

УДК 547.466

СИНТЕЗ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДОВ ПРОЛИЛЛЕЙЦИНА

© 2020 г. В. А. Гайдукевич, Д. В. Киевицкая, Л. А. Попова, В. А. Книжников*

Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Сурганова 13
*e-mail: knizh@ifoch.bas-net.by

Поступила в редакцию 23 июля 2019 г.
После доработки 22 ноября 2019 г.
Принята к публикации 27 ноября 2019 г.

Предложены пути синтеза пролиллейцинамида, пролиллейцил-*N*-бензиламина и пролиллейцил-*N*-морфолина, обработкой которых бензоилхлоридом или ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина получены соответствующие ацильные производные амидов пролиллейцина. Ацильные производные пролиллейцил-*N*-бензиламина и пролиллейцил-*N*-морфолина получены также конденсацией *N*-бензоилпролиллейцина или *N*-ацетилпролиллейцина с бензиламином или морфолином под действием дициклогексилкарбодимеда.

Ключевые слова: метил *N*-*трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцинат, пролиллейцинамид, бензиламин, морфолин, ацильные производные амидов пролиллейцина.

DOI: 10.31857/S0514749220010140

Пептиды являются биологически активными веществами. На их основе созданы и широко применяются в лечебной практике лекарственные средства различного терапевтического действия. В научной литературе опубликованы данные [1–5], свидетельствующие о том, что некоторые производные пептидов, такие как амиды, циклопептиды, ацилпептиды, также проявляют высокую физиологическую активность, обладают высокой эффективностью избирательного действия, что позволяет применять их в минимальных дозах и избежать побочных эффектов, и могут быть использованы в качестве субстанций лекарственных препаратов. Однако, в настоящее время в научной литературе описаны единичные примеры синтеза ацильных и амидных производных пептидов. Целью настоящей работы является разработка способов синтеза амидов пролиллейцина и их ацильных производных.

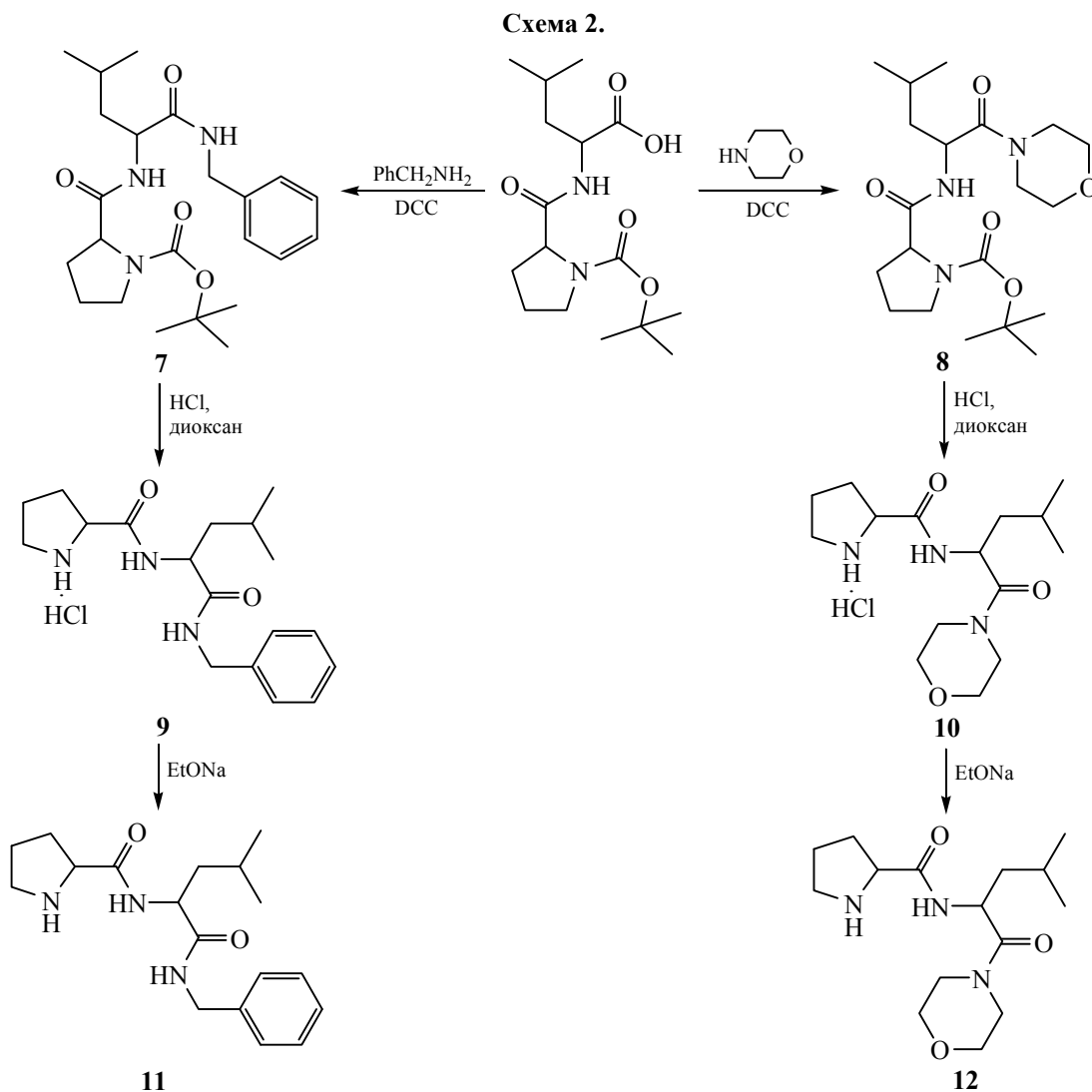
Исходный метил *N*-*трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцинат **1** был синтезирован добавлением триэтиламина к смеси смешанного ангидрида, полученного из *N*-*трет*-бутилоксикарбонилпролина и *изо*-бутилхлорформиата и вводимого в дальнейшие превращения без выделения из реакционной смеси в индивидуальном виде, и гидро-

хлорида метилового эфира лейцина при температуре -15°C .

Обработка соединения **1** н раствором аммиака в метаноле давала *N*-*трет*-бутилоксикарбонилпролиллейцинамид **2**. Для завершения процесса амидирования необходимо выдерживание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 5 сут. Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы под действием раствора хлористого водорода в диоксане и последующая обработка образующегося при этом гидрохлорида пролиллейцинамида **3** эквимолярным количеством этилата натрия привели к пролиллейцинамиду **4** (схема 1).

Взаимодействием амида **4** с бензоилхлоридом или ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина были получены *N*-бензоилпролиллейцинамид **5** и *N*-ацетилпролиллейцинамид **6**.

Следует отметить, что даже после выдерживания в течение трех недель при комнатной температуре соединения **1** с морфолином или бензиламином из реакционных смесей было выделено исходное соединение **1**. Поэтому для синтеза *N*-замещенных амидов пролиллейцина в качестве

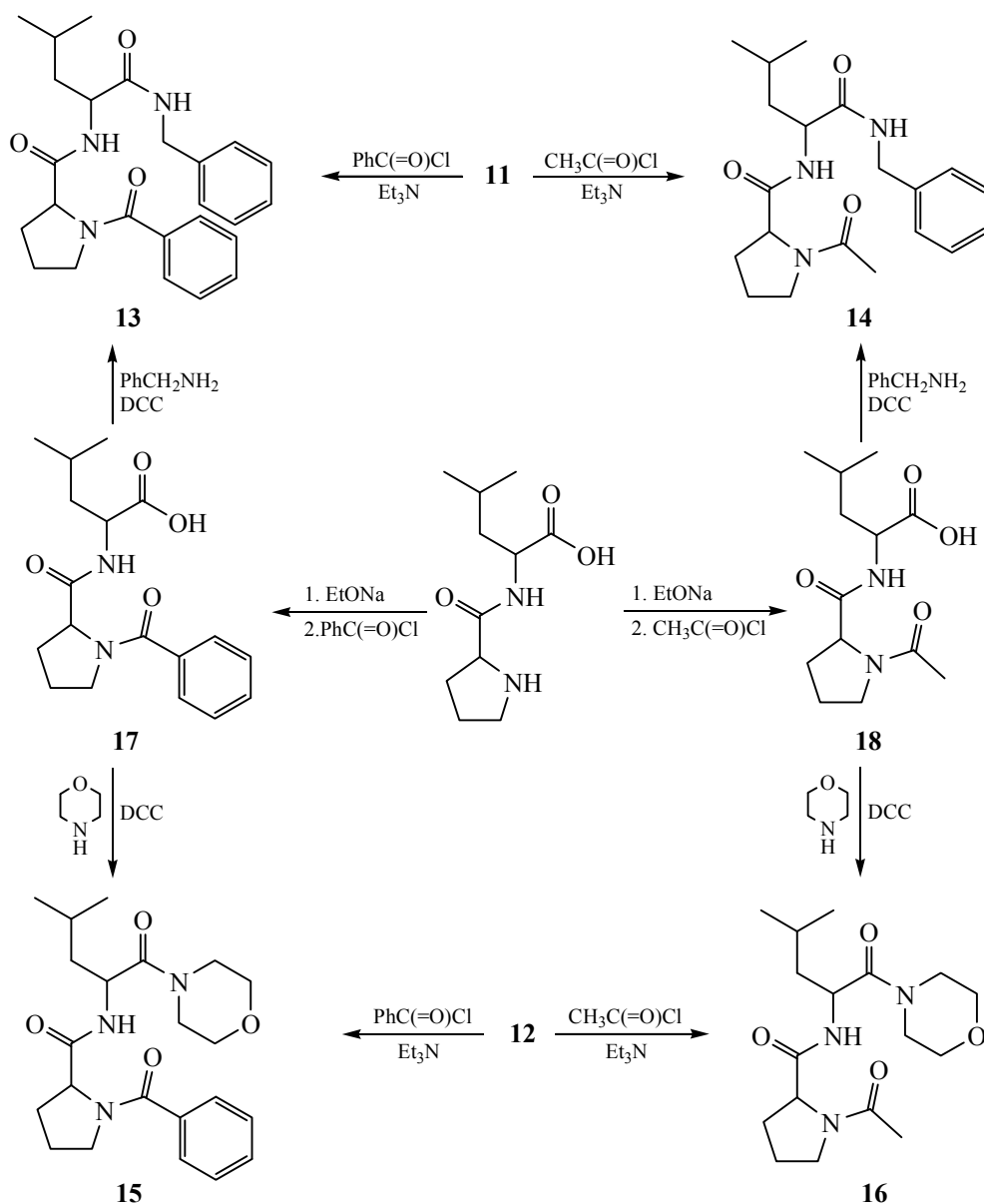


бутилоксикарбонилпролин [9] получали по стандартным методикам. ИК спектры соединений записаны на ИК Фурье спектрофотометре Protégé-460 с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker «Avance-500», химические сдвиги протонов измерены относительно сигналов остаточных протонов растворителей. Оптическая активность соединений измерена на поляриметре ATAGO AP-300.

Метил *N*-трет-бутилоксикарбонилпролил-лейцинат (1). К раствору 21.53 г (100 ммоль) трет-бутилоксикарбонилпролина в 250 мл хлористого метилена добавляли 10.12 г (100 ммоль) триэтиламина, полученный раствор охлаждали до -15°C и к нему по каплям добавляли 13.66 г (100 ммоль) ИВCF. После перемешивания при

температуре -15°C в течение 20 мин к реакционной смеси добавили охлажденную до -15°C суспензию 19.07 г (105 ммоль) гидрохлорида метилового эфира лейцина в 100 мл хлористого метилена и по каплям 10.63 г (105 ммоль) охлажденного триэтиламина, поддерживая температуру реакционной смеси $-15\pm 1^\circ\text{C}$. После добавления триэтиламина смесь перемешивали при температуре $-12\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 3 ч, температуру медленно доводили до комнатной и оставляли на ночь. Полученную смесь 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 растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции экстрагировали из остатка диэтиловым эфиром, полученный раствор фильтровали и

Схема 3.



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. Выход 23.97 г (70%), т.пл. 77–78°C, $[\alpha]_D^{20} -75.3$ (с 3, MeOH) (т.пл. 78–80°C, $[\alpha]_D^{20} -75.9$ (с 3, MeOH) [7]. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1741, 1698, 1652 (C=O), 1560 (NH_{амид}). Найдено, %: С 59.81; Н 8.98; N 8.05. C₁₇H₃₀N₂O₅. Вычислено, %: С 59.63; Н 8.83; N 8.18.

***N*-tert-бутилоксикарбонилпролиллейцин-амид (2)**. Раствор 22.65 г (65 ммоль) метилового

эфира *N*-tert-бутилоксикарбонилпролиллейцина в 100 мл 6 н раствора аммиака в метаноле выдерживали в герметично закрытой колбе при комнатной температуре в течение 5 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 смеси диэтиловый эфир–гексан (1:1) и выдерживания смеси при температуре 5°C в течение 12 ч осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили при пониженном давлении. Выход 18.30 г (86%), т.пл.

157–159°C, $[\alpha]_D^{20}$ –79.2 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1701, 1677, 1600 (C=O), 1549 ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.87–0.98 м (6H), (1.41 с, 1.49 с) (9H), 1.52–1.74 м (3H), 1.82–2.0 м (3H), 2.14–2.21 м (1H), 3.36–3.44 м (1H), 3.46–3.54 м (1H), 4.18–4.24 м (1H), 4.38–4.47 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.75, 22.09, 23.50, 23.64, 24.47, 25.47, 25.86, 25.91, 28.67, 28.73, 31.17, 32.45, 41.43, 42.29, 47.89, 48.21, 52.61, 61.39, 61.74, 81.35, 155.92, 156.73, 175.23, 175.37, 177.12, 177.52. Найдено, %: C 58.92; H 8.73; N 12.66. $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.69; H 8.93; N 12.83.

Гидрохлорид пролиллейцинамида (3). К раствору 16.37 г (50 ммоль) *N*-трет-бутилоксикарбонилпролиллейцинамида в 70 мл диоксана добавляли 50 мл 6.2 н раствора хлористого водорода в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 50 мл. Выпавший после добавления 200 мл диэтилового эфира осадок отделяли от растворителя, дважды промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при температуре 45°C до постоянного веса. Получали 11.60 г (88%) соединения **3**, т.пл. 145–148°C, $[\alpha]_D^{20}$ –74.7 (*c* 2.6, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1691, 1677 (C=O), 1549 ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 0.78 д (3H, *J* 6.5 Гц), 0.82 д (3H, *J* 6.5 Гц), 1.42–1.50 м (1H), 1.52–1.63 м (2H), 1.87–2.02 м (3H), 2.33–2.45 м (1H), 3.25–3.36 м (2H), 4.16–4.23 м (1H), 4.28–4.35 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.78, 22.18, 23.74, 24.34, 29.82, 39.73, 46.56, 52.66, 59.48, 169.50, 176.89. Найдено, %: C 49.77; H 8.25; Cl 13.68; N 15.69. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 50.09; H 8.41; Cl 13.44; N 15.93.

Пролиллейцинамид (4). К раствору этилата натрия, полученному из 20 мл этанола и 0.92 г (40 ммоль) натрия, при интенсивном перемешивании добавили раствор 10.55 г (40 ммоль) гидрохлорида пролиллейцинамида в 75 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, фильтровали и растворитель из полученного раствора удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции экстрагировали из остатка ТГФ, раствор фильтровали и концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до появления осадка. Выпавший после добавления 150 мл диэтилового эфира осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 8 г (88%), т.пл. 148–150°C, $[\alpha]$ –58.7 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1676, 1652 (C=O), 1516 ($\text{NH}_{\text{амид}}$).

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.92 д (3H, *J* 6.5 Гц), 0.95 д (3H, *J* 6.5 Гц), 1.54–1.67 м (3H), 1.68–1.80 м (3H), 2.08–2.16 м (1H), 2.90–3.01 м (2H), 3.66–3.72 м (1H), 4.38–4.43 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.98, 23.52, 26.04, 26.98, 31.95, 42.44, 48.01, 52.45, 61.49, 176.95, 177.27. Найдено, %: C 58.27; H 9.43; N 18.61. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 58.12; H 9.31; N 18.49.

***N*-бензоилпролиллейцинамид (5).** К раствору 3.41 г (15 ммоль) пролиллейцинамида в 50 мл ТГФ добавляли 1.62 г (16 ммоль) триэтиламина и при интенсивном перемешивании по каплям 2.25 г (16 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, концентрировали до объема 20 мл, выпавший после добавления 100 мл гексана осадок отфильтровывали, последовательно промывали на фильтре гексаном (2×15 мл), водой (2×20 мл) и сушили в вакууме при температуре 45°C. После переосаждения из ТГФ смесью диэтиловый эфир–гексан (1:1) выход 3.63 г (73%), т.пл. 132–134°C, $[\alpha]_D^{20}$ –113.7 (*c* 1.5, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1656, 1623 (C=O), 1543 ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.8–1.0 м (6H), [1.17–1.30 м, 1.33–1.40 м] (1H), [1.56–1.69 м, 1.70–1.91 м, 1.92–2.07 м] (5H), 2.25–2.36 м (1H), [3.49–3.58 м, 2.60–3.69 м, 3.70–3.82 м] (2H), [4.18–4.24 м, 4.44–4.52 м, 4.57–4.63 м] (2H), 7.38–7.82 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.96, 23.65, 23.76, 25.46, 25.90, 26.36, 30.94, 33.23, 41.85, 42.07, 48.54, 51.72, 51.85, 52.91, 62.05, 63.37, 127.83, 128.33, 129.44, 131.07, 131.54, 137.32, 138.05, 172.14, 172.85, 174.48, 174.66, 177.10, 177.52. Найдено, %: C 65.42; H 7.71; N 12.54. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.23; H 7.60; N 12.68.

Аналогичным образом из 3.41 г (15 ммоль) пролиллейцинамида, 1.62 г (16 ммоль) триэтиламина и 1.26 г (16 ммоль) ацетилхлорида получали 2.87 г (71%) (*N*-ацетилпролил)лейцинамида (**6**), т.пл. 163–166°C, $[\alpha]_D^{20}$ –98.3 (*c* 1.5, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1683, 1652, 1636 (C=O), 1544 ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.90–1.01 м (6H), 1.60–1.75 м (3H), [1.85–1.93 м, 1.95–2.06 м] (3H), 2.12 с (3H), [2.17–2.28 м, 2.31–2.39 м] (1H), [3.45–3.53 м, 3.56–3.63 м, 3.66–3.72 м] (2H), [4.36–4.43 м, 4.47–4.53 м] (2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.67, 22.16, 22.39, 23.53, 23.63, 23.85, 25.76, 25.94, 26.08, 31.03, 33.13, 41.45, 42.02, 48.09, 49.48, 52.67, 52.77, 61.59, 62.34, 172.32, 172.87, 174.22, 174.66, 177.08, 177.56. Найдено, %: C 58.14; H 8.75; N 15.46. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.97; H 8.61; N 15.60.

***N*-трет-бутилоксикарбонилпролиллейцил-*N*-бензиламин (7).** К раствору 32.84 г (100 ммоль) *N*-трет-бутилоксикарбонилпролиллейцина в 200 мл ТГФ последовательно добавляли раствор 21.63 г (105 ммоль) DCC в 200 мл ТГФ и 11.25 г (105 ммоль) бензиламина. Реакционную смесь перемешивали 20 ч, выпавший осадок отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток промывали охлажденным гексаном. Продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром, полученный раствор фильтровали, концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 50 мл, к полученной массе добавляли 200 мл гексана и смесь выдерживали при температуре 3°C в течение суток. Выпавший осадок отделяли от растворителя, промывали охлажденным гексаном и сушили в вакууме. После пересаживания из диэтилового эфира гексаном выход 29.23 г (70%), т.пл. 102–104°C, $[\alpha]_D^{20}$ –69.8 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1700, 1643 (C=O), 1555 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.83–0.94 м (6H), [1.23 с, 1.37 с] (9H), 1.48–1.70 м (3H), 1.71–1.86 м (3H), 1.92–2.12 м (1H), 3.28–3.45 м (2H), 4.06–4.27 м (1H), 4.29–4.58 м (3H), 7.17–7.30 м (5H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.68, 22.16, 23.02, 23.13, 24.67, 24.82, 25.14, 28.26, 31.14, 31.59, 40.64, 41.29, 43.32, 46.90, 47.25, 51.60, 51.91, 60.35, 60.86, 80.69, 127.15, 127.30, 127.59, 128.51, 138.03, 138.35, 154.53, 155.81, 172.07, 172.32, 173.0; 173.06. Найдено, %: C 66.34; H 8.65; N 9.87. C₂₃H₃₅N₃O₄. Вычислено, %: C 66.16; H 8.45; N 10.06.

Аналогичным образом из 32.84 г (100 ммоль) *N*-трет-бутилоксикарбонилпролиллейцина, 21.63 г (105 ммоль) DCC и 9.15 г (105 ммоль) морфолина получали 28.62 г (72%) (***N*-трет-бутилоксикарбонилпролил)лейцил-*N*-морфолина (8)**, т.пл. 92–94°C, $[\alpha]_D^{20}$ –78.7 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1694, 1659, 1642 (C=O), 1543 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 0.90–0.99 м (6H), [1.43 с, 1.45 с] (9H), [1.47–1.53 м, 1.55–1.64 м] (2H), 1.67–1.78 м (1H), 1.80–1.99 м (3H), 2.09–2.28 м (1H), 3.34–3.42 м (1H), 3.44–3.59 м (3H), 3.60–3.75 м (6H), 4.20–4.28 м (1H), 4.83–4.91 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.99, 22.19, 23.58, 24.42, 25.37, 25.74, 25.83, 28.65, 28.72, 31.09, 32.42, 41.88, 42.02, 43.67, 47.31, 47.85, 48.16, 48.43, 61.06, 61.21, 67.67, 81.04, 81.24, 155.85, 156.20, 172.49, 174.75, 175.21. Найдено, %: C 60.55; H 8.71; N 10.38. C₂₀H₃₅N₃O₅. Вычислено, %: C 60.43; H 8.87; N 10.57.

Гидрохлорид пролиллейцил-*N*-бензиламина (9). К суспензии 27.14 г (65 ммоль) (*N*-трет-бутил-

оксикарбонилпролил)лейцил-*N*-бензиламина в 30 мл диоксана добавляли 50 мл 6.2 н раствора хлористого водорода в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Выпавший после добавления 250 мл гексана осадок отделяли от растворителя, дважды промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме при температуре 45°C до постоянного веса. Выход 18.21 г (83%), $[\alpha]_D^{20}$ –42.4 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680, 1656 (C=O), 1549 (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), 1.54–1.78 м (3H), 1.87–2.05 м (3H), 2.38–2.49 м (1H), 3.31–3.43 м (2H), 4.30–4.48 м (4H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.01, 23.32, 24.88, 25.79, 31.03, 41.75, 43.88, 48.41, 53.91, 60.78, 128.12, 128.36, 129.42, 139.77, 169.64, 174.18. Найдено, %: C 60.88; H 8.17; Cl 10.26; N 11.69. C₁₈H₂₇N₃O₂·HCl. Вычислено, %: C 61.09; H 7.97; Cl 10.02; N 11.87.

Аналогичным образом из 28.84 г (65 ммоль) (*N*-трет-бутилоксикарбонилпролил)лейцил-*N*-морфолина получали 18.66 г (86%) **гидрохлорида пролиллейцил-*N*-морфолина (10)**, т.пл. 168–170°C, $[\alpha]_D^{20}$ –43.6 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1683, 1635 (C=O), 1549 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 0.96 д (6H, *J* 6.5 Гц), 1.44–1.52 м (1H), 1.59–1.68 м (1H), 1.70–1.78 м (1H), 1.95–2.10 м (3H), 2.44–2.53 м (1H), 3.32–3.44 м (2H), 3.45–3.52 м (1H), 3.52–3.59 м (1H), 3.60–3.72 м (6H), 4.37–4.44 м (1H), 4.82–4.90 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.85, 23.55, 24.95, 25.87, 31.02, 41.44, 43.71, 47.21, 47.46, 49.39, 60.78, 67.62, 169.46, 172.15. Найдено, %: C 53.78; H 8.58; Cl 10.83; N 12.24. C₁₅H₂₈ClN₃O₂. Вычислено, %: C 53.96; H 8.45; Cl 10.62; N 12.59.

Пролиллейцил-*N*-бензиламин (11). К раствору этилата натрия, полученному из 20 мл этанола и 0.92 г (40 ммоль) натрия, при интенсивном перемешивании добавили раствор 14.16 г (40 ммоль) гидрохлорида пролиллейцил-*N*-бензиламина в 50 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, фильтровали и растворитель из полученного раствора удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции экстрагировали из остатка тетрагидрофураном, раствор фильтровали и концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 20 мл. Выпавший после добавления 150 мл гексана осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. После пересаживания из ТГФ гексаном получали 9.27 г (73%) соединения **11**, т.пл. 76–78°C, $[\alpha]_D^{20}$ –41.6 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1656, 1637 (C=O), 1547

(NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 0.91 д (3H, *J* 6.0 Гц), 0.94 д (3H, *J* 6.0 Гц), 1.54–1.79 м (6H), 2.04–2.12 м (1H), 2.86–2.96 м (2H), 3.62–2.68 м (1H), 4.35 к (2H, *J* 14 Гц), 4.43–4.48 м (1H), 7.20–7.31 м (5H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.10, 23.42, 26.01, 27.01, 31.98, 42.39, 43.94, 48.01, 52.87, 61.45, 128.12, 128.37, 129.45, 139.73, 174.43, 177.09. Найдено, %: C 68.25; H 8.74; N 13.08. C₁₈H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: C 68.11; H 8.57; N 13.24.

Аналогичны образом из 0.92 г (40 ммоль) натрия и 13.35 г (40 ммоль) гидрохлорида пролиллейцил-*N*-морфолина получали 8.92 г (75%) пролиллейцил-*N*-морфолина (**12**), т.пл. 90–93°C, [α]_D²⁰ –62.8 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660, 1632 (C=O), 1514 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 0.94 д (3H, *J* 6.5 Гц), 0.95 д (3H, *J* 6.5 Гц), 1.44–1.52 м (1H), 1.55–1.68 м (2H), 1.69–1.79 м (3H), 2.08–2.16 м (1H), 2.89–2.98 м (2H), 3.43–3.52 м (1H), 3.61–3.72 м (6H), 4.70–4.80 м (1H), 4.85–4.92 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.08, 23.61, 25.98, 27.06, 32.09, 42.20, 43.65, 47.29, 48.05, 48.18, 61.42, 67.64, 172.45, 176.81. Найдено, %: C 60.72; H 9.24; N 14.02. C₁₅H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: C 60.58; H 9.15; N 14.13.

Общая методика получения ацильных производных *N*-замещенных амидов пролиллейцина.

a. К раствору 10 ммоль соответствующего амида пролиллейцина в 100 мл ТГФ последовательно добавляли 1.11 г (11 ммоль) триэтиламина и по каплям 11 ммоль соответствующего ацилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 3 ч и концентрировали отгонкой растворителя до объема 15 мл. Выпавший после добавления 100 мл гексана осадок отфильтровывали, последовательно промывали гексаном (2×20 мл), водой (2×20 мл) и сушили в вакууме при комнатной температуре. Очистку продукта проводили переосаждением из ТГФ гексаном.

Из 3.17 г пролиллейцил-*N*-бензиламина, 1.11 г триэтиламина и 1.55 г бензоилхлорида получали 2.87 г (68%) (*N*-бензоилпролиллейцил)-*N*-бензиламина (**13**), т.пл. 58–61°C, [α]_D²⁰ –137.1 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1703, 1654, 1620 (C=O), 1545 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: [0.80 д (*J* 6.5 Гц), 0.85 д (*J* 6.5 Гц), 0.93 д (*J* 6.5 Гц), 0.96 д (*J* 6.5 Гц)] (6H), 1.25–1.40 м (1H), 1.61–1.86 м (3H), 1.88–1.99 м (2H), 2.17–2.32 м (1H), [3.46–3.53 м, 3.59–3.79 м] (2H), 4.19–4.59 м (4H), [7.18–7.29 м, 7.34–7.49 м, 7.55 д (*J* 8.2 Гц)] (10H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.01, 22.09, 23.40, 23.49, 23.67, 25.43,

25.89, 26.31, 30.91, 33.16, 41.65, 41.85, 43.88, 43.95, 48.47, 51.65, 52.97, 53.37, 62.02, 63.29, 127.75, 128.10, 128.31, 128.43, 129.38, 129.43, 130.59, 130.97, 131.49, 133.55, 137.25, 138.03, 139.79, 139.82, 172.01, 172.77, 174.12, 174.28, 174.46, 174.51. Найдено, %: C 71.41; H 7.58; N 9.74. C₂₅H₃₁N₃O₃. Вычислено, %: C 71.23; H 7.41; N 9.97.

Из 3.17 г пролиллейцил-*N*-бензиламина, 1.11 г триэтиламина и 0.86 г ацетилхлорида получали 2.52 г (70%) (*N*-ацетилпролиллейцил)-*N*-бензиламина (**14**), т.пл. 69–72°C, [α]_D²⁰ –87.6 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1687, 1659, 1621 (C=O), 1549 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 0.90–0.97 м (6H), [1.53–1.78 м, 1.88–1.93 м, 1.94–2.03 м, 1.97 с, 2.06, 2.11–2.29 м] (10H), 3.42–3.66 м (2H), 4.29–4.54 м (4H), 7.18–7.32 м (5H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.87, 22.16, 22.36, 23.41, 23.51, 23.61, 23.77, 25.69, 25.89, 25.99, 30.93, 33.08, 41.40, 41.86, 43.90, 47.97, 49.38, 53.13, 53.30, 61.42, 62.19, 128.06, 128.13, 128.32, 128.38, 129.39, 129.46, 139.87, 172.26, 172.72, 174.19, 174.28, 174.54, 174.68. Найдено, %: C 67.04; H 8.35; N 11.46. C₂₀H₂₉N₃O₃. Вычислено, %: C 66.83; H 8.13; N 11.69.

Из 2.97 г пролиллейцил-*N*-морфолина, 1.11 г триэтиламина и 1.55 г бензоилхлорида получали 2.89 г (72%) (*N*-бензоилпролиллейцил)-*N*-морфолина (**15**), т.пл. 157–159°C, [α]_D²⁰ –118.8 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1685, 1643, 1600 (C=O), 1553 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: [0.82–0.85 м, 0.95–0.99 м] (6H), [1.08–1.38 м, 1.47–1.54 м, 1.62–1.72 м, 1.77–1.88 м, 1.91–2.05 м, 2.23–2.36 м] (7H), 3.38–3.53 м (2H), 3.54–3.75 м (8H), [4.45–4.50 м, 4.56–4.65 м, 4.89–4.95 м] (2H), [7.33–7.48 м, 7.58–7.63 м] (5H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.83, 22.14, 23.56, 23.63, 25.42, 25.72, 26.29, 30.95, 33.16, 41.33, 41.91, 43.67, 47.19, 47.32, 48.64, 51.63, 61.52, 63.22, 67.66, 127.82, 128.19, 129.41, 130.97, 131.41, 137.44, 138.07, 171.83, 172.34, 172.60, 172.76, 173.94, 174.07. Найдено, %: C 65.88; H 7.62; N 10.36. C₂₂H₃₁N₃O₄. Вычислено, %: C 65.81; H 7.78; N 10.47.

Из 2.97 г пролиллейцил-*N*-морфолина, 1.11 г триэтиламина и 0.86 г ацетилхлорида получали 2.41 г (71%) (*N*-ацетилпролиллейцил)-*N*-морфолина (**16**), т.пл. 115–117°C, [α]_D²⁰ –77.3 (*c* 2, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1644 ш (C=O), 1557 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 0.89–0.98 м (6H), 1.40–1.51 м (1H), 1.55–1.76 м (2H), 1.81–1.90 м

(1H), [1.92 с, 2.08 с] (3H), 1.94–2.05 м (2H), [2.14–2.22 м, 2.29–2.37 м] (1H), 3.43–3.69 м (10H), 4.39–4.48 м (1H), 4.85–4.95 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.33, 22.42, 23.76, 23.81, 24.03, 25.89, 25.92, 26.38, 31.16, 33.30, 42.16, 43.90, 47.53, 48.77, 49.03, 49.56, 60.97, 62.34, 67.88, 172.28, 172.45, 172.61, 172.74, 174.21, 174.38. Найдено, %: С 60.29; Н 8.68; N 12.16. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.15; Н 8.61; N 12.38.

б. К раствору 20 ммоль соответствующего ацильного производного пролиллейцина в 100 мл ТГФ последовательно добавляли раствор 4.12 г (20 ммоль) DCC в 50 мл ТГФ и через 15 мин 22 ммоль соответствующего амина. Смесь перемешивали в течение 24 ч, фильтровали и полученный раствор концентрировали до объема 30 мл. Выпавший после добавления 150 мл гексана осадок отфильтровывали, последовательно промывали гексаном, водой и сушили в вакууме. Очистку продукта проводили переосаждением из ТГФ гексаном. ИК и ЯМР спектры соединений идентичны спектрам, описанным выше.

Из 6.65 г *N*-бензоилпролиллейцина, 4.12 г DCC и 2.14 г бензиламина получали 6.15 г (73%) (*N*-бензоилпролиллейцил)-*N*-бензиламина (13).

Из 6.65 г *N*-бензоилпролиллейцина, 4.12 г DCC и 1.74 г морфолина получали 6.02 г (75%) (*N*-бензоилпролиллейцил)-*N*-морфолина (15).

Из 5.41 г *N*-ацетилпролиллейцина, 4.12 г DCC и 2.14 г бензиламина получали 5.18 г (72%) (*N*-ацетилпролиллейцил)-*N*-бензиламина (14).

Из 5.41 г *N*-ацетилпролиллейцина, 4.12 г DCC и 1.74 г морфолина получали 4.75 г (70%) (*N*-ацетилпролиллейцил)-*N*-морфолина (16).

***N*-бензоилпролиллейцин (17).** К раствору этилата натрия, полученному из 1.15 г (50 ммоль) натрия и 150 мл этанола, добавляли 11.41 г (50 ммоль) пролиллейцина. После растворения всего осадка к реакционной смеси по каплям добавляли 7.03 г (50 ммоль) бензоилхлорида. Смесь перемешивали 48 ч, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции экстрагировали из остатка ТГФ, раствор фильтровали и концентрировали отгонкой растворителя при пониженном давлении до объема 30 мл. Выпавший после добавления 100 мл гексана осадок отделяли от растворителя, промывали гексаном и сушили в вакууме. После переосаждения из ТГФ смесью диэтиловый эфир–гексан (1:3), выход 13.62 г (82%),

т.пл. 176–178°C, $[\alpha]_D^{20} -09.3$ (с 2, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1744, 1671, 1619 (C=O), 1557 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.85–0.98 м (6H), [1.20–1.29 м, 1.37–1.50 м] (1H), [1.62–1.71 м, 1.79–1.90 м, 1.93–2.10 м] (5H), 2.24–2.35 м (1H), [3.45–3.51 м, 3.58–3.64 м, 3.67–3.73 м, 3.74–3.80 м] (2H), [4.20–4.24 м, 4.43–4.50 м, 4.60–4.68 м] (2H), 7.36–7.49 м (4H), 7.58 д (1H, *J* 9.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.62, 21.92, 23.48, 23.60, 25.49, 25.84, 26.22, 30.85, 33.02, 41.08, 41.62, 48.47, 51.64, 51.75, 52.13, 61.47, 63.46, 127.79, 128.16, 129.42, 129.47, 130.99, 131.41, 137.41, 137.47, 171.87, 172.89, 174.38, 174.63, 175.47, 175.83. Найдено, %: С 65.25, Н 7.41, N 8.26. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.04, Н 7.28, N 8.43.

Аналогичным образом из 1.15 г (50 ммоль) натрия, 11.41 г (50 ммоль) пролиллейцина и 3.93 г (50 ммоль) ацетилхлорида получали 10.81 г (80%) ***N*-ацетилпролиллейцина (18)**, т.пл. 150–152°C, $[\alpha]_D^{20} -77.9$ (с 2, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1737, 1663, 1599 (C=O), 1558 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0.91–0.97 м (6H), [1.58–1.70 м, 1.72–1.82 м, 1.85–1.97 м, 1.98 с, 2.0–2.07 м, 2.08 с, 2.10–2.21 м, 2.30–2.38 м] (10H), [3.44–3.51 м, 3.52–3.70 м] (2H), 4.37–4.50 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.55, 21.91, 22.17, 22.21, 23.51, 23.81, 25.61, 25.84, 26.20, 30.86, 33.04, 41.28, 41.79, 48.02, 49.37, 52.29, 52.34, 60.94, 62.51, 172.13, 172.48, 174.31, 174.49, 175.99, 176.27. Найдено, %: С 57.92; Н 8.43; N 10.14. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.76; Н 8.20; N 10.36.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim K., Kim N.J., Kim S.Y., Kim I.H., Kim K.S., Lee G.R. *Infect. Immun.* **2015**, *83*, 1150–1161. doi 10.1128/IAI.02878-14
2. Salaga M., Binienda A., Draczkowski P., Kosson P., Kordek R., Jozwiak K., Fichna J. *Peptides.* **2018**, *108*, 34–45. doi 10.1016/j.peptides.2018.08.011
3. Borthwick A.D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641–3716. doi 10.1021/cr200398y
4. de Carvalho M.P., Abraham W.R. *Chem. Lett.* **2012**, *19*, 3564–3577. doi 10.2174/092986712801323243
5. Pan W., Kastin A.J. *Peptides.* **2007**, *28*, 2411–2434. doi 10.1016/j.peptides.2007.10.006
6. Гордашникова Е.И., Гайдукевич В.А., Попова Л.А.,

- Книжников В.А. *Изв. НАНБ. Сер. хим.* **2016**, *2*, 50–54.
7. Юшкин Д.В., Барташевич В.А., Зубрейчук З.П., Мурашова М.Ю., Попова Л.А., Книжников В.А. *Изв. НАНБ. Сер. хим.* **2014**, *4*, 56–61.
8. Li J.A, Sha Y. *Molecules.* **2008**, *13*, 1111–1119. doi 10.3390/molecules13051111
9. Ragnarsson U., Karlsson S.M., Sandberg B.E., Larsson L.-E. *Org. Synth.* **1973**, *53*, 25–30. doi 10.15227/orgsyn.053.0025

Synthesis of Acyl Derivatives of Prolylleucinamides

V. A. Haidukevich, D. V. Kievitskaya, L. A. Popova, and V. A. Knizhnikov*

*Institute of Physical Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus,
220072, Republic of Belarus, Minsk, ul. Surganova 13
e-mail knizh@ifoch.bas-net.by

Received July 23, 2019; revised November 22, 2019; accepted November 27, 2019

Proposed pathways for the synthesis of prolylleucineamide, prolylleucine-*N*-benzylamine and prolylleucine-*N*-morpholine, by treating them with benzoyl chloride or acetyl chloride in the presence of triethylamine the corresponding acyl derivatives of prolylleucineamides have been obtained. Acyl derivatives of prolylleucine-*N*-benzylamine and prolylleucine-*N*-morpholine are also obtained by condensation of *N*-benzoylprolylleucine or *N*-acetylprolylleucine with benzylamine or morpholine under the action of dicyclohexylcarbodiimide.

Keywords: *N*-*tert*-butyloxycarbonylprolyl leucine methyl ester, prolylleucineamide, benzylamine, morpholine, acyl derivatives of prolylleucinamides