

Ռիտտերի սեռադիտայի պայմաններում պիպերիդին-4-օների փոխադրե-
լաթյամբ ալկառոնիտայիկ հեռ ստացվել են պիպերիդինային շարքի բիս-
ացիլամիններ կամ ենամիդներ:

TRANSFORMATIONS OF PIPERIDINE-4-ONES IN RITTER REACTION

V. H. MARTIROSSIAN, K. R. KOLOZIAN and B. S. VARTANIAN

bis-Acylamines or enamides of piperidine series have been pre-
pared by the interaction of piperidine-4-ones with acetonitrile under the
conditions of Ritter reaction.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зильберман Е. Н. — Усп. хим., 1960, т. 29, № 6, с. 700.
2. Don Ben-Israel, Renee G. — Tetrah. Lett., 1965, v. 59, p. 4523.
3. Хорлик А. Я., Чижов О. С., Кочетков И. К. — ЖОХ, 1959, т. 29, с. 3411.
4. Варդանյան Բ. Ս., Մարտիրոսյան Ե. Օ., Կոլոզյան Կ. Ր. — Արմ. քիմ. թ., 1987, տ. 40, № 6, с. 390
5. Kurtr P., Disselbacher H. — Lieb. Ann. Chem., 1972, т. 764, p. 61.
6. Boar R. B., Mc-Lite I. F., Robinson N., Barton D. H. P., Horwood D. C., Sitek R. V. — J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1975, p. 1237.

Армянский химический журнал, т. 45, № 1—2, стр. 70—74 (1992 г.)

УДК 547.466

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА СУЛЬФОКСИДА О-ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ-S-МЕТИЛ-D-ЦИСТЕИНОЛА

А. А. АРУТЮНЯН, А. Г. СААКЯН, Г. М. СТЕПАНЯН,
Э. В. КАЗАРЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫН

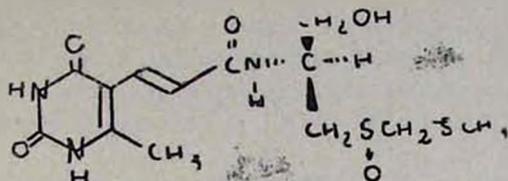
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Республики Армения, Ереван

Поступило 12 VI 1991

С использованием *п*-толуолсульфонильной защиты аминогруппы D-цистеина по-
лучен сульфоксид О-тетрагидропиранил-S-метил-D-цистеинола—ключевой полупро-
дукт в синтезе аминокислотного фрагмента спарсомицина. Изучены противоопухо-
левая и антибактериальная активности синтезированных соединений.

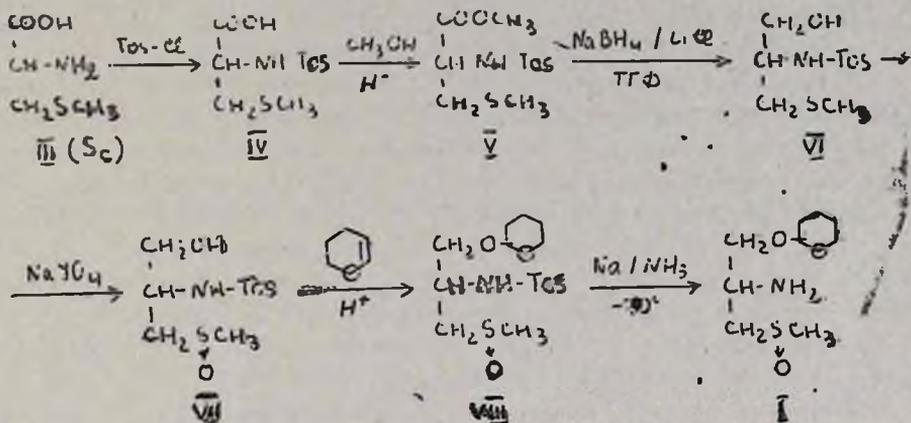
Табл. 1, библиограф. ссылки 7.

Интерес к синтезу сульфоксида О-тетрагидропиранил-S-метил-
D-цистеинола [1] был вызван тем, что он является полупродуктом
аминокислотного фрагмента природного антибиотика спарсомицина
II [1—3].



Хелквист с сотр. впервые разработал синтез (R_c)-энантиомера вышеуказанного полупродукта [4, 5]. Однако этот путь многостадийен и включает использование труднодоступных реагентов.

В настоящей работе описывается синтез ключевого сульфоксида I по схеме:



Обработкой S-метил-D-цистеина *n*-толуолсульфохлоридом в щелочной среде (pH 9—10) получают тозилат IV, последний этерифицируют и затем полученное карбметоксипроизводное V восстанавливают с использованием системы $\text{NaBH}_4/\text{LiCl}$ в ТГФ до соответствующего аминспирта VI. Окисление сульфида VI эквимольным количеством периодата натрия приводит к смеси двух (*R*) и (*S*) диастереомерных сульфоксидов VII, что подтверждается наличием в ПМР спектре двух синглетных сигналов в области 2,51 и 2,53 м. д., соответствующих S-метильным протонам вышеуказанных диастереоизомеров. Защита гидроксильной группы осуществлена действием дигидропирана ТГФ в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты. Тозильная группа в соединении VIII удалена под действием натрия в жидком аммиаке.

Таким образом, разработанная схема отличается от описанной в литературе тем, что нами использован сравнительно легкодоступный *n*-толуолсульфохлорид; полученные промежуточные тозилаты—легкорастворимые, хорошо кристаллизующиеся вещества и, что немало важно, исключается стадия восстановления карбоксильной группы до оксиметильной с помощью LiAlH_4 в большом объеме эфира.

Строение IV—VIII вытекает из пути синтеза и подтверждается данными ПМР спектроскопии и элементного анализа.

Полупродукты V—VII испытаны на противоопухолевую и антибактериальную активности и токсичность по общеизвестной методи-

же [6,7]. Установлено, что абсолютно смертельная доза при однократном внутривнутрибрюшинном введении составляет 1250—2000 мг/кг. Соединения V—VII в дозах, составляющих 1/10—1/20 от ЛД₁₀₀, проявляют умеренную противоопухолевую активность на лейкозе Швейца, угнетая рост опухоли на 50—55%. В отношении сарком 45 и 37 они неэффективны.

Соединение VI в дозе 1000 мг/кг при однократном введении внутрь при дизентерийной инфекции продлевает жизнь зараженных животных на 40%; остальные малоактивны. На стафилококковой модели V, VII неактивны.

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на приборе «Varian T—60». ТСХ проведена на силуфоле «UV—254» в системе бензол—эфир, 1:4.

N-Тозил-*S*-метил-*D*-цистеин (IV). К раствору 4,05 г (0,03 моля) *S*-метил-*D*-цистеина в 80 мл 0,5N NaOH прибавляют 5,7 г (0,03 моля) *p*-толуолсульфохлорида и перемешивают при комнатной температуре 5ч, поддерживая pH в пределах 10,5—11,5 добавлением 0,5N NaOH. Водный слой промывают 50 мл эфира и подкисляют 5N HCl до pH 2—2,5. Выделившееся масло экстрагируют CHCl₃ (2×100 мл), сушат над Na₂SO₄ и выпаривают. Выпавшие кристаллы промывают гексаном, фильтруют и сушат. Спектр ПМР (DMCO—d₆, ГМДС), δ, м. д.: 1,98с(3H, S—CH₃); 2,32с(3H, 4—CH₃); 2,68м(2H, CH₂S); 3,87м(1H, CH); 7,55(4H, АВ-кв, C₆H₄); 8,17д(1H, NH).

Метиловый эфир N-тозил-*S*-метил-*D*-цистеина (V). К раствору 2,89 г (0,01 моля) *N*-тозил-*S*-метил-*D*-цистеина (IV) в 50 мл сухого метанола прибавляют 0,5 мл конц. H₂SO₄ и оставляют на ночь при комнатной температуре. Отгоняют метанол, остаток растворяют в 70 мл CHCl₃, промывают 50 мл 5% раствора NaHCO₃, сушат над Na₂SO₄ и отгоняют досуха. Выпавшие кристаллы промывают гексаном, фильтруют и сушат. Спектр ПМР (DMCO—d₆, ГМДС), δ, м. д.: 1,92с(3H, SCH₃); 2,35с(3H, 4—CH₃); 2,62с(2H, CH₂—S); 3,40с(3H, OCH₃); 3,50м(1H, CH); 7,55(4H, АВ-кв, C₆H₄); 8,40д(1H, NH).

N-Тозил-*S*-метил-*D*-цистеинол (VI). К охлажденной до —5° смеси 0,57 г (0,015 моля) NaBH₄ и 0,64 г (0,015 моля) LiCl в 100 мл сухого ТГФ прибавляют при перемешивании 3,09 г (0,01 моля) метилового эфира V. После этого суспензию оставляют на ночь при комнатной температуре. ТГФ отгоняют, остаток растворяют в 100 мл CHCl₃, промывают 150 мл воды, высушивают над Na₂SO₄ и отгоняют. Остаток кристаллизуют гексаном. Спектр ПМР (CDCl₃, ТМС), δ, м. д.: 1,90с(3H, SCH₃); 2,45с(3H, 4—CH₃); 2,61д(2H, CH₂S); 3,00—4,00(4H, CHCH₂OH); 5,35—6,43 уш. горб(1H, NH); 7,60(4H, АВ—кв, C₆H₄).

N-Тозил-*S*-метил-*S*-оксо-*D*-цистеинол(VII). 2,81г(0,01 моля) сульфиды VI и 2,14 г (0,01 моля) NaSO₄ в 100 мл смеси ацетонитрил-вода (I—I) перемешивают сутки при 0°. К смеси прибавляют 50 мл воды, экстрагируют CHCl₃ (50 мл). Водный слой экстрагируют далее в ап-

парате Сокслета. После отгонки хлороформа остаток кристаллизуют гексаном, фильтруют и сушат. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ГМДС), δ, м. д.: 2,40с (3Н, 4-СН₃); 2,51 и 2,53 (3Н, два сингл., смесь (R) и (S) — SСН₂); 2,84 м (2Н, СН₂S); 3,40 м (3Н, СН₂ОН); 4,90 м (1Н, СН); 7,60

↓
()
↓
O
(4Н, АВ-кв, С₆Н₄); 7,80 уш. горб (1Н, NH).

N-Тозил-*O*-тетрагидропиранил-*S*-метил-*S*-оксо-*D*-цистеинол (VIII). Смесь 2,97 г (0,01 моля) VII и 20 мг *n*-толуолсульфокислоты в смеси 40 мл 2,3-дигидропирана и ТГФ(1:1) оставляют при комнатной температуре 48 ч, прибавляют 5 г Na₂CO₃ и перемешивают 2 ч. Отфильтровывают карбонат натрия, раствор упаривают в вакууме. Оставшееся масло сушат в вакууме. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС), δ, м. д.: 1,52 уш. с (6Н, (-СН₂-)₂ (ТГП)); 2,43 с (3Н, SСН₃); 2,60 с

↓
O
(3Н, 4-СН₃); 2,90 м (2Н, SСН₂); 3,57 м (5Н, СН₂О-СНОСН₂); 4,45 м.
↓
O
(1Н, СН); 7,51 (4Н, АВ-кв, С₆Н₄); 7,95 уш. горб (1Н, NH).

Соединения IV—VIII

Таблица

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				С	Н	N	S		С	Н	N	S
IV	87,7	115—116	0,62	45,01	5,03	4,80	22,7	C ₁₁ H ₁₆ NO ₄ S ₂	45,71	5,23	4,84	22,19
V	89,0	53—54	0,70	48,04	5,87	4,20	20,99	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ S ₂	47,57	5,64	4,61	21,13
VI	86,8	65—66	0,47	47,93	5,82	4,48	22,70	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃ S ₂	47,97	6,22	5,08	23,28
VII	73,8	158—160	0,56*	45,28	6,26	4,45	22,50	C ₁₁ H ₁₇ NO ₄ S ₂	45,34	5,88	4,81	22,0
VIII	91,9	ма. ло	0,64	51,22	6,78	3,65	16,99	C ₁₆ H ₂₆ NO ₆ S ₂	51,2	6,7	3,7	17,1

* СН₂ОН-СНCl₂. 1—4.

Сульфоксид O-тетрагидропиранил-*S*-метил-*D*-цистеинола (I). В трехтубусную колбу, снабженную мешалкой, воздушным холодильником, помещают 3,81 г (0,01 моля) *N*-тозилпроизводного VIII, колбу охлаждают на бане из сухого льда до -70° и при перемешивании прибавляют кусочками по 0,1—0,2 г 1,38 г (0,06 моля) металлического натрия до появления устойчивой синей окраски. После этого к раствору осторожно прибавляют 3,0 г NH₄Cl. Колбу оставляют на ночь при комнатной температуре. Остаток промывают 100 мл CCl₄, сушат над N₂SO₄ и пропускают через воронку с силикагелем (L 5/40, СССР). После отгонки CCl₄ соединение I получают в виде масла. Выход 1,43 г (64,7%). Спектр ПМР (CCl₄), δ, м. д.: 1,60 м [6Н, -СН₂СН₂СН₂- (ТГП)]; 2,67—4,00 м (10Н, СН₂SСН₃, СН₂ОСНОСН₂); 4,60 уш. с. (1Н,

↓
O
СН), что соответствует литературе [5].

ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻԼ-S-ՄԵԹԻԼ-D-ՑԻՍՏԵԻՆՈԼՍՈՒԼՖՕՔՍԻԴԻ
ՍԻՆԹԵԶԻ ՆՈՐ ՄԵԹՈԴ

Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ա. Գ. ՍԱՀԱԿՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,
Է. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ և Թ. Գ. ՄԵԼԻՔ-ՈՂԱՆՋԱՆՅԱՆ

Մշակված է O-տետրահիդրոպիրանիլ-S-մեթիլ-D-ցիստեինոլսուլֆօքսիդի սինթեզի նոր մեթոդ, որը հանդիսանում է բնական հակաբիոտիկ սպարսոմիցինի ստացման կիսապրոդուկտ:

Ուսումնասիրված են նոր սինթեզված միացությունների հակաուռուցքային հատկությունները:

A NEW METHOD FOR THE SYNTHESIS OF O-TETRAHYDRIC-PYRANYL-S-METHYL-D-CYSTEINOL SULPHOXIDE

A. A. HAROUTYUNIAN, A. G. SAHAKIAN, H. M. STEPANIAN,
E. V. GHAZARIAN and R. G. MELIK-OHANJANIAN

A new method has been elaborated for the preparation of O-tetrahydropyranyl-S-methyl-D-cysteinol sulphoxide, which is a semiproduct in the synthesis of the natural antibiotic sparsomycin.

The PMR spectra and the antitumour properties of the newly synthesized substances have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Owen S. P., Dietz A., Cantner G. W. — Antimicrob. Agents Chemother., 1962, p. 781.
2. Wiley P. F., MacKellar F. A. — J. Am. Chem. Soc., 1970, v. 92, p. 417.
3. Wiley P. F., MacKellar F. A. — J. Org. Chem., 1976, v. 41, p. 371.
4. Helquist P., Shekhan M. S. — J. Am. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 1057.
5. Hwang D. R., Helquist P., Shekhan M. S. — J. Org. Chem., 1985, v. 50, p. 1264.
6. Чернов В. А. — Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 357.
7. Падейская Е. Н. — Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 109, 143.