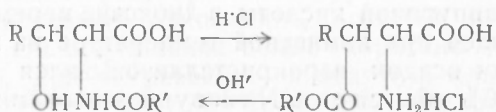


М. М. БОТВИНИК, С. М. АВАЕВА и Э. А. МИСТРЮКОВ

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ N-АМИНОАЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
АМИНОЭТАНОЛОВ**

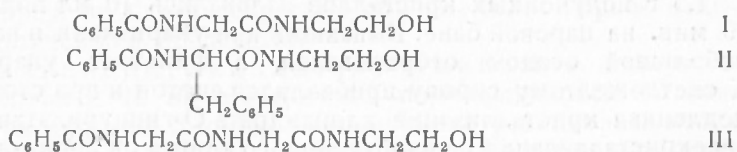
(Представлено академиком Н. Д. Зелинским 6 XII 1951)

Изучение реакции взаимных переходов N- и O-ацильных производных β-оксиаминокислот



представляет большой интерес в связи с возможностью подобных процессов в белковой молекуле. Таким превращением некоторые авторы объясняют легкое отщепление β-оксиаминокислот при гидролизе белка (1). Однако эти превращения изучены только на ацильных производных оксиаминокислот (2) или аминокэтанолов и неизвестны для пептидов.

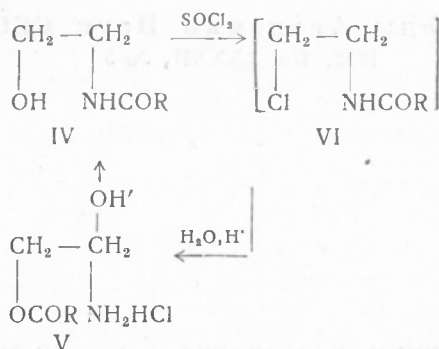
В настоящей работе подобная миграция изучена на прототипах пептидов: N-гиппурилэтаноламине (I), N-бензоилфенилаланилэтаноламине (II) и N-бензоилдиглицилэтаноламине (III):



Все три соединения в литературе не описаны. Они получены действием на этаноламин хлорангидридом или эфиром бензоиламинокислоты или пептида.

При последовательной обработке N-аминоацильных производных этаноламина (IV) тионилхлоридом и водой наблюдается миграция аминоацила и образуются хлористоводородные соли эфиров этаноламина (V). В качестве промежуточных соединений образуются кристаллические хлорсодержащие соединения, повидимому, N-аминоацилхлорэтаны (VI), так как хлор в этих соединениях связан ковалентно.

Свободные эфиры этаноламина нестойки. При прибавлении к хлористоводородной соли последних эквивалентного количества щелочи наблюдается спонтанная изомеризация в N-аминоацильные производные этаноламина. Легкость миграции аминоацильного остатка с азота на кислород и с кислорода на азот позволяет предполагать, что подобные превращения могут являться одной из причин лабильности молекулы белка.



где R = $-\text{CH}_2\text{NHCOC}_6\text{H}_5$; $-\text{CH}(\text{NHCOC}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{CH}_2\text{NHCOC}_6\text{H}_5$

Аналогичные исследования поставлены с β -оксиаминокислотами.

Экспериментальная часть

1. N-гиппурилэтаноламин. Раствор 2,2 г этаноламина и 5 г этилового эфира гиппуровой кислоты в диоксане перемешивался 6 час. при 100° и оставлялся при комнатной температуре на ночь. Выпавший при вымораживании осадок перекристаллизовывался из хлороформа, содержащего 5—10% абс. спирта. N-гиппурилэтаноламин представляет белые блестящие пластинки с т. пл. $126,5^\circ$. Выход 3,3 г — 62% от теории.

Найдено %: C 59,81, 59,95; H 6,24, 6,16; N 12,67, 12,77
 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$. Вычислено %: C 59,46; H 6,30; N 12,61

2. Хлоргидрат O-гиппурилэтанолamina. 2 г N-гиппурилэтанолamina обрабатывались 5 мл свежеперегнанного тионилхлорида и оставлялись стоять 1 час при комнатной температуре. Выпавшее после прибавления 100 мл эфира масло при охлаждении закристаллизовалось. Кристаллы быстро отфильтровывались и промывались абсолютным эфиром.

1,5 г полученных кристаллов заливались 10 мл воды и нагревались 10 мин. на паровой бане. Выпавший при упаривании в вакууме ($25-30^\circ$) небольшой осадок отбрасывался, а фильтрат упаривался досуха. К светложелтому сиропу прибавлялся ацетон и при стоянии начиналась медленная кристаллизация хлоргидрата O-гиппурилэтанолamina. После перекристаллизации из изобутилового спирта он представлял блестящие пластинки с т. пл. $139,5^\circ$. Выход 0,92 г.

Найдено %: C 51,06, 51,14; H 5,74, 5,83; N 10,88, 11,02;
 NH_2/N 98; 105; Cl 13,6
 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$. Вычислено %: C 51,06; H 5,80; N 10,83;
 NH_2/N 100; Cl 13,73

3. Превращение хлоргидрата O-гиппурилэтанолamina в N-гиппурилэтаноламин. 0,072 г хлоргидрата O-гиппурилэтанолamina обрабатывались эквивалентным количеством $\frac{1}{40}$ N щелочи, и раствор упаривался в вакууме при $50-60^\circ$. Остаток экстрагировался горячим дихлорэтаном и перекристаллизовывался из хлороформа, содержащего 5—10% абс. спирта. При охлаждении выпало 0,35 г N-гиппурилэтанолamina. Смешанная проба плавления с ранее полученным препаратом N-гиппурилэтанолamina не давала депрессии.

4. N(N-бензоилфенилаланил)-этаноламин.

А. Хлорангидрид N-бензоилфенилаланина, полученный из 3 г последнего, суспендировался в 40—50 мл четыреххлористого углерода,

обработывался 2,5 мл этаноламина, и смесь перемешивалась 2 часа при комнатной температуре и полчаса при 50°. Выпавшие после ночи стояния кристаллы отфильтровывались и перекристаллизовывались из воды. N (N-бензоилфенилаланил)-этанолмин представлял тонкие иглы с т. пл. 166°. Выход 2,06 г — 60% от теории.

Найдено %: C 68,91, 69,08; H 6,69, 6,67; N 8,96, 8,84
 $C_{18}H_{20}O_3N_2$. Вычислено %: C 69,25; H 6,41; N 8,97

Б. 3 г этилового эфира N-бензоилфенилаланина нагревались с 5 мл этаноламина 6 час. при 100°. Реакционная смесь разбавлялась водой, осадок отфильтровывался и промывался эфиром. Т. пл. N (N-бензоилфенилаланил)-этанолмина 165°. Смешанная проба плавления с препаратом А не давала депрессии. Выход 2,85 г — 91% от теории.

5. Хлоргидрат O-(N-бензоилфенилаланил)-этанолмина. 2 г N (N-бензоилфенилаланил)-этанолмина заливались 5 мл свежеперегнанного тионилхлорида и оставлялись стоять 1 час при комнатной температуре. Выпавшее после прибавления эфира масло при охлаждении закристаллизовалось. Охлаждение проводилось 2,5 часа при 0°. Кристаллы быстро отфильтровывались и промывались абс. эфиром. 2 г полученных кристаллов кипятились со 100 мл воды 2 часа. При упаривании прозрачного раствора в вакууме выделился хлоргидрат O-(N-бензоилфенилаланил)-этанолмина, который перекристаллизовывался из спирта. Он представлял белые короткие иглы, хорошо растворимые в воде, при нагревании — в спирте и плохо растворимые в хлороформе, диоксане и ацетоне. Т. пл. 196°. Выход 1,42 г.

Найдено %: C 61,63, 61,60; H 6,37, 6,36; N 7,95, 8,08;
 NH_2/N 99,4, 101,5; Cl 10,36, 10,24
 $C_{18}H_{21}O_3N_2Cl$. Вычислено %: C 61,98; H 6,03; N 8,04;
 NH_2/N 100; Cl 10,19

6. Превращение хлоргидрата O-(N-бензоилфенилаланил)-этанолмина в N (N-бензоилфенилаланил)-этанолмин. 0,12 г хлоргидрата O-(N-бензоилфенилаланил)-этанолмина обрабатывались эквивалентным количеством щелочи и нагревались до кипения. При охлаждении выпало 0,8 г N (N-бензоилфенилаланил)-этанолмина, который не давал депрессии при смешанной пробе плавления с ранее полученным препаратом.

7. N-бензоилглицилглицилэтанолмин. 4 г этилового эфира глицилглицина и 10 мл этаноламина перемешивались 15 мин. при комнатной температуре. К концу этого времени реакционная масса загустела от выпавших кристаллов. Нагревание продолжалось еще 2 часа при 50°. После разбавления 30—40 мл воды и охлаждения N-бензоилглицилглицилэтанолмин отфильтровывался и перекристаллизовывался из воды. Белые блестящие таблички с т. пл. 193°. Выход 3,8 г — 85% от теории.

Найдено %: C 55,47, 55,48; H 6,09, 6,10; N 15,1, 14,9
 $C_{18}H_{17}O_4N_2$. Вычислено %: C 55,91; H 6,09; N 15,05

8. Хлоргидрат O-бензоилглицилглицилэтанолмина. 3 г тонко измельченного высушенного N-бензоилглицилглицилэтанолмина встряхивались в течение часа с 7,5 мл свежеперегнанного тионилхлорида. Через 15 мин. наблюдалось загустевание реакционной массы. К смеси добавлялись 30 мл эфира, и встряхивание продолжалось еще 30 мин. После 30 мин. стояния во льду выделившиеся кристаллы отфильтровывались и многократно промывались абсолютным эфиром. При хранении вещества наблюдалось заметное выделение сернистого газа.

0,5 г полученного вещества, перекристаллизованного из 60% уксусной кислоты (т. пл. 205° с разложением), взбалтывались с 10 мл воды на паровой бане до полного растворения и после этого еще 10—15 мин. Затем вода быстро отгонялась в вакууме. Остаток, представлявший белую очень гигроскопичную массу, растворялся при нагревании в абс. спирте, и спирт отгонялся в вакууме. Эта операция повторялась дважды. Сухой остаток растирался с бутилацетатом и оставлялся стоять на 12 час. Нерастворившаяся часть отсасывалась с соблюдением предосторожностей от воздействия влаги и высушивалась в вакууме над P₂O₅ 4—6 час. при 60° и 2 часа при 90—95°. Полученные кристаллы перекристаллизовывались из изопропилового спирта и промывались диоксаном. Хлоргидрат О-бензоилглицилглицилэтанолamina представляет белое вещество, легко растворимое в воде. Т. пл. 151—152°. Выход 0,3 г.

Найдено %: С 49,43, 49,39; Н 5,82, 5,80; N 13,31, 13,33;
 NH₂/N 95, 103; Cl 11,30, 11,25
 C₁₃H₁₈O₄N₂Cl. Вычислено %: С 49,48; Н 5,71; N 13,31;
 NH₂/N 100; Cl 11,25

9. Превращение хлоргидрата О-бензоилглицилглицилэтанолamina в N-бензоилглицилглицилэтанолamin. Хлоргидрат О-бензоилглицилглицилэтанолamina обрабатывался ¹/₄₀ N щелочью до слабо щелочной реакции по фенолфталеину. Полученный раствор сгущался в вакууме до небольшого объема и при стоянии выпадали кристаллы N-бензоилглицилглицилэтанолamina. Смешанная проба плавления с ранее полученным препаратом N-бензоилглицилглицилэтанолamina не давала депрессии.

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

Поступило
 26 XI 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Л. С. Соловьев, Сессия медиц. АН СССР, 1949; P. Desnuelle et A. Casal, *Biochim. et Biophys. Acta*, **2**, 64 (1948). ² M. Bergmann u. A. Miekeley, *Zs. physiol. Chem.*, **140**, 128 (1924); M. Bergmann, A. Miekeley, F. Weinmann u. E. Kann, *ibid.*, **143**, 108 (1925); J. R. Reasenberg and S. D. Goldberg, *Journ. Am. Chem. Soc.*, **67**, 933 (1945); P. Desnuelle, M. Naudet et E. Sambue, *Bull. Soc. Chim.*, 650 (1949); E. Fry, *Journ. Org. Chem.*, **14**, 887 (1949); A. P. Phillips and R. Baltzly, *Journ. Am. Chem. Soc.*, **69**, 200 (1947).