H, *J* 9.0 Гц), 7.87 д (2H, *J* 7.0 Гц), 8.55 д (1H, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆), δ_{C} , м. д.: 11.18 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 15.43 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 21.44 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 23.13 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\underline{\text{H}}$), 24.21 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 24.50 [$(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$], 36.92 [$(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$], 40.05 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 52.04 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}\underline{\text{H}}$), 56.54 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}\underline{\text{H}}$), 127.48 (C_{Ar}), 128.26 (C_{Ar}), 131.34 (C_{Ar}), 134.23 (C_{Ar}), 166.54 ($\text{C}=\text{O}$), 171.85 ($\text{C}=\text{O}$), 172.89 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 65.82; Н 8.56; N 11.94. $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 65.68; Н 8.41; N 12.09.

б. К раствору 10 ммоль L-лейцил-L-изолейцинамида в 30 мл ТГФ добавляли раствор 12 ммоль 4-нитрофенилового эфира соответствующей кислоты в 40 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 3–5 сут. Выпавший осадок отфильтровывали, последовательно промывали хлористым метиленом, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

Из 2.43 г L-лейцил-L-изолейцинамида и 2.17 г 4-нитрофенилового эфира уксусной кислоты после перемешивания в течение 4 сут получали 1.51 г (53%) соединения **5**, т. пл. 257–258°C, $[\alpha]_D^{20}$ –26.7° (с 1, ДМСО).

Из 2.43 г L-лейцил-L-изолейцинамида и 2.92 г 4-нитрофенилового эфира бензойной кислоты после перемешивания в течение 3 сут получали 1.98 г (57%) соединения **6**, т. пл. 242–243°C, $[\alpha]_D^{20}$ –6.1° (с 1, ДМСО).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хадарович Артем Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1298-169X>

Попова Людмила Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9247-3849>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pan W., Kastin A.J. // *Peptides*. 2007. Vol. 28. N 12. P. 2411. doi 10.1016/j.peptides.2007.10.006
2. Островская Р.У., Ретюнская М.В., Гузевых Л.С., Гудашева Т.А., Воронна Т.А., Середенин С.Б. // *Эксп. клин. фарм.* 2005. Т. 68. Вып. 1. С. 3. doi 10.30906/0869-2092-2005-68-1-3-6
3. Xu D. // *Acta Univ. Med. Sec. Shanghai*. 1986. Vol. 6. N 4. P. 328.
4. Khan R.S., Yu C., Kastin A.J., He Yi, Ehrensing R.H., Hsuchou H., Stone K.P., Pan W. // *Int. J. Pept.* 2010. Vol. 2010. Article ID 537639. doi 10.1155/2010/537639
5. Kastin A.J., Hahn K., Erchegeyi J., Zadina J.E., Hackler L., Palmgren M., Banks W.A. // *Biochem. Pharmacol.* 1994. Vol. 47. N 4. P. 699. doi 10.1016/0006-2952(94)90133-3
6. Шабанов П.Д. // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2008. Т. 8. № 3–4. С. 2399.
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А., Лавров Н.В., Любимов А.В., Яклашкин А.В. // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2009. Т. 9. № 1–2. С. 2517.
8. Хавинсон В.Х. // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98. № 3. С. 165. doi 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.
9. Гудашева Т.А., Деева О.А., Мокров Г.В., Ярков С.А., Яркова М.А., Середенин С.Б. // *Докл. АН*. 2015. Т. 464. № 3. С. 361. doi 10.7868/S0869565215270249; Gudasheva T.A., Deeva O.A., Mokrov G.V., Yarkov S.A., Yarkova M.A., Seredenin S.B. // *Doklady. Biochem. Biophys.* 2015. Vol. 464. P. 290. doi 10.1134/S1607672915050063
10. Деева О.А., Пантилеев А.С., Рыбина И.В., Яркова М.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. // *Докл. АН*. 2019. Т. 484. № 2. С. 228. doi 10.31857/S0869-56524842228-232; Deeva O.A., Pantileev A.C., Rybina I.V., Yarkova M.A., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. // *Doklady. Biochem. Biophys.* 2019. Vol. 484. P. 17. doi 10.1134/S1607672919010046
11. Иванов А.К., Антонов А.А., Донецкий И.А. // *ХПС*. 1992. № 3–4. С. 393; Ivanov A.K., Antonov A.A., Donetskii I.A. // *Chem. Nat. Compd.* 1992. Vol. 28. N 3–4. P. 344. doi 10.1007/BF00630256
12. Kinsinger T., Kazmaier U. // *Org. Lett.* 2018. Vol. 20. N 23. P. 7726. doi 10.1021/acs.orglett.8b03475
13. Zheng J.-S., Chen X., Tang S., Chang H.-N., Wang F.-L., Zuo C. // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. N 18. P. 4908. doi 10.1021/ol5024213
14. Shang L., Fang H., Zhu H., Wang X., Wang Q., Mu J., Wang B., Kishioka S., Xu W. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. N 7. P. 2775. doi 10.1016/j.bmc.2009.02.034
15. Gudasheva T.A., Voronina T.A., Ostrovskaya R.U., Rozantsev G.G., Vasilevich N.I., Trofimov S.S., Kravchenko E.V., Skoldinov A.P., Seredenin S.B. // *Eur. J. Med. Chem.* 1996. Vol. 31. N 2. P. 151. doi 10.1016/0223-5234(96)80448-X
16. Гайдукевич В.А., Петкевич С.К., Каранкевич Е.Г., Курман П.В., Куваева З.И., Поткин В.И., Книжников В.А. // *Изв. НАН Беларуси. Сер. хим.* 2019. Т. 55. Вып. 4. С. 429. doi 10.29235/1561-8331-2019-55-4-429-435

17. Гайдукевич В.А., Киевицкая Д.В., Попова Л.А., Книжников В.А. // ЖОрХ. 2020. Т. 56. Вып. 1. С. 103; Haidukevich V.A., Kievitskaya D.V., Popova L.A., Knizhnikov V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 1. P. 82. doi 10.1134/S1070428020010145
18. Гайдукевич В.А., Попова Л.А., Зубрейчук З.П., Книжников В.А. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 5. С. 637; Gaidukevich V.A., Popova L.A., Zubreichuk Z.P., Knizhnikov V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 5. P. 637. doi 10.1134/S1070428015050048

Synthesis of Acyl Derivatives of Leucyl-Isoleucinamide

V. A. Haidukevich^a, A. A. Khadarovich^a, L. A. Popova^a, and V. A. Knizhnikov^{a,*}

^a Institute of Physical Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus

*e-mail: knizh53@mail.ru

Received February 23, 2022; revised March 28, 2022; accepted March 29, 2022

tert-Butyloxycarbonyl-L-leucyl-L-isoleucine methyl ester was prepared by the reaction of isoleucine methyl ester hydrochloride with a mixed anhydride synthesized from *tert*-butyloxycarbonyl-L-leucine and isobutylchloroformate. Treatment of *tert*-butyloxycarbonyl-L-leucyl-L-isoleucine methyl ester with methanolic ammonia resulted in *tert*-butyloxycarbonyl-L-leucyl-L-isoleucine amide. L-Leucyl-L-isoleucinamide was obtained by removing the *tert*-butyloxycarbonyl group under the action of a solution of hydrogen chloride in dioxane and the reaction of the resulting L-leucyl-L-isoleucinamide hydrochloride with trimethylamine. The corresponding *N*-acyl derivatives of L-leucyl-L-isoleucinamide were synthesized by the interaction of L-leucyl-L-isoleucinamide with acid chlorides or *p*-nitrophenyl esters of acetic and benzoic acids.

Keywords: leucyl-isoleucinamide, *tert*-butyloxycarbonyl group, acid chlorides, acyl derivatives of leucyl-isoleucinamide