

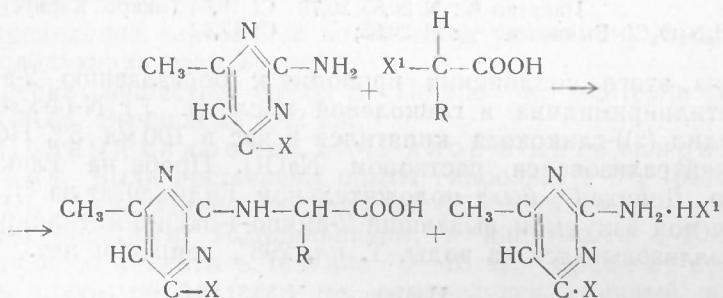
ХИМИЯ

М. А. ПРОКОФЬЕВ и З. А. РУМЯНЦЕВА  
СИНТЕЗ N-ПИРИМИДИЛАМИНОКИСЛОТ

(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 20 IX 1950)

В литературе почти совсем не описаны соединения, которые имели бы в своем составе пиримидины и остатки молекул белка в видеmono- или полиаминоацильных цепочек, либо дикетопиразиновые циклов<sup>(1)</sup>. Актуальность синтеза такого рода соединений вытекает из необходимости получения дополнительных данных для характеристики типов связей между нуклеиновой кислотой и белковой молекулой в нуклеопротеидах<sup>(2)</sup>.

В данном исследовании был разработан метод синтеза N-пиридиниламинокислот, исходя из аминопиридинов и α-галоидоалифатических кислот по схеме:



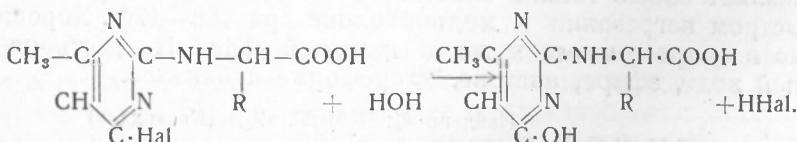
где R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; X, X<sup>1</sup> = Cl, Br.

Реакция протекает в плаве галоидоалифатической кислоты при сравнительно непродолжительном нагреве до температуры 110—130°. Метод отделения N-пиридиниламинокислот основан на нерастворимости их в холодной воде, в противоположность галоидоводородным солям аминопиридинов.

Нами были получены: N-(4-хлор-6-метилпиридинил (2))-гликокол, α-N-(4-хлор-6-метилпиридинил (2))-аланин, α-N-(4-бром-6-метилпиридинил (2))-аланин.

Аналогичная реакция протекает между 4-аминопиридинами и галоидоалифатическими кислотами, как это было нами установлено на примере синтеза N-(2-хлор-6-метилпиридинил (4))-гликокола.

В 4-галоидо-пиридиниламинокислотах, даже под действием воды, а лучше в присутствии небольшого количества щелочи, галоид необычайно легко замещается на окси-группу по схеме:



N-пиримидиламинокислоты количественно титруются щелочью в присутствии фенолфталеина.

Длительный гидролиз N-пиримидиламинокислот с 5% соляной кислотой при кипячении приводит к образованию оксиаминопиримидина и соответствующей  $\alpha$ -оксиалифатической кислоты.

### Экспериментальная часть

Получение N-(4-хлор-6-метилпиримидил(2))-гликокола. К 12 г хлоруксусной кислоты (0,126 мол.), нагретой до 80°, постепенно прибавлялось при перемешивании механической мешалкой 9 г 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (0,063 мол.), растертого в тонкий порошок. Температура плава поднималась до 110—115° и выдерживалась в течение 30 мин. Затем плав красно-бурового цвета переносился в фарфоровую чашечку и после охлаждения тщательно растирался с водой для удаления хлоруксусной кислоты и хлористоводородной соли аминопиримидина.

Сырой N-(4-хлор-6-метилпиримидил(2))-гликокол обесцвечивался кипячением с животным углем в водном растворе и перекристаллизовывался из воды. Получено 2,8 г; выход 21,1%. Вещество представляет собою тонкие перламутрового вида пластинки. Плавится при 260—262° при внесении запаянного капилляра в предварительно нагретый до 240° медный блок. Хорошо растворимо в горячей воде и спирте; не растворимо в холодной воде, в эфире, бензоле, хлороформе, ацетоне.

Найдено %: N 20,85 20,79 Cl 18,04 (микро Кариус)  
C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl. Вычислено %: N 20,85; Cl 17,62

Гидролиз этого соединения приводит к образованию 2-амино-4-окси-6-метилпиримидина и гликоловой кислоты. 1 г N-(4-хлор-6-метилпиримидил(2))-гликокола кипятился 6 час в 100 мл 5% HCl. Гидролизат нейтрализовался раствором NaOH. Проба на гликоловую кислоту по Дениже<sup>(4)</sup> была положительной. Гидролизат на  $\frac{3}{4}$  объема упаривался под вакуумом, выпавший 2-амино-4-окси-6-метилпиримидил перекристаллизовывался из воды. Т. пл. 298°, депресия нет.

Найдено %: N 33,3, 33,5  
C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено %: N 33,6

2. Получение  $\alpha$ -N-(4-хлор-6-метилпиримидил(2))-аланина. Вещество получалось из  $\alpha$ -хлорпропионовой кислоты и 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина аналогично изложенному выше, за исключением температурного режима. Производное пиримидила вводилось при 105°, плав выдерживался в течение 30 мин. при 120°.

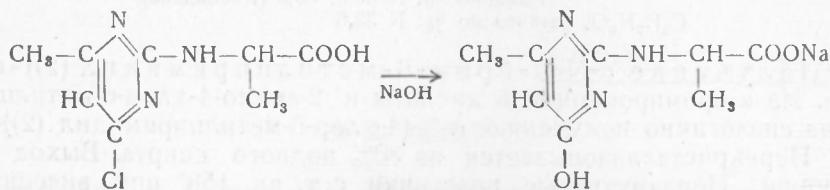
Из водного фильтрата был выделен 2-амино-4-окси-6-метилпиримидин путем нейтрализации его концентрированным водным раствором аммиака. После перекристаллизации его из воды т. пл. 296°, депрессии не дает.

Найдено %: N 33,6, 33,32 (Кильдель)  
C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено %: N 33,6

Сырой  $\alpha$ -N-(4-хлор-6-метилпиримидил(2))-аланин перекристаллизовался из 30% водного спирта. Выход 29% от теории. Вещество представляет собою тонкие блестящие пластинки, которые плавятся при быстром нагревании в медном блоке при 168—170°. Хорошо растворимо в спирте, много хуже в кипящей воде. Не растворяется в холодной воде, эфире, ацетоне, хлороформе и бензоле.

Найдено %: N 19,63, 19,41 (Кильдель)  
C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl. Вычислено %: N 19,48

Карбоксил определялся следующим образом. К навеске вещества прибавлялось определенное, избыточное по сравнению с расчетом количество 0,1 N раствора NaOH. Содержимое колбы кипятилось в течение 20 мин. до растворения вещества. Избыток NaOH оттитровывался 0,1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в присутствии фенолфталеина. Результаты титрования показывают, что реакция идет по схеме



Навеска вещества 0,0941 г. Пошло на нейтрализацию 8,66 мл 0,1 N NaOH. Вычислено 8,75 мл.

3. Получение  $\alpha$ -N-(4-окси-6-метилпиримидил(2))-аланина. В круглодонную колбочку, снабженную обратным холодильником, помещался 1 г  $\alpha$ -N-(4-хлор-6-метилпиримидил(2))-аланина в 70 мл 0,1 N NaOH. Содержимое кипятилось 20 мин. После охлаждения гидролизат подкислялся HCl до кислой реакции на лакмус. Выпавший осадок отфильтровывался, промывался холодной водой и перекристаллизовывался из воды. Блестящие пластинки с т. пл. 276° (с разложением). Получено 0,65 г; выход 70%.

Найдено %: N 21,52, 21,30 (Кельдаль)  
C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено %: N 21,35

Определение карбоксила по способу, указанному выше (см. п. 2), дало следующие результаты:

Навеска вещества 0,0865 г. Пошло на нейтрализацию 4,5 мл 0,1 N NaOH. Вычислено 4,42 мл.

4. Полный гидролиз  $\alpha$ -N-(4-хлор-6-метилпиримидил(2))-аланина. Были поставлены опыты гидролиза с 5% растворами HCl и NaOH. Навеска вещества порядка 0,2 г помещалась в колбу, снабженную обратным холодильником, и кипятилась с 20 мл раствора щелочи либо кислоты в течение 6—18 час. Время от времени отбирались пробы по 2 мл и в них определялся аминный азот по Ван-Слайку. Оказалось, что уже 6-часовой гидролиз с 5% HCl приводит практически к полному освобождению аминной группы, в то время как 18-часовой гидролиз с 5% NaOH освобождает аминную группу только на 39%, что видно из табл. 1.

Таблица 1

Гидролиз  $\alpha$ -N-(4-хлор-6-метилпиримидил(2))-аланина

Гидролизующий агент	Время гидролиза в час.	Навеска вещества в г	Общий объем раствора в мл	Взято для анализа, мл	Объем выделившегося азота в мл	% титруемого по Ван-Слайку азота от теоретич.
5% HCl . . .	6	0,1923	20	2	2,30	95,4
То же . . .	6	0,1923	20	2	2,38	99,0
5% NaOH . .	18	0,1996	20	2	0,98	39,0
То же . . .	18	0,1996	20	2	0,97	38,8

С целью выделения веществ было поставлено следующее определение. 1 г  $\alpha$ -N-(4-хлор-6-метилпиримидил(2))-аланина кипятился в течение 6 час. со 100 мл 5% HCl. Гидролизат нейтрализовался NaOH. В гидролизате реакцией образования иодоформа качественно обнаружива-

лась молочная кислота (3). Занейтрализованный гидролизат частично упаривался. Выпавший осадок перекристаллизовывался из воды. Выделено 0,35 г чистого препарата 2-амино-4-окси-6-метилпиrimидина с т. пл. 298°. Дисперсии с 2-амино-4-окси-6-метилпиrimидином не дает. Резкая депрессия с метилурацилом.

Найдено %: N 33,3, 33,6 (Кильдель)   
C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено %: N 33,6

5. Получение  $\alpha$ -N-(4-бром-6-метилпиrimидил (2))-аланина. Из  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты и 2-амино-4-хлор-6-метилпиrimидина аналогично получению  $\alpha$ -N-(4-хлор-6-метилпиrimидил (2))-аланина. Перекристаллизовывается из 30% водного спирта. Выход 40% от теории. Перламутровые пластинки с т. пл. 158° при внесении в нагретую до 140° баню. Хорошо растворим в спирте, слабо в горячей воде, нерастворим в обычных органических растворителях. Бром качественно определялся кипячением вещества с раствором NaOH и последующим действием HClO в подкисленной серной кислотой среде.

Найдено %: C 37,18; H 3,94; N 16,01  
C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br. Вычислено %: C 36,92; H 3,87; N 16,15

6. Получение  $\alpha$ -N-(2-окси-6-метилпиrimидил (4))-гликола. Вещество получалось из 4-амино-2-хлор-6-метилпиrimидина и хлоруксусной кислоты в обычных условиях. Нерастворившееся после обработки водой вещество перекристаллизовывалось из 40% спирта. Иглы плавятся при 255—260° с разложением при быстром подъеме температуры и внесении капилляра в предварительно нагретый до 220° медный блок. Хорошо растворяется в спирте, плохо в кипящей воде. Не растворяется в обычных органических растворителях.

Найдено %: N 23,43, 23,41  
C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено %: N 23,0

Определение карбоксила по методике, изложенной в п. 2.  
Навеска вещества 0,0080 г. Пошло на нейтрализацию 4,5 мл 0,1 N NaOH. Вычислено 4,4 мл.

Благодарим проф. Н. И. Гаврилова за внимание к данной работе.

Лаборатория химии белка  
им. Н. Д. Зелинского  
Московского государственного университета  
им. М. В. Ломоносова

Поступило  
8 VII 1950

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> T. B. Johnson and D. A. Hahn, Chem. Rev., 13, 193 (1933). <sup>2</sup> С. Е. Манойлов, ДАН, 67, № 2 (1949). <sup>3</sup> L. Resenthaler, Der Nachweis organischer Verbindungen, Stuttgart, 1923, S. 339. <sup>4</sup> M. G. Denigès, Bull. Soc. Chim. de France, (4) 5, 648 (1909).