

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИНИТРОМОЧЕВИНЫ И ЕЕ ДИНАТРИЕВОЙ СОЛИ С АМИНОКИСЛОТАМИ

С.Г. Ильясов, С.Н. Цуканов, М.В. Тильзо, Э.В. Рудаков

Учреждение Российской академии наук Институт проблем химико-энергетических технологий
Сибирского отделения РАН (ИПХЭТ СО РАН)

Взаимодействием N,N'-динитромочевины и ее динатриевой соли с аминокислотами были впервые синтезированы N-нитрокарбамоилпроизводные глицина, аланина, валина, лейцина, серина.

Ключевые слова: N,N'-динитромочевина, соли N,N'-динитромочевины, аминокислоты, N-нитрокарбамоилпроизводные глицина, аланина, валина, лейцина, серина.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что N,N'-динитромочевина (ДНМ) взаимодействует с веществами, обладающими основными свойствами, как неорганического, так и органического происхождения. Однако неизученной осталась область взаимодействия с веществами амфотерного характера (обладающие кислотными и основными свойствами).

В качестве таких веществ были выбраны биогенные L-аминокислоты и их соли. Актуальность исследования в данном направлении обусловлена возможностью использования нитрокарбамоилпроизводных L-аминокислот в качестве биологически активных веществ, а также промежуточных продуктов в синтезе таковых [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ-спектры снимали на спектрофотометре « Cary 50 » фирмы « Varian ».

Регистрацию ИК-спектров проводили на фурье-спектрометре « FT-801 », в таблетках с KBr.

Элементный состав определяли на элементном C, H, N, O анализаторе « FlashEATM 1112 ».

Температуру плавления (разложения) образцов определяли на дифференциально-сканирующем калориметре « Mettler Toledo » DSC 822^e.

Общая методика проведения синтезов. Синтезы проводили в стеклянной колбе, снабженной подогревом, перемешивающим устройством и обратным холодильником. Проводили в водной среде, при различных температурах. За ходом реакции следили по смещению пика в УФ-спектре. После полного протекания реакции нитрокарбамоилпроизводное выделяли осаждением, промывали

метанолом, а затем перекристаллизовывали из водно-этанольного раствора два раза.

N,N'-динитромочевина [1a]. Получали по методике [2]. Промывали 3×10 мл трифторуксусной кислотой, сушили и хранили в эксикаторе над хлористым кальцием не более 3 суток. Физические константы продукта соответствуют литературным данным. Соединение очень чувствительно к статическому электричеству, поэтому при обращении с ним необходимо соблюдать осторожность!

Динатриевая соль динитромочевины [1c]. Получали по методике [3]. Константы продукта соответствуют литературным данным. Соединение является термически стойким, однако, очень чувствительным к удару, трению и, особенно, к статическому электричеству! Поэтому для работы использовали небольшие порции продукта с применением соответствующих мер предосторожности. Непосредственно после получения соли, ее чувствительность очень снижена из-за высокой влажности, но после 24 ч сушки на воздухе не допускаются никакие механические воздействия!

N-нитрокарбамоилглицин [3a]. К 15 мл дистиллированной воды при 20 °С и перемешивании дозируют 9,7 г (0,05 моль) динатриевой соли ДНМ порциями по 1÷1,5 г, затем к полученному раствору добавляют 3,75 г (0,05 моль) глицина и раствор NaOH (0,6 г в 2 мл воды); повышают температуру до 60 °С и выдерживают при этой температуре, отслеживая каждые 20 мин максимум поглощения проб реакционной массы в области 275-258 нм. При достижении значения 258÷259 нм реакционную массу немедленно охлаждают до 20÷25 °С и подкисляют 40 % водн. HBr до pH = 1÷2; охлаждают до 0 °С и выдерживают 20 мин при этой температуре, после чего выпавший осадок отфильтровывают и промывают 7 мл ледяной дистиллированной воды. Выход 60 %. УФ-спектр: ε = 8000 л/моль·см;

$\lambda = 257$ нм. ИК-спектр, см^{-1} : 3373; 3128; 2985; 2556; 1710; 1621; 1549; 1457; 1428; 1327; 1249; 1205; 1077; 1007; 920; 788; 725; 659. Элементный анализ. Найдено, %: С 22,1; Н 2,8; N 22,6. Вычислено, %: С 22,09; Н 3,09; N 25,77.

L-нитрокарбамоилаланин [3b]. К 12 мл дистиллированной воды дозируют при перемешивании 4,45 г (0,05 моль) L-аланина, затем приливают раствор NaOH (2,0 г в 9 мл воды), охлаждают до 5 °С и дозируют 9,7 г (0,05 моль) динатриевой соли ДНМ порциями по 1÷1,5 г, выдерживают реакционную массу при 5÷8 °С, контролируя каждые 5 мин максимум поглощения проб реакционной массы в области 275÷258 нм. При достижении значения 258÷259 нм реакционную массу немедленно охлаждают до минус 10 °С и приливают 43 мл 40 % водного HBr, при этом не допуская повышения температуры реакционной массы выше 10 °С, затем охлаждают до 0 °С и выдерживают при этой температуре 20 мин. Выпавший осадок промывают 10 мл ледяного метанола. L-нитрокарбамоилаланин белое кристаллическое вещество. УФ-спектр: $\epsilon = 7840$ л/моль·см; $\lambda = 257$ нм. ИК-спектр, см^{-1} : 3371; 2980; 2572; 1709; 1613; 1534; 1463; 1403; 1323; 1294; 1240; 1207; 1164; 1081; 1064; 999; 924; 869; 784; 732; 629; 603; 550. Элементный анализ. Найдено, %: С 27,3; N 22,1; H 3,8. Вычислено, %: С 27,13; N 23,72; H 3,98.

Бариевая соль L-нитрокарбамоилаланина. Белое кристаллическое вещество, T.разл. = 225 °С. УФ-спектр: $\epsilon = 11160$ л/моль·см; $\lambda = 258,6$ нм. ИК-спектр, см^{-1} : 3351; 2980; 1657; 1580; 1453; 1406; 1367; 1326; 1168; 1120; 968; 933; 876; 844; 778; 569. Элементный анализ. Найдено, %: С 15,47; N 14,97; H 1,97; O 24,06. Вычислено, %: С 15,38; N 13,45; H 1,61; O 25,60.

Бариевая соль N-нитрокарбамоилвалина. При перемешивании к 36 мл (2,00 моль) дистиллированной воды при комнатной температуре дозируют 11,7 г (0,1 моль) L-серина, после чего приливают заранее приготовленный раствор NaOH – 4,0 г (0,1 моль) в 10 мл (0,56 моль) дистиллированной воды. Реакционную массу охлаждают до 0 °С и дозируют 19,4 г (0,1 моль) динатриевой соли ДНМ порциями по 1÷1,5 г. По окончании дозировки повышают температуру до 25÷27 °С, выдерживают 5 мин и охлаждают до минус 5 °С. Далее поддерживают температуру на этом уровне, отслеживая каждые 10 мин максимум поглощения проб реакционной массы в области 275÷258 нм. Сразу же по достижении значения 258÷259 нм реакционную массу

по каплям подкисляют 40 % водн. HBr до pH = 2÷3 при температуре не выше 0 °С и выдерживают 10 мин при этой температуре. Затем дозируют 15,75 г (0,05 моль) Ba(OH)₂·8H₂O. Реакционную массу нагревают до 30÷35 °С, выдерживают 30 мин, затем охлаждают до 0 °С и через 10 мин отфильтровывают нерастворившуюся часть гидроокиси бария. Фильтрат нагревают до 30 °С, при перемешивании добавляют в него 200 мл метанола и, сливают в стакан, который закрывают полиэтиленовой плёнкой, и помещают в морозильную камеру на 24 часа. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 3×30 мл метанола. Выход 2,55 г (12 % от теор.). УФ-спектр: $\epsilon = 6870$ л/моль·см; $\lambda = 257,7$ нм. ИК-спектр: 2960; 2628; 2114; 1586; 1510; 1397; 1352; 1329; 1271; 1178; 1139; 1067; 1033; 949; 888; 824; 776; 716; 657; 543.

L-нитрокарбамоиллейцин [3d]. При перемешивании к 55 мл (3,06 моль) дистиллированной воды при комнатной температуре дозируют 13,1 г (0,1 моль) L-лейцина, после чего приливают заранее приготовленный раствор NaOH – 4,0 г (0,1 моль) в 10 мл (0,56 моль) дистиллированной воды. Реакционную массу охлаждают до 0 °С и дозируют 19,4 г (0,1 моль) динатриевой соли динитромочевины порциями по 1,0÷1,5 г. По окончании дозировки повышают температуру до 25÷27 °С, выдерживают 5 мин и охлаждают до минус 8 °С ÷ минус 5 °С. Далее поддерживают температуру на этом уровне, отслеживая каждые 10 мин максимум поглощения проб реакционной массы в области 275÷258 нм. Сразу же по достижении значения 258÷259 нм, реакционную массу по каплям подкисляют 40 % водн. HBr до pH = 2÷3 при температуре не выше 0 °С и выдерживают 10 мин при этой температуре, после чего образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 5 мл ледяной дистиллированной воды. Выход 1,4 г (5,6 % от теор.). УФ-спектр: $\epsilon = 5780$ л/моль·см; $\lambda = 256$ нм. ИК-спектр: 3351; 2962; 2671; 2533; 1698; 1664; 1618; 1545; 1474; 1453; 1416; 1389; 1357; 1344; 1318; 1285; 1261; 1235; 1201; 1158; 1125; 1056; 989; 958; 918; 860; 803; 746; 687; 651; 554.

Бариевая соль L-нитрокарбамоилсерина. При перемешивании к 55 мл (3,06 моль) дистиллированной воды при комнатной температуре дозируют 10,5 г (0,1 моль) L-серина, после чего приливают заранее приготовленный раствор NaOH – 4,0 г (0,1 моль) в 10 мл (0,56 моль) дистиллированной воды. Реакционную массу охлаждают до 0 °С и дозируют 19,4 г (0,1 моль) динатриевой соли динитромочевины порциями по 1,0÷1,5 г. Да-

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИНИТРОМОЧЕВИНЫ И ЕЕ ДИНАТРИЕВОЙ СОЛИ С АМИНОКИСЛОТАМИ

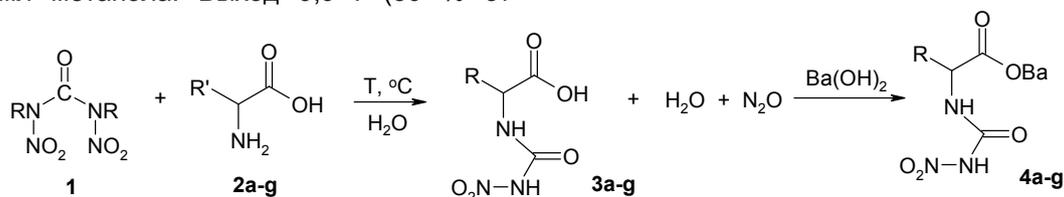
лее поддерживают температуру на этом уровне, отслеживая каждые 10 мин максимум поглощения проб реакционной массы в области 275÷258 нм. Сразу же по достижении значения 258÷259 нм реакционную массу по каплям подкисляют 40 % водного HBr до pH = 2÷3 при температуре не выше 0 °С и выдерживают 10 мин при этой температуре, после чего дозируют 15,75 г (0,05 моль) Ba(OH)₂·8H₂O. Реакционную массу нагревают до 30÷35 °С, выдерживают 30 мин, затем охлаждают до 0 °С и через 10 мин отфильтровывают нерастворившуюся часть гидроокиси бария. Фильтрат нагревают до 30 °С, при перемешивании добавляют в него 200 мл метанола и сливают в стакан, который закрывают полиэтиленовой плёнкой, и помещают в морозильную камеру на 24 часа. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 3×30 мл метанола. Выход 9,9 г (30 % от

теор.). Т. разл. = 187 °С. УФ-спектр: ε = 8040 л/моль·см; λ = 260,7 нм (ДСК). ИК-спектр: 3369; 1588; 1375; 1331; 1262; 1158; 1074; 1033; 969; 916; 881; 844; 778; 592.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве отправной точки приняли глицин – аминокислоту с простейшим строением. Учитывая низкую растворимость исходных реагентов в большинстве органических растворителей, а также ограничение, накладываемое высокой реакционной способностью ДНМ и ее солей, в качестве среды использовали воду.

Из-за малой стабильности динитромочевины, ее солей и высокой стабильности аминокислот, синтез проводили по схеме 1.



R = H (a) ; Li (b) ; Na (c) ; K (d)

R' = H (a) ; Me (b) ; iPr (c) ; iBu (d) ; MeOH (e) ; MeCOOH (f) ; EtCOOH (g)

Схема 1

Синтез проводили при различных температурах, с добавлением гидроокиси в качестве катализатора. Образование N-нитрокарбамоилглицина отслеживали спектрофотометрически по смещению максимума поглощения в УФ-области с 274 нм до 256÷258 нм. Выделить нитрокарбамоилглицин (3a) не удавалось, поэтому по завершении реакции воду отогнали досуха и в остатке определили содержание продукта спектрофотометрическим методом.

Экспериментально установлено, что с заметной скоростью (при мольном соотношении ДНМ : глицин 1:1; 1:2) эта реакция протекает выше 80 °С, хотя гидролиз ДНМ в водной среде имеет место при комнатной температуре. Такое несоответствие можно объяснить образованием солей по схеме 2, которые достаточно стабильны и препятствуют гидролизу ДНМ. Выход нитрокарбамоилпроизводного в этом случае оказался очень низким – не более 15 %.

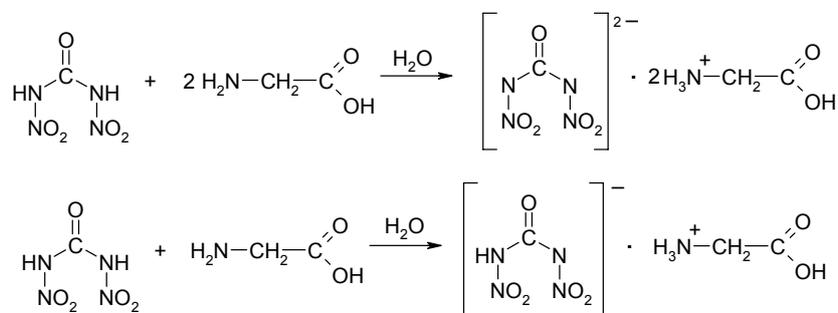


Схема 2

Таким образом, попытки использовать в качестве источника образования нитрокарбамоильного радикала непосредственно ДНМ дали отрицательные результаты. Выделить

целевой продукт удалось только при взаимодействии с глицином. Объяснить этот факт можно некоторым температурным порогом реакции замещения аминной группы амино-

кислот на нитрокарбамоильный радикал, однако, сама ДНМ в водной среде крайне неустойчива и начинает разлагаться даже при минусовых температурах. А образование соли по схеме 2 поднимает температурный порог реакции, по всей видимости, до температуры разложения целевого продукта. Решить проблему попытались использованием солей ДНМ, которые в водном растворе достаточно устойчивы, даже при повышенных температурах их гидролиз идет с не очень значительной скоростью.

В качестве источника нитрокарбамоильного радикала были опробованы дилитиевая, динатриевая, дикалиевая соли ДНМ. Ощутимых результатов удалось добиться только при использовании динатриевой соли ДНМ, которая оказалась достаточно устойчива при высоких температурах, но при этом легко гидролизуется в щелочной среде, в отличие от монокалиевой и дикалиевой солей ДНМ, для которых необходима более высокая щелочность и температура [3].

С использованием динатриевой соли удалось провести синтез при температуре до 10 °С и выделить нитрокарбамоилглицин с выходом 60 %.

Температурный порог реакции определяли при медленном нагревании реакционной массы, при одинаковых прочих условиях. За его значение принимали температуру, при которой начиналось смещение пика на УФ-спектре. Температурные пороги реакций с остальными аминокислотами приведены в таблице 1.

Таблица 1
Температурный порог реакции замещения при мольном соотношении динатриевая соль ДНМ : аминокислота 1 : 1

Наименование исходной аминокислоты	Температурный порог реакции, °С	Выход N-нитрокарбамоилпроизводного, %
Глицин	минус 7	30,0
L-аланин	8±10	25,0
L-валин	33±35	5,0
L-лейцин	25±27	6,5
L-серин	20±22	27,5

Однако, для ускорения и полноты проведения реакции, синтез в некоторых случаях вели с добавлением каталитического количества гидроокиси натрия, при температуре ни-

же порогового значения на 5±10 °С.

Таким образом, удалось синтезировать нитрокарбамоилпроизводные нескольких аминокислот (**3a, b, d**) и подтвердить их строение спектрометрически и элементарным анализом (таблица 2). Следует заметить, что каталитическое количество гидроокиси не должно превышать 0,02 моля на 1 моль динатриевой соли ДНМ, т.к. в этом случае идет ускоренный распад молекулы соли, особенно при температуре выше 15 °С, и образующийся нитрокарбамоильный радикал не успевает прореагировать с аминокислотой.

Соединения (**3c, e**) подобным образом выделить не удалось, видимо из-за их хорошей растворимости в реакционной среде и малой стабильности в условиях синтеза. Для успешного выделения было решено перевести продукт в соль, малорастворимую в воде. Нами были опробованы гидроокиси кальция, магния, бария. И только последний вариант позволил получить соль настолько малорастворимую в воде, что позволило ее высадить этанолом. Таким образом нами были получены бариевые соли (**4c, e**).

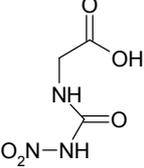
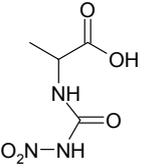
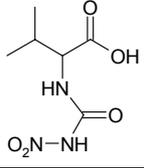
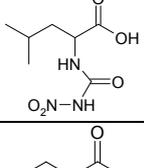
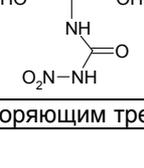
Также нами были предприняты попытки получить нитрокарбамоилпроизводные двухосновных аминокислот. В качестве таковых были взяты аспарагиновая и глутаминовая кислоты. Однако принятая схема синтеза не позволила выделить нитрокарбамоилпроизводное из реакционной массы известными способами. Поэтому были предприняты попытки перевода полученного продукта в соль.

Для этого проводили обработку гидроокисями кальция, магния, бария в эквимольных количествах. Выделить осаждением удалось только бариевую соль, видимо, из-за ее малой щелочности, однако с большим количеством неорганических примесей. Трехкратная перекристаллизация из водно-этанольного раствора не позволяет получить продукт без примесей (определили спектрофотометрически и элементарным анализом). Обработка полученной соли эквимольным количеством бромоводородной кислоты позволила получить белый кристаллообразный продукт, ИК-спектр которого подтверждает наличие в структуре нитроаминной группы, однако элементарный анализ не показал совпадения, вероятно, из-за большого количества неорганических примесей.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИНИТРОМОЧЕВИНЫ И ЕЕ ДИНАТРИЕВОЙ СОЛИ С
АМИНОКИСЛОТАМИ

Таблица 2

Свойства полученных N-нитрокарбамоилпроизводных аминокислот

Обозначение	Название соединения	Структурная формула	Т. разл., °С	Элементный состав, %			ИК-спектр, см ⁻¹ (-NO ₂)	УФ-спектр, ε, (при λ = 256÷259 нм), л/моль·см
				вычислено найдено				
				С	N	H		
3a	N-нитрокарбамоил-глицин		175	<u>22,09</u> 22,10	<u>25,47</u> 22,60	<u>3,09</u> 2,80	1249, 1622	9280
3b	N-нитрокарбамоил-аланин		172	<u>27,13</u> 27,31	<u>23,72</u> 22,19	<u>3,98</u> 3,86	1240, 1613	7840
4c	бариевая соль N-нитрокарбамоилвалина*		–	–	–	–	1271 1586	6870
3d	N-нитрокарбамоил-лейцин		158	<u>38,36</u> 35,47	<u>19,17</u> 18,23	<u>5,98</u> 5,86	1285 1617	5980
4e	бариевая соль N-нитрокарбамоилсерина		187	<u>14,63</u> 14,78	<u>12,80</u> 12,91	<u>1,53</u> 1,81	1262 1540	8040

* выделить продукт в виде, удовлетворяющим требованиям проведения элементного анализа не удалось

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы синтезированы нитрокарбамоилпроизводные глицина, аланина, лейцина. Также получены бариевые соли валина и серина. Определены температурные пороги начала реакции замещения. Получены и выделены бариевые соли нитрокарбамоилвалина и нитрокарбамоилсерина.

Структура полученных соединений подтверждена методами ИК-спектроскопии и элементным анализом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Струнин Б.П. // Дис. д-ра техн. наук: 05.17.04 : Казань, 2005. – 342 с.
2. Лобанова А.А., Сатаев Р.Р., Попов Н.И., Ильясов С.Г. // Журн. орг. химии. – 2000. – Т. 36, вып. 2. – С. 188-191.
3. Ильясов С.Г., Лобанова А.А., Попов Н.И., Сатаев Р.Р. // Журн. орг. химии. – 2002. – Т. 38, вып. 12. – С.1793-1804.