

И. П. Шведайте

### СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПИПЕРАЗИНДИОНА-2,6

Разработан препаративный метод получения пиперазиндиона-2,6, заключающийся в циклизации иминодиуксусной кислоты с формиатом аммония, исследована зависимость выхода целевого продукта от температуры реакции, соотношения компонентов, растворителя.

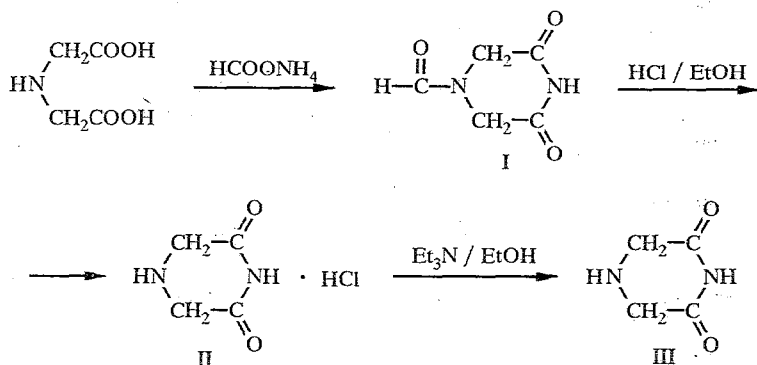
Производные пиперазиндиона-2,6 проявляют довольно широкий спектр биологического действия [1—5], некоторые из них применяются в технике и промышленности [6—8].

Являясь простейшим соединением этого класса, пиперазиндион-2,6 (III) может быть использован как ключевое соединение для синтеза многих его производных, но многостадийный синтез, низкие выходы (10...15%) [7, 9], использование дорогостоящих материалов [10] ограничивают его применение. Поэтому актуальным является поиск эффективных методов получения этого соединения.

Исходным веществом для синтеза была выбрана иминодиуксусная кислота. N-Замещенные иминодиуксусные кислоты циклизуются в пиперазиндионовый цикл при нагревании с аммиаком либо соединениями, которые являются источником аммиака при их разложении (мочевинной, формамидом, ацетамидом) [11, 12]. Однако указанным способом получить желаемое соединение не удалось. Мы использовали в качестве источника аммиака формиат аммония.

Подобраны оптимальные условия проведения конденсации. В таблице 1 представлены данные о влиянии на выход целевого продукта температуры реакции, соотношения компонентов, растворителя и способа реакции. Установлено, что оптимальным интервалом проведения реакции является 150...170 °С, при котором в основном происходит умеренное разложение формиата аммония и сама конденсация.

Как известно, высокая температура способствует декарбоксилированию дикарбоновых кислот. Образовавшаяся в конденсации иминодиуксусной кислоты с формиатом аммония N-формилиминодиуксусная кислота из-за I-эффекта альдегидной группы более сильная, чем иминодиуксусная кислота или ее N-алкильные или арильные производные, и подвергалась декарбоксилированию при более высокой температуре реакции, что не позволяло повысить выход целевого продукта (выше 59...60%). После четырехчасового нагревания N-формилиминодиуксусной кислоты при



150...170 °С остаток темно-коричневого цвета, по данным ПМР спектроскопии, не содержал исходной кислоты. (N-Формилиминодиуксусная кислота была получена при кипячении иминодиуксусной кислоты с избытком муравьиной кислоты.)

Как видно из таблицы, отсутствие растворителя способствовало декарбоксилированию и сильному осмолению реакционной массы, что при температуре 180...185 °С даже исключило возможность получения целевого продукта. Оптимальным соотношением иминодиуксусной кислоты и формиата аммония является 1 : 3. Увеличением избытка циклизующего агента нецелесообразно из-за некоторого снижения выхода продукта (с 50...58 до 26...37%). Снижение выхода можно объяснить накоплением муравьиной кислоты (продукта разложения формиата аммония —ФА), способствующей протеканию побочных реакций и связывающей образующуюся воду.

N,N-Диметилформамид (ДМФА) наиболее удобен, применение других апротонных растворителей — диметилсульфоксида и сульфолана — ограничено из-за затруднений, связанных с выделением продукта.

При конденсации, видимо, одновременно протекает формилирование иминогруппы, отщепление воды и образование ангидрида кислоты. Последний превращается под действием аммиака в моноамид N-формилиминодиуксусной кислоты, отщепляющий при нагревании молекулу воды и превращающийся в 4-формилпиперазиндион-2,6 (I), который можно выделить сразу после циклизации. Формильную группу снимали соляной кислотой в этаноле, полученный хлоргидрат пиперазиндиона-2,6 (II) после обработки триэтиламино превращали в свободное основание — пиперазиндион-2,6 (III). Формилирование иминогруппы муравьиной кислотой проходит довольно легко. При проведении циклизации без удаления образовавшейся воды в основном была получена N-формилиминодиуксусная кислота, которую также легко получить кипячением иминодиуксусной кислоты в избытке муравьиной кислоты. Циклизация N-формилиминодиуксусной кислоты с формиатом аммония дала целевой продукт с выходами 40...56%.

Условия проведения реакции циклизации

Молярное соотношение реагентов ФА	Температура, °С	Продолжительность циклизации, ч	Выход целевого продукта, %	Молярное соотношение реагентов ФА	Температура, °С	Продолжительность циклизации, ч	Выход целевого продукта, %
1	120	3	—	3	110...175	3	23,9
1	150...170	4,5	9,7	3	140...175	3	44,1
1,5	150...170	3	15,7	3	150...170	4	57,3* <sup>2</sup>
1,5	150...170	6,3	16,2	3	160...180	5	58,1
2	140	4	12,6	4	140...170	4,5	26,2
2	150	3,5	19,4	5	140...170	4,5	34,8
2	130...160	4	30,3	7	140...170	4,5	35,0
2	130...160	6,5	30,3	10	140...170	4,5	37,2
2	170	3	41,2* <sup>2</sup>	2	120...160	5	15,3
2	140...170	7	35,1	3	150...170	3	5,6
2	170...185	3,5	36,7	3	180...185	2,5	Смола
2	160...180	2,5	33,4	2	150...160	5,5	40,5* <sup>3</sup>
2	145	6	9,7	3	145	4,5	44,7* <sup>3</sup>
3	150...170	4	2,3*	3	150...160	3,5	34,1* <sup>3</sup>
3	150...170	4	51,9	3	150...180	3	55,9* <sup>3</sup>

\*<sup>2</sup> Циклизация проведена без удаления воды и муравьиной кислоты (с обратным холодильником).

\*<sup>2</sup> Применяли толуол для отгонки воды.

\*<sup>3</sup> Из N-формилиминодиуксусной кислоты.

Таким образом, нами разработан препаративный способ получения пиперазиндиона-2,6, заключающийся в циклизации иминодиуксусной кислоты взаимодействием с формиатом аммония при молярном соотношении компонентов 1 : 3 в ДМФА в течение 4...5 ч при 150 °С с постепенным повышением температуры до 170 °С и отгонкой образующихся воды и муравьиной кислоты (циклизация без удаления воды и муравьиной кислоты дает лишь 2,3% целевого продукта).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления синтезированных веществ определяли на микронагревательном столике Воетюс. Спектры ПМР снимали в ДМСО- $D_6$  на спектрометре R-22 (90 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон—хлороформ (3 : 1). Проявитель — раствор, приготовленный из 1,83 г  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ , 2 г  $K_2Cr_2O_7$ , 10 мл ледяной уксусной кислоты и 100 мл  $H_2O$ .

4-Формилпиперазиндион-2,6 (I,  $C_5H_6N_2O_3$ ). Смесь 13,3 г (0,1 моль) иминодиуксусной кислоты и 18,9 г (0,3 моль) формиата аммония в 100 мл диметилформамида (ДМФА) нагревают на масляной бане 4 ч, постепенно повышая ее температуру от 150 до 170 °С и добавляя в реакционную смесь 40 мл толуола для удаления образовавшейся воды в виде азеотропа. Затем реакционную смесь отгоняют в вакууме досуха.

К остатку добавляют 30 мл метанола и охлаждают до 4 °С. Выпавший осадок фильтруют и промывают 30 мл охлажденного метанола. Получают 7,6 г (53,5%) 4-формилпиперазиндиона-2,6 кремового цвета;  $R_f$  0,41.

После обработки активированным углем и перекристаллизации из 70% метанола получают вещество белого цвета,  $T_{пл}$  218...221 °С (с разл.). Спектр ПМР: 4,10 (2H, с,  $CH_2$ ); 4,28 (2H, с,  $CH_2$ ); 8,07 (1H, с,  $NCO$ ); 11,25 м. д. (1H, уш. с, NH).

Гидрохлорид пиперазиндиона-2,6 (II,  $C_4H_7N_2O_2Cl$ ). К 7,6 г (0,05 моль) 4-формилпиперазиндиона-2,6 (I) добавляют 100 мл этанола, 10 мл концентрированной HCl и кипятят 3 ч. Осадок фильтруют и промывают этанолом и эфиром. Получают 7,5 г (98%) гидрохлорида пиперазиндиона-2,6 серого цвета, который после обработки активированным углем и перекристаллизации из 70% метанола имеет  $T_{пл}$  276...277 °С. Спектр ПМР: 3,88 (4H, уш. с,  $CH_2$ ); 11,76 м. д. (1H, уш. с, NH).

Пиперазиндион-2,6 (III,  $C_4H_6N_2O_2$ ). Нагревают 7,8 г (0,052 моль) гидрохлорида пиперазиндиона-2,6 (II) с 14 мл триэтиламина в 100 мл этанола 1 ч. Спирт упаривают в вакууме досуха, остаток промывают хлороформом до полного удаления гидрохлорида триэтиламина и получают 5,9 г (99%) пиперазиндиона-2,6 (III),  $T_{пл}$  202...205 °С (с разл., из метанола);  $R_f$  0,21. Спектр ПМР: 3,18 (1H, уш. с, NH); 3,36 (4H, с,  $CH_2$ ); 10,85 м. д. (1H, уш. с, NH).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 2762804 US / S. R. Safir, J. J. Hlavka // C. A. — 1957. — Vol. 51. — 513 Oc.
2. Pat. M2392 Fr. / M. P. Theil // C. A. — 1964. — Vol. 61. — 8323 q.
3. Pat. 86-09977 Fr. / G. Lavielle, J.-C. Poignaut // РЖХ. — 1989. — 20 094 П.
4. Greighton A. M., Hellmann K., Whitecross S. // Nature. — 1969. — Vol. 222. — P. 384.
5. Saikawa I., Takano S., Yoshida C., Takashima O., Momono K., Yasuda T., Kasuya K., Kamatsu M. // J. Pharm. Soc. Jap. — 1977. — Vol. 97. — P. 980.
6. Pat. 669062 Belg. / M. A. Weaver, D. J. Wallace // C. A. — 1966. — Vol. 65. — 9061 h.
7. Epton R., Marr G., Shackley A. T. // Polymer. — 1982. — Vol. 23. — P. 771.
8. Pat. 63544 Ep / F. Tieh-Yin, R. Winter // C. A. — 1983. — Vol. 98. — 144498 q.
9. Jongkees J. A. // Rec. trav. Chim. — 1908. — Bd 27. — S. 287.
10. Cheeseman G. W. H., Torzs E. S. G. // J. Chem. Soc. — 1965. — N 12. — P. 6681.
11. Tanaka T., Komuro M., Ohta M. // J. Synth. Org. Chem. Jap. — 1976. — Vol. 34. — P. 425; РЖХ. — 1977. — 8Ж257.
12. Chase B. H., Downes A. M. // J. Chem. Soc. — 1953. — N 12. — P. 3874.