

ISSN 1561-8331 (Print)
 ISSN 2524-2342 (Online)
 УДК 547.466
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-311-317>

Поступила в редакцию 05.06.2020
 Received 05.06.2020

В. А. Гайдукевич¹, Л. А. Попова¹, П. В. Курман², В. А. Книжников¹

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

²*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

СИНТЕЗ ЛЕЙЦИНСОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛОДИПЕПТИДОВ

Аннотация. 3-бензил-6-изобутилпиперазин-2,5-дион [цикло(лейцилфенилаланил)], 3-изобутилпиперазин-2,5-дион [цикло(лейцилглицил)] и 3-(*втор*-бутил)-6-изобутил-пиперазин-2,5-дион [цикло(лейцилизололейцин)] получены циклизацией метиловых эфиров *трет*-бутилоксикарбонильных производных дипептидов, для синтеза которых был использован как карбодимидный метод образования пептидной связи, так и метод смешанных ангидридов.

Ключевые слова: 2,5-дикетопиперазины, синтез, цикло(Leu-Gly), цикло(Leu-Ile), цикло(Leu-Phe), *трет*-бутилоксикарбонильная аминоксигнальная группа, карбодимидный метод, метод смешанных ангидридов, лейцинсодержащие циклодипептиды

Для цитирования. Синтез лейцинсодержащих циклодипептидов / В. А. Гайдукевич [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 311–317. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-311-317>

V. A. Haidukevich¹, L. A. Popova¹, P. V. Kurman², V. A. Knizhnikov¹

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

²*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

SYNTHESIS OF LEUCINE-BASED CYCLIC DIPEPTIDES

Abstract. 3-benzyl-6-isobutylpiperazin-2,5-dione [cyclo(leucylphenylalanyl)], 3-isobutylpiperazin-2,5-dione [cyclo(leucylglycyl)] and 3-(*sec*-butyl)-6-isobutyl-piperazine-2,5-dione [cyclo(leucylisoleucine)] have been obtained by cyclization of methyl esters of *tert*-butyloxycarbonyl derivatives of dipeptides, for the synthesis of which both carbodiimide-promoted peptide bond formation and the mixed anhydride method were used.

Keywords: 2,5-diketopiperazines, synthesis, cyclo(Leu-Gly), cyclo(Leu-Ile), cyclo(Leu-Phe), *tert*-butyloxycarbonyl amino protecting group, carbodiimide method, mixed anhydrides method, leucine-based cyclic dipeptides

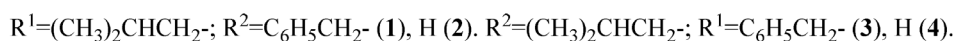
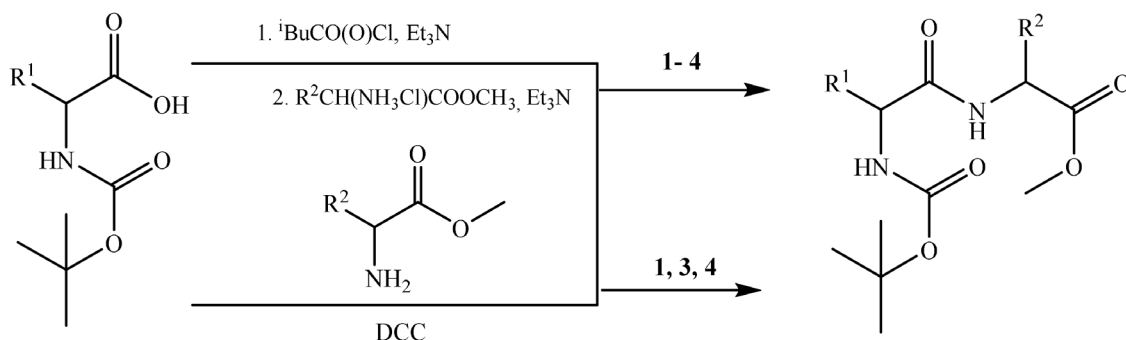
For citation. Haidukevich V. A., Popova L. A., Kurman P. V., Knizhnikov V. A. Synthesis of leucine-based cyclic dipeptides. *Vestsi Natsyuanal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 311–317 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-311-317-311-317>

Введение. Циклические дипептиды (также известные как 2,5-дикетопиперазины) являются низкомолекулярными соединениями, проявляющими разнообразную биологическую активность [1–6], в том числе противоопухолевую, противовирусную, антигипергликемическую, противогрибковую и антибактериальную, и могут найти применение в медицине и сельском хозяйстве. Цель данной работы – определение оптимального пути синтеза 3-бензил-6-изобутилпиперазин-2,5-диона [цикло(лейцилфенилаланила)], 3-изобутилпиперазин-2,5-диона [цикло(лейцилглицила)] и 3-(*втор*-бутил)-6-изобутил-пиперазин-2,5-диона [цикло(лейцилизололейцина)] с использованием *трет*-бутилоксикарбонильной аминоксигнальной группы.

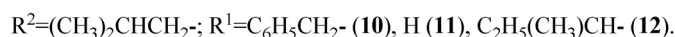
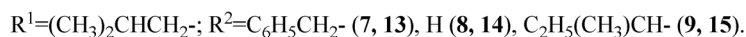
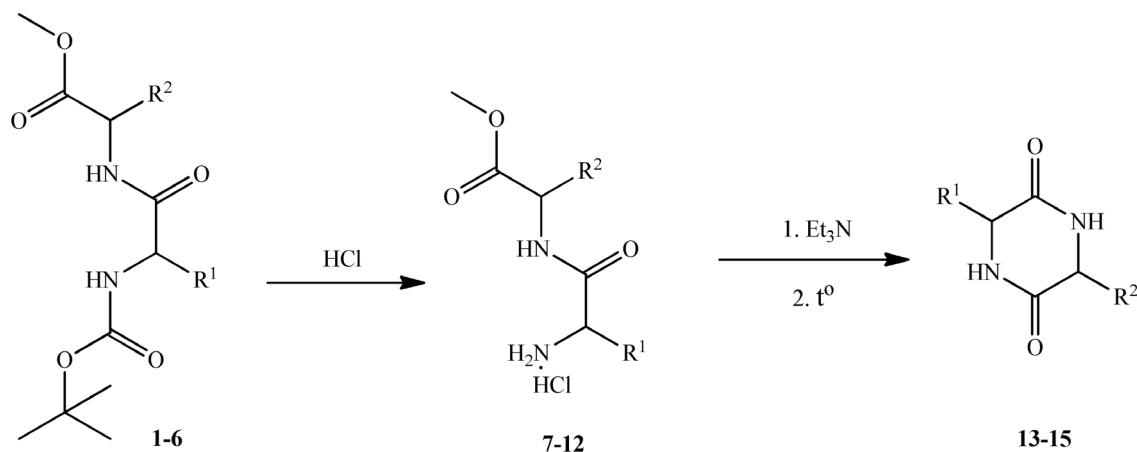
Методы исследований. Для синтеза целевых циклопептидов в качестве исходных лейцинсодержащих соединений в настоящей работе использовали гидрохлорид метилового эфира лейцина и *трет*-бутилоксикарбониллейцин. Метиловые эфиры *трет*-бутилоксикарбонильных производных дипептидов 1–4 были получены как карбодимидным методом, так и методом смешанных ангидридов. ИК и ЯМР спектры образцов соединений, полученных разными методами, идентичны.

Метиловые эфиры *трет*-бутилоксикарбониллейцилизололейцина (**5**) и *трет*-бутилоксикарбониллизололейциллейцина (**6**) получены по описанным ранее методикам [7].

Удаление *трет*-бутилоксикарбонильных защитных групп в соединениях **1–6** под действием метанольного раствора хлористого водорода привело к образованию гидрохлоридов **7–12**. Следует отметить, что при использовании для удаления *трет*-бутилоксикарбонильных защитных групп диоксанового раствора хлористого водорода образцы гидрохлоридов **7–12** содержали незначительное количество диоксана, для полного удаления которого требовалось длительное выдерживание соединений в вакууме при температуре 55–60 °С.



Кипячение диоксановых растворов метиловых эфиров дипептидов, полученных обработкой гидрохлоридов **7–12** триэтиламино, приводило к целевым циклодипептидам **13–15**. Выделить в аналитически чистом виде метиловые эфиры дипептидов не удалось, так как уже при комнатной температуре они медленно превращаются в циклодипептиды, однако их образование подтверждено данными ЯМР ^{13}C спектров.



Спектр ЯМР ^{13}C метилового эфира лейцилфенилаланина ($CDCl_3$), δ м.д.: 21,36 (CH_3CH), 23,24 (CH_3CH), 24,67 (CH_3CH), 37,95 (CH_2), 43,87 (CH_2), 52,14 (CH_3O), 52,65 (CHN), 53,32 (CHN), 126,91 (CH_{Ph}), 128,38 (CH_{Ph}), 129,18 (CH_{Ph}), 136,07 (C_{Ph}), 172,07 (CO), 175,21 (CO).

Спектр ЯМР ^{13}C метилового эфира фенилаланиллейцина (CD_3OD), δ м.д.: 22,01 (CH_3CH), 23,33 (CH_3CH), 25,79 (CH_3CH), 41,58 (CH_2), 41,78 (CH_2), 51,95 (CH_3O), 52,74 (CHN), 56,98 (CHN), 127,84 (CH_{Ph}), 129,57 (CH_{Ph}), 130,58 (CH_{Ph}), 138,30 (C_{Ph}), 174,27 (CO), 175,77 (CO).

Спектр ЯМР ^{13}C метилового эфира лейцилглицина ($CDCl_3$), δ м.д.: 21,37 (CH_3CH), 23,40 (CH_3CH), 24,81 (CH_3CH), 40,86 (CH_2), 43,99 (CH_2), 52,24 (CH_3O), 53,40 (CHN), 170,53 (CO), 176,15 (CO).

Спектр ЯМР ^{13}C метилового эфира глициллейцина (CDCl_3), δ м.д.: 21,69 (CH_3CH), 22,68 (CH_3CH), 24,71 (CH_3CH), 41,18 (CH_2), 44,38 (CH_2), 50,17 (CH_3O), 52,04 (CHN), 172,65 (CO), 173,32 (CO).

Спектр ЯМР ^{13}C метилового эфира лейцилизолейцина (CDCl_3), δ м.д.: 11,52 (CH_3CH), 15,52 (CH_3CH), 21,65 (CH_3CH), 23,14 (CH_3CH), 24,73 (CH_3CH), 25,14 (CH_2), 37,58 (CH_3CH), 43,40 (CH_2), 51,94 (CH_3O), 53,34 (CHN), 56,35 (CHN), 172,38 (CO), 174,23 (CO).

Спектр ЯМР ^{13}C метилового эфира изолейциллейцина (CD_3OD), δ м.д.: 11,92 (CH_3CH), 15,84 (CH_3CH), 21,90 (CH_3CH), 23,33 (CH_3CH), 25,29 (CH_2), 25,95 (CH_3CH), 40,10 (CH_3CH), 41,46 (CH_2), 52,09 (CH_3O), 52,65 (CHN), 60,36 (CHN), 174,48 (CO), 175,94 (CO).

Экспериментальная часть

Все операции проведены с использованием безводных органических растворителей. Гидрохлориды метиловых эфиров и *трет*-бутилоксикарбонильные производные аминокислот получали по стандартным методикам [8, 9]. ИК спектры соединений записаны на ИК-Фурье спектрофотометре Protégé-460 с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , DEPT записаны на спектрометре Bruker Avance-500, рабочая частота 500 МГц для ^1H и 125 МГц для ^{13}C , химические сдвиги протонов измерены относительно сигналов остаточных протонов растворителей. Оптическая активность соединений измерена на поляриметре АТАГО AP-300.

Метиловые эфиры *трет*-бутилоксикарбонильных производных дипептидов. а). К раствору 50 ммоль *трет*-бутилоксикарбонильного производного аминокислоты в 150 мл хлористого метилена добавляли 5,06 г (50 ммоль) триэтиламина, полученный раствор охлаждали до $-15\text{ }^\circ\text{C}$ и к нему по каплям добавляли 6,83 г (50 ммоль) *изо*-бутилхлорформиата. После перемешивания при температуре $-15\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 20 мин к реакционной смеси добавили охлажденную до $-15\text{ }^\circ\text{C}$ суспензию 52 ммоль гидрохлорида метилового эфира другой кислоты в 150 мл хлористого метилена и по каплям 5,56 г (55 ммоль) охлажденного триэтиламина, поддерживая температуру реакционной смеси $-15\pm 1\text{ }^\circ\text{C}$. После добавления триэтиламина смесь перемешивали при температуре $-12\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 ч, температуру медленно доводили до комнатной и реакционную смесь оставляли на ночь. Смесь фильтровали, полученный раствор 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. Раствор фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве горячего диэтилового эфира, к полученному раствору при нагревании добавляли гексан до помутнения смеси и полученную смесь оставляли на ночь в холодильнике при $3\text{ }^\circ\text{C}$. Выпавший осадок отделяли от маточного раствора и сушили при пониженном давлении до постоянной массы.

б). К охлажденному до $0\text{ }^\circ\text{C}$ раствору 50 ммоль *трет*-бутилоксикарбонильного производного аминокислоты в 100 мл тетрагидрофурана последовательно добавляли охлажденный раствор 11,34 г (55 ммоль) дициклогексилкарбодиимида в 100 мл тетрагидрофурана и смесь, полученную из 55 ммоль гидрохлорида метилового эфира другой аминокислоты и 5,57 г (55 ммоль) триэтиламина в 100 мл хлористого метилена при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 и 20 ч при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали и из полученного раствора растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлористом метилене. Выделение и очистку целевых продуктов осуществляли как в методе а).

Метиловый эфир *трет*-бутилоксикарбониллейцилфенилаланина (1). а). Из 11,56 г *трет*-бутилоксикарбониллейцина и 11,22 г гидрохлорида метилового эфира фенилаланина получали 13,93 г (71 %) соединения (1), т. пл. $87\text{--}88\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25,6^\circ$ ($c = 2$, MeOH) (т. пл. $91\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -27,7^\circ$, ($c = 1$, MeOH) [10]; т. пл. $88\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19,5^\circ$, ($c = 1$, ДМФА) [11]). ИК спектр, $\nu\text{ см}^{-1}$: 1744, 1689, 1666 ($\text{C}=\text{O}$); 1542, 1523 ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0,88 д (3H, J 6,5 Гц); 0,91 д (3H, J 6,5 Гц); 1,20–1,36 м (2H); 1,42 с (9H); 1,56–1,70 м (1H); 2,96–3,03 м (1H); 3,10–3,16 м (1H); 3,65 с (3H); 4,07 т (1H, J 7,5 Гц); 4,68 т (1H, J 7,0 Гц); 7,15–7,28 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22,02 (CH_3CH); 23,36 (CH_3CH); 25,77 (CHCH_3); 28,73 (CH_3C); 38,39 (CH_2); 42,17 (CH_2); 52,65 (CH_3O); 54,37 (CHCO); 54,86 (CHCO); 80,47 (CMe_3); 127,82 (CH_{Ph}); 129,44 (CH_{Ph}); 130,29 (CH_{Ph}); 137,87 (C_{Ph}); 157,57 (CO); 173,09 (CO); 175,34 (CO). Найдено, %: С 64,42, Н 8,93, N 7,21. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64,26, Н 8,82, N 7,14.

б). Из 11,56 г *трет*-бутилоксикарбониллейцина и 11,86 г гидрохлорида метилового эфира фенилаланина получали 14,72 г (75 %) соединения (1), т. пл. 86–87 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25,2^{\circ}$ (с = 2, MeOH).

Метилвый эфир *трет*-бутилоксикарбониллейцилглицина (2). Из 11,56 г *трет*-бутилоксикарбониллейцина и 6,53 г гидрохлорида метилового эфира глицина получали 10,28 г (68 %) соединения (2), т. пл. 126–128 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29,2^{\circ}$ (с = 1, MeOH) (т. пл. 131 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20,7^{\circ}$, (с = 2, ДМФА) [12]). ИК спектр, ν см⁻¹: 1759, 1680, 1661 (C=O); 1557 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0,88 т (6H, *J* 6,5 Гц); 1,38 с (9H); 1,41–1,50 м (1H); 1,60–1,73 м (2H); 3,68 с (3H); 3,86–4,04 м (2H); 4,12–4,21 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22,01 (CH₃CH); 23,04 (CH₃CH); 24,77 (CHCH₃); 28,38 (CH₃C); 41,17 (CH₂); 41,43 (CH₂); 52,30 (CH₃O); 53,00 (CHCO); 80,02 (CMe₃); 155,89 (CO); 170,28 (CO); 173,34 (CO). Найдено, %: С 55,84, Н 8,81, N 9,06. C₁₄H₂₆N₂O₅. Вычислено, %: С 55,61, Н 8,67, N 9,24.

Метилвый эфир *трет*-бутилоксикарбонилфенилаланиллейцина (3). а). Из 13,27 г *трет*-бутилоксикарбонилфенилаланина и 9,45 г гидрохлорида метилового эфира лейцина получали 14,52 г (74 %) соединения (3), т. пл. 96–98 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28,7^{\circ}$ (с = 1,5, MeOH) (т. пл. 104–105 °С, $[\alpha]_{\text{D}} = -17,5^{\circ}$, (с = 1,2, MeOH) [13]). ИК спектр, ν см⁻¹: 1751, 1694, 1648 (C=O); 1547, 1533 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 0,89 д (3H, *J* 6,5 Гц); 0,93 д (3H, *J* 6,5 Гц); 1,35 с (9H); 1,52–1,74 м (3H); 2,73–2,87 м (1H); 3,03–3,13 м (1H); 3,66 с (3H); 4,28–4,36 м (1H); 4,42–4,52 м (1H); 7,15–7,33 м (5H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21,91 (CH₃CH); 23,37 (CH₃CH); 25,76 (CHCH₃); 28,69 (CH₃C); 39,12 (CH₂); 41,54 (CH₂); 52,08 (CH₃O); 52,77 (CHCO); 57,07 (CHCO); 80,61 (CMe₃); 127,66 (CH_{Ph}); 129,37 (CH_{Ph}); 130,43 (CH_{Ph}); 138,52 (C_{Ph}); 157,51 (CO); 174,40 (CO); 174,64 (CO). Найдено, %: С 64,50, Н 9,01, N 6,97. C₂₁H₃₂N₂O₅. Вычислено, %: С 64,26, Н 8,82, N 7,14.

б). Из 13,27 г *трет*-бутилоксикарбонилфенилаланина и 9,99 г гидрохлорида метилового эфира лейцина получали 14,91 г (74 %) соединения (3), т. пл. 97–99 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29,0^{\circ}$ (с = 1,5, MeOH).

Метилвый эфир *трет*-бутилоксикарбонилглициллейцина (4). а). Из 8,76 г *трет*-бутилоксикарбонилглицина и 9,45 г гидрохлорида метилового эфира лейцина получали 11,04 г (73 %) соединения (4), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27,7^{\circ}$ (с = 1, MeOH) ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1,8^{\circ}$ (MeOH) [14]). ИК спектр, ν см⁻¹: 1744, 1708, 1670 (C=O); 1530 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0,78–0,89 м (6H); 1,36 с (9H); 1,45–1,62 м (3H); 3,63 с (3H); 3,70–3,83 м (2H); 4,49–4,58 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21,76 (CH₃CH); 22,81 (CH₃CH); 24,75 (CHCH₃); 28,26 (CH₃C); 41,19 (CH₂); 44,11 (CH₂); 50,68 (CHCO); 52,26 (CH₃O); 79,98 (CMe₃); 156,21 (CO); 169,74 (CO); 173,38 (CO). Найдено, %: С 55,90, Н 8,76, N 9,11. C₁₄H₂₆N₂O₅. Вычислено, %: С 55,61, Н 8,67, N 9,24.

б). Из 8,76 г *трет*-бутилоксикарбонилглицина и 9,99 г гидрохлорида метилового эфира лейцина получали 10,73 г (71 %) соединения (4), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27,1^{\circ}$ (с = 1, MeOH).

Гидрохлориды метиловых эфиров дипептидов. К раствору 30 ммоль *трет*-бутилоксикарбонильного производного метилового эфира соответствующего дипептида в 30 мл диоксана добавляли 30 мл 6 н. раствора хлористого водорода в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и к ней добавляли 150 мл гексана. Выпавший осадок отделяли от маточного раствора, последовательно промывали диэтиловым эфиром, гексаном и сушили при пониженном давлении. Целевые продукты очищали переосаждением из хлористого метилена смесью эфир: гексан (1:1).

Из 11,77 г метилового эфира *трет*-бутилоксикарбониллейцилфенилаланина получали 8,68 г (88 %) гидрохлорида метилового эфира лейцилфенилаланина (7), т. пл. 191–192 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15,2^{\circ}$ (с = 1,2, MeOH) (т. пл. 190,5 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14^{\circ}$ (с = 1,25, MeOH) [11]). ИК спектр, ν см⁻¹: 1740, 1660 (C=O); 1542 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 0,98 т (6H, *J* 6,5 Гц); 1,62–1,76 м (3H); 3,03–3,09 м (1H); 3,16–3,21 м (1H); 3,67 с (3H); 3,89 т (1H, *J* 7,5 Гц); 4,69 т (1H, *J* 7,0 Гц); 7,17–7,33 м (5H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22,13 (CH₃CH); 23,21 (CH₃CH); 25,23 (CHCH₃); 38,01 (CH₂); 41,67 (CH₂); 52,78 (CH₃O); 52,82 (CHCO); 55,66 (CHCO); 128,01 (CH_{Ph}); 129,62 (CH_{Ph}); 130,21 (CH_{Ph}); 138,04 (C_{Ph}); 170,84 (CO); 172,98 (CO). Найдено, %: С 58,32, Н 7,91, Cl 10,97, N 8,31. C₁₆H₂₅ClN₂O₃. Вычислено, %: С 58,44, Н 7,66, Cl 10,78, N 8,52.

Из 9,07 г метилового эфира *трет*-бутилоксикарбониллейцилглицина получали 6,23 г (87 %) гидрохлорида метилового эфира лейцилглицина (8), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34^{\circ}$ (с = 1,5, H₂O). ИК спектр, ν см⁻¹: 1752, 1674 (C=O); 1552 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 1,01 т (6H, *J* 6,5 Гц); 1,66–1,85 м

(3H); 3,73 с (3H); 3,92–4,00 м (2H); 4,06–4,11 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22,37 (CH_3CH); 22,97 (CH_3CH); 25,29 (CHCH_3); 41,62 (CH_2); 41,81 (CH_2); 52,74 (CH_3O); 52,95 (CHCO); 171,21 (CO); 171,29 (CO). Найдено, %: С 45,11, Н 8,18, Cl 15,01, N 11,46. $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 45,28, Н 8,02, Cl 14,85, N 11,74.

Из 10,75 г метилового эфира *трет*-бутилоксикарбониллейцилизольейцина получали 7,87 г (89%) гидрохлорида метилового эфира лейцилизольейцина (**9**), т. пл. 97–99 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6,2^\circ$ ($c = 1$, MeOH). ИК спектр, ν см $^{-1}$: 1749, 1674 (C=O); 1556 ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0,90–0,97 м (6H); 0,98–1,04 м (6H); 1,24–1,33 м (1H); 1,45–1,55 м (1H); 1,63–1,80 м (3H); 1,87–1,96 м (1H); 3,71 с (3H); 4,03 т (1H, J 7,0 Гц); 4,40 д (1H, J 6,0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11,83 (CH_3CH); 16,01 (CH_3CH); 22,43 (CH_3CH); 23,12 (CH_3CH); 25,27 (CHCH_3); 26,45 (CH_2); 38,19 (CHCH_3); 41,72 (CH_2); 52,53 (CH_3O); 52,79 (CHCO); 58,55 (CHCO); 170,95 (CO); 172,95 (CO). Найдено, %: С 52,73, Н 9,48, Cl 12,01, N 9,32. $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52,96, Н 9,23, Cl 12,03, N 9,50.

Из 11,77 г метилового эфира *трет*-бутилоксикарбонилфенилаланиллейцина получали 8,39 г (85 %) гидрохлорида метилового эфира фенилаланиллейцина (**10**), т. пл. 48–51 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22,2^\circ$ ($c = 1,2$, H_2O). ИК спектр, ν см $^{-1}$: 1746, 1685 (C=O); 1560 ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 0,88 д (3H, J 6,5 Гц); 0,92 д (3H, J 6,5 Гц); 1,52–1,66 м (3H); 3,18–3,29 м (2H); 3,73 с (3H); 4,32 т (1H, J 7,0 Гц); 4,44 т (1H, J 7,5 Гц); 7,29–7,35 м (2H); 7,37–7,47 м (3H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20,89 (CH_3CH); 22,03 (CH_3CH); 24,26 (CHCH_3); 36,84 (CH_2); 39,40 (CH_2); 51,65 (CH_3O); 53,00 (CHCO); 54,18 (CHCO); 128,05 (CH_{Ph}); 129,15 (CH_{Ph}); 129,53 (CH_{Ph}); 133,86 (C_{Ph}); 168,91 (CO); 174,06 (CO). Найдено, %: С 58,25, Н 7,83, Cl 11,04, N 8,33. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58,44, Н 7,66, Cl 10,78, N 8,52.

Из 9,07 г метилового эфира *трет*-бутилоксикарбонилглициллейцина получали 6,52 г (91 %) гидрохлорида метилового эфира глициллейцина (**11**), т. пл. 141–142 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41,3^\circ$ ($c = 1,5$, H_2O). ИК спектр, ν см $^{-1}$: 1732, 1691 (C=O); 1561 ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 0,93 д (3H, J 6,0 Гц); 0,97 д (3H, J 6,0 Гц); 1,65–1,75 м (3H); 3,80 с (3H); 3,92 с (2H); 4,11 т (1H, J 7,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21,32 (CH_3CH); 22,67 (CH_3CH); 24,96 (CHCH_3); 39,90 (CH_2); 40,94 (CH_2); 52,19 (CH_3O); 53,62 (CHCO); 167,63 (CO); 175,43 (CO). Найдено, %: С 45,09, Н 8,21, Cl 15,09, N 11,52. $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 45,28, Н 8,02, Cl 14,85, N 11,74.

Из 10,75 г метилового эфира *трет*-бутилоксикарбонилизольейциллейцина получали 7,61 г (86 %) гидрохлорида метилового эфира изольейциллейцина (**12**), т. пл. 48–49 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,4^\circ$ ($c = 1$, MeOH). ИК спектр, ν см $^{-1}$: 1752, 1675 (C=O); 1550 ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0,90–1,02 м (9H); 1,04–1,11 м (3H); 1,22–1,31 м (1H); 1,55–1,79 м (4H); 1,93–2,02 м (1H); 3,70 с (3H); 3,82 д (1H, J 5,5 Гц); 4,48 к (1H, J 5,0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11,76 (CH_3CH); 15,05 (CH_3CH); 21,81 (CH_3CH); 23,26 (CH_3CH); 25,13 (CH_2); 25,81 (CHCH_3); 38,12 (CHCH_3); 41,15 (CH_2); 52,32 (CH_3O); 52,68 (CHCO); 58,82 (CHCO); 169,69 (CO); 173,94 (CO). Найдено, %: С 52,77, Н 9,41, Cl 12,21, N 9,36. $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52,96, Н 9,23, Cl 12,03, N 9,50.

Циклодипептиды. К смеси 20 ммоль гидрохлорида метилового эфира соответствующего дипептида и 40 мл хлористого метилена при интенсивном перемешивании добавляли 2,23 г (22 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, фильтровали и растворитель из полученного раствора удаляли при пониженном давлении. Продукт экстрагировали из остатка диоксаном, полученный раствор фильтровали и кипятили в течение 6 ч. Выпавший после охлаждения смеси до комнатной температуры осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Очистку соединений проводили перекристаллизацией из воды.

Из 6,58 г гидрохлорида метилового эфира лейцилфенилаланина получали 3,38 г (65 %) цикло(лейцилфенилаланила) (**13**), т. пл. 263–265 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,6^\circ$ ($c = 0,5$, Me_2SO) (т. пл. 267–268 °С, $[\alpha]_{\text{D}} = -15,3^\circ$ (H_2O) [15]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -98,2^\circ$ ($c = 0,2$, MeOH) [16]). ИК спектр, ν см $^{-1}$: 1681, 1666 (C=O). Спектр ЯМР ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$], δ , м.д.: 0,06–0,13 м (1H); 0,59 д (3H, J 6,5 Гц); 0,63 д (3H, J 6,5 Гц); 0,71–0,78 м (1H); 1,36–1,46 м (1H); 2,81–2,85 м (1H); 3,10–3,19 м (1H); 3,49–3,57 м (1H); 4,13–4,20 м (1H); 7,10–7,29 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21,98 (CH_3CH); 23,42 (CH_3CH); 23,53 (CHCH_3); 39,07 (CH_2); 44,25 (CH_2); 52,87 (CHCO); 56,07 (CHCO); 127,35 (CH_{Ph}); 128,70 (CH_{Ph}); 131,01 (CH_{Ph}); 136,68 (C_{Ph}); 166,78 (CO); 168,11 (CO). Найдено, %: С 69,36, Н 7,91, N 10,53. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69,20, Н 7,74, N 10,76.

Из 6,58 г гидрохлорида метилового эфира фенилаланиллейцина получали 3,49 г (67 %) цикло(лейцилфенилаланила) (**13**).

Из 4,77 г гидрохлорида метилового эфира лейцилглицина получали 2,38 г (70 %) цикло(лейцилглицила) (**14**), т. пл. 224–227 °С, $[\alpha]_D^{20} = +47,6^\circ$ ($c = 0,5$, Me₂SO) (т. пл. 242–249 °С, $[\alpha]_D = +22,1^\circ$ (H₂O) [15]; $[\alpha]_D = +32,8^\circ$ ($c = 0,5$, H₂O) [17]). ИК спектр, ν см⁻¹: 1682, 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂SO], δ , м.д.: 0,85 д (1H, J 6,5 Гц); 0,88 д (3H, J 6,5 Гц); 1,52 т (2H, J 7,0 Гц); 1,71–1,80 м (1H); 3,59–3,69 м (2H); 3,83 д (1H, J 17 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22,38 (CH₃CH); 23,53 (CH₃CH); 24,24 (CHCH₃); 42,78 (CH₂); 44,87 (CH₂); 53,54 (CHCO); 56,07 (CHCO); 166,99 (CO); 169,34 (CO). Найдено, %: С 56,66, Н 8,42, N 16,25. С₈H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: С 56,45, Н 8,29, N 16,46.

Из 4,77 г гидрохлорида метилового эфира глициллейцина получали 2,45 г (72 %) цикло(лейцилглицила) (**14**).

Из 5,90 г гидрохлорида метилового эфира лейцилизололейцина получали 3,89 г (86 %) цикло(лейцилизололейцила) (**15**), т. пл. 241–243 °С, $[\alpha]_D^{20} = +94,7^\circ$ ($c = 0,5$, Me₂SO) ($[\alpha]_D^{25} = -56,5^\circ$ ($c = 0,1$, MeOH) [16]). ИК спектр, ν см⁻¹: 1680, 1661 (C=O). Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂SO], δ , м.д.: 0,80–0,93 м (12H); 1,10–1,23 м (1H); 1,34–1,47 м (2H); 1,56–1,66 м (1H); 1,74–1,90 м (2H); 3,67–3,80 м (2H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12,37 (CH₃CH); 15,76 (CH₃CH); 22,36 (CH₃CH); 23,69 (CH₃CH); 24,16 (CHCH₃); 24,93 (CH₂); 38,90 (CHCH₃); 44,28 (CH₂); 52,94 (CHCO); 59,41 (CHCO); 167,46 (CO); 168,98 (CO). Найдено, %: С 63,85, Н 9,74, N 12,53. C₁₂H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 63,8, Н 9,80, N 12,38.

Из 5,90 г гидрохлорида метилового эфира изолейциллейцина получали 3,67 (81 %) цикло(лейцилизололейцила) (**15**).

Список использованных источников

1. Prasad, C. Bioactive cyclic dipeptides / C. Prasad // *Peptides*. – 1995. – Vol. 16, N 1. – P. 151–164. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(94\)00017-Z](https://doi.org/10.1016/0196-9781(94)00017-Z)
2. de Carvalho, M. P. Antimicrobial and biofilm inhibiting diketopiperazines / M. P. de Carvalho, W. R. Abraham // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, N 21. – P. 3564–3577. <https://doi.org/10.2174/092986712801323243>
3. Cyclo(L-leucyl-L-prolyl) produced by *Achromobacter xylosoxidans* inhibits aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* / P. S. Yan [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2004. – Vol. 70, N 12. – P. 7466–7473. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.12.7466-7473.2004>
4. Kumar, S. N. Purification of an antifungal compound, cyclo(L-Pro-D-Leu) for cereals produced by *Bacillus cereus* subsp. *thuringiensis* associated with entomopathogenic nematode / S. N. Kumar, C. Mohandas, B. Nambisan // *Microbiol. Res.* – 2013. – Vol. 168, N 5. – P. 278–288. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2012.12.003>
5. Selected cyclic dipeptides inhibit cancer cell growth and induce apoptosis in HT-29 colon cancer cells / S. C. Brauns [et al.] // *Anticancer Res.* – 2004. – Vol. 54, N 3a. – P. 1713–1719.
6. The biological activity of selected cyclic dipeptides / P. J. Milne [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 50, N 12. – P. 1331–1337. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1998.tb03355.x>
7. Синтез L-лейцил-L-изолейцина и L-изолейцил-L-лейцина / В. А. Гайдукевич [идр.] // *ЖОПХ*. – 2015. – Т. 51, № 5. – С. 637–640.
8. Li, J. A Convenient Synthesis of amino acid methyl esters / J. Li, Y. Sha // *Molecules*. – 2008. – Vol. 13, N 5. – P. 1111–1119. <https://doi.org/10.3390/molecules13051111>
9. Гершкович А. А. Синтез пептидов. Реагенты и методы / А. А. Гершкович, В. К. Кибирев. – Киев: Наук. думка, 1987. – 264с.
10. Bodanszky, M. The practice of peptide synthesis / M. Bodanszky, A. Bodanszky. – 2nd, rev. ed. p. cm. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 1994. – P. 119–120. https://doi.org/10.1007/978-3-642-85055-4_11
11. Synthesis of chemotaxic tripeptide analogs containing L- and D-(S-trifluoromethyl)-homocysteine and having hypotensive activity / V. V. Ryakhovskii [et al.] // *Pharmaceut. Chem. J.* – 1992. – Vol. 26, N 2. – P. 157–162. <https://doi.org/10.1007/BF00766457>
12. Houben-Weyl methods of organic chemistry / ed.: E. Müller [et al.]. – 4th Ed. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 1974. – Vol. XV/2: Synthesis of peptides II (including the chemistry of protection groups). – 121 p.
13. Amino acid 1,2-diketo derivatives as renin inhibitors: pat. EP 0296581A2 / P. V. Dinesh. – Publ. date 04. 11.1989.
14. Dahiya, R. Synthesis, characterization and biological evaluation of a glycine-rich peptide – Cherimolacyclopeptide E / R. Dahiya // *J. Chil. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 52, N 3. – P. 1224–1229. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072007000300006>
15. Pickenhagen, W. Identification of the bitter principle of cocoa / W. Pickenhagen, P. Dietrich // *Helv. Chim. Acta.* – 1975. – Vol. 58, N 4. – P. 1078–1086. <https://doi.org/10.1002/hlca.19750580411>
16. Furukawa, T. Cyclic dipeptides exhibit potency for scavenging radicals / T. Furukawa [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, N 6. – P. 2002–2009. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.01.050>
17. Kanzaki, H. Novel diketopiperazine metabolism in a microorganism: two-step hydrolysis of cyclo(Gly-Leu) to amino acids and preliminary characterization of cyclo(Gly-Leu) hydrolase and dipeptidase / H. Kanzaki [et al.] // *J. Biosci. Bioeng.* – 2000. – Vol. 89, N 6. – P. 602–605. [https://doi.org/10.1016/S1389-1723\(00\)80064-X](https://doi.org/10.1016/S1389-1723(00)80064-X)

References

1. Prasad C. Bioactive cyclic dipeptides. *Peptides*, 1995, vol. 16, no. 1, pp. 151–164. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(94\)00017-Z](https://doi.org/10.1016/0196-9781(94)00017-Z)
2. de Carvalho M. P. Antimicrobial and biofilm inhibiting diketopiperazines. *Current Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 19, no. 21, pp. 3564–3577. <https://doi.org/10.2174/092986712801323243>
3. Yan P.-Sh., Song Y., Sakuno E., Nakajima H., Nakagawa H., Yabe K. Cyclo(L-leucyl-L-prolyl) produced by *Achromobacter xylosoxidans* inhibits aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, vol. 70, no. 12, pp. 7466–7473. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.12.7466-7473.2004>
4. Kumar S. N., Mohandas C., Nambisan B. Purification of an antifungal compound, cyclo(L-Pro-D-Leu) for cereals produced by *Bacillus cereus* subsp. *thuringiensis* associated with entomopathogenic nematode. *Microbiological Research*, 2013, vol. 168, no. 5, pp. 278–288. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2012.12.003>
5. Brauns S. C., Milne P. R., van de Venter M. Selected cyclic dipeptides inhibit cancer cell growth and induce apoptosis in HT-29 colon cancer cells. *Anticancer research*, 2004, vol. 54, no. 3a, pp. 1713–1719.
6. Milne P. J., Hunt A. L., Rostoll K., van der Walt J. J., Graz C. J. The biological activity of selected cyclic dipeptides. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1998, vol. 50, no. 12, pp. 1331–1337. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1998.tb03355.x>
7. Gaidukevich V. A., Gordashnikova E. I., Knizhnikov V. A., Popova L. A. Synthesis of L-leucyl-L-isoleucine and L-isoleucyl-L-leucine. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, vol. 51, no. 5, pp. 615–618. <https://doi.org/10.1134/s1070428015050048>
8. Li J., Sha Y. Convenient Synthesis of amino acid methyl esters. *Molecules*, 2008, vol. 13, no. 5, pp. 1111–1119. <https://doi.org/10.3390/molecules13051111>
9. Gershkovich A. A., Kibirev V. K. *The synthesis of peptides. Reagents and Methods*. Kiev, Naukova dumka Publ., 1987. 264 p. (in Russian).
10. Bodanszky M., Bodanszky A. *The practice of peptide synthesis*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 1994, pp. 119–120. https://doi.org/10.1007/978-3-642-85055-4_11
11. Ryakhovskii V. V., Agafonov S. V., Vinogradova O. B., Kosyrev Yu. M., Kiselevskii M. V., Dobryanskii V. S. Synthesis of chemotactic tripeptide analogs containing L- and D-(S-trifluoromethyl)-homocysteine and having hypotensive activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1992, vol. 26, no. 2, pp. 157–162. <https://doi.org/10.1007/BF00766457>
12. Müller E., Bayer O., Stoltz, Meerwein H., Ziegler K. *Houben-Weyl methods of organic chemistry. Vol. XV/2 Synthesis of peptides II (including the chemistry of protection groups)*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 1974, p. 121.
13. Dinesh V. P. *Amino acid 1,2-diketo derivatives as renin inhibitors*. Patent EP no. 0296581A2. Publ. date 04 November 1989.
14. Dahiya R. Synthesis, characterization and biological evaluation of a glycine-rich peptide – Cherimolacyclopeptide E. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 2007, vol. 52, no. 3, pp. 1224–1229. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072007000300006>
15. Pickenhagen W., Dietrich P. Identification of the bitter principle of cocoa. *Helvetica Chimica Acta*, 1975, vol. 58, no. 4, pp. 1078–1086. <https://doi.org/10.1002/hlca.19750580411>
16. Furukawa T., Akutagawa T., Funatani H., Uchida T., Hotta Y., Niwa M., Takaya Y. Cyclic dipeptides exhibit potency for scavenging radicals. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 20, no. 6, pp. 2002–2009. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.01.050>
17. Kanzaki H., Mizuta N., Nitoda T., Kawazu K. Novel diketopiperazine metabolism in a microorganism: two-step hydrolysis of cyclo(Gly-Leu) to amino acids and preliminary characterization of cyclo(Gly-Leu) hydrolase and dipeptidase. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2000, vol. 89, no. 6, pp. 602–605. [https://doi.org/10.1016/S1389-1723\(00\)80064-X](https://doi.org/10.1016/S1389-1723(00)80064-X)

Информация об авторах

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

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

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

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

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

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