

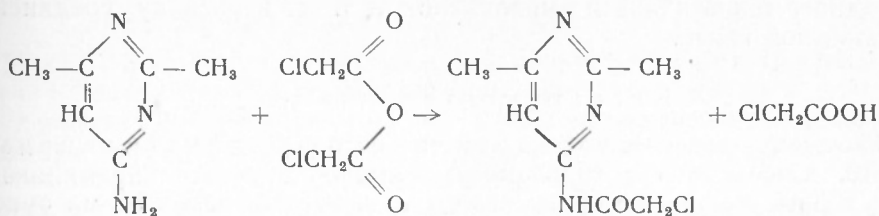
М. А. ПРОКОФЬЕВ и З. А. ШАБАРОВА

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АМИНОАЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОПИРИМИДИНОВ

(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 13 II 1954)

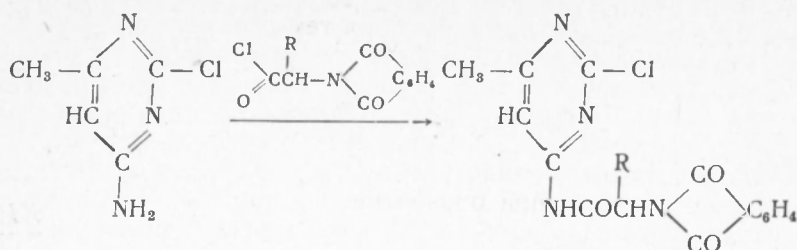
Аминоацильные производные 2-аминопиримидинов, как это было установлено нами ранее, легко могут быть получены путем взаимодействия 2-аминопиримидинов с хлорангидридами (или ангидридами) α -галоидоалифатических кислот с последующей заменой атома галоида под действием жидкого аммиака на аминную группу. Эти соединения представляют собой кристаллические вещества с довольно высокой температурой плавления. Амидная связь, образованная аминоацильным остатком и аминной группой пириимидина, находящейся в положении 2, легко гидролизуеться даже при непродолжительном кипячении соответствующих соединений в воде. Было установлено, что гидролитическая стойкость такого рода амидов резко возрастает, если закрыть конечную аминную группу (например, при помощи фталильной группы ⁽¹⁾).

Гораздо более интересным с точки зрения изучения таких структур, которые могли бы являться своеобразными моделями амидной связи между нуклеиновой кислотой и белком в нуклеопротеидах, являлось изучение аминоацильных производных 4-аминопириимидинов. На примере 4-амино-2,6-диметилпириимидина удалось показать, что галоидоацильные производные 4-аминопириимидинов могут получаться реакцией 4-аминопириимидинов с ангидридами α -галоидоалифатических кислот по схеме:



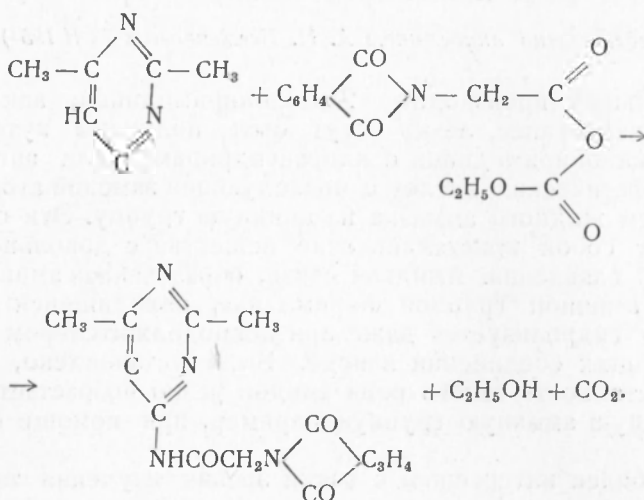
Полученное соединение устойчиво. Однако каждый раз, когда в различных условиях мы пытались получить аминоацильное производное путем замены атома галоида в 4-хлорацетиламино-2,6-диметилпириимидине на аминную группу под действием аммиака, проходил гидролиз, алкоголиз или аммонолиз (в зависимости от условий, в которых проходило аминирование) и выделялись исходные аминокпириимидин и аминокислота. Очевидно, свободные аминоацильные производные 4-аминопириимидинов крайне нестойки, амидная связь легко рашщепляется водой, спиртом или аммиаком; она еще более лабильна, чем у аналогичных производных 2-аминопириимидинов.

При взаимодействии 4-аминопиримидинов с хлорангидами фталиламинокислот происходит реакция:



где $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

При взаимодействии 4-аминопиримидинов со смешанными ангидридами можно получить в некоторых случаях фталиламиноацильные производные их по схеме:



Синтезированные 4-фталилглициламино-2-хлор-6-метилпиримидин, 4-фталилфенилаланиламино-2-хлор-6-метилпиримидин и 4-фталилглициламино-2,6-диметилпиримидин оказались устойчивыми кристаллическими веществами; кипячение их с водой не приводит к разложению.

Снятие фталильной группы, даже в таких мягких условиях, как действие гидразингидрата в этиловом спирте, ведет к образованию исходного пиримидина и аминокислоты, т. е. к распаду соединения по амидной связи.

Экспериментальная часть

Получение 4-хлорацетиламино-2,6-диметилпиримидина. Смесь 2,46 г (0,02 мол.) 4-амино-2,6-диметилпиримидина и 3,42 г (0,04 мол.) ангидрида хлоруксусной кислоты в 50 мл сухого хлороформа нагревалась до кипения в течение 2 час. Раствор упаривался в вакууме досуха. Остаток обрабатывался эфиром при нагревании. Выпавший при этом кристаллический осадок отфильтровывался, промывался несколько раз эфиром и перекристаллизовывался из смеси спирта и эфира. Выход 2,7 г (68% от теоретического). Т. пл. 90—91°.

Найдено %: С 48,15; Н 5,00; Cl 18,15
 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{Cl}$. Вычислено %: С 48,25; Н 5,03; Cl 17,84

Найдено %: N 21,0
 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{Cl}$. Вычислено %: N 21,1

Аминирование 4-хлорацетиламино-2,6-диметилпиримидина жидким аммиаком. Раствор 0,5 г (0,0025 мол.) 4-хлорацетиламино-2,6-диметилпиримидина в 25 мл жидкого аммиака оставался в запаянной ампуле при комнатной температуре на 20 час. После удаления аммиака (с предохранением от попадания влаги воздуха) остаток экстрагировался сухим горячим бензолом. Из бензольных вытяжек на холоду выпал 4-амино-2,6-диметилпиримидин (0,2 г; 0,0017 мол.) с т. пл. 180°, не дающий депрессии температуры плавления с синтезированным 4-амино-2,6-диметилпиримидином. Остаток, не переходивший в раствор при обработке реакционной смеси бензолом, растворялся в небольшом количестве воды. После добавления к водному раствору 10-кратного количества абс. спирта выпал гликокол (0,1 г; 0,0014 мол.) с т. пл. 232°. Смешанная проба плавления с синтезированным гликоколом не дала депрессии.

Получение 4-фталилглициламино-2-хлор-6-метилпиримидина. Смесь 1,12 г (0,005 мол.) фталилглицинхлорида и 0,72 г (0,005 мол.) 4-амино-2-хлор-6-метилпиримидина в 50 мл ксилола нагревалась до кипения в течение 10 час. (за ходом реакции следили по выделяющемуся хлористому водороду). Горячий раствор отфильтровывался от небольшого осадка. Выпавшие из фильтрата на холоду иглы отфильтровывались, промывались холодным ксилолом и перекристаллизовывались из этилового спирта. Выход 1,15 г (70% теоретического). Т. пл. 247—249°. Вещество плохо растворимо в горячей воде; растворяется при нагревании в бензоле, ксилоле, диоксане.

Найдено %: С 54,52; Н 3,39; N 16,76
 $C_{15}H_{11}O_3N_4Cl$. Вычислено %: С 54,46; Н 3,36; N 16,94

Получение 4-фталилфенилаланиламино-2-хлор-6-метилпиримидина. Смесь 1,57 г (0,005 мол.) фталилфенилаланилхлорида ⁽²⁾ и 0,72 г (0,005 мол.) 4-амино-2-хлор-6-метилпиримидина в 50 мл сухого ксилола кипятилась в течение 10 час. с обратным холодильником. В течение реакции бурно выделялся хлористый водород. Горячий раствор отфильтровывался от незначительного осадка и упаривался в вакууме до $\frac{1}{4}$ первоначального объема. Добавлением к оставшейся маслянистой жидкости 50—70 мл сухого эфира высаживался осадок, который после перекристаллизации из этилового спирта имел т. пл. 168°. Вещество плохо растворимо в горячей воде, эфире, хорошо в горячем ксилоле, диоксане. Выход чистого продукта 1,45 г (70% от теоретического).

Найдено %: С 63,18; Н 4,13; N 13,29; Cl 8,71
 $C_{22}H_{17}O_3N_4Cl$. Вычислено %: С 62,90; Н 4,04; N 13,30; Cl 8,44

Получение 4-фталилглициламино-2,6-диметилпиримидина. К охлажденному до 0° раствору 1,68 г фталилглицина в 20 мл абс. диоксана добавлялось 1,96 мл трибутиламина и 0,8 мл хлоругольного эфира ⁽³⁾. Через 10 мин. к реакционной смеси добавлялось 1,23 г 4-амино-2,6-диметилпиримидина (наблюдалось выделение CO_2), и смесь оставлялась на ночь при комнатной температуре. Непрореагировавший 4-амино-2,6-диметилпиримидин отфильтровывался и из фильтрата добавлением воды высаживалось вещество, которое после промывания 0,1 N соляной кислотой, 0,1 N щелочью и затем водой перекристаллизовывалось из этилового спирта. Т. пл. 235—238°.

Найдено %: С 61,73; Н 4,72; N 17,6
 $C_{16}H_{14}O_3N_4$. Вычислено %: С 61,94; Н 4,52; N 18,1

Снятие фталильной группы 4-фталилглициламино-2-хлор-6-метилпиримидина. Раствор 1,65 г (0,005 мол.) 4-фталил-

глициламино-2-хлор-6-метилпиримидина в 20 мл абс. этилового спирта нагревался в течение 1 часа с 5 мл 1 N раствора гидразингидрита в абс. этиловом спирте. Выпавший фталилгидразид отфильтровывался, промывался этиловым спиртом и перекристаллизовывался из воды. Не плавится при 300°.

Найдено %: N 17,48
 $C_8H_6O_2N_3$. Вычислено %: N 17,28

Фильтрат упаривался в вакууме досуха. Остаток дает интенсивную нингидринную реакцию. После 2 перекристаллизаций остатка из абс. этилового спирта выделен 4-амино-2-хлор-6-метилпиримидин с т. пл. 215°, не дающий депрессии температуры плавления в смеси с синтезированным препаратом.

Выводы

1. Предложен способ получения аминокислотных производных 4-аминопиримидина путем воздействия хлорангидридов фталиламинокислот или смешанных ангидридов фталиламинокислот и угольной кислоты на 4-аминопиримидины.

2. Найдено, что свободные аминокислотные производные 4-аминопиримидинов крайне нестойки, амидная связь в них крайне лабильна (значительно лабильнее, чем у аналогичных производных 2-аминопиримидинов), необычайно легко гидролизуеться, подвергается алкоголизу и аммонолизу.

Поступило
29 I 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ М. А. Прокофьев, З. А. Румянцева, Д. Я. Росина, З. Д. Сопаг, Уч. зап. МГУ, в. 151, кн. VIII, 349 (1951). ² J. C. Sheehan, V. S. Frank, J. Am. Chem. Soc., 71, 1856 (1949). ³ R. A. Boissonnas, Helv. Chim. Acta, 34, 874 (1951).