

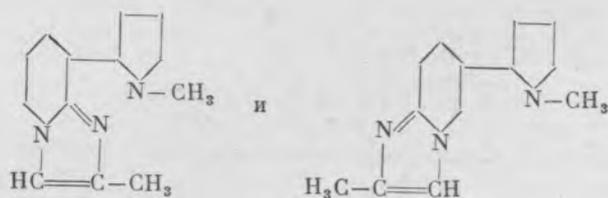
Я. Л. ГОЛЬДФАРБ и Д. А. КАТРЕНКО

О ДЕЙСТВИИ ХЛОРАЦЕТОНА НА α - И α_1 -АМИНОНИКОТИНЫ

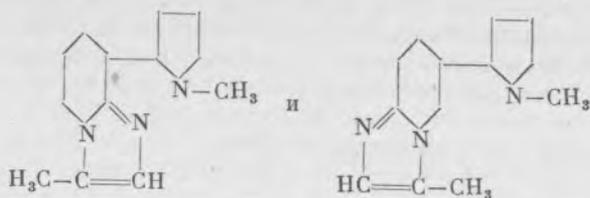
(Представлено академиком А. Е. Фаворским 13 III 1940)

Одним из нас и М. В. Андрейчуком было показано ⁽¹⁾, что α -аминоникотин реагирует с ω -бромацетофеноном, образуя соответствующее замещенное пиримидазола. Данные фармакологического испытания этого продукта побудили нас продолжить работу по синтезу из аминоникотинов подобных карбазиконденсированных систем. В этом кратком сообщении мы описываем результаты изучения реакции между α -, а также α_1 -аминоникотином и хлор- или бромацетоном.

Взаимодействие этих галоидокетонов с α -аминопиридином приводит к образованию 2-метилпиримидазола ⁽²⁾; это позволяло надеяться, что в нашем случае можно будет получить соединения:



или изомерные им:



Нами вначале было изучено взаимодействие между α -аминоникотином и бромацетоном. Уже первые опыты показали, что при смешении их наступает весьма энергично протекающая реакция. Путем соответствующей обработки из полученной смеси можно выделить продукт, плавящийся растянуто между 60—70°. Фракционированная кристаллизация полученного из него пикрата приводит к двум пикратам: 1) с темп. плавл. 245—247°, содержащему 17,76% азота; выделенное из него основание плавилось при 62—64° и содержало 18,55% азота; 2) с темп. плавл. 217—219°; основание, выделенное из этого пикрата, плавилось при 80—82° и представляло собой искомый продукт. Хотя таким образом и удалось получить нужный продукт, в следующих опытах бромацетон нами был заменен

хлорацетоном, который в противовес первому можно иметь в совершенно чистом виде. Эта замена дала возможность получить продукт конденсации сразу в достаточно чистом виде и притом с довольно хорошим выходом, минуя стадию перевода его в пикрат.

Из ряда опытов с хлорацетоном мы приводим следующий, характеризующий наиболее благоприятные условия для течения реакции. 40 г α -аминоникотина растворены в 25 мл абсолютного спирта и к раствору по каплям добавлено 5,5 г свежеперегнанного хлорацетона. После трехчасового нагревания на водяной бане спирт отогнан. Остаток после отгонки спирта растворен в небольшом количестве воды, и раствор взбалтывался с эфиром. Из высушенного поташом эфирного слоя было получено 0,5 г аминоникотина. Водный слой насыщен поташом; при этом всплыл слой окрашенного масла. Путем многократного взбалтывания с эфиром большая часть масла переведена в раствор; нерастворившаяся часть, по видимому, отличается от основного продукта реакции. Эфирная вытяжка высушена окисью бария, после отгонки эфира остаток перегнан в вакууме при 9 мм; получены следующие фракции: I) 160—170°—0,9 г—кристаллы; II) 170—180°—7,4 г—кристаллы с темп. плавл. 70—80°.

Путем перекристаллизации из гексана кристаллов из первой фракции было получено немного α -аминоникотина. После двукратной перекристаллизации из гептана кристаллов из второй фракции получено 4,3 г кристаллов с темп. плавл. 85—86°; при дальнейшей перекристаллизации темп. плавл. не менялась; из маточника было выделено еще 0,9 г продукта с той же темп. плавл. Общий выход продукта 5,2 г, т. е. 43%. Анализ кристаллов с темп. плавл. 85—86° вполне соответствует вычисленным данным для 7-[N-метил- α -пирролидил]-2(или 3)-метил-пиримидазола:

0,1020 г вещества: 0,2705 г CO₂; 0,0737 г H₂O
 0,0973 г вещества: 0,2583 г CO₂; 0,0696 г H₂O
 10,160 мг вещества: 1,693 см³ N₂ (18°, 756 мм)
 3,338 мг вещества: 0,557 см³ N₂ (18°, 755 мм)
 C₁₃H₁₇N₃ вычислено: C 72,56%; H 7,91%; N 19,58%
 найдено; I) C 72,33%; H 8,09%
 II) C 72,40%; H 8,00%
 N 19,47%; 19,45%.

7-[N-метил- α -пирролидил]-2-метил-пиримидазол растворим в воде, спирте, ацетоне, бензоле и эфире. Водный раствор его при нагревании мутится—продукт растворим в холодной воде лучше, чем в горячей. Температура кипения при 12 мм 178—181°. Он не изменяется при кипячении с крепкой соляной кислотой и не реагирует с бензойным ангидридом при сплавлении на водяной бане. Основание легко бромруется и нитруется*, раствор его в разбавленных кислотах дает, подобно 2-фенилпиримидазолу, зеленое окрашивание с азотистой кислотой.

Пикрат 7-[N-метил- α -пирролидил]-2-метил-пиримидазола выпадает тотчас же при добавлении раствора его в абсолютном спирте к абсолютного-спиртовому раствору пикриновой кислоты; он мало растворим в спирте, ацетоне. При перекристаллизации из спирта или водного ацетона он выпадает в виде хорошо образованных кристаллов; при нагревании в капилляре он начинает изменяться при 214° и окончательно разлагается при 217—219°.

3,352 мг вещества: 0,547 см³ N₂ (21°, 753 мм)
 10,080 мг вещества: 1,644 см³ N₂ (21°, 753 мм)
 0,0894 г вещества: 15,20 см³ N₂ (23°, 750 мм)
 C₁₃H₁₇N₃·2C₆H₂(OH)(NO₂)₃ вычислено: N 18,72%
 найдено: N 18,77; 18,76; 18,81%.

* Бром- и нитропроизводные 7-[N-метил- α -пирролидил]-2-метил-пиримидазола будут описаны позже.

Хлорплатинат получен смешением 0,30 г продукта в разбавленной соляной кислоте с водным раствором 0,47 г хлорной платины. Он выпал в виде красивых оранжевых кристаллов, которые затем были перекристаллизованы из воды, содержащей немного соляной кислоты. При нагревании в капилляре хлорплатинат при 255° начинает изменяться, при 274° чернеет и далее не изменяется до 300°. Высушенный в вакууме до постоянного веса при 150° хлорплатинат был проанализирован:

0,1920 г вещества: 0 0600 г Pt
0,1802 г вещества: 0,0562 г Pt
 $C_{13}H_{17}N_3PtCl_8$ вычислено: Pt 31,23%
найдено: Pt 31,25%; 31,19%.

В условиях, подобных описанным нами, проводилась и реакция между хлорацетоном и α_1 -аминоникотином. Однако здесь нам пришлось столкнуться с рядом затруднений.

Если слегка подогреть смесь хлорацетона с α_1 -аминоникотином, то внезапно наступает бурно протекающая реакция и смесь темнеет.

При добавлении щелочи к водному раствору продукта реакции всплывает слой масла, которое даже при многократной экстракции эфиром лишь частично переходит в раствор. Извлекающаяся эфиром часть, легко растворимая в воде и спирте, повидимому, представляет собой основание, соответствующее продукту присоединения хлорацетона к вначале образовавшемуся замещенному пиримидазолу, или же к пирролидиновому атому азота аминоникотина; часть, извлекаемая эфиром, на ряду с исходным α_1 -аминоникотином, содержит небольшое количество искомого продукта. Фракционированной перегонкой последний не удается полностью отделить от α_1 -аминоникотина; поэтому для дальнейшей очистки мы обрабатывали смесь бензойным ангидридом и, далее, перегонкой отделяли продукт конденсации от бензоил- α_1 -аминоникотина.

Несколько лучшие результаты получаются, если реагенты взаимодействуют в спиртовом растворе. Однако и в этом случае выход продукта невелик. Ниже мы приводим один из наших опытов.

Смешаны 17,7 г α_1 -аминоникотина, 8 мл хлорацетона и 35 мл абсолютного спирта. Смесь нагревалась 3 часа на водяной бане, затем спирт отогнан и остаток растворен в воде. После однократной экстракции эфиром водный слой был насыщен поташом; всплыв слой масла. При многократном взбалтывании с эфиром в раствор перешла часть масла. Эфирная вытяжка сушилась поташом. Остаток после отгонки эфира перегнан в вакууме (4 мм); получено 9,6 г почти бесцветного масла, кипевшего растянуто (143—170°). Остаток в колбе—смолистая масса. Полученное масло было растворено в абсолютном эфире, к раствору добавлено 6 г бензойного ангидрида и эфир отогнан. Остаток нагревался 2 часа на водяной бане и затем обрабатывался холодной разбавленной соляной кислотой. При этом выпала бензойная кислота, которая совместно с не вошедшим в реакцию бензойным ангидридом была извлечена эфиром. Полученный солянокислый раствор был насыщен поташом, и оставшееся масло переведено в раствор путем взбалтывания с эфиром. Остаток после отгонки эфира перегонялся в вакууме (8 мм): I) 181—240°—2,7 г; II) 240—250°—3,7 г.

Из первой фракции при вторичной перегонке была выделена часть (1,5 г), кипевшая при 4 мм при 168—175°, которая вскоре закристаллизовалась. Полученный продукт был смешан с подобного же рода продуктом из другого опыта. При новой перегонке в вакууме (11 мм) продукт кипел при 198—200°.

0,1195 г вещества: 0,3163 г CO_2 ; 0,0820 г H_2O
0,1195 г вещества: 0,3178 г CO_2 ; 0,0828 г H_2O

0,1031 г вещества: 18,08 мл N₂ (21,5°, 746 мм)
 0,1029 г вещества: 17,98 мл N₂ (22°, 746 мм)
 C₁₃H₁₇N₃ вычислено: С 72,56; Н 7,91; N 19,58%
 найдено: С 72,29; Н 7,70; N 19,44%
 С 72,53; Н 7,75; N 19,38%.

Хотя результаты анализа соответствуют вычисленным данным для 5-[N-метил-α-пирролидил]-2-метил-пиримидазола, продукт, полученный указанным путем еще недостаточно чист, так как он плавится нерезко (64—66°), предварительно размягчаясь. Он хорошо растворим в воде, спирте, бензоле, ацетоне, диоксане и эфире; водный раствор этого основания при нагревании мутится. При медленном испарении гептанового раствора выпадают хорошо образованные кристаллы, однако плавящиеся так же, как взятый для растворения продукт.

Для дальнейшей очистки основание было осаждено из его спиртового раствора пикриновой кислотой. Полученный пикрат после двухкратной перекристаллизации из водного спирта, частью из водного ацетона, был разложен 20%-ной соляной кислотой. Далее солянокислый раствор насыщался поташом, и основание извлекалось эфиром. Таким образом очищенное основание после перегонки в вакууме сразу закристаллизовалось. Кристаллы эти плавилась в пределах одного градуса—при 70—71°.

Пикрат 5-[N-метил-α-пирролидил]-2(или 3)-метил-пиримидазола тотчас же выпадает при смешении спиртовых растворов основания и кислоты. Он мало растворим в спирте и ацетоне. После двукратной перекристаллизации из смеси спирта с водой пикрат плавился (с разложением) при 211°.

0,0996 г вещества: 16,79 мл N₂ (20°, 745 мм)
 0,1026 г вещества: 17,29 мл N₂ (22,5°, 750 мм)
 C₁₃H₁₇N₃ · 2C₆H₂(OH)(NO₂)₃ вычислено: N 18,72%
 найдено: N 18,78%
 N 18,67%.

Смешаны раствор 0,3 г основания в разбавленной соляной кислоте с раствором 0,5 г хлорной платины, и смесь оставлена на ночь. Выпали красивые оранжевые кристаллы, которые затем были перекристаллизованы из 5%-ной соляной кислотой. Этот хлорплатинат не содержит кристаллизационной воды; при нагревании в капилляре он около 260° темнеет и далее до 300° не изменяется.

0,2370 г вещества: 0,0734 г Pt.
 0,1302 г вещества: 0,0408 г Pt.
 C₁₃H₁₇N₃ · H₂PtCl₆ вычислено: Pt 31,23%
 найдено: Pt 30,94%
 Pt 31,34%.

Лаборатория гетероциклических соединений
 Института органической химии
 Академии Наук СССР

Поступило
 21 III 1940

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ ДАН, XV, 467 (1937). ² ЖРХО, 58, 1167 (1927).