

УДК 542.91+541.63+547.818.1+543.51

СИНТЕЗ СТЕРЕОИЗОМЕРНЫХ 2,5-ДИМЕТИЛ-4-АМИНОТЕТРА- ГИДРОТИОПИРАН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В. Н. МАДАКЯН, А. О. ТОСУНЯН, Р. Г. МИРЗОЯН и С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна

АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 3 XII 1974

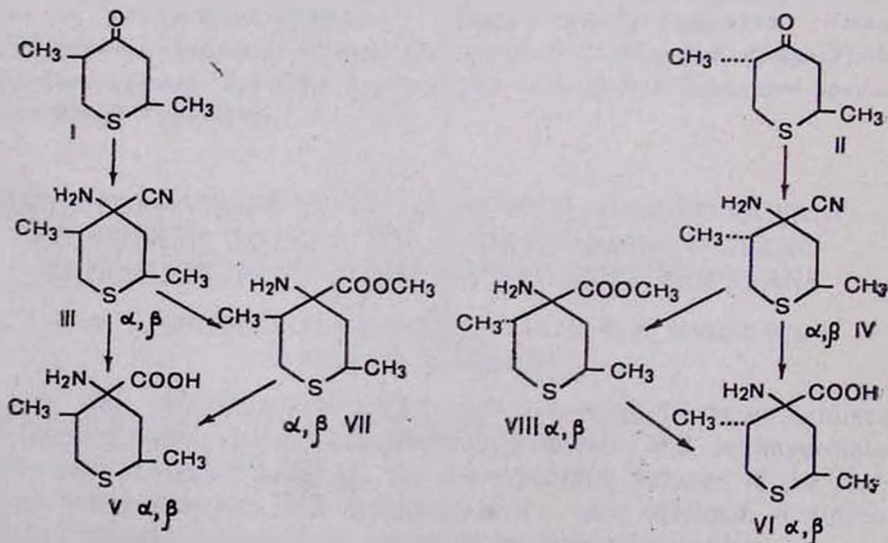
Получены *цис*- и *транс*-2,5-диметил-4-амино-4-цианотетрагидротииопираны, 2,5-диметил-4-аминотетрагидротииопиран-4-карбоновые кислоты и их метиловые эфиры.

Рис. 1, библ. ссылок 7.

Ранее нами были описаны синтез и конформационное исследование α -аминокислот пиперидинового и тетрагидропиранового рядов [1—4].

В настоящей работе осуществлен синтез стереоизомерных серусодержащих аналогов названных α -аминокислот для изучения их физиологической активности.

Стереоизомерные α -аминокислоты тетрагидротииопиранового ряда получены гидролизом *цис*- и *транс*-аминонитрилов III, IV, синтезированных по методу Зелинского-Стадникова взаимодействием исходных кетонов I, II с цианистым калием и хлористым аммонием. Алкоголизом III и IV получены метиловые эфиры *цис*- и *транс*- α -аминокислот тетрагидротииопиранового ряда VII, VIII, гидролизом которых осуществлен переход к кислотам V, VI с разными значениями pH.



В ИК спектрах III, IV имеются полосы поглощения, характерные для $C\equiv N$ (2245 см^{-1}) и NH_2 групп (3340 см^{-1}); в спектрах V, VI — полосы, соответствующие ионизированной карбоксильной ($1600\text{—}1500\text{ см}^{-1}$) и NH_3^+ группам (3060 см^{-1}). Сложные эфиры VII, VIII имеют характеристические полосы поглощения $C=O$ и $C-O-C$ групп (1730 и 1125 см^{-1}).

С помощью ТСХ показано наличие в III, IV и V, VI двух форм (α, β) в каждом стереоизомере, отличающихся пространственной ориентацией при C_4 тетрагидротиопиранового цикла. По аналогии с ранее выполненными нами работами [2,3] и литературными данными [5], соединения, имеющие большие значения R_f можно отнести к α -изомерам с NH_2 группой в аксиальном положении.

Строение синтезированных соединений доказано методом масс-спектрометрии. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 30 эВ при температуре напуска $40\text{—}50^\circ\text{C}$.

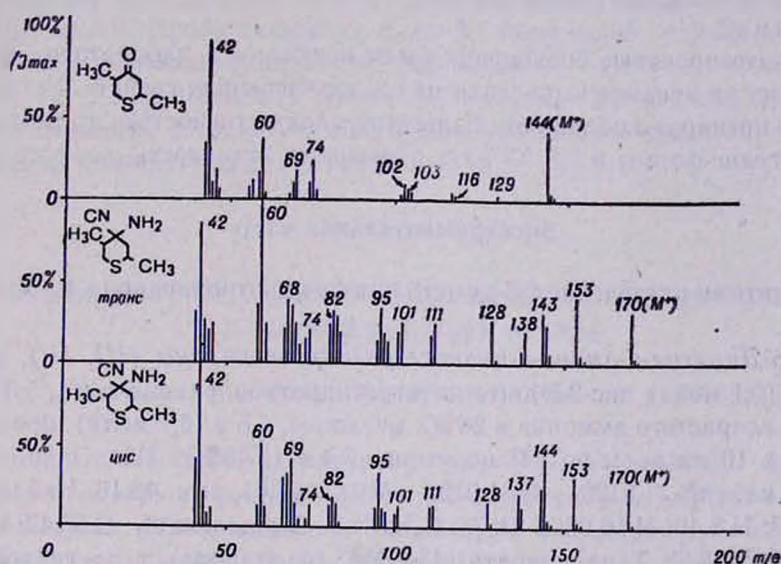
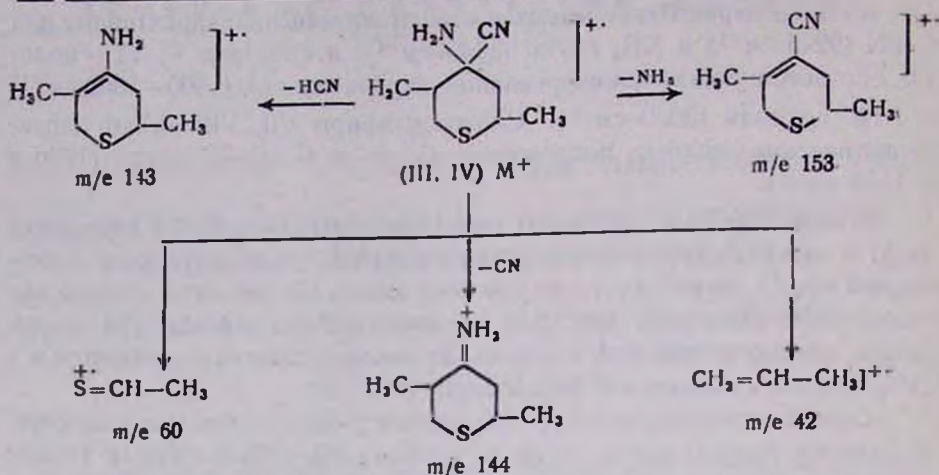


Рис. Масс-спектры производных тетрагидротиопирана.

Пики молекулярных ионов в спектрах I, II и III, IV отличаются высокой интенсивностью. Распад молекулярного иона I при электронном ударе идет аналогично распаду тетрагидротиопиранона-4 [6].

Масс-спектры III, IV сравнительно сложны, однако основные направления фрагментации те же, что и для тетрагидротиопиранона-4. Новые пути распада III, IV связаны с выбросом CN , HCN и NH_3 , поэтому пики в области высоких массовых чисел легко интерпретировать. Образование основных фрагментов, подтверждающих строение α -аминоцианидов, показано на схеме



Следует отметить, что масс-спектры (рис.) *цис*-III и *транс*-IV отличаются по величине относительной интенсивности пиков ионов с m/e 143, 144, 60 и 42.

Синтезированные соединения были испытаны в лаборатории анестезиологии на предмет выявления их обезболивающих свойств. Установлено, что препараты обладают анальгетической активностью, причем активность *транс*-формы в 2,5—3 раза превышает активность *цис*-формы.

Экспериментальная часть

Синтез и разделение 2,5-диметилтетрагидротиопирана-4 проведены по [7].

2,5-Диметил-4-амино-4-цианотетрагидротиопираны (III, IV), а). Из 14,4 г (0,1 моля) *цис*-2,5-диметилтетрагидротиопирана-4 (I), 5,3 г (0,1 моля) хлористого аммония в 20 мл метанола, 6,5 г (0,1 моля) цианистого калия в 10 мл воды по [2] получено 6,4 г (37,6%) III, т. кип. 139—141°/7 мм, n_D^{20} 1,5120, d_4^{20} 1,0732, M_{RD} 47,61, выч. 48,18. Найдено %: С 56,22; Н 8,40; N 16,63; S 18,73. $C_8H_{14}N_2S$. Вычислено %: С 56,42; Н 8,28; N 16,45; S 18,83. Т. пл. пикрата 143—144° (из этанола), т. пл. гидрохлорида 114—115°. R_f 0,55, R_f 0,82 (Al_2O_3 , петролейн. эфир—эфир, 1:2).

б) Из 14,4 г (0,1 моля) II получено 5,8 г (34,1%) *транс*-IV, т. кип. 150—152°/7 мм, n_D^{20} 1,5215, d_4^{20} 1,0765, M_{RD} 48,20. Найдено %: С 56,31; Н 8,12; N 16,68; S 18,58. Т. пл. пикрата 157—158° (из этанола), т. пл. гидрохлорида 126—127°. R_f 0,42, R_f 0,76.

Гидролиз 2,5-диметил-4-амино-4-цианотетрагидротиопиранов (III, IV). а) В результате гидролиза 4,25 г (0,025 моля) *цис*-III в 15 мл конц. соляной кислоты и соответствующей обработки [2] получено 2,6 г (55,%) *цис*-V, т. пл. 261—263° (из этанола). Найдено %: С 50,63; Н 8,17; N 7,36; S 17,05. $C_8H_{15}NO_2S$. Вычислено %: С 50,76; Н 7,98; N 7,40; S 16,94. pH 6,3 (0,1 М). R_f 0,57, R_f 0,74 (силикагель—гипс, бутанол—3% аммиак, 35:15).

б) Из 4,25 г (0,025 моля) *транс*-IV получено 2,4 г (51,1%) *транс*-VI, т. пл. 277—279° (из этанола). Найдено %: C 50,97; H 7,80; N 7,51; S 16,87. pH 5,75 (0,1 M). R_{11} 0,50, R_{12} 0,69.

Метилловые эфиры 2,5-диметил-4-аминотетрагидропиран-4-карбоновых кислот (VII, VIII). а) Алкоголизом 4,25 г (0,025 моля) *цис*-III в 20 мл сухого метанола, насыщенного хлористым водородом, получено 3,3 г (64,7%) *цис*-VII, т. кип. 99—102°/8 мм, n_D^{20} 1,4844, d_4^{20} 1,0547, MR_D 55,19, выч. 54,64. Найдено %: C 52,87; H 8,51; N 6,93; S 15,64. $C_9H_{17}NO_2S$. Вычислено %: C 53,16; H 8,42; N 6,89; S 15,77. Т. пл. пикрата 123—124°, т. пл. гидрохлорида 101—102°, R_{11} 0,63, R_{12} 0,87 (Al_2O_3 , петролейн. эфир—эфир, 1:2).

б) Из 4,25 г (0,025 моля) *транс*-IV получено 3,6 г (70,6%) *транс*-VIII, т. кип. 114—117°/8 мм, n_D^{20} 1,4872, d_4^{20} 1,0583, MR_D 55,27. Найдено %: C 52,96; H 8,30; N 7,02; S 15,85. Т. пл. пикрата 132—133° (из этанола), т. пл. гидрохлорида 114—115°, R_{11} 0,58, R_{12} 0,83.

Омыление метиловых эфиров α -аминокислот (VII, VIII). а) Из 3 г (0,015 моля) *цис*-VII в 20 мл 18% соляной кислоты по [2] получено 1,7 г (60,7%) *цис*-V. Проба смешения с *цис*-V, полученной гидролизом *цис*-III, не дала депрессии температуры плавления.

б) Из 3 г (0,015 моля) *транс*-VIII получено 2 г (71,4%) *транс*-VI. Проба смешения с *транс*-VI, полученной гидролизом *транс*-IV, не дала депрессии температуры плавления.

ՍՏԵՐԵՈԻԶՈՄԵՐ 2,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-ԱՄԻՆՈՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՔԻՈՊԻՐԱՆ- -4-ԿԱՐԲՈՆԱԹԻՈՆՆԵՐԻ ՍԵՆՏԵԶ

Վ. Ն. ՄԱԴԱՅԱՆ, Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ, Խ. Գ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Ցիս- և տրանս-2,5-դիմեթիլտետրահիդրոքիոպիրանոնների, կալիումի ցիանիդի և ամոնիումի քլորիդի անմիջական փոխազդմամբ ստացված են համապատասխան ամինոցիանիդներ: Վերջիններին ալկոհոլիզով ստացված են ստերեոիզոմեր α -ամինաթթուների էսթերներ, իսկ սրանց հիդրոլիզով՝ համապատասխան ցիս- և տրանս-ամինաթթուներ: Սույն ամինաթթուները ստացված են նաև վերոհիշյալ ամինոցիանիդների հիդրոլիզով: Նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայի օգնությամբ հաստատված է, որ ցիս- և տրանս-ամինոցիանիդները, α -ամինաթթուները, ինչպես նաև նրանց էսթերները, հանդես են գալիս երկու α , β կոնֆորմ ձևերով: Սինթեզված միացությունների կառուցվածքը հաստատված է մասս-սպեկտրոմետրիական և իվ սպեկտրոսկոպիական մեթոդներով:

SYNTHESIS OF STEREOISOMERIC 2,5-DIMETHYL-4-AMINO-TETRAHYDROTHIOPYRAN-4-CARBOXYLIC ACIDS

V. N. MADAKIAN, H. H. TOSSOUNIAN, R. G. MIRZOYAN and
S. H. VARTANIAN

It has been shown, that the reaction of *cis*- and *trans*-2,5-dimethyl-tetrahydrothiopyranones with potassium cyanide and ammonium chloride leads to the corresponding *cis*- and *trans*-2,5-dimethyl-4-amino-4-cyano-tetrahydrothiopyrans. Alcoholysis of the latter produces stereoisomeric α -amino acid esters, which on hydrolysis give the corresponding *cis*- and *trans*-amino acids. These amino acids are also obtained directly by hydrolysis of the above-mentioned amino-cyanides. The structure of the synthesized compounds have been confirmed by mass and IR spectra.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартамян, А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, Арм. хим. ж., 25, 163 (1972).
2. А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, М. Р. Багдасарян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 28, 42 (1975).
3. А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, Р. Г. Мирзоян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 28, 216 (1975).
4. С. А. Вартамян, А. О. Тосунян, М. Р. Багдасарян, В. Н. Мадакян, Арм. хим. ж., 27, 418 (1974).
5. Е. М. Уринович, Ю. С. Матюхин, Е. Т. Головин, Б. В. Унковский, ЖОрХ, 9, 1525 (1973).
6. A. A. Kutz S. J. Weininger, J. Org. Chem., 33, 4070 (1968).
7. И. Н. Назаров, А. И. Кузнецова, И. А. Гурвич, ЖОХ, 19, 2148 (1949).