

III-7

СИНТЕЗ ГЛИЦИЛ-(S)-5-ГИДРОКСИНОРВАЛИНА

Е. Н. Чулаков, А. А. Тумашов, Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, В. П. Краснов

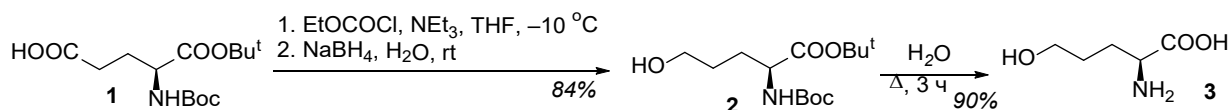
Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620108, Россия,

Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20

E-mail: chulakov@ios.uran.ru

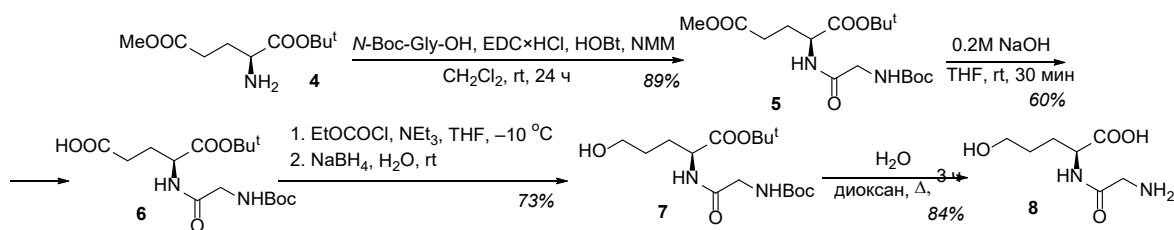
В рамках проводимых нами исследований по синтезу и изучению биологической активности C⁶-конъюгатов пурина с аминокислотами и короткими пептидами¹ возникла необходимость получения дипептида глицил-(S)-5-гидроксинорвалин. Однако в литературе отсутствуют сведения о получении и свойствах пептидов (S)-5-гидроксинорвалина.

(S)-5-Гидроксинорвалин ((2S)-2-амино-5-гидроксипентановая кислота) получена известным методом², заключающимся в восстановлении борогидридом натрия γ-карбоксильной группы α-трет-бутилового эфира N-Бос-(S)-глутаминовой кислоты (**1**) с предварительной активацией γ-карбоксильной группы этилхлорформиатом. Последующее одновременное удаление сложноэфирной OBU^t и N-Бос защитных групп в соединении **2** кипячением в воде приводило к (S)-5-гидроксинорвалину (**3**) с высоким выходом.



Взаимодействие аминокислоты **3** с активированным сукцинимидным эфиром N-Бос-глицина в смеси диоксан-вода в присутствии NaHCO₃ привело к образованию трудноразделимой смеси продуктов; выделить целевой дипептид в чистом виде не удалось.

В связи с этим для получения глицил-(S)-5-гидроксинорвалина нами предложена альтернативная последовательность реакций. На первой стадии, исходя из α-трет-бутилового γ-метилового эфира (S)-глутаминовой кислоты (**4**) и N-Бос-глицина, карбодиимидным методом получен дипептид **5** с высоким выходом. Обработка соединения **5** NaOH в смеси ТГФ-вода при комнатной температуре приводила к избирательному омылению γ-сложноэфирной группы глутаминовой кислоты и получению соединения **6**. Восстановление борогидридом натрия карбоксильной группы, активированной через образование смешанного ангидрида, с последующим удалением защитных групп кипячением в смеси диоксан-вода давало целевой дипептид **8**.



Полученный дипептид может быть использован для последующего включения в структуру потенциальных биологически активных соединений.

Библиографический список

1. Fragment-based approach to novel bioactive purine derivatives / V.P. Krasnov, G.L. Levit, V.V. Musiyak [et al.] // Pure Appl. Chem. – 2020. – Vol. 92, Iss. 8. – P. 1277–1295.
2. Olsen R.K., Ramasamy K., Emery T. Synthesis of N^α,N^δ-protected N^δ-hydroxy-L-ornithine from L-glutamic acid // J. Org. Chem. – 1984. – Vol. 49. – P. 3527–3534.

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