

КАРБАМИД И НЕКОТОРЫЕ α -ОКСОКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ЭФИРЫ ОБРАЗУЮТ ОКСОПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА В МЯГКИХ УСЛОВИЯХ

Козлов В. А., Новиков К. В., Кузьмина С. А., Мокеева Т. Г.

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева», Чебоксары, Россия (428000, г. Чебоксары, ул. К. Маркса, 38), e-mail: acetone1987@yahoo.com

В настоящей работе приводятся экспериментальные данные о взаимодействии карбамида и некоторых α -оксоорганических кислот, а также их эфиров в мягких условиях. Получены данные об образовании новых оксопроизводных имидазола. Учитывалась относительно высокая реакционная способность карбамида и α -оксоорганических кислот в реакциях циклоконденсации. Прототипом для этого исследования стали реакции взаимодействия мочевины и оксокарбонновых кислот, сопутствующие циклу Кребса в живых системах. Основной целью работы было получение оксопроизводных имидазола, в частности, гидантоиновых производных в мягких условиях с максимально высоким практическим выходом. Для осуществления этой цели был поставлен ряд опытов по взаимодействию мочевины с α -оксокарбонновыми кислотами и их эфирами в эквимольных соотношениях и при умеренном нагревании в среде таких растворителей как вода и этанол. Продукты реакций были выделены, подвергнуты очистке и были исследованы различными методами физико-химического анализа.

Ключевые слова: карбамид, α -оксокарбонновые кислоты, гидантоин, реакции циклоконденсации.

CARBAMIDE AND SOME α -OXOCARBONIC ACIDS AND THEIR ETHERS FORM OXODERIVATIVES OF IMIDAZOLE IN SOFT CONDITIONS

Kozlov V. A., Novikov K. V., Kuzmina S. A., Mokeeva T. G.

Yakovlev Chuvash state teachers training university, Cheboksary, Russia (428000, Cheboksary, K. Marx street, 38), e-mail: acetone1987@yahoo.com

The experimental data about the interaction of carbamide and some α -oxocarboxylic acids and their ethers are brought in the present work. We've got the data about forming of new imidazole oxoderivatives. The high reactionary ability of carbamide and α -oxoorganic acids in reactions of cyclocondensation has been considered. The interaction of urea and oxocarboxylic acids that accompanies the Krebs cycle in live systems has been taken as a prototype. The main objective of the research is to get oxoderivatives of imidazole and hytantino derivatives in particular in soft conditions with the maximal yield. The range of experiments on interaction of ureas and α -oxocarboxylic acids and their ethers in equimolar ratio and at the moderate heating has taken place. Water and ethanol were taken as solvents. We've got the reaction products, they've been purified and researched by various methods of the physical and chemical analysis.

Key words: carbamide, α -oxocarboxylic acids, hytantino, cyclocondensation reactions.

Введение

Как известно, азаетероциклы с двумя атомами азота в химическом синтезе представлены в основном производными имидазола. Некоторые из них, т.е. имидазолидин-2,4-дионы или гидантоины известны уже давно, а также широко известны методы их синтеза на основе реакций циклоконденсации 1,2-бифункциональных соединений с мочевиной в присутствии катализаторов [1]. Однако в работах В. А. Козлова и соавт. (с 2006 г.) показано, что α -кетоглутаровая кислота в мягких условиях и без присутствия катализаторов вступает в реакцию конденсации с мочевиной с образованием гидантоинового производного – 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидроимидазол-4-ил)-пропионовой (1) кислоты.

Цель исследования

Изучение возможности получения аналогичных производных с помощью других, близких по химическому строению к α -кетоглутаровой кислоте веществ, а также мочевины более сложного строения, и оценить промышленную перспективность синтеза 4(5)-замещенных гидантоиновых производных.

Материал и методы исследования

Способность к реакциям конденсации с карбамидом была выявлена у пировиноградной, мезоксалевой, глиоксиловой кислот и их этиловых эфиров.

Взаимодействие α -оксокислот (1), их эфиров (4) с мочевиной (2) осуществляли при мольном соотношении реагентов 1:1. Данное взаимодействие происходит между приблизительно равными количествами вещества мочевины (тиомочевины, гуанидина) и α -оксокислоты или ее эфира. Мочевину берутся в квалификации «х.ч.» в количестве $\approx 0,1$ моль вещества; α -оксокислоты и их этиловые эфиры также берем в количестве $\approx 0,1$ моль.

В четырехгорлой колбе, снабженной нагревательным элементом, термометром, электромешалкой и портативным рН-метром, в 70 мл дистиллированной воды при $t=80-90$ °С растворяем взятую навеску мочевины. Затем, из капельной воронки в течение 10 мин при непрерывном перемешивании постепенно добавляем указанное количество α -оксокислоты или ее эфира, растворенное в 10 мл воды.

Добавляем в реакционную смесь карбонат кальция (2 г) и при $t=80-90$ °С продолжаем перемешивание.

Во время всего процесса через каждые 2–3 мин фиксируем показатель рН и регистрируем момент скачка водородного показателя от области значений рН=1-3 до рН=6-8 (спустя 2,5 ч) и прекращаем процесс. Скачок водородного показателя в случае реакции между этиловыми эфирами α -оксокислот происходит раньше (спустя 1,5–2 ч).

Реакционную смесь доводим до комнатной температуры, помещаем в кристаллизатор, в котором в течение 5 дней образуются желтоватые гигроскопичные игольчатые кристаллы. Продукт подвергаем перекристаллизации, промываем 1 % раствором NaOH и осветляем активированным углем при 40 °С. Полученный после этих степеней очистки продукт реакции подвергаем методам количественного анализа.

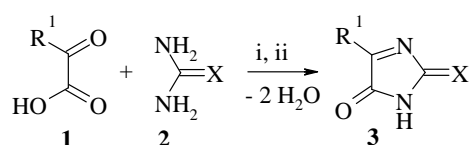
Несколько иначе происходит взаимодействие мочевины и α -оксокислот в среде безводного спирта. Для осуществления реакции берем α -оксокислоту в квалификации «х.ч.» в количестве 0,014 моль. Мочевину также берутся в квалификации «х.ч.» и также в количестве 0,014 моль вещества (соблюдается эквимольное соотношение реагентов).

Первоначально добавляем взятую навеску α -кетокислоты в 102 мл абсолютного спирта и перемешиваем при 30-33 °С до ее растворения в четырехгорлой колбе, снабженной термометром и мешалкой. Добавляем навеску карбамида при непрерывном перемешивании.

После чего содержимое колбы перемешивается в течение 30 мин также при умеренном нагреве на плитке до 30–33 °С, смесь в колбе-реакторе приобретает желтый цвет. Завершаем перемешивание, реакцию смесь фильтруем на складчатом фильтре. Из фильтрата на перегонной установке с обратным водяным холодильником отгоняем 4/5 объема спирта. После отгона спирта продукт реакции выделяется в виде вязкой тягучей массы бледно желтого цвета. Промываем продукт реакции 1 % раствором гидроксида натрия, сушим при комнатной температуре, взвешиваем и подсчитываем предполагаемый практический выход и подвергаем продукт физико-химическим методам анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных реакций были получены оксо-, тио- и иминоподобные производные имидазола (**3**).

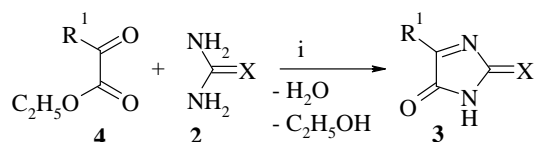


R¹ = COOH, (CH₂)₂COOH, CH₃, H

X = O, S, NH

i = 80-90 °C, H₂O, 2,5-3 ч

ii = 30-33 °C, C₂H₅OH, 0,5 ч



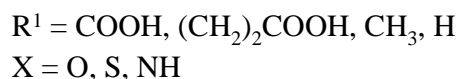
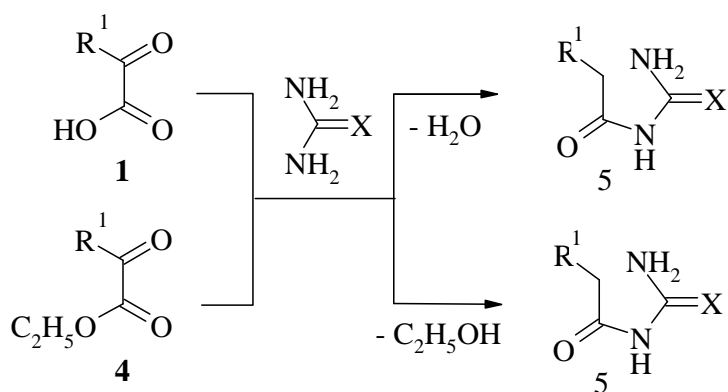
R¹ = COOH, (CH₂)₂COOH, CH₃, H

X = O, S, NH

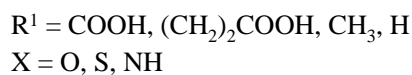
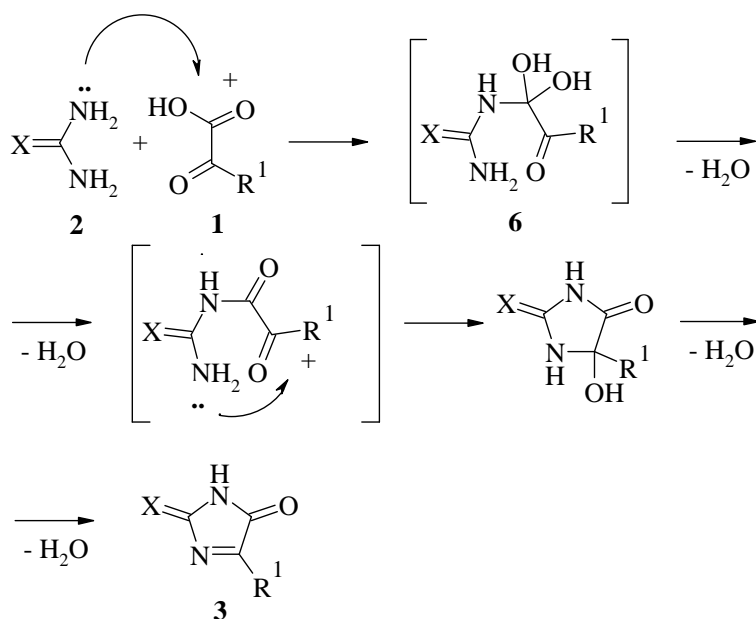
i = 80-90 °C, H₂O, 1,5-2 ч

Время протекания реакции взаимодействия этиловых эфиров α-оксокислот и мочевины меньше времени взаимодействия соответствующих α-оксокислот с мочевиной. Это, по-видимому, связано с тем, что отщепление спирта в реакциях конденсации происходит активнее, чем отщепление воды.

Стоит отметить, что практический выход (43–67 %) целевых продуктов реакции **3** снижается за счет протекания побочных реакций образования нециклических продуктов – уреидов α-оксокислот (**5**) и им подобных соединений.

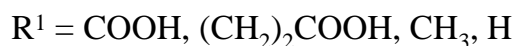
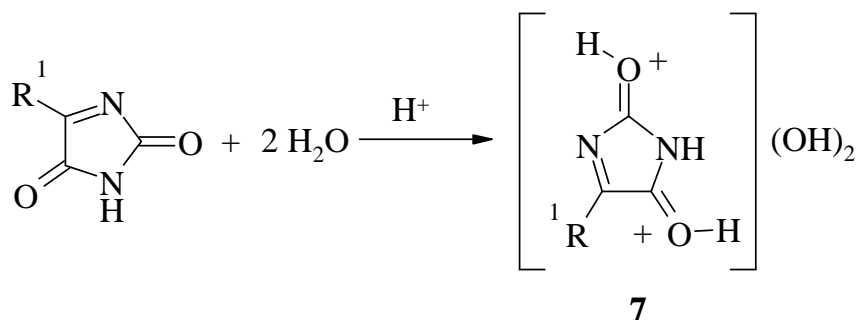


Полученные данные о побочных продуктах дают нам возможность показать гипотетическую схему протекания основных реакций циклоконденсации (гетероциклизации) между α -оксокарбонowymi кислотами (их эфирами) и мочевиными.



Процесс представляет собой совокупность последовательных, часто обратимых реакций, и в большинстве случаев их последовательность определяется тяжело, что связано с трудностями фиксации интермедиатов. Предположительно реакции начинаются с образования интермедиатов **6**, по строению напоминающих уреидокарбинолы, с последующим замыканием имидазольного цикла по оксогруппе α -оксокарбонowych кислот. Продуктами циклоконденсации в этом случае являются производные **3**, образующиеся в результате перегруппировки типа пинаколиновой.

Продукты реакции гетероциклизации в случае взаимодействия карбамида с α -оксокарбоновыми кислотами, как выяснилось, обладают хорошими гигроскопическими свойствами и способны к связыванию воды. Показана предположительная схема образования гидратных форм **7** этих производных. Основанием для этого послужили данные об исследовании методами рентгеноструктурного анализа протонированных форм карбамида в кислой среде [5].



Строение синтезированных соединений было подтверждено данными газовой хроматографии и ЯМР-спектров, а состав – элементным анализом. Спектр ЯМР ^1H зарегистрирован на приборе Bruker DRX-500 с рабочей частотой 500,13 МГц, растворитель DMSO – d6. Внутренний стандарт ГМДС. Также вещества были определены с помощью газового хроматографа GCMS-QP2010S (Shimadzu, Япония) с масс-спектрометром и устройством прямого ввода DI-2010.

Приведем спектры ЯМР ^1H некоторых из полученных соединений, а именно 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил)-пропановой кислоты (продукт взаимодействия карбамида и α -кетоглутаровой кислоты), который характеризуется наличием двух мультиплетов метиленовых протонов с химическими сдвигами 1,9 м.д. ($^2J_{\text{HH}}(\text{CH}_2) = 14,85$ Гц) и 2,25 м.д. ($^2J_{\text{HH}}(\text{CH}_2) = 15,00$ Гц; $^3J_{\text{HH}}(\text{CH}_2-\text{CH}_2) = 6,9$ Гц). Синглеты имидных протонов обнаружены около значения $\delta=8,1$ м.д. (см. рис. 1) [3,4]. Также представим спектр ЯМР ^1H 2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (продукт взаимодействия карбамида и оксомалоновой кислоты), для которого характерно наличие синглета имидного протона в районе $\delta=10,92$ м.д. и еще одного синглета водорода карбоксильной группы, зафиксированного в районе $\delta=7,62$ м.д. (см. рис. 2).

В качестве примера была произведена 3D-реконструкция молекул двух из реагировавших веществ (α -кетоглутаровой кислоты и карбамида) для демонстрации их взаимного расположения в начальный момент взаимодействия и образования связей типа «1–2» (см. рис. 3).

Производные имидазола – широко востребованные на сегодняшний день вещества в промышленном синтезе. Но подобные вещества образуются и в живых системах. Предположительный природный источник – парабиохимическая реакция в живых организмах. Например, 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил)-пропановая кислота (**8**) образуется из α -кетоглутаровой кислоты и мочевины в результате реакции, сопровождающей цикл Кребса. Биологическая целесообразность ее существования в живых объектах может быть объяснена необходимостью связывания мочевины для снижения ингибирующего эффекта её высоких концентраций на клеточные ферменты [2,3,6].

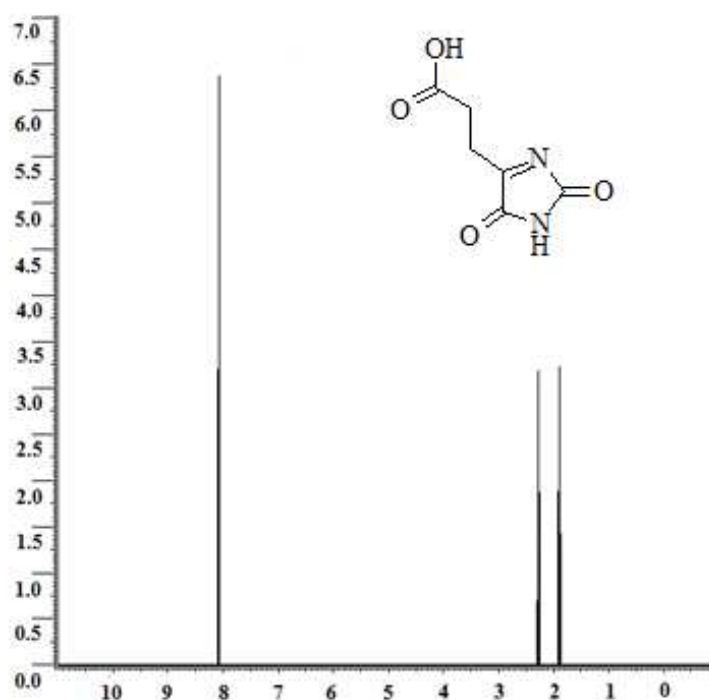


Рис. 1. ЯМР ^1H -спектр 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил)-пропановой кислоты

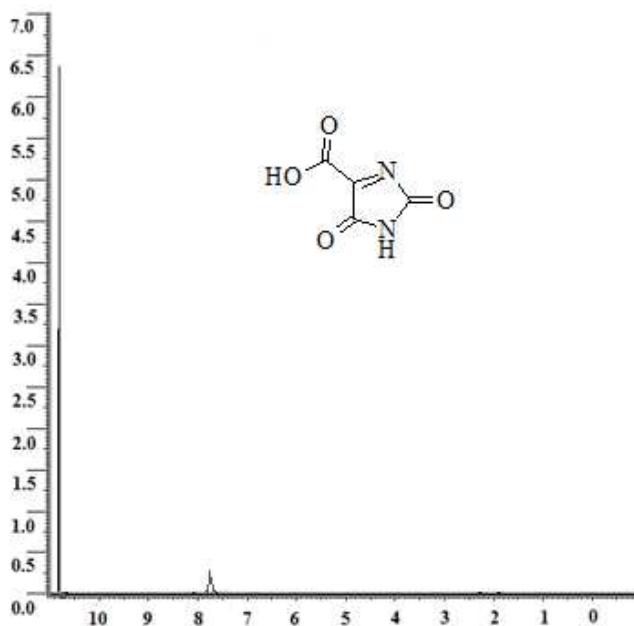


Рис. 2. ЯМР ^1H -спектр 2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты

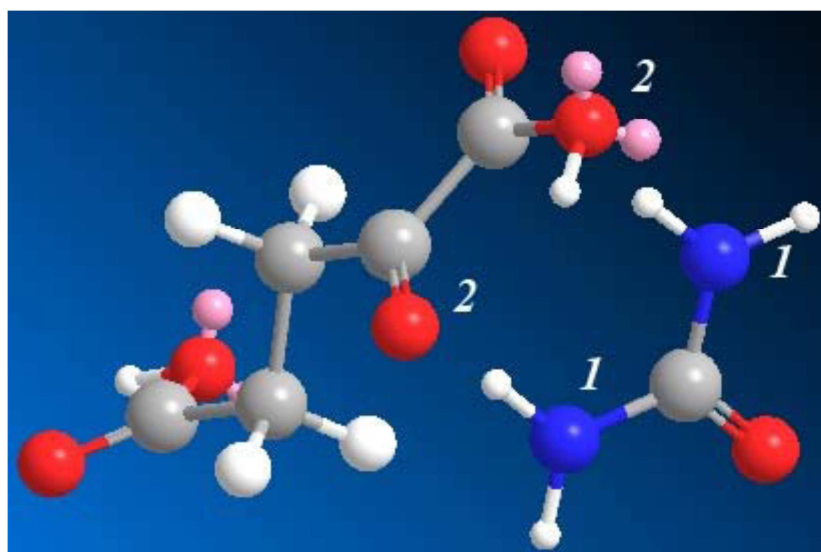
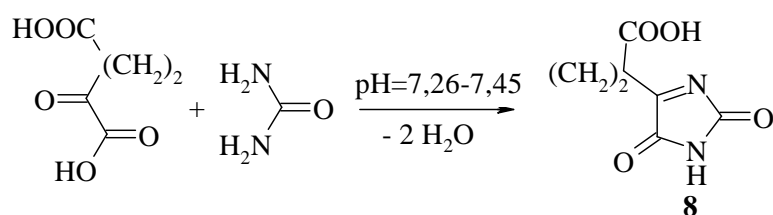


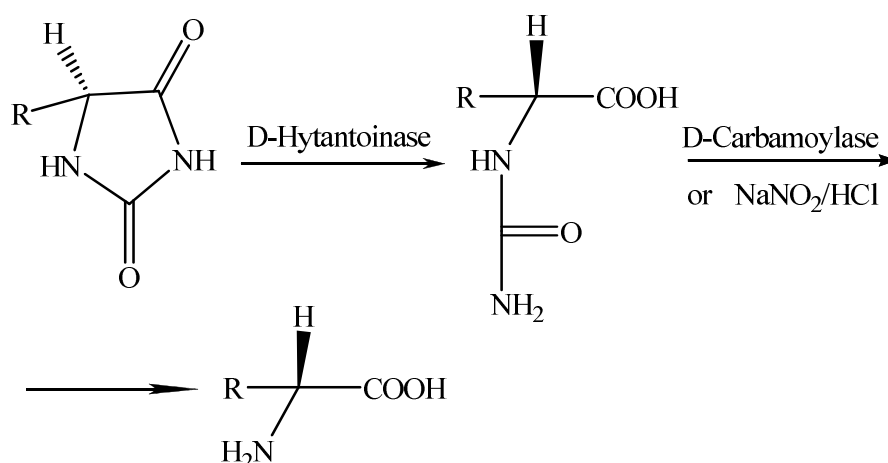
Рис. 3. 3D-реконструкция молекул карбамида и α -кетоглутаровой кислоты

Практическая значимость получения подобных оксо-, тио- и иминопроводных имидазола *in vitro* состоит в том, что такие вещества, в большинстве своем, – основа для уникальных медицинских препаратов и диагностикумов.



Гидантоиновые и гликольуриловые производные являются важными продуктами и полупродуктами в фармацевтической промышленности, косметологии и т.д.; сфера их использования различна – от антисептических добавок в косметические средства до купирования маниакального синдрома при маниакально-депрессивном психозе.

Особую значимость в сфере практического применения результатов исследования имеет производство аминокислот на основе ферментативного разложения диоксопроизводных имидазола (гидантоинов). Гидролиз производных гидантоина позволяет получать ряд оптически активных аминокислот. Ферментативный гидролиз ряда монозамещенных гидантоинов происходит с образованием N-карбамоиламинокислот. С помощью фермента подвергаются гидролизу гидантоиновые производные аланина, валина, лейцина, серина, фенилаланина; на гидролиз производных лизина и аспарагиновой кислоты он не влияет [7].



Вследствие сложившейся потребности органического синтеза в получении названных соединений, возникает необходимость в осуществлении реакций гетероциклизации с участием мочевины и α -оксокарбоновых кислот в мягких условиях.

Список литературы

1. Гетероциклические соединения / под ред. Р. Эльдерфилда; пер. с англ. Т. 5. – М., 1961. – С. 203-211.
2. Козлов В. А., Новиков К. В., Ионова Д. А. Матьков К. Г., Лыщиков А. Н. Васильев А. Н. Реакции конденсации с мочевиной как новое направление синтеза 5-замещенных гидантоинов и производных пиперидина // «Наука и инновации — 2008» ISS «SI-2008»: Материалы Третьего международного научного семинара «Фундаментальные исследования

и инновации» и Всероссийского молодежного научного семинара «Наука и инновации – 2008». – Йошкар-Ола: Мар. гос. ун-т, 2008. – С. 3-8.

3. Новиков К. В., Козлов В. А., Ионова Д. А. Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе реакций конденсации мочевины и оксокислот // Актуальные проблемы химической науки, практики и образования : сб. ст. международная науч.-прак. конф. – Курск: Курск. гос. техн. ун-т, 2009. – С. 186-189.

4. Новиков К. В., Козлов В. А., Ионова Д. А. Конденсация оксокислот с карбамидом как метод получения веществ с гидантоиновой структурой // Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века: сб. тр. Всероссийской молодежной конференции-школы, посвящ. 150-летию со дня рожд. А. Е. Фаворского. – Санкт-Петербург, 23–26 марта 2010 г. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 135.

5. Harkema, S. The crystal structure of urea nitrate / S. Harkema, D. Feil // Acta Crystallographica Section B: Structural crystallography and crystal chemistry. – 1969. – Vol. 3, № 25. – P. 589-591.

6. Kozlov V. A., Matkov K. G., Lyschikov A. N. Urea and α -ketoglutarat spontaneously form dehydrohydantoin-5-propionic acid in vitro // European J. Natur. Hist. – 2007. – N6. – P. 65-67.

7. Takahashi S. Microbial transformation of hytantoins to amino acids. III. Microbial transformation of hytantoins to N-carbomoyl-D-amino acids // J. Ferment. Technol. – 1979. – № 57. – P. 328-332.

Рецензенты:

Лыщиков Анатолий Николаевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей, неорганической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, г. Чебоксары.

Лукин Петр Матвеевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химической технологии и защиты окружающей среды химико-фармацевтического факультета ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, г. Чебоксары.