

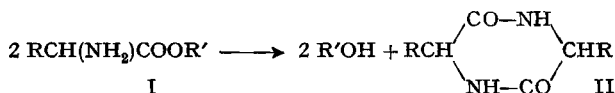
162. Sur les esters activés

III. Nouvelle synthèse des dioxo-2,5-pipérazines et étude de leurs propriétés chimiques¹⁾

par R. Buyle

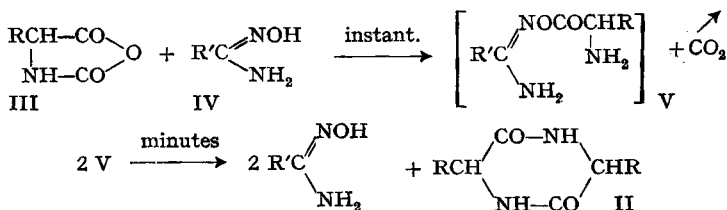
(16 III 66)

Les acides α -aminés et leurs esters (I) se transforment en dioxo-2,5-pipérazines correspondantes (II) par chauffage prolongé à l'état sec ou en solution.



La formation de ces composés s'accompagne souvent de réactions de polycondensation et de décomposition qui diminuent considérablement les rendements. D'autre part, il est impossible d'obtenir par cette méthode la dioxopipérazine de l'acide glutamique car celui-ci se cyclise préférentiellement en pyrrolidone par condensation intramoléculaire.

Le but du présent travail est de décrire une nouvelle méthode générale de préparation de dioxo-2,5-pipérazines, qui exclut les inconvénients précédents. Elle consiste à faire réagir, à température ambiante, l'oxazolidinedione III dérivé de l'acide en question (anhydride de LEUCHS) sur une amidoxime IV; la dioxopipérazine désirée II se forme rapidement (voir schéma) et l'amidoxime est régénérée quantitativement.



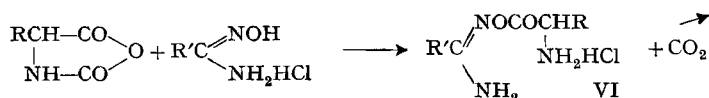
Lorsqu'on mélange l'anhydride de LEUCHS et l'amidoxime, il y a évolution instantanée d'anhydride carbonique et formation momentanée du produit d'acylation V de l'amidoxime par l'acide. Cet intermédiaire est une sorte d'«ester activé» [1] d'acide dont deux molécules se condensent par la suite pour donner la dioxopipérazine et régénérer l'amidoxime de départ. La vitesse de cette seconde réaction, inférieure à celle de la première, dépend de la nature de l'anhydride utilisé. Ainsi dans le cas de l'anhydride de LEUCHS de l' ϵ -carbobenzoxyllysine ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_4$) et de la benzamidoxime ($\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$) dans le tétrahydrofurane à 25° la précipitation de la dioxopipérazine correspondante est instantanée, tandis que pour l'anhydride de LEUCHS du γ -glutamate de benzyle ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$) dans les mêmes conditions le précipité n'apparaît qu'après une quinzaine de minutes. Il s'agit bien d'une

¹⁾ Communication présentée à l'assemblée d'hiver de la Société Suisse de Chimie à Bâle le 19 février 1966 et publiée selon décision spéciale du Comité de rédaction.

différence de vitesse de réaction puisque dans les deux cas la précipitation des dioxopipérazines est totale.

Comme la régénération de l'amidoxime est plus lente que sa consommation dans le premier stade réactionnel, il y a intérêt à travailler avec des quantités équimoléculaires de III et IV pour que l'anhydride soit entièrement transformé en ester activé V et ne se condense pas en polypeptide. C'est aussi la raison pour laquelle il convient de maintenir un excès d'amidoxime dans le milieu en ajoutant progressivement l'anhydride à la solution contenant la quantité voulue d'amidoxime.

L'intermédiaire instable peut être isolé sous forme de chlorhydrate VI, cristallin et stable. Il est obtenu en faisant réagir l'anhydride sur le chlorhydrate de l'amidoxime.



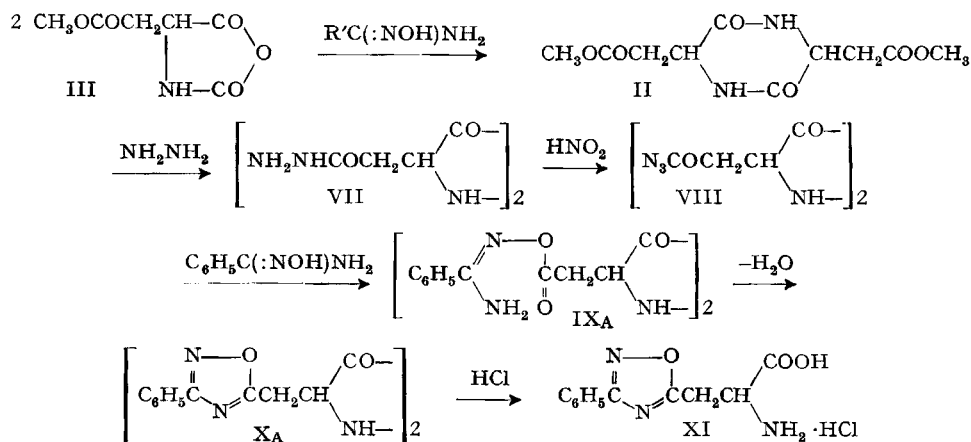
La neutralisation par la triéthylamine du chlorhydrate en solution dans le tétrahydrofurane conduit à la dioxopipérazine.

L'intermédiaire V est bien un dérivé acylé sur l'oxygène de la fonction oxime de l'amidoxime [2] puisqu'aucun dégagement d'anhydride carbonique n'est observé lorsqu'on fait réagir l'anhydride de LEUCHS sur l'O-éthylbenzamidoxime par exemple. Par contre, avec de la N-éthyl- ou N,N-diéthylbenzamidoxime on obtient la dioxopipérazine mais avec de moins bons rendements. Dans ce cas l'amidoxime N-substituée est également récupérée quantitativement mais une fraction de l'anhydride s'est transformée en dérivés présentant les caractéristiques de polypeptides cycliques. Ces derniers sont obtenus si l'on utilise un excès d'anhydride par rapport à l'amidoxime.

La nature de l'amidoxime semble avoir peu d'influence sur la formation des dioxopipérazines.

Les résultats obtenus avec l'acétamidoxime ($\text{R}' = \text{CH}_3$), la benzamidoxime ($\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$) ou la 2-nitrofuramidoxime ($\text{R}' = \text{NO}_2$ ) sont identiques.

La méthode que nous venons de décrire permet l'obtention aisée et quantitative des dioxopipérazines des acides aminés simples, et également ceux de la lysine [3] et des acides aspartique [4] et glutamique.

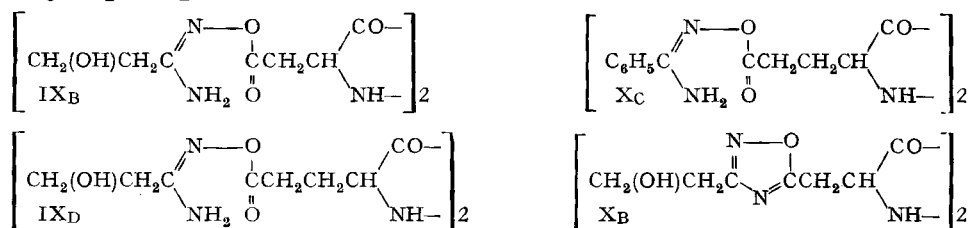


Les dioxopipérazines peuvent être considérées comme des produits de blocage des fonctions COOH et α -NH₂ de ces acides aminés polyfonctionnels. Les substituants en position 3 et 6 peuvent alors subir toute espèce de réactions qui n'altèrent pas l'hétérocycle dioxopipérazinique. Celui-ci peut ensuite être hydrolysé avec libération des fonctions primitivement bloquées des acides aminés correspondants.

La synthèse de la β -(phényl-3-oxadiazole-1,2,4-yl-5)-alanine (XI) illustre ces possibilités de réactions.

Le produit XI peut être considéré comme un analogue de la phénylalanine dont la chaîne hydrocarbonée est interrompue par l'insertion d'un cycle oxadiazole.

En variant l'amidoxime utilisée dans la réaction VIII $\rightarrow$ IX ou en variant la nature de l'anhydride de départ, nous avons synthétisé d'autres composés tels que IX_B, IX_C, IX_D et X_B.



L'étude des polypeptides cycliques obtenus secondairement dans les réactions particulières mentionnées plus haut, fera l'objet d'une publication ultérieure.

Partie expérimentale²⁾

1. *Dioxo-2,5-pipérazines-1,4* (II) (voir tableau 1). Tous ces composés ont été préparés à partir des anhydrides de LEUCHS des acides aminés correspondants et des amidoximes selon le mode opératoire illustré par l'exemple suivant. Rendements: 80 à 95%.

Dioxopipérazine du L- γ -glutamate de benzyle (II_b). A une solution contenant 3,0 g (0,022 mole) de benzamidoxime (IV, R' = C₆H₅-) dans 20 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute goutte à goutte 5,2 g (0,02 mole) d'anhydride de LEUCHS du L- γ -glutamate de benzyle (III, R = C₇H₇OCOCH₂CH₂-),

Tableau 1. *Dioxopipérazines* $\begin{array}{c} \text{CO-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{RCH} \quad \text{CHR} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH-CO} \end{array}$ données analytiques

Nos.	R	F.	Analyses							
			% calculés				% trouvés			
			°C	C	H	N	O	C	H	N
II _a	C ₆ H ₅ CH ₂ OCONH(CH ₂) ₄ -	222°	64,12	6,87	10,70		63,88	6,82	10,63	
II _b	C ₆ H ₅ CH ₂ OOCCH ₂ CH ₂ -	160°	65,75	5,94	6,40	21,90	65,66	5,86	6,30	22,03
II _c	CH ₃ OOCCH ₂ CH ₂ -	188°	50,34	6,29	9,79		50,61	6,14	9,89	
II _d	C ₆ H ₅ CH ₂ OOCCH ₂ -	163°	64,40	5,37		23,41	64,63	5,27		23,42
II _e	CH ₃ OOCCH ₂ -	206°	46,50	5,42	10,85		46,71	5,30	10,63	
II _f	HOOCCH ₂ CH ₂ -	182°	46,50	5,42	10,85		46,80	5,54	10,61	
II _g	HOOCCH ₂ -	300°	41,74	4,34	12,18		42,05	4,41	12,29	
VII	NH ₂ NHCOCH ₂ -	255°	37,21	5,43	32,56		37,35	5,20	33,08	

²⁾ Réalisée avec le concours de M. W. RENNERTS. Les analyses ont été effectuées par Mlle D. GRAF et MM. F. GOES et W. MATTHYS.

dissous dans 20 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est maintenu à température ambiante, sous courant d'azote. La dioxopipérazine précipite lentement. Après 5 h, le précipité est filtré et cristallisé dans l'éthanol. On recueille 3,9 g (89%) de la dioxopipérazine correspondante (II_b : $\text{R} = \text{C}_7\text{H}_7\text{OCOCH}_2\text{CH}_2-$). P. mol. (RAST): 473 (calc.: 438); $[\alpha]_D^{20} = -32,5^\circ$ ($c = 1,03$, dioxanne).

La même dioxopipérazine est également obtenue si l'on remplace la benzamidoxime par l'acétamidoxime ou la nitrofuramidoxime.

La solution organique est évaporée sous pression réduite, et le résidu, repris à l'éther. De la solution étherée on récupère 2,9 g (96%) de benzamidoxime, F. 76° .

2. *Chlorhydrate de γ -benzyl-glutamylbenzamidoxime* (VI, $\text{R} = \text{C}_7\text{H}_7\text{OOCCH}_2\text{CH}_2$; $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$). Dans une suspension de 3,5 g (0,02 mole) de chlorhydrate de benzamidoxime dans 20 ml de chloroforme on introduit goutte à goutte 5,2 g (0,02 mole) d'anhydride de LEUCHS du γ -glutamate de benzyle dissous dans 20 ml de chloroforme. La solution devient limpide. Après quelques min. le mélange est dilué par 250 ml d'éther. Le chlorhydrate désiré précipite. Après recristallisation d'un mélange tétrahydrofuranne-éther, F. $102-104^\circ$. Rendement: quantitatif.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}$ Calc. C 58,23 H 5,62 N 10,72% Tr. C 58,18 H 6,15 N 10,11%

Le *Chlorhydrate de γ -méthyl-glutamylbenzamidoxime* (VI, $\text{R} = \text{CH}_3\text{OOCCH}_2\text{CH}_2$; $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$) peut être préparé de la même manière, F. $98-101^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}$ Calc. N 13,31% Tr. N 13,48%

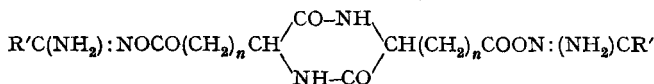
3. *Quelques réactions des dioxopipérazines II_b , II_c , II_d , II_e , II_f et II_g . - Action de la potasse caustique alcoolique sur les dioxopipérazines dérivées des acides aspartique et glutamique.* Dans la solution de 0,02 mole de II_b , II_c , II_d ou II_e dans 300 ml de méthanol, on introduit 2,25 g (0,04 mole) de KOH dissous dans 100 ml du même solvant. Après 1 h le mélange est évaporé, et le résidu, extrait à l'éther. La fraction insoluble est le sel potassique de la dioxopipérazine II_f (à partir de II_b et II_c) ou II_g (à partir de II_d et II_e).

Dioxopipérazine de l'acide aspartique (II_g). Le sel potassique de II_g est dissous dans un minimum d'eau. De la solution aqueuse neutralisée par l'acide chlorhydrique concentré, la dioxopipérazine II_g précipite avec un rendement de 92%. Le produit peut être recristallisé de l'HCl 0,1N. F. (déc.) 300° .

Dioxopipérazine de l'acide glutamique (II_f). Une suspension du sel potassique correspondant dans le tétrahydrofuranne, est traitée au gaz chlorhydrique. La dioxopipérazine libérée passe en solution. Cette solution, débarrassée des sels inorganiques par filtration, est diluée à l'éther de pétrole ce qui précipite II_f ; rendement: 79%. Après recristallisation d'un mélange acétate d'éthyle-hexane, F. 182° . P. mol. (RAST): 255 (calc.: 258).

Action de l'hydrazine sur les dioxopipérazines à fonction ester. Un mélange de 0,02 mole de $\text{II}_{(b, c, d, e)}$ et 0,05 mole d'hydrate d'hydrazine dans 250 ml de méthanol contenant 10% d'eau est chauffé 30 min à reflux. Par évaporation de la solution sous pression réduite, on obtient le

Tableau 2. Amidoximes acylées IX:



Données analytiques

Nos	R'	n	F. (déc.) °C	Solvant de cristallisation	Analyses							
					% calculés				% trouvés			
					C	H	N	O	C	H	N	O
IX _A	C_6H_5-	1	270	diméthylsulfoxyde-eau	56,65	4,72	18,03		56,41	4,69	18,18	
IX _B	$\text{CH}_3(\text{OH})\text{CH}_2-$	1	220	eau	41,79	5,47		31,82	41,75	5,66		32,06
IX _C	C_6H_5-	2	208	diméthylformamide-éther	58,30	5,26	17,01		58,60	5,36	16,86	
IX _D	$\text{CH}_3(\text{OH})\text{CH}_2-$	2	152	diméthylformamide-acétate d'éthyle	44,65	6,05		29,78	44,22	6,15		29,85

dihydrazide correspondant au diester de départ. Il est utilisé sans autre purification, pour la préparation de l'azide.

Dans le tableau 1 figurent les données analytiques de l'hydrazide VII obtenu au départ de la dioxopipérazine du β -aspartate de méthyle, et cristallisé de l'eau.

4. *Synthèse de la β -(phényl-3-oxadiazole-1,2,4-yl-5)-alanine XI. – Azide VIII.* A une solution de 5,2 g (0,02 mole) de l'hydrazide VII dans 25 ml d'acide chlorhydrique 2N on ajoute goutte à goutte 0,05 mole de nitrite sodique dans le même solvant. L'azide VIII précipite et est isolé par filtration, puis lavé à l'eau et utilisé humide pour la synthèse suivante.

La même méthode de préparation fournit l'azide correspondant à la dioxopipérazine de l'acide glutamique.

Amidoximes acylées IX (données analytiques, v. tableau 2). Le mode opératoire est identique pour les divers composés préparés. Dans une suspension de 0,02 mole d'azide VIII dans 50 ml d'eau on introduit 0,04 mole d'amidoxime $[R'C(:NOH)NH_2]$ dissous dans 50 ml d'eau.

Le mélange est agité 8 h à température ambiante et le précipité est ensuite isolé par filtration. Par recristallisation, les amidoximes acylées IX à IX_D sont obtenues pures avec des rendements variant de 65 à 80%.

Les *oxadiazoles X* sont obtenus par chauffage prolongé des amidoximes correspondantes IX dans un solvant approprié.

Une solution acétique de IX_A est chauffée 5 h à reflux. Par addition d'eau on précipite le dérivé *oxadiazolylé* X_A. Après recristallisation de l'acide acétique-alcool, F. (déc.) 263°.

C₂₂H₁₈O₄N₆ Calc. C 61,42 H 4,18 N 19,52% Tr. C 61,16 H 4,14 N 19,23%

X_B s'obtient par chauffage de 15 h à reflux d'une solution aqueuse de IX_B. La solution est évaporée sous vide, et le résidu, recristallisé dans un mélange éthanol-éther. F. 188°.

C₁₄H₁₈O₆N₆ Calc. C 45,90 H 4,91 O 26,22% Tr. C 45,96 H 5,06 O 26,41%

β -(Phényl-3-oxadiazole-1,2,4-yl-5)-alanine (XI). Une solution de X_A dans l'acide chlorhydrique azéotropique est chauffée 6 h à reflux. Par refroidissement, le chlorhydrate XI précipite, on le recristallise dans l'éthanol-éther; F. (déc.). 280°.

C₁₁H₁₂O₃N₃Cl Calc. C 49,00 H 4,46 N 15,69% Tr. C 49,38 H 4,43 N 15,45%

SUMMARY

By reacting an α -amino acid N-carboxyanhydride with an amidoxime the dioxopiperazine derived from the parent amino acid is formed in quantitative yield. In this way the dioxopiperazine of glutamic acid, which is not otherwise accessible, has been prepared.

The dioxopiperazines of polyfunctional amino acids, such as glutamic acid, aspartic acid, and lysine, represent masked aminoacids with protected α -NH₂ and α -COOH groups, allowing further reactions on the remaining free function (COOH and -NH₂ respectively). The synthesis of β -(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-alanine (XI) is an example for this application.

Union Carbide European Research Associates, s.a.
95, rue Gatti de Gamond, Bruxelles 18, Belgique

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. BUYLE, *Helv.* 47, 2444 (1964).
- [2] F. ELOY, R. LENAERS & R. BUYLE, *Bull. Soc. chim. belges* 73, 518 (1964).
- [3] E. KATCHALSKI, I. GROSSFELD & M. FRANKEL, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 879 (1946).
- [4] E. FISCHER & E. KOENIGS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 37, 4585 (1904).