ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1998. — № 10. — С. 1392—1396

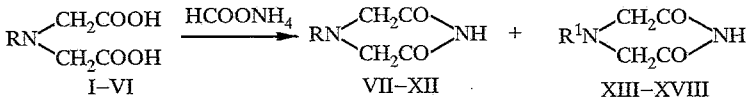
И. П. Шведайте

ЦИКЛИЗАЦИЯ N-ДИУКСУСНЫХ АМИНОКИСЛОТ

Проведена циклизация ряда N-диуксусных аминокислот. Установлена зависимость получения продуктов циклизации — 3,5-диоксопиперазиноалканкарбоновых кислот и/или их амидов от температуры, соотношения компонентов и присутствия растворителя.

При нагревании нитрилотриуксусной кислоты в избытке формамида образуется 3,5-диоксо-1-пиперазиноацетамид с выходом 46% [1]. Другие данные о синтезе производных пиперазиндиона-2,6, содержащих остатки аминокислот, отсутствуют. Недавно нами описан метод получения пиперазиндиона-2,6 [2]. В настоящей работе для циклизации ряда N-диуксусных аминокислот — производных соответствующих аминокислот — мы впервые применили формиат аммония. Исходными веществами служили N-диуксусные аминокислоты: нитрилотриуксусная (I), α-аланин-N-диуксусная (II), β-фенил-α-аланин-N-диуксусная (III), β-фенил-β-аланин- N-диуксусная (IV) [3] и описанные нами 4-(N,N-дикарбоксиметиламино)бутановая (V) и 7-(N,N-дикарбоксиметиламино)гептановая (VI) кислоты [4].

Циклизация упомянутых кислот была изучена при различных условиях. Установлено, что в зависимости от температуры, соотношения компонентов и присутствия растворителя получаются различные продукты реакции — (3,5-диоксопиперазин-1-ил)алканкарбоновые кислоты (VII—XII) и/или их амиды (XIII—XV, XVII, XVIII).



I–VI VII–XII XIII–XVIII

I, VII R = CH_2COOH; II, VIII $CH(CH_3)COOH$; III, IX $C_6H_5CH_2CHCOOH$; IV, X $C_6H_5CHCH_2COOH$; V, XI $(CH_2)_3COOH$; VI, XII $(CH_2)_6COOH$; XIII $R^1 = CH_2CONH_2$; XIV $CH(CH_3)CONH_2$; XV $C_6H_5CH_2CHCONH_2$; XVI $C_6H_5CHCH_2CONH_2$; XVII $(CH_2)_3CONH_2$; XVIII $(CH_2)_6CONH_2$

В табл.1 представлены данные о зависимости образования продуктов конденсации от температуры, соотношения компонентов и растворителя.

При температуре 120...130 °С, как и в случае циклизации иминодиуксусной кислоты [2], получить продукты циклизации — пиперазиндионы-2,6 — не удалось; были выделены лишь исходные N-диуксусные кислоты. При повышении температуры до 150...160 °С образовывались преимущественно (3,5-диоксопиперазин-1-ил)алканкарбоновые кислоты (VII—IX, XI, XII), но в зависимости от продолжительности реакции, соотношения компонентов и присутствия растворителя выделялось также небольшое количество их амидов. При повышении температуры до 180...190 °С и увеличении продолжительности циклизации образовывались преимущественно амиды (3,5-диоксопиперазин-1-ил)алканкарбоновых кислот (XIII—XV, XVII, XVIII). При кипячении в ДМФА получены соответствующие алканкарбоновые кислоты (VII—IX, XI, XII). При конденсации путем сплавления (метод А) и в случае применения растворителя (метод Б). Оптимальным

Таблица 1

Условия и продукты циклизации

Соединение	Молярное соотношение реагентов кислота : ФА*	Температура, °С	Продолжительность циклизации, ч	Метод	Продукты циклизации (выход, %)*4
I	1 : 3	120...130	3	А	I
	1 : 1	150	2	Б	VII
	1 : 1	150	7,5	Б	VII (46,5)
	1 : 1	150	2	А	VII*2
	1 : 1	150	7,5	А	VII (26,1), III*2
	1 : 3	150	7,5	А	VII (11,0), II (23,0)
	1 : 3	150...185	3	А	VII*2, XII (52,6)
II	1 : 3	150...160	3	Б	VIII*3
	1 : 3	150...160	1	А	VIII*2
	1 : 3	160...180	4	А	XIV
	1 : 3	160...180	14	А	XIV (33,6)
III	1 : 3	150...160	3	Б	IX (28,2)
	1 : 3	150...180	2	А	IX*2, XV
	1 : 3	150...180	3	А	IX, XV
	1 : 3	180...190	1,5	А	XV
	1 : 3	160...190	4	А	XV (41,9)
V	1 : 3	150...160	4	Б	XI(45,3)
	1 : 1	150...160	1	А	—
	1 : 1	150...160	2	А	XI, XVIII*2
	1 : 1	150...160	4	А	XI (30,0), XVIII*2
	1 : 3	160...180	6	А	XI (19,3), XVIII (20,0)
VI	1 : 1	140...160	0,5	Б	—
	1 : 1	140...160	1,0	Б	XII*2
	1 : 1	140...160	5	Б	XII
	1 : 1	140...160	10	Б	XII, XVIII*2
	1 : 3	150...160	0,5	Б	—
	1 : 3	150...160	1	Б	XII*2
	1 : 3	150...160	10	Б	XII (45,0)
	1 : 3	150...160	0,5	А	—
	1 : 3	150...160	1,0	А	XII*
	1 : 3	150...160	2	А	XII
	1 : 3	150...160	5	А	XII, XVIII*2
	1 : 3	150...160	10	А	XII (36,4), XVIII*2
	1 : 3	160...190	4	А	XII*2, XVIII (34,8)
	1 : 3	160...190	10	А	XVIII (45,0)

* Формиат аммония.
*2 Следы вещества (ТСХ).
*3 Очистка от смолянистых примесей затруднительна.
*4 Указаны самые высокие выходы.

соотношением исходной кислоты и формиата аммония является 1 : 3. Уменьшение количества формиата аммония способствует образованию алканкарбоновых кислот (VII—IX, XI, XII), увеличению продолжительности реакции и осмолению реакционной смеси.

Таблица 2

Характеристика соединений VII, IX, XI—XV, XVII, XVIII

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			$T_{пл}$, °С (растворитель)	R_f (система ТСХ)	Выход, %
		C	H	N			
VII	$C_6H_8N_2O_4$	41,74 41,86	4,73 4,65	16,10 16,26	185...187 (изопропанол)	0,53 (*Г*)	46,5
IX	$C_{13}H_{14}N_2O_4$	59,38 59,54	5,29 5,38	10,40 10,68	186...188 (изопропанол)	0,74 (*А*)	28,2
XI	$C_8H_{12}N_2O_4$	48,11 47,99	6,02 6,04	13,97 13,99	128...130 (изопропанол)	0,83 (*Б*)	30,0
XII	$C_{11}H_{18}N_2O_4$	54,50 54,53	7,50 7,49	11,53 11,56	103...105 (изопропанол)	0,83 (*Б*)	36,4
XIII	$C_6H_9N_3O_3$	—	—	—	212...215 (этанол—вода) 216...218 [1]	0,39 (*Г*)	52,6
XIV	$C_7H_{11}N_3O_3$	—	—	—	195...198 (этанол—вода)	0,65 (*Г*)	33,6
XV	$C_{13}H_{15}N_3O_3$	59,90 59,76	5,48 5,79	15,99 16,08	200...202 (этанол—вода)	0,66 (*Б*)	62,7
XVII	$C_8H_{13}N_3O_3$	48,20 48,23	6,45 6,58	21,09 21,10	149...152 (этанол—вода)	0,23 (*Б*)	52,3
XVIII	$C_{11}H_{19}N_3O_3$	54,68 54,75	8,10 7,94	17,70 17,42	136...139 (этанол—вода)	0,48 (*Б*)	45,0

Невысокие выходы (28...63%) продуктов конденсации обусловлены декарбоксилированием исходных кислот при высокой температуре, трудностью разделения продуктов (в случае образования двух продуктов реакции), потерями при очистке от смолообразных примесей.

α-Аланин- (II) и β-фенил-α-аланин-N-диуксусные (III) кислоты легко декарбоксилируются при нагревании [3]. Доказано, что декарбоксилирование идет за счет карбоксильного остатка исходной аминокислоты, а не карбоксилов иминодиуксусной кислоты. При циклизации упомянутых кислот с формиатом аммония при высокой температуре не наблюдалось образование 4-алкильных производных пиперазиндиона-2,6, продуктов циклизации декарбоксилировавшихся α-аланин- и β-фенил-α-аланин-N-диуксусных кислот (декарбоксилирование N-диуксусных α-аминокислот, видимо, идет по другому механизму, нежели указано в работе [3]).

При конденсации α-аланин-N-диуксусной кислоты III с формиатом аммония удалось выделить и идентифицировать лишь α-(3,5-диоксопиперазин-1-ил)пропионамид (XIV). Второй продукт циклизации наблюдали с помощью ТСХ (R_f 0,50, система *Г*), выделить и идентифицировать который не удалось. Можно предположить, что это примеси α-(3,5-диоксопиперазин-1-ил)пропионовой кислоты (VIII), имеющей величину R_f, близкую для (3,5-диоксопиперазин-1-ил)уксусной кислоты (VII).

При конденсации β-фенил-β-аланин-N-диуксусной кислоты (IV) с формиатом аммония как путем сплавления (метод А), так и в ДМФА (метод

Таблица 3

Спектры ПМР соединений VII, IX, XI—XV, XVII, XVII

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д.
VII	3,22 (2H, с, $COCH_2N$); 3,33 (4H, с, NCH_2CO); 10,96 (1H, уш. с, NH)
IX	3,12 (2H, д, J = 6 Гц, CH_2); 3,31 (4H, с, NCH_2CO); 4,69 (1H, м, CH); 7,18 (5H, уш. с, C_6H_5); 11,45 (1H, уш. с, NH)
XI	1,61 (2H, к, J = 6 Гц, CH_2); 2,16 (2H, т, J = 7 Гц, CH_2N); 3,22 (4H, с, NCH_2CO); 11,03 (1H, уш. с, NH)
XII	1,29 (10H, м, CH_2); 2,18 (2H, т, J = 7 Гц, CH_2N); 3,25 (4H, с, NCH_2CO); 11,05 (1H, уш. с, NH)
XIII	3,00 (2H, с, $COCH_2N$); 3,31 (4H, с, NCH_2CO); 7,00, 7,28 (2H, уш. с, NH_2); 11,00 (1H, уш. с, NH)
XIV	1,21 (3H, д, J = 7 Гц, CH_3); 3,05 (4H, с, NCH_2CO); 3,42 (1H, к, J = 6 Гц, CH); 7,00, 7,28 (2H, уш. с, NH_2); 11,05 (1H, уш. с, NH)
XV	3,14 (2H, м, CH_2); 3,34 (4H, с, NCH_2CO); 3,69 (1H, м, CH); 6,70, 6,94 (2H, уш. с, NH_2); 7,18 (5H, уш. с, C_6H_5); 11,03 (1H, уш. с, NH)
XVII	1,63 (2H, к, J = 5 Гц, CH_2); 2,01 (2H, т, J = 7 Гц, CH_2N); 2,36 (2H, т, J = 7 Гц, CH_2CO); 3,19 (2H, с, NCH_2CO); 3,25 (2H, с, NCH_2CO); 6,57, 7,13 (2H, уш. с, NH_2); 11,05 (1H, уш. с, NH)
XVIII	1,22 (10H, м, CH_2); 1,96 (2H, м, CH_2N); 3,22 (4H, уш. с, NCH_2CO); 6,53, 7,09 (2H, уш. с, NH_2); 11,03 (1H, уш. с, NH)

Б) получить производные пиперазиндиона-2,6 не удалось — наблюдалось образование основного продукта — коричной кислоты (R_f 0,90) и примеси (R_f 0,72) (система *А*). Коричная кислота была выделена из реакционной смеси путем сублимации: ее структура доказана данными спектров ПМР и элементного анализа, а также по характерному запаху. Второй продукт из сильно осмоленной реакционной смеси выделить не удалось. Можно предположить, что это β-(3,5-диоксопиперазин-1-ил)-β-фенилпропионовая кислота (X), имеющая величину R_f, близкую для α-(3,5-диоксопиперазин-1-ил)- β-фенилпропионовой кислоты (IX). Декарбоксилирование β-фенил-β-аланин-N-диуксусной кислоты (IV) проходит не только при высокой температуре в щелочной среде, но и при нагревании при 150 °С как в ДМФА, так и в его отсутствие. Продуктом декарбоксилирования также является коричная кислота.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления синтезированых веществ определяли на микронагревательном столике Boetius. Спектры ПМР снимали в ДМСО-D_6 на спектрометре Hitachi R-22 (90 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах ацетон—хлороформ (1 : 1, система *А*; 3 : 1, система *Б*; 1 : 3, система *В*), хлороформ—метанол (1 : 1, система *Г*). Пятна проявляли раствором, приготовленным 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 (голубые пятна для циклических имидов). Данные элементных анализов соответствуют вычисленным.

Выходы и аналитические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 2, спектры ПМР — в табл. 3.

Общая методика циклизации N-диуксусных аминокислот. А. Хорошо измельченную смесь из N-диуксусной аминокислоты и формиата аммония нагревают на масляной бане. Конец конденсации определяют по выделению паров аммиака (pH 9...10) и с помощью ТСХ. Реакционную массу темного цвета заливают метанолом и выдерживают при −18 °С 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом, высушивают. После обработки активированным углем и перекристаллизации получают соответствующие продукты циклизации.

Б. Смесь из N-диуксусной аминокислоты и формиата аммония кипятят в ДМФА. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После конденсации ДМФА упаривают в вакууме, остаток заливают метанолом и выдерживают при −18 °С 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают метанолом; получают соответствующие продукты циклизации. В случае образования нескольких продуктов конденсации, реакционную смесь пропускают через колонку с силикагелем марки Chemapol 40/100. Элюируют этилацетатом или смесью ацетон—хлороформ (3 : 1) (контроль ТСХ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 1170399 Brit. / Grace W. R. and Co. // C. A. — 1970. — Vol. 72. — 54804.
2. *Шведайте И. П.* // ХГС. — 1995. — № 1. — С. 73.
3. *Казаринова Н. Ф., Латош Н. И., Постовский И. Я.* // Изв. СО АН СССР. — 1960. — № 2. — С. 60.
4. *Шведайте И. П., Чекуолене Л. В., Казлаускас Д. А.* // Тр. АН ЛитССР. Сер. Б. — 1984. — Т. 2. — С. 35.

Институт биохимии Литовской Республики, Вильнюс 2600
e-mail: gemam@ktl.mii.lt

Поступило в редакцию 17.04.98