

СИНТЕЗ И КОНФОРМАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РЯДУ 2,2-ДИМЕТИЛ-4-АМИНОТЕТРАГИДРОПИРАН-4-КАРБО- НОВОЙ КИСЛОТЫ

А. О. ТОСУНЯН, В. Н. МАДАКЯН, М. Р. БАГДАСАРЯН и
 С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 22 II 1974

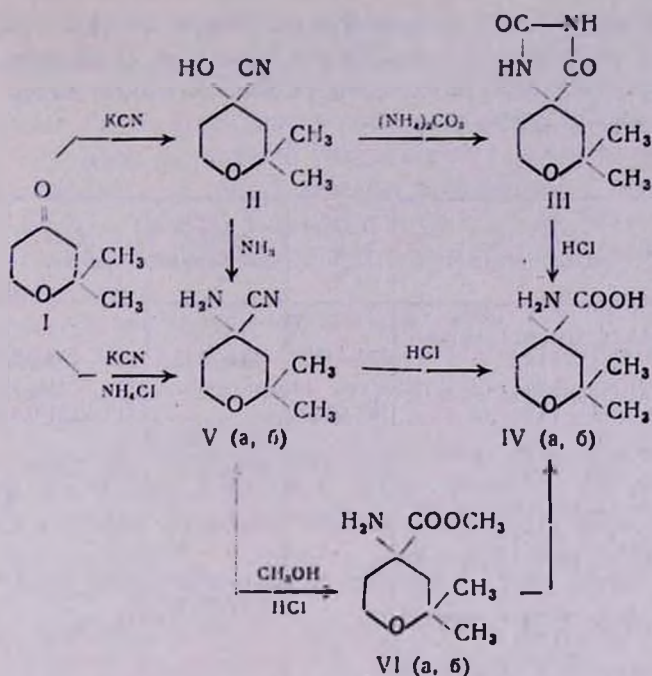
Взаимодействием 2,2-диметил-4-цианотетрагидропиранола-4 (II) с карбонатом аммония получен 2,2-диметил-4-спирогидантоино-5-тетрагидропиран (III), гидролизом последнего—2,2-диметил-4-аминотетрагидропиран-4-карбоновая кислота (IV). Соединение IV получено также гидролизом 2,2-диметил-4-амино-4-цианотетрагидропирана (V). Установлено, что аминонитрил IX, метиловый эфир α -аминокислоты X и α -аминокислота XI, синтезированные из 2,2-диметил-4-хлор-4-цианотетрагидропирана (VII), являются индивидуальными конформерами с аминогруппой в экваториальном положении. IX, X, XI идентичны конформерам Vb, VIb и IVb, разделенным методом ТСХ.

Табл. 1. библи. ссылок 4.

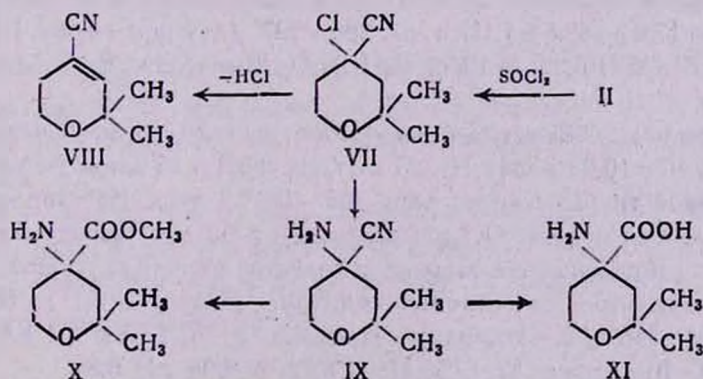
Ранее нами была синтезирована α -аминокислота пиперидинового ряда, изучены конфигурации геометрических изомеров как самой α -аминокислоты, так и промежуточных продуктов при ее синтезе [1,2].

В настоящей статье описываются синтез и конформационное исследование 2,2-диметил-4-аминотетрагидропиран-4-карбоновой кислоты и промежуточных соединений.

Синтез α -аминокислоты тетрагидропиранового ряда осуществлен методом Штреккера-Зелинского исходя из 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (I) [3]. I с цианистым калием образует соответствующий оксинитрил II [4], дающий при кипячении с водным раствором карбоната аммония 2,2-диметил-4-спирогидантоино-5-тетрагидропиран (III), кислотным, а также щелочным гидролизом которого получена α -аминокислота IV. 2,2-Диметил-4-аминотетрагидропиран-4-карбоновая кислота (IV) получена также гидролизом 2,2-диметил-4-амино-4-цианотетрагидропирана (V), полученного по методу Зелинского-Стадникова. Алкоголизом аминонитрила V синтезировали метиловый эфир 2,2-диметил-4-аминотетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (VI). Гидролизом VI осуществлен переход к IV по схеме



С помощью ТСХ из V и VI выделены соответственно два конформера Va, Vб и VIa, VIб, кроме того, показано, что IV также состоит из двух конформеров IVa, IVб. Для определения конфигурации этих конформеров мы обратились к химической корреляции. Так, взаимодействием II с хлористым тиоилом получен 2,2-диметил-4-хлор-4-цианотетрагидропиран (VII). При этом выделен также продукт дегидрохлорирования — 2,2-диметил-4-циано-3,4-дигидропиран (VIII), образующийся в результате трансдиаксиального отщепления. Следовательно, в хлорцианиде VII атом хлора находится в экваториальном положении. Взаимодействием VII с уротропином синтезирован аминокитрил IX, алкоголизмом последнего получен метиловый эфир α -аминокислоты X, а гидролизом IX в соляной кислоте — α -аминокислота XI, в которых NH_2 группы находятся в экваториальном положении. Индивидуальность VII—XI проверена методом ТСХ.



Установлено, что R_f , физические константы и т. пл. пикратов IX и X полностью совпадают с данными для V6 и VI6, соответственно; R_f I и IV6 также совпадают. Результаты ТСХ и константы выделенных конформеров приведены в табл. 1.

Таблица 1

Соединение	R_f	Система растворителей	Пикрат т. пл., °C	Т. пл. пробы смешения, °C	Т. кип., °C/мм	n_D^{20}	d_4^{20}
Va	0,41	Al ₂ O ₃ (петрол. эфир—эфир, 1:2)	152—153	144—145	122—124/6,5	1,4635	—
V6	0,83	Al ₂ O ₃ (петрол. эфир—эфир, 1:2)	148—149	с V6 не дала депрессии	119—121/6,5	1,4610	—
IX	0,83	Al ₂ O ₃ (петрол. эфир—эфир, 1:2)	148—149		124—126/8	1,4610	0,9925
VIa	0,52	Al ₂ O ₃ (петрол. эфир—эфир, 1:2)	127—128	117—119	71—73/5,5	1,4555	—
VI6	0,69	Al ₂ O ₃ (петрол. эфир—эфир, 1:2)	123—124	с VI6 не дала депрессии	68—70/5,5	1,4525	—
X	0,69	Al ₂ O ₃ (петрол. эфир—эфир, 1:2)	123—124		72—74/6	1,4525	1,0333
IVa	0,59	силикагель—гипс (бутанол: 3% аммиак, 35:15)	—	—	—	—	—
IV6	0,73	силикагель—гипс (бутанол: 3% аммиак, 35:15)	—	—	—	—	—
XI	0,73	силикагель—гипс (бутанол: 3% аммиак, 35:15)	—	—	—	—	—

Экспериментальная часть

2,2-Диметилтетрагидропиран-4-ол (I) [3] и 2,2-диметил-4-цианотетрагидропиранол-4 (II) [4] синтезированы известным способом.

2,2-Диметил-4-спирогидантоино-5-тетрагидропиран (III). Смесь 15,5 г (0,1 моля) II, 19,2 г (0,2 моля) карбоната аммония в 80 мл воды перемешивалась 5 час. при 80—90°. Выпавшие кристаллы отфильтрованы, водный слой выпарен досуха, полученные кристаллы объединены, промыты небольшим количеством воды и эфира, высушены в вакуум-эксикаторе. Получено 17,6 г (88,8%) III, т. пл. 226—227° (из спирт—вода, 1:1). Найдено %: С 54,18; Н 6,92; N 13,92. C₉H₁₄N₂O₃. Вычислено %: С 54,53; Н 7,11; N 14,13.

Гидролиз 2,2-диметил-4-спирогидантоино-5-тетрагидропирана (III). А. Смесь 10 г (0,05 моля) III, 25 мл конц. HCl и 15 мл воды нагревалась в запаянной трубке Кариуса при 185—190° 3 часа. Раствор отфильтрован и выпарен досуха. Осадок растворен в 50 мл горячего этанола и к раствору добавлено эквимольное количество пиридина. Образовавшийся осадок отфильтрован и промыт спиртом. Получено 5,1 г (58,5%) IV, т. пл. 246—248° (из этанола). Найдено %: С 55,84; Н 8,63; N 8,39. C₈H₁₅NO₃. Вычислено %: С 55,47; Н 8,72; N 8,08. pH 5,8.

Б. Смесь 7 г (0,035 моля) III и 50 мл 15% водного раствора едкого натра нагревалась 12 час. при 110—115°. Смесь выпарена досуха, остаток подкислен соляной кислотой и растворен в сухом этаноле. Выпавшие после удаления 1/3 этанола белые кристаллы отфильтрованы и снова растворены в этаноле, для полной нейтрализации добавлен пиридин. Образовавшиеся кристаллы отфильтрованы и высушены в вакуум-эксикаторе. Получено 3,1 г (50,8%) α -аминокислоты IV, т. пл. 246—248°. Проба смешения с IV, полученной в предыдущем опыте, не дает депрессии температуры плавления.

2,2-Диметил-4-амино-4-цианотетрагидропиран (V). А. К раствору 25,6 г (0,2 моля) I и 10,6 г (0,2 моля) хлористого аммония в 40 мл метанола прикато 13 г (0,2 моля) цианистого калия, растворенного в 20 мл воды. Смесь перемешивалась при комнатной температуре 2 суток. После удаления метанола остаток подкислен соляной кислотой, нейтральные продукты экстрагированы эфиром. Водный слой насыщен по-тасом, образовавшийся маслянистый слой экстрагирован эфиром, высушен сульфатом магния. Получено 10,4 г (33,7%) аминонитрила V, т. кип. 120—123°/7 мм, n_D^{20} 1,4620, d_4^{20} 0,9991. M_{R_D} 42,43, выч. 41,83. Найдено %: C 62,17; H 9,06; N 18,10. $C_8H_{14}N_2O$. Вычислено %: C 62,31; H 9,15; N 18,16. Т. пл. пикрата 144—145° (из этанола).

Б. Смесь 7 г (0,045 моля) II, 5 г сульфата магния в 40 мл метанола нагревалась при 60° в токе газообразного аммиака 4 часа. Обработкой, аналогичной предыдущей, получено 2,5 г (36,2%) V, т. кип. 123—126°/8 мм, n_D^{20} 1,4620. Т. пл. пикрата 144—145° (из этанола). Проба смешения пикратов, полученных обоими методами, не дает депрессии т. плавления.

Гидролиз 2,2-диметил-4-амино-4-цианотетрагидропирана (V). В стеклянную ампулу помещено 4 г (0,025 моля) аминонитрила V и 15 мл конц. HCl. Гидролиз и обработка проведены вышеописанным способом. Получено 1,9 г (43,2%) IV, т. пл. 246—248° (из этанола). Проба смешения с α -аминокислотой IV, полученной гидролизом гидантоина, не дала депрессии т. плавления.

Взаимодействие хлористого тионила с оксинитрилом II. Смесь 10 г (0,06 моля) II и 11 г (0,09 моля) хлористого тионила в 50 мл сухого бензола нагревалась при 70—75° 4,5 часа. После удаления растворителя получено:

а) 1,2 г (13,6%) VII, т. кип. 63—65°/3,5 мм, n_D^{20} 1,4625, d_4^{20} 0,9846, M_{R_D} 38,44, выч. 37,94. Найдено %: C 70,46; H 8,00; N 10,73. $C_8H_{12}NO$. Вычислено %: C 70,04; H 8,08; N 10,21. $R_f=0,68$ (Al_2O_3 : петр. эфир—эфир, 1:2).

б) 3,6 г (32,4%) VII, т. кип. 82—85°/2,5 мм, n_D^{20} 1,4690, d_4^{20} 1,1117, M_{R_D} 43,47, выч. 43,27. Найдено %: C 55,60; H 7,24; N 8,13; Cl 20,30, $C_8H_{12}NOCl$. Вычислено %: C 55,33; H 6,96; N 8,06; Cl 20,41. $R_f=0,93$ (Al_2O_3 : петр. эфир—эфир. 1:2).

Взаимодействие уротропина с хлорцианидом VII. К 8 г (0,05 моля) уротропина в 80 мл горячего 95% спирта медленно добавлено 8,6 г (0,05 моля) йодистого натрия, затем 10 г (0,05 моля) хлорцианида VII. После окончания выделения осадка смесь насыщена газообразным хлористым водородом, выпавший хлористый аммоний отфильтрован. От фильтрата отогнан спирт, к остатку добавлено избыточное количество щелочи. Выделившийся амин отогнан. Получено 6,1 г (68,5%) аминокцианида IX, т. кип. 124—126°/8 мм, n_D^{20} 1,4610, d_4^{20} 0,9925, M_{RD} 42,64, выч. 41,83. Т. пл. пикрата 148—149° (из этанола).

Метиловый эфир 2,2-диметил-4-аминотетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (VI). Через 15,4 г (0,1 моля) аминокцианида V в 50 мл сухого метанола пропущен ток хлористого водорода до поглощения 18 г. Через 2 суток смесь нагрета 3 часа при 60°. Удалением метанола, подщелочиванием конц. раствором едкого натра и экстрагированием эфиром получено 10,6 г (56,1%) VI, т. кип. 76—79°/7 мм, n_D^{20} 1,4546, d_4^{20} 1,0346. M_{RD} 49,06, выч. 48,28. Найдено %: C 57,43; H 9,38; N 7,51. $C_9H_{17}NO_3$. Вычислено %: C 57,73; H 9,15; N 7,48. Т. пл. пикрата 118—119° (из этанола).

Омыление метилового эфира α -аминокислоты (VI). Смесь 4 г (0,02 моля) VI и 20 мл 18% соляной кислоты нагревалась на кипящей водяной бане 12 час. Затем смесь выпарена досуха, осадок растворен в горячем этаноле, к раствору добавлен пиридин. Образовавшийся осадок отфильтрован и промыт спиртом. Получено 1,9 г (51,3%) α -аминокислоты IV, т. пл. 246—248° (из этанола). Проба смешения с образцом, полученным другими методами, не дала депрессии т. плавления.

2,2-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-ԱՄԻՆԱՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆ-4-ԿԱՐԲՈՆԱԹԻՎԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ՈՒ ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻՈՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ, Վ. Ն. ՄԱԴԱԿՅԱՆ, Մ. Ռ. ԲԱԳԴԱՍԱՐՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

2,2-Դիմեթիլ-4-ցիան-4-տետրահիդրոպիրանոլը (II) փոխազդելով ամոնիումի կարբոնատի հետ սինթեզված է 2,2-դիմեթիլ-4-սպիրոհիդանտոին-5-տետրահիդրոպիրան (III), որի հիդրոլիզից ստացված է 2,2-դիմեթիլ-4-ամինտետրահիդրոպիրան-4-կարբոնաթթու (IV), վերջինս սինթեզված է նաև 2,2-դիմեթիլ-4-ամինա-4-ցիան-տետրահիդրոպիրանց (V) Հաստատված է, որ IX ամինանիտրոլը α -ամինաթթվի մեթիլ եսթերը X և α -ամինաթթուն XI, որոնք սինթեզված են 2,2-դիմեթիլ-4-բլոր-4-ցիանտետրահիդրոպիրանից հանդիսանում են անհատ կոնֆորմերներ, ուր ամինա խումբը էկվատորյալ դիրքում է:

SYNTHESIS AND CONFORMATIONAL INVESTIGATION IN THE
SERIES OF 2,2-DIMETHYL-4-AMINOTETRAHYDROPIRAN-
-4-CARBONIC ACIDSH. H. TOSSUNIAN, V. N. MADAKIAN, M. R. BAGHDASSARIAN
and S. H. VARTANIAN

By the interaction of 2,2-dimethyltetrahydropyran-4-ol and ammonium carbonate the corresponding hydantoin is obtained. On the other hand 2,2-dimethyltetrahydropyran-4-on with potassium cyanate and ammonium chloride gives 2,2-dimethyl-4-amino-4-cyantetrahydropyran. Both compounds on hydrolysis produce 2,2-dimethyl-4-aminotetrahydropyran-4-carbonic acid.

The conformers of these compounds have been chromatographically separated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартоян, А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, Арм. хим. ж., 25, 163 (1972).
2. А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, Р. Г. Мирзоян, С. А. Вартоян, Арм. хим. ж., (в печати) (1974).
3. И. Н. Назаров, И. В. Торгов, Д. Н. Тарехова, Изв. АН СССР, ОХН, 1943, 50.
4. С. А. Вартоян, Р. С. Гюли-Кевхян, Изв. АН Арм. ССР, 7, 45 (1954).