

Л. Н. АКИМОВА и Н. И. ГАВРИЛОВ

О НЕКОТОРЫХ РЕАКЦИЯХ ДИАЦИЛ-ДИКЕТОПИРЕАЗИНОВ

(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: дикетопиремазинов, полипептидов и аминокислот (1).

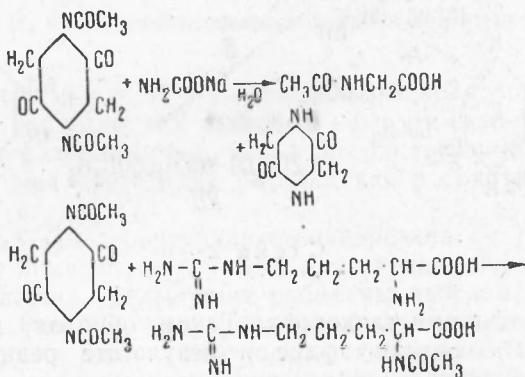


Схема 1. Реакции ацилирования по Бергману

Реальность одной из возможных форм связей пытался в свое время доказать Абдергальден (2). Но работы М. Бергмана (3) и наши (5) отчетливо показали невозможность предполагаемого Абдергальденом *N*-аминоацильного типа связи, что было подтверждено также Н. И. Гавриловым и Х. И. 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 (4) было замечено, что такие *N*-ацилзамещенные амиды способны превращаться в ацилированные амины 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 эндоацилтилдиглициновый эфир дигидропиразинамидин III перегруппировывается в экзо-диацилтилдиглициновый эфир дигидропиразинамидин IV. Последний или распадается на ацетуровый эфир и дикетопиремазин VI, или, отщепляя молекулу спирта, превращается в ди-экзо-*N*-ацилтилдиглициндигидропиразинамидин V.

Эта схема подтверждается выделением и идентификацией соединений IV, V, VI. При перекристаллизации 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 екзо-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-екзо-*N*-ацетилглициндинигидропиразинамидин. Этот механизм реакции полностью подтвердился двумя поставленными для этого опытыми, реакциями как с метиловым,

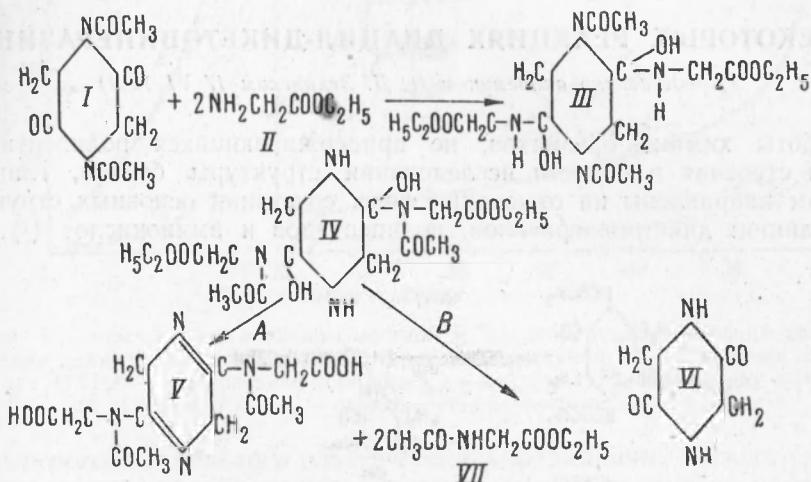


Схема 2

так и этиловым эфирами гликоколя. Таким образом, при проведении конденсаций в абсолютном эфире в результате реакции получается лишь ди-екзо-*N*-ацетилглициндинигидропиразинамидин, а не его эфир. Было замечено, что перевести ди-екзо-*N*-ацетилглициндинигидропиразинамидин в его эфир. Мы надеялись, что при этерификации параллельно образованию эфирной группы у ацетилированного амидина произойдет отщепление ацетила и мы, таким образом, сможем притти к простому гликоколевому амидину. Но вместо этого мы наблюдали специфическое поведение ацетилированного амидина в спирте с HCl, отличное от поведения в тех же условиях диацетилдикетопиперазина и дикетопиперазина. Ди-екзо-*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 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*-ацетиламинокислоты. Попытка отщепить ацетильные группы у екзо-ди-*N*-ацетилтирозиндинигидропиразинамидина не увенчалась успехом.

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

Таким образом, распад екзо-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.

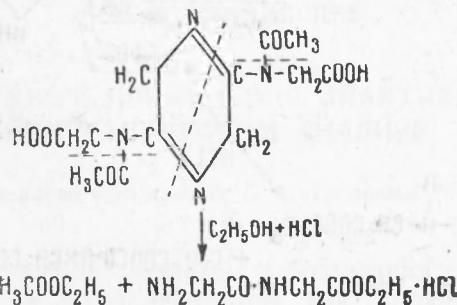


Схема 3. Распад ацилированного амидина при этерификации

При взаимодействии *N*, *N'*-дихлорацетилдикетопиперазина с эфирами гликоколя были получены как этиловый эфир ди-екзо-*N*-хлорацетилглицин-2,5-дигидропиразинамида, 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 дикетопиперазина оксалилхлоридом и, не выделяя дихлорпроизводного дикетопиперазина, 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*-этоксиоксалилглицинового 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 дикетопиперазинов и амидинной в соединениях полипептидов с дикетопиперазинами.

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 диацилдикетопиперазинов 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 екзо-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 (цикlopептидной), 3) амидинной.

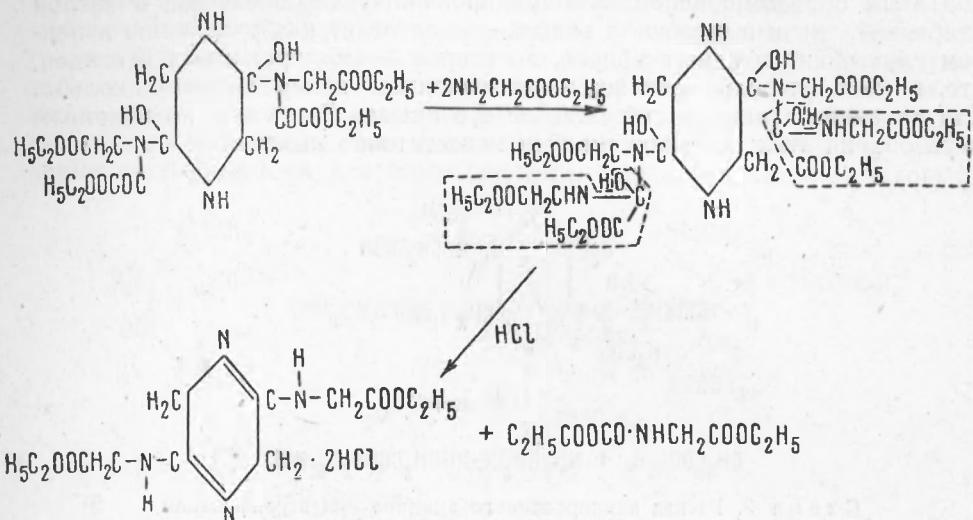


Схема 4

Таким образом, изучение *N*-ацилированных дикетопиперазинов намечает путь образования и пептидной связи, не равнозначный обратно 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. Акимова, ЖОХ, **17**, 2101 (1947); Л. Н. Акимова, Н. И. Гаврилов и Н. Д. Зелинский, ЖОХ, **18**, 948 (1948); Н. Д. Зелинский, Н. И. Гаврилов и Л. Н. Акимова, 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); M. Bergmann, F. Stern и Ch. Witte, Ann., **449**, 277 (1928); M. Bergmann, и L. Zervas, Zs. f. phys. Chem., **175**, 145 (1928); M. Bergmann and J. E. Tiezman, Journ. Biol. Chem., **155**, 535 (1944).
- <sup>4</sup> К. Вгипнер, W. Seeger и S. Dittrich, Monatsh., **45**, 69 (1924); К. Вгипнер, M. Maltzler и V. Мёбнер, ibid., **48**, 125 (1927); К. Вгипнер, R. Grüner и Z. Benoš, Zs. f. phys. Chem., **123**, 48 (1927); К. Вгипнер и F. Halswarter, ibid., **133**, 48 (1927).
- <sup>5</sup> Л. Н. Акимова, Диссертация, МГУ, 1949.
- <sup>6</sup> Н. И. Гаврилов и Х. Н. Лерман, ЖОХ, **11**, 127 (1941).