

© Коллектив авторов, 2015

А. Н. Балаев<sup>1</sup>, В. Н. Осипов<sup>1,2</sup>, К. А. Охманович<sup>1</sup>, В. Е. Фёдоров<sup>1</sup>

## ДИМЕТИЛДИХЛОРСИЛАН — ЭФФЕКТИВНЫЙ РЕАГЕНТ ДЛЯ ОДНОСТАДИЙНОГО СИНТЕЗА АМИДОВ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

<sup>1</sup> ЗАО "Фарм-Синтез", Россия, 115419, Москва, 2-й Рошинский проезд, 8.

<sup>2</sup> ФГУП "Государственный научно-исследовательский институт химических реактивов и особо чистых химических веществ", Россия, 107076, Москва, Богородский вал, д. 3.

Разработан препаративный способ одностадийного синтеза амидов  $\alpha$ -аминокислот с использованием диметилдихлорсилана. Предложенный способ позволяет получать амиды с выходом от 45 до 89 % и чистотой более 95 %. В процессе реакции не происходит рацемизации или обращения конфигурации асимметричного центра в исходной  $\alpha$ -аминокислоте.

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -аминокислоты; амиды; диметилдихлорсилан; стереоселективность.

Амиды  $\alpha$ -аминокислот широко используются в качестве исходных реагентов для синтеза физиологически активных соединений (ММР-ингибиторы [1], модуляторы каннабиноидных рецепторов [2], антагонисты NK1-рецепторов [3], вещества с бактерицидной [4] и анальгетической [5] активностью, потенциальные препараты для лечения гепатита С [6] и болезни Альцгеймера [7]) и фармацевтических субстанций, таких как бусерелин [8], лейпрорелин [9], гистрелин [10], деслорелин [11] и иломастат [12].

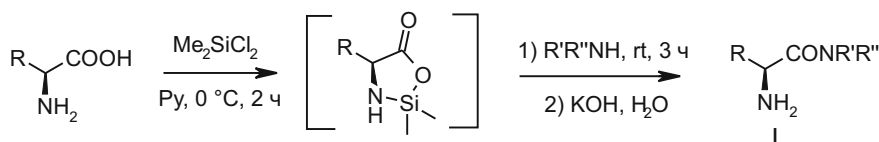
Известные методы синтеза амидов  $\alpha$ -аминокислот, как правило, включают 3 стадии: постановки *N*-защитной группы, получение амида защищённой  $\alpha$ -аминокислоты и финальную стадию — удаление защитной группы. Обычно используется *Woc*- [13] или *Z*- [7] защитные группы (*Woc* — *трет*-бутилоксикарбонил, *Z* — бензилоксикарбонил). В литературе практически нет примеров для одностадийного препаративного получения амидов  $\alpha$ -аминокислот, исходя из аминокислоты.

В статье [14] сообщалось, что фенилаланин при реакции с диметилдихлорсиланом образует нестойкий циклический кремнийсодержащий интермедиат, который при обработке аминами даёт амиды фенилаланина. Промежуточный интермедиат можно рассматривать в качестве активированного эфира с защищённой аминогруппой. Такая стратегия одновременной защиты-активации позволяет существенно снизить затраты

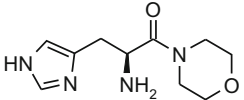
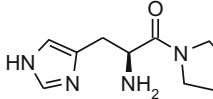
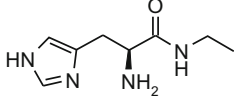
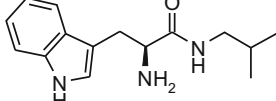
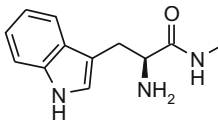
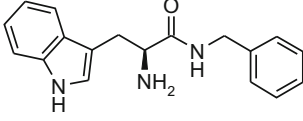
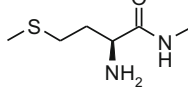
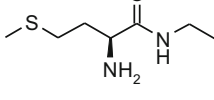
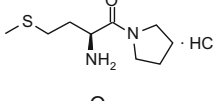
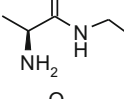
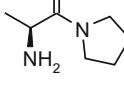
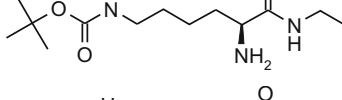
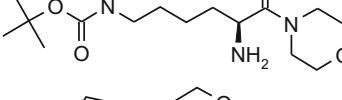
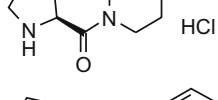
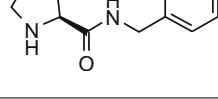
на вспомогательные реагенты (необходимые для постановки и снятия защитных групп), сокращает число стадий синтеза (1 стадия вместо 3) и, кроме того, использует коммерчески доступный и дешёвый реагент — диметилдихлорсилан. Однако работа носила исследовательский характер — реакцию проводили в миллиграммовых масштабах на примере *L*-фенилаланина и целевой продукт выделяли хроматографическими методами. В настоящей работе впервые показана возможность использования такой стратегии в препаративном синтезе амидов  $\alpha$ -аминокислот. Ранее этот способ был оптимизирован для получения гидрохлорида этиламида пролина [15]. Выход целевого амида составил 83,1 %, а содержание основного вещества 99,2 % (без применения методов хроматографической очистки). В связи с этим было бы интересным расширение круга аминокислот и аминов, используемых в реакции (схема).

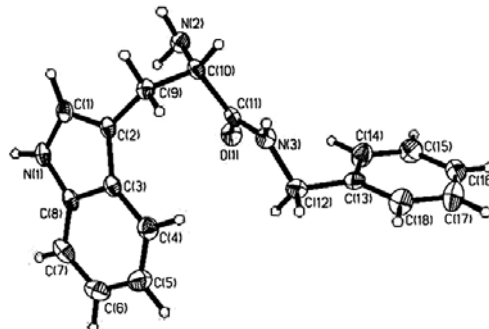
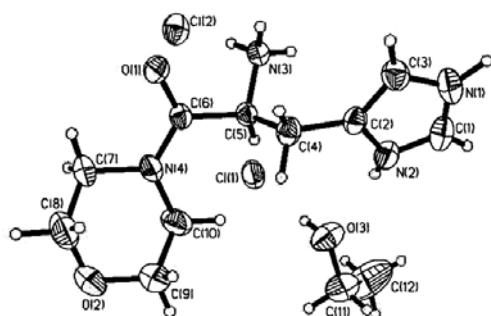
Чтобы исследовать границы применения нового препаративного метода, в качестве аминокислотного компонента были использованы  $\alpha$ -аминокислоты, имеющие наиболее разнообразные фрагменты структуры: содержащие в молекуле гетероцикл (*L*-гистидин и *L*-триптофан), циклическую структуру (*L*-пролин), алифатические (*L*-аланин) и содержащие серу или защищённую аминогруппу (*L*-метионин и  $\epsilon$ -*Woc*-*L*-лизин), в качестве аминов — метиламин, этиламин, диметиламин, изобутиламин, бензиламин, пирролидин и

Схема



Выходы, чистота и температура плавления синтезированных амидов  $\alpha$ -аминокислот (I)

Соединение	Исходная аминокислота	Формула	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Выход, %	Содержание основного вещества (ВЭЖХ), %
Ia	L-His	 2HCl CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	197 – 199	49,8	> 99
Ib	L-His	 2HCl CH <sub>3</sub> OH	175 – 178	45,9	98,7
Ic	L-His	 2HCl	233 – 234	67,0	> 99
Id	L-Trp	 2HCl	109 – 111	78,7	98,2
Ie	L-Trp	 2HCl	124 – 126	84,6	97,9
If	L-Trp	 2HCl	108 – 110	56,9	> 99
Ig	L-Met	 2HCl	–	75,2	> 99
Ih	L-Met	 2HCl	–	66,9	96,6
Ii	L-Met	 2HCl	152 – 154	61,1	96,2
Ij	L-Ala	 2HCl	205 – 207	88,6	> 95
Ik	L-Ala	 2HCl	–	78,8	> 95
Il	$\epsilon$ -Boc-L-Lys	 2HCl	–	71,3	> 98
Im	$\epsilon$ -Boc-L-Lys	 2HCl	–	63,7	98,7
In	L-Pro	 2HCl	202 – 204	64,8	> 99
Io	L-Pro	 2HCl	–	67,6	95,4



РСА. Структура Ia (слева) и If (справа).

Таблица 2

Данные ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и ESMS синтезированных амидов α-аминокислот (I)

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ, м.д., растворитель	ESMS, m/z (1 %)
Ia	1,23 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,39 – 3,88 (m, 15H, 4CH <sub>2</sub> +CH <sub>2</sub> -βHis+CH <sub>2</sub> OH+NH+NH <sub>2</sub> ), 4,92 (t, 1H, CH-αHis), 7,58 (s, 1H, im), 8,83 (s, 1H, im), D <sub>2</sub> O	138,5 [M-morpholine] <sup>+</sup> (2,6), 225,1 [M+H] <sup>+</sup> (100), 246,7 [M+Na] <sup>+</sup> (3,6)
Ib	1,93 – 2,15 (m, 4H, 2CH <sub>2</sub> ), 3,26 – 3,79 (m, 9H, CH <sub>2</sub> OH+3CH <sub>2</sub> ), 4,73 (t, 1H, CH-αHis), 7,59 (s, 1H, im), 8,85 (s, 1H, im), D <sub>2</sub> O	209,2 [M+H] <sup>+</sup> (100), 417,2 [2M+H] <sup>+</sup> (6,8), 439,2 [2M+Na] <sup>+</sup> (1,9)
Ic	1,09 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,18 – 3,36 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,39 – 3,54 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,31 (t, 1H, CH-αHis), 7,53 (s, 1H, im), 8,81 (s, 1H, im), D <sub>2</sub> O	138,5 [M-EtNH] <sup>+</sup> (4,6), 183,3 [M+H] <sup>+</sup> (100), 205,4 [M+Na] <sup>+</sup> (4,1), 221,1 [M+K] <sup>+</sup> (3,6), 387,2 [2M+Na] <sup>+</sup> (23,4)
Id	0,88 (t, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 1,42 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 1,69 – 1,81 (m, 1H, CHMe <sub>2</sub> ), 2,89 – 2,98 (m, 1H, β-CH-Trp), 3,09 (t, 2H, CONHCH <sub>2</sub> ), 3,36 – 3,43 (m, 1H, β-CH-Trp), 3,69 – 3,75 (m, 1H, α-CH-Trp), 7,03 – 7,07 (m, 1H, 2-триптофан), 7,08 – 7,14 (m, 1H, 5-триптофан), 7,16 – 7,22 (m, 1H, 6-триптофан), 7,31 (br. s, 1H, NH), 7,34 – 7,38 (m, 1H, 7-триптофан), 7,63 – 7,68 (m, 1H, 4-триптофан), 8,44 (br. s, 1H, NH), CDCl <sub>3</sub>	260,4 [M+H] <sup>+</sup> (23,1), 519,5 [2M+H] <sup>+</sup> (100), 541,3 [2M+Na] <sup>+</sup> (3,5)
Ie	1,38 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 2,81 (d, 3H, CONHCH <sub>3</sub> ), 2,89 – 2,98 (m, 1H, β-CH-Trp), 3,36 – 3,43 (m, 1H, β-CH-Trp), 3,68 – 3,74 (m, 1H, α-CH-Trp), 7,04 – 7,07 (m, 1H, 2-триптофан), 7,09 – 7,15 (m, 1H, 5-триптофан), 7,17 – 7,22 (m, 1H, 6-триптофан), 7,21 (br. s, 1H, NH), 7,35 – 7,38 (m, 1H, 7-триптофан), 7,64 – 7,69 (m, 1H, 4-триптофан), 8,31 (br. s, 1H, NH), CDCl <sub>3</sub>	218,2 [M+H] <sup>+</sup> (34,3), 240,2 [M+Na] <sup>+</sup> (1,2), 435,3 [2M+H] <sup>+</sup> (100), 457,1 [2M+Na] <sup>+</sup> (2,5)
If	1,43 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 2,95 – 3,05 (m, 1H, β-CH-Trp), 3,37 – 3,46 (m, 1H, β-CH-Trp), 3,74 – 3,81 (m, 1H, α-CH-Trp), 4,45 (d, 2H, CONHCH <sub>3</sub> ), 6,98 – 7,03 (m, 1H, 2-триптофан), 7,09 – 7,40 (m, 8H, Ph+5,6,7-триптофан), 7,58 (br. s, 1H, CONH), 7,65 – 7,70 (m, 1H, 4-триптофан), 8,43 (br. s, 1H, NH), CDCl <sub>3</sub>	294,3 [M+H] <sup>+</sup> (100), 587,4 [2M+H] <sup>+</sup> (75,0)
Ig	1,46 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 1,62 – 1,73 (m, 1H, β-CH-Met), 2,01 – 2,11 (m, 1H, β-CH-Met), 2,02 (s, 3H, SMe), 2,52 (t, 2H, γ-CH <sub>2</sub> -Met), 2,72 (d, 3H, NHMe), 3,36 – 3,41 (m, 1H, α-CH-Met), 7,21 (br. s, 1H, CONH), CDCl <sub>3</sub>	163,1 [M+H] <sup>+</sup> (100), 325,3 [2M+H] <sup>+</sup> (8,2)
Ih	1,05 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,64 – 1,75 (m, 1H, β-CH-Met), 1,98 – 2,10 (m, 6H, β-CH-Met+NH <sub>2</sub> +SMe), 2,51 (t, 2H, γ-CH <sub>2</sub> -Met), 3,14 – 3,23 (m, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 3,38 – 3,44 (m, 1H, α-CH-Met), 7,23 (br. s, 1H, CONH), CDCl <sub>3</sub>	177,1 [M+H] <sup>+</sup> (100), 353,2 [2M+H] <sup>+</sup> (15,2)
Ii	1,73 – 2,06 (m, 4H, 2-CH <sub>2</sub> -β-пир), 2,06 – 2,19 (m, 4H, β-CH-Met+SMe), 2,20 – 2,32 (m, 1H, β-CH-Met), 2,60 – 2,70 (m, 1H, γ-CH <sub>2</sub> -Met), 2,72 – 2,82 (m, 1H, γ-CH <sub>2</sub> -Met), 3,33 – 3,46 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -α-пир), 3,52 – 3,61 (m, 1H, CH-α-пир), 3,74 – 3,82 (m, 1H, CH-α-пир), 4,38 – 4,44 (m, 1H, α-CH-Met), 7,60 (br. s, 3H, NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), CDCl <sub>3</sub>	203,2 [M+H] <sup>+</sup> (100), 405,3 [2M+H] <sup>+</sup> (51,6), 427,2 [2M+Na] <sup>+</sup> (1,5)
Ij	1,20 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,54 (d, 3H, β-CH <sub>3</sub> -Ala), 3,31 (q, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 4,01 (q, 1H, α-CH-Ala), D <sub>2</sub> O	117,3 [M+H] <sup>+</sup> (100), 233,1 [2M+H] <sup>+</sup> (8,3)
Ik	1,17 (d, 3H, β-CH <sub>3</sub> -Ala), 1,63 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 1,73 – 1,82 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -β-пир), 1,84 – 1,93 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -β-пир), 3,27 – 3,48 (m, 4H, 2CH <sub>2</sub> -α-пир), 3,53 (q, 1H, α-CH-Ala), CDCl <sub>3</sub>	143,2 [M+H] <sup>+</sup> (100), 165,3 [M+Na] <sup>+</sup> (2,0), 285,5 [2M+H] <sup>+</sup> (15,2), 307,2 [2M+Na] <sup>+</sup> (4,1)
Il	1,11 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,31 – 1,53 (m, 16H, β-CH-Lys+γ-CH <sub>2</sub> -Lys+δ-CH <sub>2</sub> -Lys+NH <sub>2</sub> +3CH <sub>3</sub> ), 1,74 – 1,84 (m, 1H, β-CH-Lys), 3,07 (q, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 3,19 – 3,29 (m, 3H, α-CH-Lys+ε-CH <sub>2</sub> -Lys), 4,63 (br. s, 1H, CONH), 7,19 (br. s, 1H, CONH). ESMS, m/z (I%): 174,3 [M-Boc+H] <sup>+</sup> (7,2), 274,4 [M+H] <sup>+</sup> (42,5), 296,4 [M+Na] <sup>+</sup> (1,8), 546,2 [2M+H] <sup>+</sup> (100), 569,3 [2M+Na] <sup>+</sup> (2,0), CDCl <sub>3</sub>	174,3 [M-Boc+H] <sup>+</sup> (7,2), 274,4 [M+H] <sup>+</sup> (42,5), 296,4 [M+Na] <sup>+</sup> (1,8), 546,2 [2M+H] <sup>+</sup> (100), 569,3 [2M+Na] <sup>+</sup> (2,0)
Im	1,18 – 1,53 (m, 17H, β-CH <sub>2</sub> -Lys+γ-CH <sub>2</sub> -Lys+δ-CH <sub>2</sub> -Lys+NH <sub>2</sub> +3CH <sub>3</sub> ), 2,87 – 3,01 (m, 2H, ε-CH <sub>2</sub> -Lys), 3,29 – 3,59 (m, 9H, α-CH-Lys+4CH <sub>2</sub> -морф.), 4,82 (br. s, 1H, CONH), CDCl <sub>3</sub>	316,3 [M+H] <sup>+</sup> (100), 631,4 [2M+H] <sup>+</sup> (14,2)
In	1,81 – 2,17 (m, 3H, β-CH-Pro+γ-CH <sub>2</sub> -Pro), 2,40 – 2,52 (m, 1H, β-CH-Pro), 3,39 – 3,79 (m, 10H, δ-CH <sub>2</sub> -Pro+4CH <sub>2</sub> -морф.), 4,78 – 4,85 (m, 1H, α-CH-Pro), 9,08 (br. s, 2H, NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), CDCl <sub>3</sub>	185,4 [M+H] <sup>+</sup> (100), 369,2 [2M+H] <sup>+</sup> (8,3)
Io	1,61 – 1,76 (m, 2H, γ-CH <sub>2</sub> -Pro), 1,88 – 2,03 (m, 2H, β-CH-Pro+NH), 2,06 – 2,18 (m, 1H, β-CH-Pro), 2,80 – 2,88 (m, 1H, δ-CH-Pro), 2,92 – 3,00 (m, 1H, δ-CH-Pro), 3,71 – 3,77 (m, 1H, α-CH-Pro), 4,40 (d, 2H, CH <sub>2</sub> Ph), 7,17 – 7,32 (m, 5H, Ph), 7,91 (br. s, 1H, CONH), CDCl <sub>3</sub>	205,2 [M+H] <sup>+</sup> (100), 409,2 [2M+H] <sup>+</sup> (62,4)

морфолин. Аминокислоту суспендировали в безводном пиридине и при 0 °С добавляли 1,1 эквивалента диметилдихлорсилана. Реакционную массу перемешивали 2 ч, при 0 °С добавляли 4 эквивалента амина, выдерживали 3 ч при комнатной температуре и обрабатывали 6 % раствором гидроксида калия. Целевые амиды  $\alpha$ -аминокислот выделяли либо в форме свободного основания, либо в виде хлористоводородной соли. В случае высококипящего амина (бензиламин) использовали смесь 2 эквивалентов амина и 2 эквивалентов триэтиламина. Выход амидов составил 45 – 89 %, а их чистота превышала 95 % (по ВЭЖХ). Выходы конечных продуктов, а также их физико-химические свойства приведены в табл. 1, 2.

Соединения Ia и If (чистота > 99 %, размер кристалла > 0,5 мм) были выбраны для проведения рентгеноструктурного анализа (РСА). С помощью РСА показано, что в процессе реакции не происходит рацемизация или обращение конфигурации хирального центра аминокислоты (рисунок).

Таким образом, разработан эффективный препаративный способ одностадийного синтеза амидов  $\alpha$ -аминокислот с использованием коммерчески доступного и дешёвого диметилдихлорсилана, позволяющий получать амиды с выходом от 45 до 89 % и чистотой более 95 %. Использование РСА показало, что в процессе реакции не происходит рацемизации или обращения конфигурации асимметричного центра в исходной  $\alpha$ -аминокислоте.

### Экспериментальная часть

Аналитическую ВЭЖХ проводили на хроматографе фирмы Shimadzu. Колонка: Grom-Sil 12J ODS-4HE, 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 мм. Условия: линейный градиент АВ – 5 % В (0 мин) 100 % В (20 мин). А – 0,001 % ТФУ в воде, В – 0,001 % ТФУ в ацетонитриле. Спектры ESI-MS регистрировали на приборе “Agilent LC/MS 1200” при ионизации пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов. Пробы готовили в системе ацетонитрил – вода, 1/1, концентрация 2 мг/мл. Условия анализа: поток 1 мл/мин, давление на нибулайзере 20 psi, температура 360 °С, скорость потока осушающего газа 9 л/мин, напряжение 3500 В, целевая масса от 100 до 2000. Угол удельного вращения измеряли на автоматическом поляриметре “OTAGO” AP-300. Температуру плавления определяли на приборе марки “Melting Point M-565” (BUCHI). Экспериментальные данные РСА получены на дифрактометре Bruker SMART APEX2 при 150 К. Поглощение учтено полуэмпирическим методом (SADABS). Структура определена комбинацией прямого метода и Фурье-синтезов. Структура уточнена полноматричным МНК. Все расчеты выполнены по программам SHELXS-97 и SHELXL-2013. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получены на приборе Bruker AM-360 (рабочая частота 360,13 МГц для  $^1\text{H}$  и 90,56 МГц для  $^{13}\text{C}$ ). Исходные реагенты и растворители (чистота 99 % и 99+ %) фирмы Aldrich применяли без дополнительной очистки.

**Общая методика синтеза амидов  $\alpha$ -аминокислот (I).** Суспендируют 0,1 моль  $\alpha$ -аминокислоты в 100 мл безводного пиридина при комнатной температуре. Охлаждают реакционную массу до 0 °С и добавляют по каплям 14,2 г (0,11 моль) дихлордиметилсилана. Перемешивают реакционную массу 2 ч при 0 °С, добавляют 0,4 моль амина, отогревают до комнатной температуры и перемешивают 3 ч. Добавляют к реакционной массе 200 мл 6 % раствора гидроксида калия. Экстрагируют 2 раза по 150 мл серного эфира, водный слой отделяют и упаривают в вакууме до окончания отгонки (45 °С, 1 мм рт. ст.). К маслообразному остатку добавляют 200 мл метилового спирта, перемешивают 30 мин, добавляют 50 мл серного эфира и 10 г силикагеля (40 – 60). Перемешивают 10 мин и отфильтровывают силикагель с неорганическими солями. Фильтрат упаривают в вакууме до окончания отгонки (45 °С, 1 мм рт. ст.). К остатку прибавляют 50 мл серного эфира, растирают, эфир декантируют, а остаток выдерживают в вакууме, получая сырец I.

**L-Гистидин морфолид дигидрохлорид сольват с этанолом, 1:1 (Ia).** 19,8 г Ia (основание, содержание основного вещества 75,7 %) растворяют в 50 мл метилового спирта, добавляют 65 мл 10 % метанольного раствора хлороводорода и упаривают в вакууме (45 °С, 20 мм рт. ст.). Остаток после упаривания перекристаллизовывают из 96 % этилового спирта. Получают 17,1 г (49,8 %) белого крупнокристаллического Ia.  $[\alpha]_D^{27} = +29,10$  (2 % раствор, вода). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 165,79, 133,94, 124,82, 118,09, 66,42, 65,28, 56,79, 48,12, 45,29, 42,18, 25,00, 16,28.

**L-Гистидин пирролидид дигидрохлорид сольват с метанолом, 1:1 (Ib).** Очистку проводят аналогично Ia. Выход 14,4 г (45,9 %).  $[\alpha]_D^{27} = +12,45$  (2 % раствор, вода).

**L-Гистидин этиламид дигидрохлорид (Ic).** Очистку проводят аналогично Ia. Выход 17,1 г (67,0 %).  $[\alpha]_D^{27} = +57,90$  (2 % раствор, вода).

**L-Триптофан изобутиламид (Id).** Эфирный слой после экстракции промывают 2 раза по 50 мл водой, упаривают в вакууме до окончания отгонки (45 °С, 20 мм рт. ст.). Остаток промывают 2 раза по 100 мл гексана, добавляют 150 мл серного эфира, затирают до кристаллизации, фильтруют, промывают на фильтре 50 мл серного эфира и сушат в вакууме до постоянной массы (45 °С, 1 мм рт. ст.). Получают 20,4 г (78,7 %) белого мелкокристаллического Id.  $[\alpha]_D^{25} = +34,50$  (2 % раствор, метанол). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 175,05, 136,61, 127,49, 123,27, 121,91, 119,26, 118,72, 111,41, 111,32, 55,75, 46,48, 31,01, 28,44, 20,06 (2C).

**L-Триптофан метиламид (Ie).** Получают без дополнительной очистки по общей методике. Выход 18,4 г (84,6 %). Белый мелкокристаллический порошок.  $[\alpha]_D^{26} = +26,25$  (2 % раствор, метанол) ( $[\alpha]_D^{34} = +32$  (0,1 % раствор, метанол) [16]).

**L-Триптофан бензиламид (If).** В реакцию берут 2 эквивалента бензиламина и 2 эквивалента триэтиламина. Выделение проводят аналогично Id. Получают 28,6 г (97,5 %) маслообразного If с содержанием ос-

нового вещества 90,9 %. Дополнительную очистку проводят через оксалат и последующую кристаллизацию основания из этилацетата. Получают 16,7 г (56,9 %) крупнокристаллического If чистотой > 99 %.  $[\alpha]_D^{25} = +25,10$  (2 % раствор, метанол).

**L-Метионин метиламид (Ig).** Получают без дополнительной очистки по общей методике, вместо серного эфира промывают гексаном. Выход 12,2 г (75,2 %) слегка желтоватой подвижной жидкости.  $n_D^{24} = 1,5213$ .  $[\alpha]_D^{23} = +36,12$  (2 % раствор, метанол). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 175,16, 54,14, 34,21, 30,50, 25,62, 15,11.

**L-Метионин этиламид (Ih).** Получают аналогично Ig. Выход 11,8 г (66,9 %) желтоватой жидкости.  $n_D^{24} = 1,5147$ .  $[\alpha]_D^{23} = +38,05$  (2 % раствор, метанол) ( $[\alpha]_D^{25} = +31,7$  (1 % раствор, вода) [17]).

**L-Метионин пирролидид гидрохлорид (Ii).** Получают аналогично Ig. Остаток после промывки гексаном растворяют в 30 мл метанола, добавляют 5 мл 10 % раствора хлороводорода в метаноле, упаривают в вакууме, остаток растирают с 60 мл серного эфира. Кристаллический продукт фильтруют, промывают 50 мл серного эфира и сушат в вакууме до постоянной массы (45 °C, 1 мм рт. ст.). Получают 14,6 г (61,1 %) белого кристаллического Ig.  $[\alpha]_D^{23} = +17,11$  (2 % раствор, метанол).

**L-Аланин этиламид (Ij).** Получают по общей методике без дополнительной очистки. Выход 8,9 г (88,6 %). Белое кристаллическое вещество.  $[\alpha]_D^{26} = +9,58$  (2 % раствор, вода). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ , м.д.: 171,15, 48,76, 33,97, 16,72, 12,87.

**L-Аланин пирролидид (Ik).** Получают по общей методике без дополнительной очистки. Выход 11,2 г (78,8 %). Желтоватая жидкость.  $n_D^{22} = 1,4936$ .  $[\alpha]_D^{24} = -16,45$  (2 % раствор, метанол).

**$\epsilon$ -Вос-L-Лизин этиламид (Il).** Получают по общей методике без дополнительной очистки. Выход 19,5 г (71,3 %). Светло-жёлтое вязкое масло.  $[\alpha]_D^{25} = +9,10$  (2 % раствор, метанол). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 174,55, 155,84, 78,71, 54,85, 40,86, 34,53, 33,61, 29,12, 28,20 (3C), 22,51, 14,63.

**$\epsilon$ -Вос-L-Лизин морфолид (Im).** Получают по общей методике без дополнительной очистки. Выход 20,1 г (63,7 %). Бесцветное очень вязкое масло.  $[\alpha]_D^{27} = +16,55$  (2 % раствор, метанол).

**L-Пролин морфолид гидрохлорид (In).** Получают по общей методике без дополнительной очистки и пе-

реводят в гидрохлорид метанольным раствором хлороводорода. Выход 14,3 г (64,8 %). Белые кристаллы.  $[\alpha]_D^{25} = -70,93$  (2 % раствор, метанол) ( $[\alpha]_D^{27} = -59,1$  (2 % раствор, метанол) [18]). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ , м.д.: 167,27, 65,47, 65,31, 57,83, 46,06, 45,01, 42,25, 28,40, 23,34.

**L-Пролин бензиламид (Io).** Получают по общей методике без дополнительной очистки. Выход 13,8 г (67,6 %). Желтоватое вязкое масло.  $[\alpha]_D^{26} = -57,14$  (2 % раствор, метанол).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (в рамках Соглашения о предоставлении субсидии № 14.576.21.0044).

## ЛИТЕРАТУРА

1. G. LeDour, G. Moroy, M. Rouffet, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **16**(18), 8745 – 8759 (2008).
2. Заявка WO 2012116279; *Chem. Abstr.*, **157**, 438358 (2012).
3. G. A. Reichard, C. Stengone, S. Paliwal, et al., *Org. Lett.*, **5**(23), 4249 – 4251 (2003).
4. Патент DE 3536146; *Chem. Abstr.*, **107**, 237288 (1987).
5. K. Rolka, K. Krzysztof, Z. Kleinrok, G. Kupryszewski, *Pol. J. Chem.*, **59**(10 – 12), 1269 – 1277 (1986).
6. Патент US 20100249094; *Chem. Abstr.*, **153**, 480830 (2010).
7. A. Gaeta, F. Molina-Holgado, X. L. Kong et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **19**(3), 1285 – 1297 (2011).
8. Патент CN 101735308; *Chem. Abstr.*, **153**, 116603 (2010).
9. А. Н. Балаев, В. Н. Осипов, К. А. Охманович, В. Е. Фёдоров, *Хим.-фарм. журн.*, **48**(3), 54 – 56 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(3), 217 – 219 (2014).
10. Патент CN 101279998; *Chem. Abstr.*, **149**, 493951 (2008).
11. A. Ajayaghosh, V. N. R. Pillai, *J. Org. Chem.*, **55**(9), 2826 – 2829 (1990).
12. Патент CN 101654426; *Chem. Abstr.*, **152**, 358298 (2010).
13. Заявка WO 2008074035; *Chem. Abstr.*, **149**, 79892 (2008).
14. S. H. van Leeuwen, P. J. L. M. Quaedflieg, Q. B. Broxterman, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **43**(50), 9203 – 9207 (2002).
15. А. Н. Балаев, К. А. Окманович, В. Н. Осипов, В. Е. Федоров, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 2, 315 – 317 (2014).
16. L. Samulis, N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron*, **67**(23), 4263 – 4267 (2011).
17. R. Castonguay, C. Lherbet, J. W. Keillor, *Biochemistry*, **42**(39), 11504 – 11513 (2003).
18. M. E. Sergeev, T. L. Voyushina, *Let. Org. Chem.*, **3**(11), 857 – 860 (2006).

Поступила 26.06.14

## DICHLORODIMETHYLSILANE: EFFICIENT REAGENT FOR ONE-STAGE SYNTHESIS OF $\alpha$ -AMINO ACID AMIDES

A. N. Balaev<sup>1</sup>, V. N. Osipov<sup>1,2</sup>, K. A. Okmanovich<sup>1</sup>, and V. E. Fedorov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CJSC “Pharm-Sintez”, Moscow, 115419 Russia

<sup>2</sup> FSUE “The State Scientific-Research Institute of Chemical Reagents and High Purity Chemical Substances”, Moscow, 107076 Russia

One-stage preparative-scale synthesis of  $\alpha$ -amino acid amides with the aid of dichlorodimethylsilane has been developed. The proposed method allows one to obtain target amides with a yield of 45 – 89% and a purity above 95%. It is established that no racemization or inversion of the configuration of asymmetric centers in the initial  $\alpha$ -amino acid take place during the reaction.

**Keywords:**  $\alpha$ -amino acids; amides; dichlorodimethylsilane; stereoselectivity.