

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 1,2,5-ТРИМЕТИЛ-4-АМИНО- ПИПЕРИДИН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

С. А. ВАРТАНЯН, А. О. ТОСУНЯН и В. Н. МАДАКЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 30 VI 1971.

Из 1,2,5-триметил-4-окси-4-цианопиперидина получены 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновая кислота и некоторые ее производные.

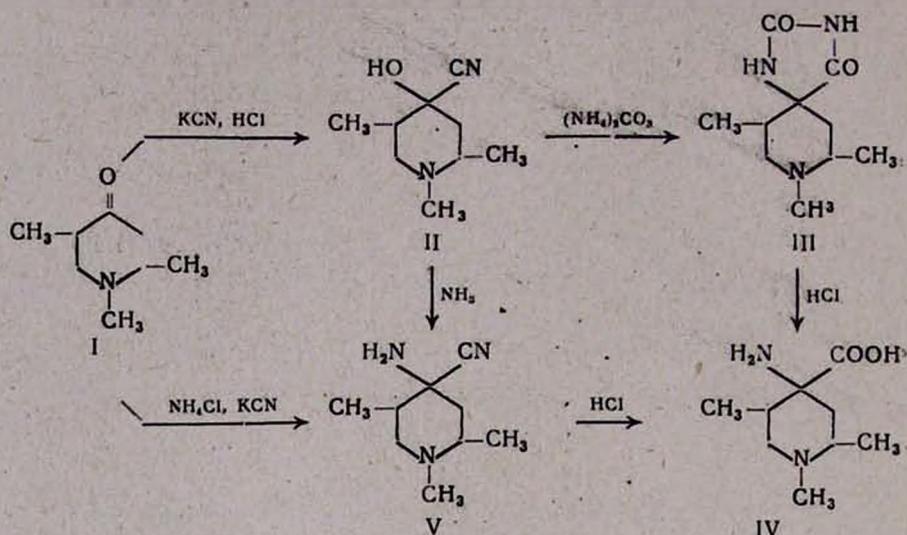
Библ. ссылок 7.

За последние годы потребность в α -аминокислотах неуклонно возрастает в связи с широким использованием их в биохимии, микробиологии и т. д. Известно большое число методов синтеза α -аминокислот алифатического, ароматического и гетероциклического рядов [1]. В настоящей статье описываются синтез и некоторые превращения α -аминокислоты пиперидинового ряда—1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (IV), полученной с целью изучения биологической активности этой кислоты и ее производных.

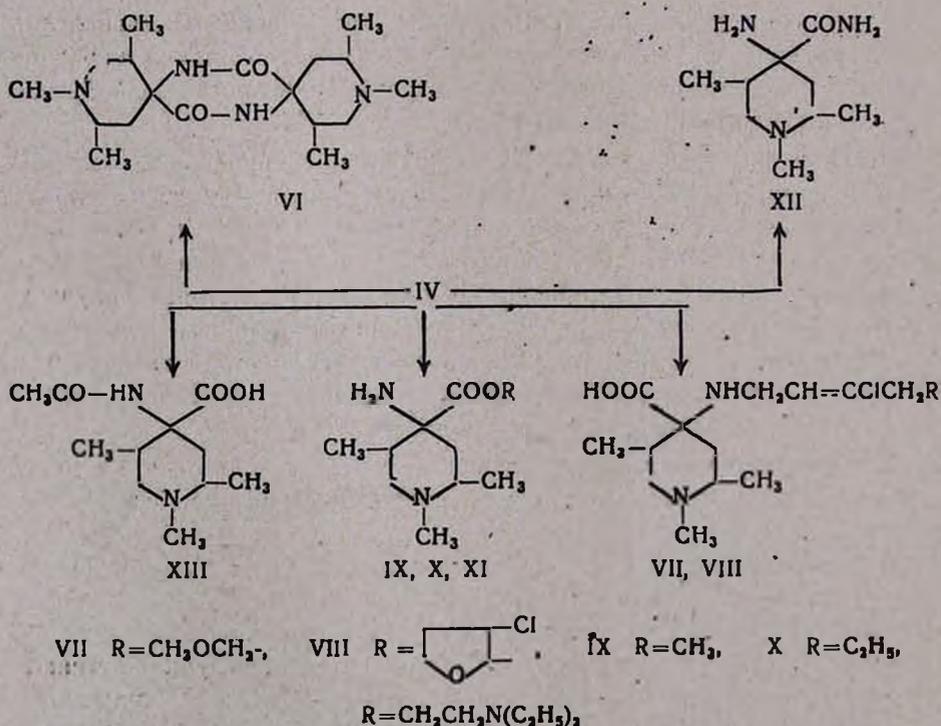
Установлено, что 1,2,5-триметил-4-окси-4-цианопиперидин (II) [2], аналогично другим оксинитрилам [3] образует в водном растворе карбоната аммония соответствующий гидантоин—1,2,5-триметил-4-спирогидантоинно-5-пиперидин (III). Гидантоин III гидролизуется в 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновую кислоту (IV), которая получена также взаимодействием пиперидона I с водным раствором хлористого аммония и цианистым калием, а также пропусканием тока аммиака через раствор оксинитрила II в метаноле. Аминонитрил V гладко гидролизуется в α -аминокислоту IV.

Установлено, что из вышеуказанных трех путей синтеза α -аминокислоты IV первый вариант является наиболее удобным, обеспечивающим лучший выход аминокислоты IV.

Изучены некоторые превращения α -аминокислоты IV. Кипячением ее в этиленгликоле получен 2,3,5,11,12,14-гексаметил-3,7,12,15-тетраза-8,16-диоксодиспиро[5,2,5,2]гексадекан (VI). Взаимодействием 1,3-дихлор-5-метоксипентена-2 и 1,3-дихлор-4-(3'-хлор-2'-тетрагидрофурил)-бутена-2 с аминокислотой IV получены 1,2,5-триметил-4-(5'-метокси-3'-хлорпентен-2'-ил)амино-4-карбоновая кислота (VII) и 1,2,5-триметил-4[4'-(3"-хлор-



2''-тетрагидрофурил)-3'-хлорбутен-2'-ил] аминопиперидин-4-карбоновая кислота (VII). Аминокислота IV образует сложные эфиры IX, X, XI с метанолом, этанолом и диэтиламиноэтанолом. Пропусканием тока аммиака через спиртовой раствор IV получен ее амид XII, взаимодействием же IV с ацетилхлоридом синтезирован ацетамид XIII.



Экспериментальная часть

1,2,5-Триметил-4-пиперидон (I) [4] и 1,2,5-триметил-4-окси-4-циано-пиперидин (II) [2] получены известным способом.

1,2,5-Триметил-4-спирогидантоино-5-пиперидин (III). Смесь 25,2 г (0,15 моля) 1,2,5-триметил-4-окси-4-цианопиперидин (II), 28,8 г (0,3 моля) карбоната аммония и 120 мл воды перемешивалась 5 часов при 80—90°. После удаления воды под уменьшенным давлением выпал белый осадок. Осадок несколько раз промыт водой и высушен в вакуум-эксикаторе. Получено 30,7 г (92,6%) 1,2,5-триметил-4-спирогидантоино-5-пиперидина (III). Т. пл. 249—250° (из смеси спирт—вода). Найдено %: N 19,68. $C_{10}H_{17}N_3O_2$. Вычислено %: N 19,89.

1,2,5-Триметил-4-амино-4-цианпиперидин (V). А. К 20,2 г (0,14 моля) 1,2,5-триметил-4-пиперидона (I) и 10 г (0,18 моль) хлористого аммония в 50 мл метанола добавлено по каплям 12 г (0,18 моля) цианистого калия, растворенного в 25 мл воды [5]. Смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 2 суток. После удаления метанола, образовавшееся маслообразное вещество экстрагировано эфиром и высушено сульфатом магния. Получено 12,1 г (50,6%) 1,2,5-триметил-4-амино-4-цианпиперидина (V); т. кип. 135°/16 мм; n_D^{20} 1,4803; d_4^{20} 0,9857; M_{RD} найдено 48,15, вычислено 48,74. Найдено %: N 24,72; 24,68. $C_9H_{17}N_3$. Вычислено %: N 25,12.

Б. 5 г (0,03 моля) 1,2,5-триметил-4-окси-4-цианпиперидина (II) в 25 мл сухого метанола нагревалось (60°) при пропускании тока газообразного аммиака в течение 2 часов. После удаления метанола остаток перегнан в вакууме. Получено 2,4 г (48,2%) 1,2,5-триметил-4-амино-4-цианпиперидина (V); т. кип. 135°/16 мм; n_D^{20} 1,4805.

Гидролиз 1,2,5-триметил-4-спирогидантоино-5-пиперидина (III). В закрытую стеклянную ампулу емкостью 300 мл помещено 16 г (0,08 моля) 1,2,5-триметил-4-спирогидантоино-5-пиперидина (III), 35 мл концентрированной соляной кислоты и 30 мл воды. Смесь нагревалась при 120° в течение 3 часов. При этом гидантоин III полностью растворился. Раствор отфильтрован и выпарен досуха при пониженном давлении. Осадок растворен в 60 мл сухого этанола и к раствору добавлено эквимолекулярное количество пиридина. Образовавшийся осадок отфильтрован и промыт спиртом. Получено 6,8 г (48,2%) 1,2,5-триметил-4-амино-пиперидин-4-карбоновой кислоты (IV), т. пл. 311° (из этанола). Найдено %: N 15,03; 15,62. $C_9H_{18}N_2O_2$. Вычислено %: N 15,04.

Гидролиз 1,2,5-триметил-4-амино-4-цианпиперидина (V). В закрытую стеклянную ампулу емкостью 300 мл помещено 3,8 г (0,02 моля) 1,2,5-триметил-4-амино-4-цианпиперидина (V) и 30 мл концентрированной кислоты. Гидролиз и обработка проведены вышеописанным способом. Получено 2,7 г (63,8%) 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (IV); т. пл. 310° (из этанола). Проба смешения с α -аминокислотой, полученной гидролизом гидантоина III не дала депрессии температуры плавления. Йодметилат, т. пл. 283°. Найдено %: N 8,62.

J 37,97. $C_{10}H_{21}N_2O_2$. Вычислено %: N 8,53; J 38,67. Хлоргидрат, т. пл. 291°. Найдено %: Cl 11,81. $C_9H_9N_2O_2Cl$. Вычислено %: Cl 11,38.

Щелочной гидролиз 1,2,5-триметил-4-спирогидантоино-5-пиперидина (III). Смесь 7 г (0,03 моля) 1,2,5-триметил-4-спирогидантоино-5-пиперидина и 50 мл 15%-ного водного раствора едкого натра нагревалась в течение 10 часов при 100—110°, затем подкислена соляной кислотой и добавлено 5 мл пиридина. После удаления 1/3 части воды выпали белые кристаллы. Получено 2,7 г (43,7%) 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (IV); т. пл. 310° (из этанола). Проба смешения с образцом, полученным в предыдущем опыте, не дала депрессии температуры плавления.

2,3,5,11,12,14-гексаметил-3,7,12,15-тетраза-8,16-диоксодиспиро-5,2,5-2-гексадекан (VI). Смесь 4 г (0,02 моля) аминокислоты IV и 20 мл этиленгликоля нагревалась при 175° в течение 6 часов. После частичного удаления этиленгликоля остаток оставлен на сутки в холодильнике. Образовавшиеся кристаллы отфильтрованы и промыты спиртом. Получено 3 г (83,1%) дикетопиперазина VI, т. пл. 280° (из спирта). Найдено %: N 16,49; 16,56. $C_{18}H_{32}N_4O_2$. Вычислено %: N 16,65.

1,2,5-Триметил-4-(5'-метокси-3'-хлорпентен-2'-ил)аминопиперидин-4-карбоновая кислота (VII). Смесь 1,5 г (0,01 моля) IV и 2,8 г (0,02 моля) 1,3-дихлор-5-метоксипентена-2 [6] в 15 мл этанола нагревалась в течение 12 часов при 80°. После удаления растворителя выпали белые кристаллы. Получено 1,7 г (66,2%) 1,2,5-триметил-4-(5'-метокси-3'-хлорпентен-2'-ил)аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (VII); т. пл. 300° (из спирта). Найдено %: Cl 11,01; N 8,61. $C_{15}H_{27}N_2O_3Cl$. Вычислено %: Cl 11,13; N 8,78.

1,2,5-Триметил-4-[4'-(3"-хлор-2"-тетрагидрофурил)-3'-хлорбутен-2'-ил]аминопиперидин-4-карбоновая кислота (VIII). Из 3 г (0,02 моля) IV, 3 г (0,02 моля) 1,3-дихлор-4-(3'-хлор-2'-тетрагидрофурил)бутена-2 [7] в 20 мл этанола вышеописанным способом получено 3,3 г (54,1%) VIII, т. пл. 305° (из спирта). Найдено %: Cl 18,23; N 7,01. $C_{17}H_{28}N_2O_3Cl_2$. Вычислено %: Cl 18,69; N 7,38.

Метилловый эфир 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (IX). Смесь 2 г (0,01 моля) IV, 15 мл метанола и 1,5 мл серной кислоты нагревалась в течение 5 часов при 65°. После удаления метанола к остатку добавлено 3 мл пиридина и 10 мл этанола. Образовавшийся осадок отфильтрован, промыт водой и высушен в вакуум-эксикаторе. Получено 2 г (93,0%) метилового эфира 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (IX); т. пл. 130° (из спирта). Найдено %: N 13,50; 13,61. $C_{10}H_{20}N_2O_2$. Вычислено %: N 13,98.

Аналогичным образом получен этиловый эфир X. Выход 78,2%; т. пл. 260° (из спирта). Найдено %: N 13,21; 12,85. $C_{11}H_{22}N_2O_2$. Вычислено %: N 13,72.

Диэтиламиноэтиловый эфир 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (XI); выход 75,1%, т. пл. 298°. Найдено %: N 15,04. $C_{19}H_{31}N_3O_2$. Вычислено %: N 14,72.

Амид 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (XII). 2 г (0,01 моля) этилового эфира 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (X) в 30 мл сухого этанола насыщены амиаком (3 г). Смесь в закрытой ампуле взбалтывалась в течение 2 суток при комнатной температуре. После удаления растворителя получено 1,6 г (92,5%) амида 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (XII); т. пл. 263°. Найдено %: N 22,52. $C_9H_{19}N_3O$. Вычислено %: N 22,68.

1,2,5-Триметил-4-ацетамидопиперидин-4-карбоновая кислота (XIII). Смесь 2 г (0,01 моля) IV и 10 мл ацетилхлорида нагревалась в течение 10 часов. После удаления избытка ацетилхлорида осадок растворен в спирте и добавлен пиридин до щелочной реакции. Осадок отфильтрован и промыт этанолом. Получено 1,9 г (77,5%) 1,2,5-триметил-4-ацетамидопиперидин-4-карбоновой кислоты (XIII); т. пл. 304°. Найдено %: N 12,49. $C_{11}H_{20}N_2O_3$. Вычислено %: N 12,27.

1,2,5-ՏՐԻՄԵՏԻԼ-4-ԱՄԻՆԱՊԻՊԵՐԻԴԻՆ-4-ԿԱՐԲՈՆԱԹՔՎԻ
ՄԻՆԹԵԶ ԵՎ ՆՐԱ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ և Վ. Ն. ՄԱԿԱԿՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

1,2,5-Տրիմեթիլ-4-ցիանպիպերիդին-4-ոլի (II) և ջրային ամոնիումի կարբոնատի փոխազդմամբ ստացվում է 1,2,5-տրիմեթիլ-4-սպիրոհիդան (տոինա-) -5-պիպերիդին (III), Հիդանտոինը (III) ազաթթվով հիդրոլիզի ենթարկելիս առաջանում է 1,2,5-տրիմեթիլ-4-ամինապիպերիդին-4-ցիանպիպերիդինի (V) հիդրոլիզով: Վերջինս ստացվում է 1,2,5-տրիմեթիլպիպերիդոն-4-ի (I) և ամոնիումի քլորիդի ու կալիումի ցիանիդի ջրային լուծույթի փոխազդեցությամբ: α-Ամինաթթուն (IV) էթիլենգլիկոլում եռացնելիս գոյանում է համապատասխան դիկետոպիպերազինը (VI), տարբեր տեղակալված խմբեր պարունակող պլկիլհալոգենների հետ առաջացնում է N-ալկիլ ածանցյալներ (VII, VIII), տարբեր սպիրտների հետ տալիս է համապատասխան էսթերներ (IX, X, XI): α-Ամինաթթվի միջով ամոնիակի հոսանք անցկացնելիս գոյանում է ամինաթթվի ամիդը (VII), իսկ ացետիլքլորիդի հետ փոխազդելով՝ N-ացետիլ ածանցյալը (XIII):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дж. Гринштейн, М. Виноц, «Химия аминокислот и пептидов», Изд. «Мир», Москва, 1965 стр. 47.
2. И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, ЖОХ, 26, 3181 (1956).
3. A. O. Rogers, R. D. Emmick, L. W. Tyran, L. B. Phillips, A. A. Levine. N. D. Scoth, J. Am. Chem. Soc., 71, 1837 (1949).
4. И. Н. Назаров, В. Я. Райгородская, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, 1949, 504.
5. Н. Д. Зелинский, Г. Л. Стадников, ЖРФХО, 58, 722 (1906).
6. С. А. Вартамян, А. О. Тосунян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 10, 195 (1957).