

Л. Н. АКимова и Н. И. ГАВРИЛОВ

# О НЕКОТОРЫХ РЕАКЦИЯХ ДИАЦИЛ-ДИКЕТОПИПЕРАЗИНОВ

(Представлено академиком Н. Д. Зелинским 17 VI 1950)

Работы химиков-органиков, не придерживающихся полипептидной теории строения в области исследования структуры белков, главным образом направлены на отыскание форм сочетания основных структурных единиц: дикетопиперазинов, полипептидов и аминокислот <sup>(1)</sup>.

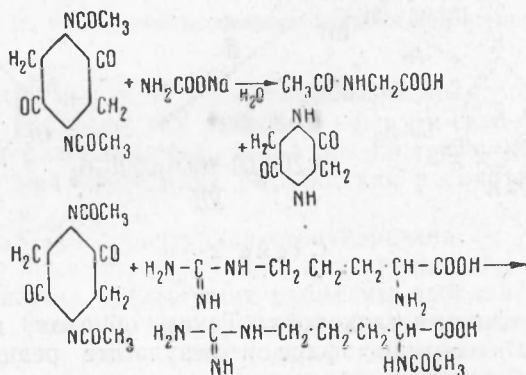


Схема 1. Реакции ацилирования по Бергману

Реальность одной из возможных форм связей пытался в свое время доказать Абдергальден <sup>(2)</sup>. Но работы М. Бергмана <sup>(3)</sup> и наши <sup>(5)</sup> отчетливо показали невозможность предполагаемого Абдергальденом *N*-аминоациального типа связи, что было подтверждено также Н. И. Гавриловым и Х. Н. Лерман в попытках повторить эти работы. Одновременно Бергманом была показана лабильность *N*-ацилзамещенных амидов, способных к реакциям переацилирования в присутствии соединений с свободными аминными группами. Бруннером <sup>(4)</sup> было замечено, что такие *N*-ацилзамещенные амиды способны превращаться в ацилированные амидины при действии оснований. И мы в наших реакциях отмечали аналогичную способность диациламидов вступать в реакции с основаниями, образуя при этом ацилированные амиды.

Образование этих веществ можно представить себе идущим по следующей схеме (см. схему 2): вначале образовавшийся эндодиацетилдиглициновый эфир дигидропиразинамидин III перегруппировывается в экзо-диацетилдиглициновый эфир дигидропиразинамидин IV. Последний или распадается на ацетуровый эфир и дикетопиперазин VI, или, отщепляя молекулу спирта, превращается в ди-экзо-*N*-ацетилглициндигидропиразинамидин V.

Эта схема подтверждается выделением и идентификацией соединений IV, V, VI. При перекристаллизациях соединений IV и V из спирта все время происходит распад этих веществ по схеме В, что указывает на реальность перескока ацетильной группы из эндо-положения соединения III в экзо-положение соединения IV.

Более подробное изучение этого взаимодействия показало, что реакция может идти в различных направлениях в зависимости от выбранной среды. Так, при проведении реакции в абсолютном эфире нам не удалось выделить ни дикетопиперазин, ни ацетуровый эфир, а вместо этого мы получили почти с количественным выходом ди-экзо-*N*-ацетилглициндигидропиразинамидин. Этот механизм реакции полностью подтвердился двумя поставленными для этого опытами, реакциями как с метиловым,

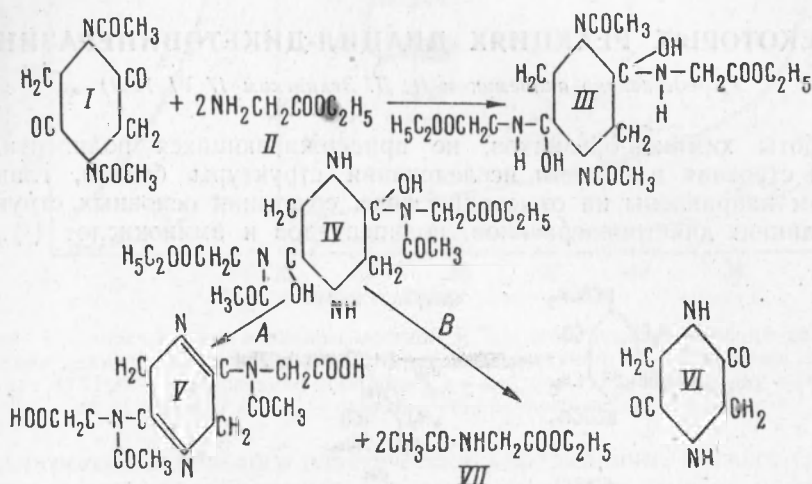


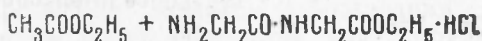
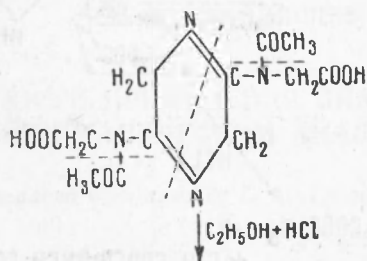
Схема 2

так и этиловым эфирами гликоколя. Таким образом, при проведении конденсаций в абсолютном эфире в результате реакции получается лишь ди-экзо-*N*-ацетилглициндигидропиразинамидин, а не его эфир. Было заманчивым перевести ди-экзо-*N*-ацетилглициндигидропиразинамидин в его эфир. Мы надеялись, что при этерификации параллельно образованию эфирной группы у ацетилированного амидина произойдет отщепление ацетила и мы, таким образом, сможем прийти к простому гликоколевому амидину. Но вместо этого мы наблюдали специфическое поведение ацетилированного амидина в спирте с  $\text{HCl}$ , отличное от поведения в тех же условиях диацетилдикетопиперазина и дикетопиперазина. Ди-экзо-*N*-ацетилглицин-2,5-дигидропиразинамидин целиком распался на эфир дипептида с отщеплением ацетильных групп (см. схему 3).

Кроме названных реакций с эфирами гликоколя, была проведена аналогичная конденсация с метиловым эфиром тирозина. Но хотя взаимодействие диацетилдикетопиперазина с эфиром тирозина и идет в первой и второй своей фазах как и с глициновыми эфирами, получающийся при этом гидрат ацетиламидинового эфира ни в спирту, ни в эфире не отщепляет спирта. Полученный тирозиновый амидин — соединение более прочное, чем соответствующие производные глицина. Но нахождение небольшого количества дикетопиперазина и *N*-ацетилтирозинового эфира заставляет считать общим для всех *N*-ацетиламидиновых эфиров их распад по конечной формуле Бергмана, т. е. до дикетопиперазина и *N*-ацетиламиноокислоты. Попытка отщепить ацетильные группы у экзо-ди-*N*-ацетилдитирозиндигидропиразинамидина не увенча-

лась успехом. Как и в случае ди-экзо-*N*-ацетилглицин-2,5-дигидропирозинамида, мы констатировали в солянокислом растворе спирта образование уксусноэтилового эфира и количественный распад ацетиламида по дигидропирозининовому кольцу с образованием солянокислой соли эфира дипептида (глицилтирозина).

Таким образом, распад экзо-ацилированных амидинов как в кислой спиртовой, так и в щелочной водной средах ведет к образованию в первом случае дипептидных эфиров, во втором — ацилированных пептидов, что, в свою очередь, связано с размыканием пиперазинового кольца. Это явление находит подтверждение и в опытах Бергмана, но механизм образования этих пептидов им был недостаточно выяснен.



С х е м а 3. Распад ацилированного амидина при этерификации

При взаимодействии *M*, *N'*-дихлорацетилдикетопиперазина с эфирами гликоколя были получены как этиловый эфир ди-экзо-*N*-хлорацетилглицин-2,5-дигидропирозинамида, так и хлорацетуровый эфир. Эфирная группа амидина при проведении реакции как в спирту, так и в эфире не отщепилась.

Реакции *N*, *N'*-дихлорацетилдикетопиперазина с аминокислотами аналогичны уже рассмотренным для диацетилдикетопиперазина.

В одной из наших предыдущих работ мы избрали как метод получения амидинов реакцию хлорирования diketопиперазина оксалилхлоридом и, не выделяя дихлорпроизводного diketопиперазина, производили конденсацию его с эфирами аминокислот. В свете наших настоящих работ стало необходимым пересмотреть эту реакцию, что мы и осуществили. Эта реакция является взаимодействием *N*, *N'*-дихлороксалилдикетопиперазина с эфирами аминокислот. В результате действия на образующийся при этом оксалированный амидин избытка свободного эфира гликоколя мы перешли от ацилированного амидина к неацилированному (см. схему 4).

Реакция идет по схеме превращений ацилированного имидазола, таким образом, что прибавленный эфир гликоколя связывает этоксиоксалильные группы с образованием *N*-этоксиксалилглицинового эфира и с освобождением глицинового амидина.

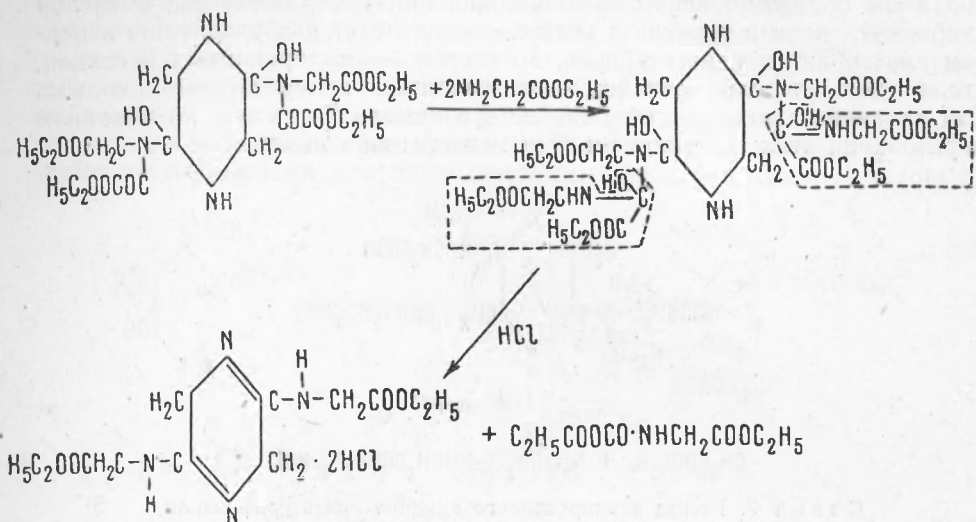
Исходя из обширного материала по вопросу о структуре белка, можно считать доказанным наличие следующих форм связей в молекуле белка: пептидной у полипептидов, циклической и diketопиперазиновых и амидинной в соединениях полипептидов с diketопиперазинами.

Отсюда исключительно важен непосредственный синтез амидинной группировки, предложенный в настоящей работе и идущий с *N*-ацилдикетопиперазином, вполне реальной формой, могущей присутствовать и в живом организме.

Возможность диацетилдикетопиперазинов превращаться под действием аминокислот в ацилированные амидины позволила нам по-новому подойти и к вопросу синтеза пептидной связи. Этот синтез может быть осуществлен внутренним переацилированием амидинной связи из эндо-

в экзо-положение, в особенности в том случае, если у *N*-пиперазинового кольца стоит аминоацил.

Отсюда надо считать, что процессы синтеза белка, возможно, идут по трем существующим в белке формам связи аминокислот: 1) пептидной, 2) пиперазиновой (циклопептидной), 3) амидинной.



Таким образом, изучение *N*-ацилированных дикетопиперазинов намечает путь образования и пептидной связи, не равноценный обратному идущему процессу гидролиза, если предположить возможность существования *N*-аминоацильных группировок у дикетопиперазинов.

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова

Поступило  
23 V 1950

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Н. И. Гаврилов и Л. Н. Акимов, ЖОХ, 17, 2101 (1947); Л. Н. Акимов, Н. И. Гаврилов и Н. Д. Зелинский, ЖОХ, 18, 948 (1948); Н. Д. Зелинский, Н. И. Гаврилов и Л. Н. Акимов, ЖОХ, 18 960 (1948).
- <sup>2</sup> Е. Абдергальден и Е. Schwab, Z. f. phys. Chem., 149, 298 (1925); 164, 271 (1927); 171, 78 (1927).
- <sup>3</sup> М. Bergmann, Zs. f. phys. Chem., 62, 315 (1909); М. Bergmann, F. Stern u. Ch. Witte, Ann., 449, 277 (1926); М. Bergmann, u. L. Zervas, Zs. f. phys. Chem., 175, 145 (1928); М. Bergmann and J. E. Tietzmann, Journ. Biol. Chem., 155, 535 (1944).
- <sup>4</sup> К. Brunner, W. Seeger u. S. Dittrich, Monatsh., 45, 69 (1924); К. Brunner, M. Maltzler u. V. Mößner, ibid., 48, 125 (1927); К. Brunner, R. Grüner u. Z. Benös, Zs. f. phys. Chem., 123, 48 (1927); К. Brunner u. F. Halswanger, ibid., 133, 48 (1927).
- <sup>5</sup> Л. Н. Акимов, Диссертация, МГУ, 1949.
- <sup>6</sup> Н. И. Гаврилов и Х. Н. Лерман, ЖОХ, 11, 127 (1941).