

УДК 547.466

## СИНТЕЗ ГЛИЦИЛ-(S)-5-ГИДРОКСИНОРВАЛИНА

© 2023 г. Е. Н. Чулаков\*, А. А. Тумашов, Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, В. П. Краснов

ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,  
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20

\*e-mail: chulakov@ios.uran.ru

Поступила в редакцию 13.09.2022 г.

После доработки 27.09.2022 г.

Принята к публикации 28.09.2022 г.

Дипептид глицил-(S)-5-гидроксинорвалин получен, исходя из 1-*трет*-бутилового 5-метилового эфира *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)глицил-(S)-глутаминовой кислоты, в результате омыления и последующего восстановления активированной  $\gamma$ -карбоксильной группы борогидридом натрия с последующим удалением *N*-Boc и OBu<sup>t</sup> защитных групп кипячением в смеси диоксан–вода. На примере синтеза (S)-5-гидроксинорвалина показано, что использованная последовательность химических превращений не сопровождается рацемизацией.

**Ключевые слова:** дипептид, глицин, глутаминовая кислота, восстановление, энантиомерная чистота, ВЭЖХ

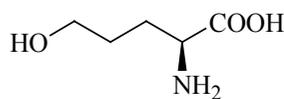
**DOI:** 10.31857/S0514749223110149, **EDN:** NDGSMP

Непротеиногенная аминокислота (S)-5-гидроксинорвалин – (2S)-2-амино-5-гидроксипентановая кислота (**1**) – встречается в различных растениях [1, 2], является специфическим маркером окисленных белков при возрастных заболеваниях [3]; производные 5-гидроксинорвалина используются в качестве исходных соединений в синтезе различных биомолекул [4, 5]. В рамках проводимых нами исследований по синтезу и изучению биологической активности C<sup>6</sup>-конъюгатов пурина (имидазо[4,5-*d*]пиримидина) с аминокислотами и короткими пептидами [6] возникла необходимость получения дипептида глицил-(S)-5-гидрок-

синорвалина (**2**) (см. рисунок) с высокой степенью энантиомерной чистоты. Однако в литературе нами не найдены сведения о получении и свойствах пептидов (S)-5-гидроксинорвалина.

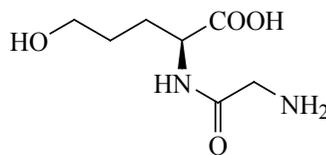
Целью настоящей работы был синтез дипептида глицил-(S)-5-гидроксинорвалина (**2**).

(S)-5-Гидроксинорвалин и его производные обычно получают в результате восстановления 5-карбоксильной или сложноэфирной группы избирательно защищенных производных (S)-глутаминовой кислоты [5, 7–11]. Для получения (S)-5-гидроксинорвалина мы использовали метод син-



**1**

(S)-5-Гидроксинорвалин

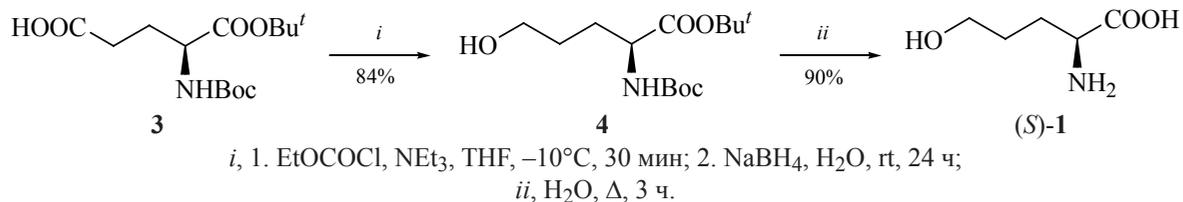


**2**

Глицил-(S)-5-гидроксинорвалин

Структуры соединений **1** и **2**

Схема 1



теза [7], основанный на восстановлении борогидридом натрия 5-карбоксильной группы 1-*трет*-бутилового эфира *N*-Вос-(*S*)-глутаминовой кислоты (**3**) с предварительной активацией 5-карбоксильной группы этилхлорформиатом (схема 1). Последующее одновременное удаление сложноэфирной OВu<sup>t</sup> и *N*-Вос защитных групп в соединении **4** кипячением в воде по аналогии с методами [12, 13] приводило к (*S*)-5-гидроксинорвалину (**1**) с высоким выходом.

Для подтверждения энантиомерной чистоты соединения (*S*)-**1** методом ВЭЖХ это соединение было превращено в амид (*S,S*)-**6** в результате взаимодействия с сукцинимидным эфиром (*S*)-напроксена **5** (схема 2) [14].

ВЭЖХ анализ амида (*S,S*)-**6** проводили в обращенно-фазовом варианте на хиральной неподвижной фазе [колонка (*S,S*)-Whelk-O1]. Для однозначного отнесения пиков на хроматограмме по аналогичной схеме была получена смесь диастереомеров (*RS,S*)-**6**, исходя из специально синтезированного рацемического 5-гидроксинорвалина [(*RS*)-**1**]. Диастереомерная чистота амида (*S,S*)-**6** составила *de* > 99%, что свидетельствует об отсутствии рацемизации целевой аминокислоты (*S*)-**1** в процессе ее получения. Следует отметить, что использование ВЭЖХ на ахиральной колонке Phenomenex Luna C 18(2) не позволило добиться разделения диастереомеров амида **6**.

Взаимодействие аминокислоты (*S*)-**1** с активированным сукцинимидным эфиром *N*-Вос-глицина в смеси диоксан–вода в присутствии NaHCO<sub>3</sub> привело к образованию трудноразделимой смеси продуктов; выделить целевой дипептид **2** в чистом виде не удалось. По-видимому, это связано как с вовлечением гидроксильной группы в реакцию ацилирования активированной карбоксильной группой глицина, так и с внутримолекулярным взаимодействием с карбоксильной группой самого 5-гидроксинорвалина.

В связи с этим для получения дипептида **2** нами предложена альтернативная последовательность реакций (схема 3). На первой стадии, исходя из 1-*трет*-бутилового 5-метилового эфира (*S*)-глутаминовой кислоты (**7**) и *N*-Вос-глицина (*N*-Вос-Gly-OH), карбодиимидным методом получен дипептид **8** с высоким выходом. Обработка соединения **8** NaOH в смеси ТГФ–вода при комнатной температуре приводила к избирательному омылению 5-сложноэфирной группы глутаминовой кислоты и получению соединения **9**. Восстановление борогидридом натрия карбоксильной группы, активированной через образование смешанного ангидрида, с последующим удалением защитных групп кипячением в смеси диоксан–вода давало целевой дипептид **2**.

**1-трет-Бутиловый эфир (S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-гидроксипентановой кислоты (4)**. К раствору 2.00 г (6.59 ммоль) соеди-

Схема 2

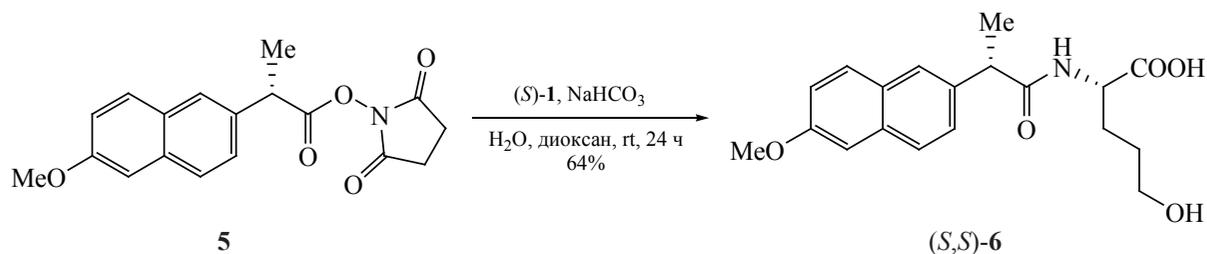
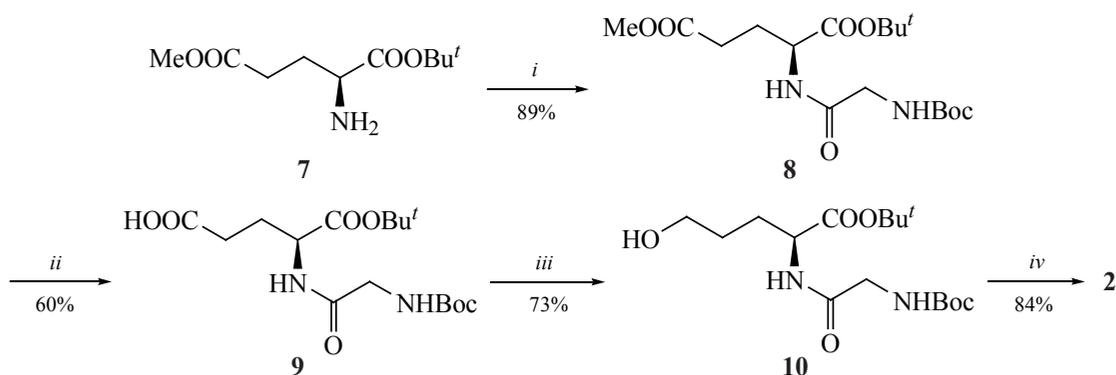


Схема 3



*i*, N-Boc-Gly-OH, EDC·HCl, HOBT, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 24 ч; *ii*, 0.2M NaOH, THF, rt, 30 мин; *iii*, 1. EtOCOCl, NEt<sub>3</sub>, THF, -10°C, 30 мин; 2. NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, rt, 24 ч; *iv*, диоксан, H<sub>2</sub>O, Δ, 3 ч.

нения 3 [15] в 15 мл ТГФ, охлажденному до -10°C, при перемешивании прибавляли 0.64 мл (0.73 г, 6.76 ммоль) этилхлорформиата и 0.94 мл (0.68 г, 6.76 ммоль) NEt<sub>3</sub>; реакционную массу перемешивали 30 мин, образовавшийся осадок отфильтровывали. К фильтрату прибавляли раствор 0.75 г (19.77 ммоль) NaBH<sub>4</sub> в 15 мл воды. Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре, подкисляли 1 M HCl до pH 3.0 и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органический слой промывали 5%-ным водным NaHCO<sub>3</sub> (2×30 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2×30 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент бензол–этилацетат, 7:3). Выход 1.61 г (84%), бесцветное масло. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +10.8 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) {[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +8.1 (*c* 2, CHCl<sub>3</sub>) [7]}. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.31–1.47 м [20H, 2C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, H<sub>2</sub><sup>4</sup>], 1.48–1.58 м (1H, H<sup>3b</sup>), 1.59–1.72 м (1H, H<sup>3a</sup>), 3.33–3.41 м (2H, H<sub>2</sub><sup>5</sup>, перекрывание с сигналом H<sub>2</sub>O), 3.63–3.70 м (0.17H, H<sup>2</sup>, конформер А), 3.74 м (0.83H, H<sup>2</sup>, конформер В), 4.41 т (1H, OH, *J* 5.0 Гц), 6.74 д (0.17H, NH, конформер А, *J* 6.6 Гц), 7.08 д (0.83H, конформер В, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 27.41, 27.62 (3C), 28.16 (3C), 28.90, 54.22, 60.13, 77.91, 80.04, 155.50, 171.89. Найдено, %: С 57.97; Н 9.59; N 4.69. C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 58.11; Н 9.41; N 4.84.

**(S)-2-Амино-5-гидроксипентановая кислота (1).** К 0.97 г (3.35 ммоль) соединения 4 прибавляли 60 мл воды, реакционную массу кипятили 3 ч, упаривали досуха, остаток затирали с 10 мл сухо-

го ацетона, охлаждали до -20°C и отфильтровывали. Выход 0.40 г (90%), бесцветный порошок, т.пл. 237–240°C (231.5°C [16]). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +22.1 (*c* 1.0, 0.6M HCl) {[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +22.6 (*c* 2.0; 0.5M HCl) [16]}. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, D<sub>2</sub>O), δ, м.д.: 1.52–1.74 м (2H, H<sub>2</sub><sup>4</sup>), 1.82–2.00 м (2H, H<sub>2</sub><sup>3</sup>), 3.56–3.69 м (2H, H<sub>2</sub><sup>5</sup>), 3.75 т (1H, H<sup>2</sup>, *J* 6.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 29.84, 29.90, 57.27, 63.68, 177.34. Найдено, %: С 45.22; Н 8.46; N 10.44. C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 45.10; Н 8.33; N 10.52.

**(RS,S)- и (S,S)-Амиды 6 (общая методика).** К раствору 0.1 г (0.751 ммоль) 5-гидроксинорвалина (RS)-1 или (S)-1 и 0.063 г (0.751 ммоль) NaHCO<sub>3</sub> в 5 мл воды при перемешивании прибавляли раствор 0.245 г (0.751 ммоль) эфира 5 в 7 мл диоксана. Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре, упаривали диоксан, промывали хлороформом, водный слой отделяли, подкисляли лимонной кислотой до pH 3.0, экстрагировали хлороформом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Остаток анализировали методом ВЭЖХ. Для получения аналитического образца остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ–EtOH, 10:1–3:1).

**(2S,2'S)-5-Гидрокси-2-{2-(6-метокси-2-нафталенил)-1-оксопропил}аминопентановая кислота [(S,S)-6].** Выход 0.166 г (64%), бесцветный порошок, т.пл. 133–135°C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +16.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ [(S,S)-Whelk-O1, детектирование при 230 нм, скорость потока элюента 0.8 мл/мин; элюент – 0.1% NEt<sub>3</sub> в 50%-ном водном MeOH]: *de* > 99% [τ<sub>(S,S)</sub> 7.2 мин]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.40 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.42–

1.50 м (2H, H<sub>2</sub><sup>4</sup>), 1.55–1.67 м (1H, H<sup>3a</sup>), 1.70–1.84 м (1H, H<sup>3b</sup>), 3.39 т (2H, H<sub>2</sub><sup>5</sup>, *J* 6.4 Гц), 3.80–3.90 м (4H, OCH<sub>3</sub>, H<sup>2'</sup>), 4.15–4.23 м (1H, H<sup>2</sup>), 4.46 уш.м (1H, OH), 7.13 д.д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.9, 2.5 Гц), 7.27 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 2.4 Гц), 7.45 д.д (1H<sub>аром</sub>, *J* 8.4, 1.7 Гц), 7.73 м (2H<sub>аром</sub>), 7.76 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 9.0 Гц), 8.28 д (1H, NH, *J* 7.8 Гц), 12.43 с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 18.80, 27.94, 28.88, 44.41, 51.74, 55.12, 60.21, 105.66, 118.46, 125.33, 126.40, 126.65, 128.33, 129.07, 133.07, 137.17, 156.95, 173.45, 173.64. Найдено, %: С 65.82; Н 6.66; N 4.07. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 66.07; Н 6.71; N 4.06.

**(2*RS*,2'*S*)-5-Гидрокси-2-{[2-(6-метокси-2-нафталинил)-1-оксипропил]амино}пентановая кислота [(*RS,S*)-6].** Выход 0.143 г (55%), светло-желтое масло. ВЭЖХ [(*S,S*)-Whelk-O1, детектирование при 230 нм, скорость потока элюента 0.8 мл/мин; элюент – 0.1% NEt<sub>3</sub> в 50%-ном водном MeOH]: (*R,S*)/(*S,S*) 54:46 [ $\tau_{(R,S)}$  5.2 мин,  $\tau_{(S,S)}$  7.2 мин]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.20–1.95 м (7H, CH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub><sup>4</sup>, H<sub>2</sub><sup>3</sup>), 3.24 т [1H, H<sub>2</sub><sup>5</sup> (*R,S*), *J* 6.4 Гц], 3.39 т [1H, H<sub>2</sub><sup>5</sup> (*S,S*), *J* 6.4 Гц], 3.78–3.90 м (4H, OCH<sub>3</sub>, H<sup>2</sup>), 3.99–4.26 м (1H, H<sup>2</sup>), 4.31–4.55 м (1H, OH), 7.07–7.17 м (1H<sub>аром</sub>), 7.22–7.30 м (1H<sub>аром</sub>), 7.42–7.50 м (1H<sub>аром</sub>), 7.67–7.80 м (3H<sub>аром</sub>), 7.83–8.00 м (1H, NH). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 344.1508 [*M* – H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>. *M* 344.1503.

**1-трет-Бутиловый 5-метилловый эфир *N*-(трет-бутоксикарбонил)глицил-(*S*)-глутаминовой кислоты (8).** К раствору 2.0 г (11.4 ммоль) *N*-Вос-глицина в 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляли 2.19 г (11.4 ммоль) EDC·HCl (гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида, 1.75 г (11.4 ммоль) HOBT и 2.5 мл (22.8 ммоль) *N*-метилморфолина при перемешивании при комнатной температуре. После 2 мин перемешивания к реакционной массе прибавляли раствор 2.48 г (11.4 ммоль) аминоксифира 7 в 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем последовательно промывали 10%-ной лимонной кислотой (2×20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), 5%-ным водным NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл) и водой (2×20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент – гексан–изо-

пропанол, 40:1). Выход 3.8 г (89%), бесцветное масло.  $[\alpha]_D^{25} +15.3$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.30–1.44 м [18H, 2C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.74–1.87 м (1H, H<sup>3a</sup>), 1.90–2.02 м (1H, H<sup>3b</sup>), 2.26–2.43 м (2H, H<sub>2</sub><sup>4</sup>), 3.46–3.64 м (5H, H<sub>2</sub><sup>2</sup>, COOCH<sub>3</sub>), 4.10–4.22 м (1H, H<sup>2</sup>), 6.55 уш.с (0.17H, NH, конформер А), 6.94 т (0.83H, NH, конформер В, *J* 6.0 Гц), 8.04 д (1H, NH, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 26.26, 27.56 (3C), 28.14 (3C), 29.52, 42.90, 51.35, 51.66, 77.97, 80.78, 155.73, 169.48, 170.73, 172.59. Найдено, %: С 54.49; Н 8.26; N 7.72. C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 54.53; Н 8.08; N 7.48.

**1-трет-Бутиловый *N*-(трет-бутоксикарбонил)глицил-(*S*)-глутаминовой кислоты (9).** К раствору 3.5 г (9.35 ммоль) соединения 8 в 50 мл ТГФ, охлажденному до –5°C, при перемешивании в течение 30 мин по каплям прибавляли 51 мл 0.2 М NaOH, перемешивали ещё 30 мин при комнатной температуре. Реакционную массу упаривали вдвое, прибавляли 50 мл 5%-ного водного NaHCO<sub>3</sub>, промывали 30 мл хлороформа, водный слой подкисляли лимонной кислотой до рН 3.0 и экстрагировали этилацетатом (4×20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ–этанол, 20:1). Выход 2.02 г (60%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_D^{25} +12.1$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.29–1.47 м [18H, 2C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.70–1.82 м (1H, H<sup>3a</sup>), 1.86–1.96 м (1H, H<sup>3b</sup>), 2.22–2.32 м (2H, H<sub>2</sub><sup>4</sup>), 3.52 д.д (1H, H<sup>2a</sup>, *J* 16.7, 6.0 Гц), 3.58 д.д (1H, H<sup>2b</sup>, *J* 16.7, 6.2 Гц), 4.10–4.20 м (1H, H<sup>2</sup>), 6.54 уш.с (0.15H, NH, конформер А), 6.93 т (0.85H, NH, конформер В, *J* 6.0 Гц), 8.04 д (1H, NH, *J* 7.6 Гц), 12.19 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 26.40, 27.55 (3C), 28.12 (3C), 29.85, 42.88, 51.78, 77.94, 80.67, 155.69, 169.39, 170.82, 173.63. Найдено, %: С 53.44; Н 7.63; N 7.51. C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 53.32; Н 7.83; N 7.77.

**трет-Бутиловый эфир *N*-(трет-бутоксикарбонил)глицил-(*S*)-5-гидроксипентановой кислоты (10).** К раствору 1.8 г (5.0 ммоль) соединения 9 в 20 мл ТГФ, охлажденному до –10°C, прибавляли 0.54 мл (5.65 ммоль) этилхлорфор-

миата и 0.78 мл (5.90 ммоль)  $\text{NEt}_3$ . Реакционную массу перемешивали 30 мин, осадок отфильтровывали. К фильтрату прибавляли раствор 0.39 г (10.0 ммоль)  $\text{NaBH}_4$  в 20 мл воды. Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем подкисляли 1 М  $\text{HCl}$  до pH 3.0 и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Органический слой промывали 5%-ным водным  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 30$  мл), насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 30$  мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ–этанол, 20:1). Выход 1.26 г (73%), бесцветный порошок, т.пл. 85–86°C.  $[\alpha]_D^{25} +20.6$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.30–1.46 м [20H,  $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{H}_2^4$ ], 1.52–1.62 м (1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 1.66–1.76 м (1H,  $\text{H}^{3b}$ ), 3.33–3.41 м (2H,  $\text{H}_2^5$ , перекрывание с сигналом  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3.53 д.д (1H,  $\text{H}^{2'a}$ , *J* 16.9, 6.2 Гц), 3.58 д.д (1H,  $\text{H}^{2'b}$ , *J* 16.9, 6.3 Гц), 4.06–4.15 м (1H,  $\text{H}^2$ ), 4.45 т (1H, OH, *J* 5.1 Гц), 6.52 уш.с (0.15H, NH, конформер А), 6.93 т (0.85H, NH, конформер В), 7.96 д (1H, NH, *J* 7.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 27.59, 27.96 (3C), 28.14 (3C), 28.58, 42.83, 52.37, 60.10, 77.93, 80.48, 155.72, 169.30, 171.29. Найдено, %: С 55.49; Н 8.92; N 8.09.  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 55.47; Н 8.73; N 8.09.

**(S)-5-Гидрокси-2-(аминоацетил)аминопентановая кислота (2).** К 1.1 г (3.17 ммоль) соединения **10** прибавляли 4 мл диоксана и 80 мл воды, реакционную массу кипятили 3 ч, упаривали досуха, остаток затирали с 20 мл сухого ацетона, охлаждали до  $-20^\circ\text{C}$  и отфильтровывали. Выход 0.50 г (84%), бесцветный порошок, т.пл. 196–198°C.  $[\alpha]_D^{20} -9.4$  (*c* 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.54–1.62 м (2H,  $\text{H}_2^4$ ), 1.66–1.76 м (1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 1.82–1.89 м (1H,  $\text{H}^{3b}$ ), 3.60 т (2H,  $\text{H}_2^5$ , *J* 6.5 Гц), 3.85 с (2H,  $\text{H}^2$ ), 4.19 д.д (1H,  $\text{H}^2$ , *J* 8.4, 4.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.54 (2C), 43.12, 57.62, 63.84, 169.22, 181.03. Найдено, %: С 43.96; Н 7.43; N 14.50.  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 44.20; Н 7.42; N 14.73.

В работе использованы коммерчески доступные растворители (АО «ВЕКТОН», Россия) и реактивы (Alfa Aesar, Великобритания). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 МГц для  $^1\text{H}$ ) или Bruker Avance 500 (500 МГц для  $^1\text{H}$  и 126 МГц для  $^{13}\text{C}$ )

(Bruker BioSpin, Германия), внутренний стандарт –  $\text{SiMe}_4$ . Элементный анализ выполнен на CHN анализаторах Perkin Elmer 2400 II (PerkinElmer Instruments, США) и EuroVector EA3000 (Eurovector Instruments, Италия). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) зарегистрированы на приборе Bruker maXis Impact HD (Bruker Daltonik GmbH, Германия), ионизация электрораспылением (ESI). Углы вращения плоскости поляризации измерены на поляриметре Perkin-Elmer M341 (PerkinElmer Instruments, США). Диастереомерный состав амидов **6** определяли на хроматографе Agilent 1100 (Agilent Technologies, США) (колонка (S,S)-Whelk-O1, 250×4.6 мм, детектирование при 230 нм, скорость потока элюента 0.8 мл/мин; элюент – 0.1%  $\text{NEt}_3$  в 50%-ном водном MeOH).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дипептид глицил-(S)-5-гидроксинорвалин получен в результате реакции конденсации 1-трет-бутилового 5-метилового эфира (S)-глутаминовой кислоты и N-Вос-глицина с последующим щелочным гидролизом сложноэфирной OMe группы, восстановлением карбоксильной группы, предварительного активированной взаимодействием с этилхлорформиатом, борогидридом натрия и удалением N-Вос и OБу<sup>t</sup> защитных групп кипячением в смеси вода–диоксан. На примере синтеза (S)-5-гидроксинорвалина показано, что использованная последовательность химических превращений не сопровождается потерей оптической активности целевых соединений. Полученный дипептид может быть использован для последующего включения в структуру потенциальных биологически активных соединений.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»).

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-13-00231-П).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чулаков Евгений Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3940-4435>

Тумашов Андрей Аргунович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9383-2006>

Груздев Дмитрий Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7384-1797>

Левит Галина Львовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0964-9311>

Краснов Виктор Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1411-6218>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Carmo-Silva A.E., Keys A.J., Beale M.H., Ward J.L., Baker J.M., Hawkins N.D., Arrabaça M.C., Parry M.A.J. *Phytochemistry*. **2009**, *70*, 664–671. doi 10.1016/j.phytochem.2009.03.001
- Yan J., Lipka A.E., Schmelz E.A., Buckler E.S., Jander G. *J. Exp. Bot.* **2015**, *66*, 593–602. doi 10.1093/jxb/eru385
- Ayala A., Cutler R.G. *Free Radical Biol. Med.* **1996**, *21*, 65–80. doi 10.1016/0891-5849(95)02220-1
- Hannachi J.-C., Vidal J., Mulatier J.-C., Collet A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2367–2373. doi 10.1021/jo035700b
- Elbatrawi Y.M., Kang C.W., Del Valle J.R. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2707–2710. doi 10.1021/acs.orglett.8b00912
- Krasnov V.P., Levit G.L., Musiyak V.V., Gruzdev D.A., Charushin V.N. *Pure Appl. Chem.* **2020**, *92*, 1277–1295. doi 10.1515/pac-2019-1214
- Olsen R.K., Ramasamy K., Emery T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3527–3534. doi 10.1021/jo00193a016
- García M., Serra A., Rubiralta M., Diez A., Segarra V., Lozoya E., Ryder H., Palacios J.M. *Tetrahedron Asymmetry*. **2000**, *11*, 991–994. doi 10.1016/S0957-4166(00)00020-3
- Wang L., Zha Z., Qu W., Qiao H., Lieberman B.P., Plössl K., Kung H.F. *Nucl. Med. Biol.* **2012**, *39*, 933–943. doi 10.1016/j.nucmedbio.2012.03.007
- Longobardo L., Cecere N., DellaGreca M., de Paola I. *Amino Acids*. **2013**, *44*, 443–448. doi 10.1007/s00726-012-1352-5
- Muettterties C., Janiga A., Huynh K.T., Pisano M.G., Tripp V.T., Young D.D., Poutsma J.C. *Int. J. Mass Spectrom.* **2014**, *369*, 71–80. doi 10.1016/j.ijms.2014.06.010
- Wang J., Liang Y.-L., Qu J. *Chem. Commun.* **2009**, 5144–5146. doi 10.1039/b910239f
- Zinelaabidine C., Souad O., Zoubir J., Malika B., Nour-Eddine A. *Int. J. Chem.* **2012**, *4*, 73–79. doi 10.5539/ijc.v4n3p73
- Khelili S., de Tullio P., Lebrun P., Fillet M., Antoine M.-H., Ouedraogo R., Dupont L., Fontaine J., Felekidis A., Leclerc G., Delarge J., Pirote B. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1513–1520. doi 10.1016/S0968-0896(99)00082-6
- Груздев Д.А., Левит Г.Л., Ольшевская В.А., Краснов В.П. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 756–762. [Gruzdev D.A., Levit G.L., Ol'shevskaya V.A., Krasnov V.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 769–776.] doi 10.1134/S1070428017050190
- Barlos K., Mamos P., Papaioannou D., Patrianakou S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1583–1584. doi 10.1039/C39870001583

## Synthesis of Glycyl-(S)-5-hydroxynorvaline

E. N. Chulakov\*, A. A. Tumashov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, and V. P. Krasnov

*Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences,  
ul. S. Kovalevskoi 22/20, Yekaterinburg, 620108 Russia  
\*e-mail: chulakov@ios.uran.ru*

Received September 13, 2022; revised September 27, 2022; accepted September 28, 2022

The dipeptide glycyl-(S)-5-hydroxynorvaline was obtained from 1-*tert*-butyl 5-methyl *N*-Boc-glycyl-(S)-glutamate as a result of saponification and subsequent reduction of the activated 5-carboxyl group with sodium borohydride followed by removal of the *N*-Boc and *OBu*<sup>t</sup> protecting groups by refluxing in a dioxane–water mixture. Using the example of the synthesis of (S)-5-hydroxynorvaline, it has been shown that the used sequence of chemical transformations is not accompanied by racemization.

**Keywords:** dipeptide, glycine, glutamic acid, reduction, enantiomeric purity, HPLC