

## ХИМИЯ

Л. Н. АКИМОВА и Н. И. ГАВРИЛОВ

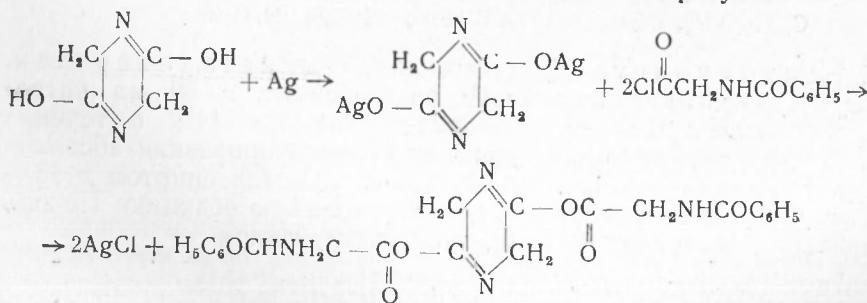
## О СВЯЗИ МЕЖДУ ДИКЕТОПИПЕРАЗИНАМИ И АМИНОКИСЛОТАМИ

(Представлено академиком Н. Д. Зелинским 18 VII 1950)

После того как Н. Д. Зелинским, В. С. Садиковым <sup>(1)</sup>, Н. И. Гавриловым <sup>(2)</sup> и школой Абдергальдена <sup>(3)</sup> была доказана нативность циклических форм связей, возник вопрос о структуре более сложных соединений, а именно, производных дикетопиперазина с пептидами и аминокислотами, тем более что ряд соединений, состоящих из 3—5 аминокислот и обладающих циклоангидридным строением, был выделен Н. Д. Зелинским и В. С. Садиковым <sup>(4)</sup> и Абдергальденом с сотрудниками <sup>(5)</sup>. Первые шаги в этом направлении были предприняты Майяром <sup>(6)</sup>.

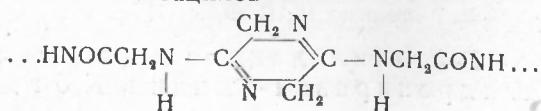
Абдергальденом и Швабом<sup>(7)</sup> были проведены систематические исследования по синтезу N-аминоацильных производных дикетопи-перазинов<sup>(8-13)</sup>. Но ни в одном случае ими не было получено инди-видуальных, хорошо охарактеризованных соединений. Работами М. Бергмана<sup>(14)</sup>, Н. И. Гаврилова и Х. Н. Лерман<sup>(11)</sup> и Л. Н. Акимовой<sup>(15)</sup> была показана принципиальная невозможность избранного Абдергаль-деном пути синтеза N-аминоацилдикетопи-перазинов. Таким образом, до сих пор никому не удалось получить N-аминоацильные производные дикетопи-перазинов.

Получение ациламинных соединений по энолам дикетопиеразинов также не привело Каррера<sup>(16)</sup> к положительным результатам.



Наибольший интерес представляли работы Абдергальдена с хлор-ацильными производными дикетопиперазинов. В предыдущей статье<sup>(20)</sup> показана своеобразная реакционность N-ацильных соединений, приведшая нас к методике получения: 1) экзо-ацильных аминокислотных (пиперазиновых) амидинов, 2) их эфиров, 3) гидратов этих эфиров и 4) свободных амидинов.

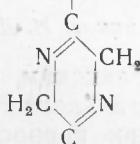
Кроме того, нами разработан метод получения пиперазинов и дигидропиразинов, амидинно-связанных с аминокислотами и пептидами, и, таким образом, доказана возможность четвертой формы связи у дикетопиперазинов и аминоацилов.



Несмотря на неуспех Абердегальдена и наш по получению аминоацильных производных, мы все же считаем исключительно важным синтез этих соединений, могущих находиться в структуре микромолекулы белка. Эта форма связи и была нами осуществлена.

Исходя из легкости ацилирования дикетопиперазинов хлорангидридами кислот, мы получили хлорангидриды гликоколя, защищая амино-группу фталил-, толуолсульфо- и бензилсульфо-группами.

*N, N'*-дифталилглициндинкетопиперазин мы сочетали с эфиром гликоколя по нашей методике получения экзо-ациламидинов и получили



два фталилглицилглицинпептида, соединенных посредством дигидропиразинового мостика. Доказательством строения этого соединения является гидролиз его до фталилглицина и гликоколя, идущий при 40°, 1% соляной кислотой.

I. 1,4-дифталилглицин-2,5-дикетопиперазин. 1,9 г фталилглицинхлорида<sup>(17)</sup>, тщательно истертых с 0,48 г дикетопиперазина, нагревались в 25 мл ксилола 20 минут на водяной бане (кипящей), а затем 5 часов на сплаве Вуда при 142°. Осадок промыт бензолом и обработан для удаления дикетопиперазина кипящей водой. Осадок, не растворившийся в воде, промыт спиртом и эфиром. Т. пл. 385° с разложением. Выход 83%. Частично растворим в кипящем ксилоле и уксуснометиловом эфире, а также в ацетоне. Пирриновая и нингидринная реакции отрицательны. Перекристаллизовывается из нитробензола.

Найдено %: С 58,98; Н 3,31; Н 11,43  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_4$ . Вычислено %: С 59,01; Н 3,28; Н 11,48

II. 1,4-дитолуолсульфоглицин-2,5-дикетопиперазин. 3,7 г толуолсульфоглицинхлорида<sup>(18)</sup>, растворенных в 50 мл нитробензола, нагревали с 0,85 г дикетопиперазина при 140° в течение 2 часов. К профильтрованному горячему раствору прибавили абсолютный эфир. Выпавший осадок отфильтровали, промыли спиртом и эфиром. Т. пл. 220°. Дает положительную ангидридную реакцию. По анализу являетсяmonoацилированным дикетопиперазином.

\* Найдено %: С 47,85; Н 4,51; Н 13,21  
 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_5\text{S}$ . Вычислено %: С 48,0; Н 4,61; Н 12,92

III. 1,4-дibenзилсульфоглицин-2,5-дикетопиперазин. 1,3 г бензилсульфоглицинхлорида<sup>(19)</sup>, растворенных в 30 мл нитробензола, нагревали с 0,3 г дикетопиперазина при 140° в течение 30 минут. Горячий раствор, профильтрованный через стеклянный фильтр, осажден абсолютным эфиром. Выпавший при стоянии осадок отфильтрован и промыт спиртом. Перекристаллизованы из нитробензола. Т. пл. 226° с разложением. Положительная — ангидридная и отрицательная — нингидринная реакции

Найдено %: С 49,18; Н 4,51; Н 10,58  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$ . Вычислено %: С 49,25; Н 4,47; Н 10,45

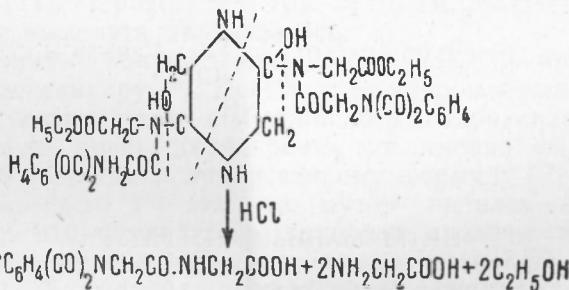
IV. Ди-экзо-*N*-фталилглицилглицинэтиловый эфиргидрат-2,5-дигидропиразин-амидин. К 5 г дифталилглицин-

2,5-дикетопиперазина в 25 мл абсолютного эфира прибавляли 2,1 г (2 моля) этилового эфира гликоколя. Раствор взбалтывали на качалке в течение недели. В фильтрат, отделенный от осадка 1, пропускали ток сухого HCl. Выпавший при этом осадок представлял солянокислую соль эфира гликоколя. Осадок 1 обрабатывали хлороформом на холоду. Выпавший при концентрации хлороформенного фильтрата осадок обрабатали уксуснаметиловым эфиром. Небольшая часть растворилась и при концентрации дала осадок с т. пл. 183°. Большая часть не растворилась и представляла вещество с т. пл. 145° и с кристаллической формой в виде пластинок. По анализам это вещество с т. пл. 145° является амидином. Отрицательные нингидринная и пикриновая реакции

Найдено %: C 55,10; H 4,95; N 11,84  
 $C_{31}H_{34}O_{12}N_6$ : Вычислено %: C 55,33; H 4,89; N 12,11  
 Найдено (Раст): M = 678,7  
 Вычислено: M = 694

Для доказательства перегруппировки фталилглицинной группы из экзо-положения азота пиперазинового кольца в экзо-положение азота боковой аминокислоты был поставлен гидролиз этого соединения 1% HCl с ферментом и без фермента. После 2-дневного стояния в термостате в обоих растворах выпал осадок, оказавшийся фталилглицилглицином. Для анализа это вещество перекристаллизовали из воды. Т. пл. 229,5°, кристаллическая форма под микроскопом (иголки), полное отсутствие ангидридной реакции и биуретовой, проведенной как с  $CuCl_2$ , так и с  $Co(NO_3)_2$ , указывают на то, что выделенное нами вещество представляет фталилглицилглицин. Синтетический фталилглицилглицин плавится при 230° и не дает депрессии с полученным выше веществом.

Схема распада амидина в 1% HCl



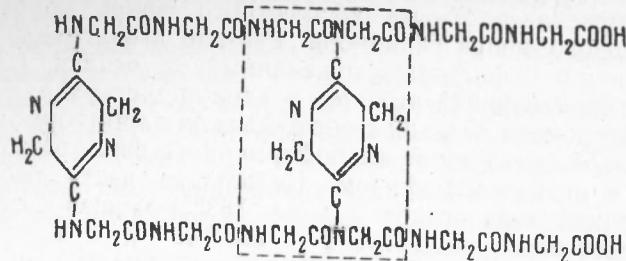
Дикетопиперазина обнаружить не удалось. Присутствие его в этом соединении было доказано по появлению нингидринной реакции в фильтрате после нейтрализации HCl. Этим опытом подтверждилось сделанное ранее предположение о местонахождении фталилглицинной группы у азота боковой цепи.

### Вы воды

1. Осуществлен синтез дважды N-аминоацетилированного дикетопиперазина при ацилировании хлорангидридами гликоколя с защитой их аминной группы фталил-, толуолсульфо- и бензилсульфо-производными.

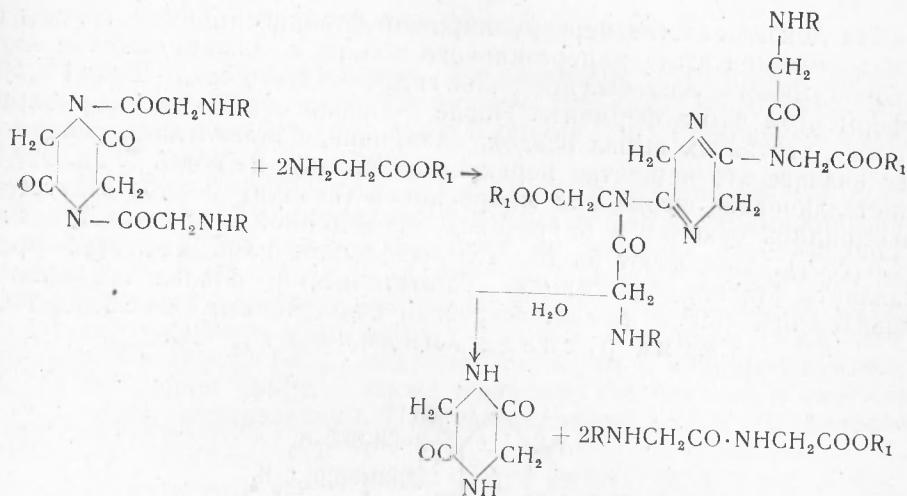
2. Фталилглицинная группа у азота дикетопиперазина обладает свойствами подвижной ацильной группы и с эфиром гликоколя образует экзо-ацил-(фталилглицил)-глициновый амидин дигидропиразина.

3. Синтезом этого соединения показана возможность структуры выдвинутой Н. И. Гавриловым сложной (пептонной) микромолекулы белка.



Из этой структуры осуществлен центральный фрагмент.

4. N-ациламинные группы легко перегруппировываются в экзо-положение, если карбонил замещен аминоацильным остатком, и в дальнейшем могут служить моделью (согласно реакции М. Бергмана, расшифрованной нами<sup>(20)</sup>) синтеза пептидной связи



Поступило  
23 V 1950

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 1 Н. Д. Зелинский и В. С. Садиков, Biochem. Zs., 136, 241; 137, 397, 401; 138, 156 (1923). 2 Н. И. Гаврилов и Н. Д. Зелинский, Вестн. МГУ, № 7 (1947). 3 Е. Abderhalden и Н. Майн, Zs. phys. Chem., 169, 211 (1927); Е. Abderhalden и Е. Schwab, ibid., 148, 256 (1925); 134, 121 (1924); 139, 147 (1924). 4 Н. Д. Зелинский и В. С. Садиков, Bioch. Zs., 179, 326 (1926). 5 Е. Abderhalden и Е. Schwab, Ber., 40, 3544 (1907). 6 M. L. Maillard, Ann. Chim., (9), 2, 210 (1914). 7 Е. Abderhalden и Е. Schwab, Zs. f. phys. Chem., 139, 169 (1924). 8 Е. Abderhalden и Е. Schwab, ibid., 149, 298 (1925). 9 Е. Abderhalden и Е. Schwab, ibid., 158, 66 (1926). 10 Е. Abderhalden и Е. Schwab, ibid., 164, 271, 274 (1927); 171, 82 (1927); 212, 71 (1932). 11 Н. И. Гаврилов и Х. Н. Лерман, ЖОХ, 11, 127 (1941). 12 Е. Abderhalden и Е. Schwab, Zs. f. phys. Chem., 148, 263 (1925). 13 Е. Abderhalden и Е. Klaumann, ibid., 129, 323 (1923); 135, 199 (1924). 14 M. Bergmann, ibid., 62, 315 (1909); M. Bergmann и L. Zervas, ibid., 175, 145 (1928); M. Bergmann, F. Stern и Ch. Witte, Lieb. Ann., 449, 277 (1926); M. Bergmann and J. E. Tietzmann, Journ. biol. Chem., 155, 585 (1944). 15 Л. Н. Акимова, Диссертация, МГУ, 1949. 16 P. Karrer, Ch. Graenacher и A. Schlosser, Helv. chim. acta, 6, 1108 (1923). 17 Journ. prakt. Chem., [2], 27, 418 (1883); Journ. Am. Chem. Soc., 71, No. 5, 1856 (1949). 18 E. Fischer, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide и Proteine, II, 1907—1919, S. 198. 19 E. Fischer и M. Bergmann, Ber., 37, 4101 (1904). 20 Л. Н. Акимова и Н. И. Гаврилов, ДАН, 73, № 6 (1950).