

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №2, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.26+547.279.1+547.298.5

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ
ВИЦИНАЛЬНЫХ АМИНОСПИРТОВ НА БАЗЕ
N-(ОКСИРАН-2-ИЛМЕТИЛ)АМИНОВ

А. С. ГАЛСТЯН и Э. Г. МЕСРОПЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: a_galstyan@ysu.am

Поступило 28 XI 2012

Взаимодействием N-(оксиран-2-илметил)аминов с метиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты получены метиловые эфиры 2-(3-(N,N-дизамещенных)амино-2-гидроксипропилтио)уксусной кислоты. Последние обработкой аммиаком и пероксидом водорода переведены в новые производные сульфоксидов, содержащих аминспиртовую и амидную группы.

Библ. ссылок 6.

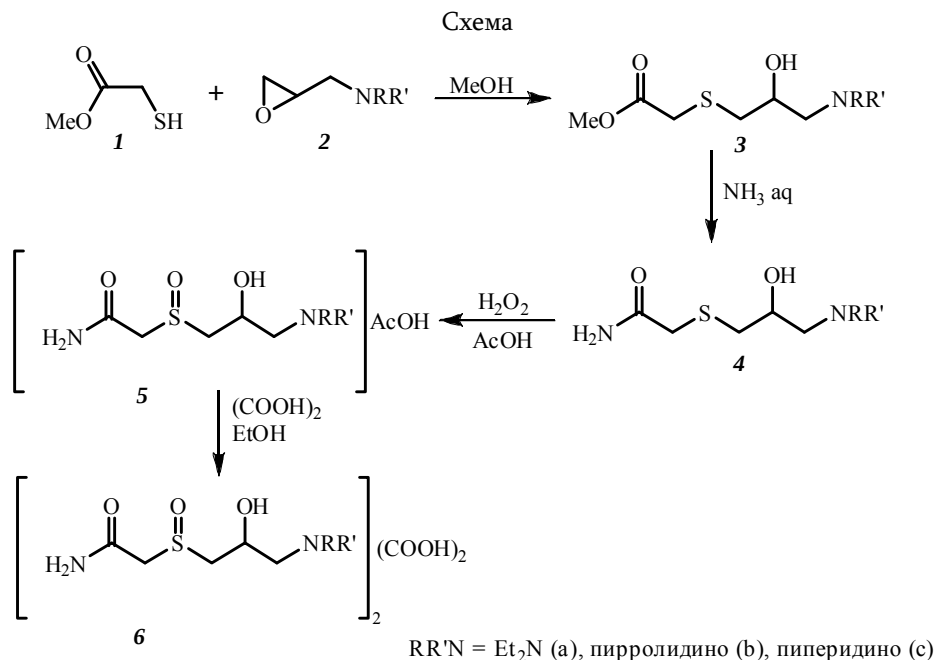
К числу перспективных классов органических соединений относятся функционально замещенные серосодержащие органические соединения, многие из которых обладают широким спектром физиологической активности – сосудорасширяющей, анальгетической, противоопухолевой, бактерицидной. Некоторые из них оказывают также успокаивающее действие [1-5].

Цель настоящей работы – построение новых молекул, содержащих амидную, сульфоксидную, аминспиртовую группы, для создания новых препаратов.

В настоящей работе изучено взаимодействие N-(оксиран-2-илметил)аминов с метиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты в соотношении 1:1 в среде метанола при комнатной температуре, приведшее к образованию метиловых эфиров 2-(3-(N,N-дизамещенных)амино-2-гидроксипропилтио)уксусной кислоты (**3**) с большими выходами.

Полученные соединения **3** обработкой концентрированным водным раствором аммиака переведены в соответствующие амиды **4**. Взаимодействием 2-(3-(N,N-дизамещенных)амино-2-гидроксипропилтио)ацетамидов (**4**) с пероксидом водорода в среде ледяной уксусной кислоты при охлаждении и последующей

обработкой щавелевой кислотой получены оксалаты соответствующих сульфоксидов **6** в виде кристаллов.



Эти соединения получают в виде смеси диастереомеров, поскольку исходные оксираны взяты в виде рацемической смеси. Вследствие окисления образуется новый хиральный центр, поэтому в спектрах ЯМР ¹H в основном наблюдаются сигналы более сложного мультиплетного строения, что свидетельствует об образовании сульфоксида, а не сульфона.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H получены при 30°C на спектрометре “Varian Mercury-300” 300 МГц, внутренний стандарт – ГМДС. ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Nicolet FTIR NEXUS” в тонком слое или в вазелиновом масле. N-(Оксирано-2-илметил)амины получены по методике [6].

Общая методика синтеза эфиров 3. Смесь 0.124 моля метилового эфира меркаптоуксусной кислоты, 0.142 моля соответствующего оксида **2** и 2 мл метанола перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Затем из смеси растворитель отогнали в вакууме досуха.

Метил 2-(2-гидрокси-3-(N,N-диэтиламино)пропилтио)ацетат (3a). Выход 25.9 г (89%), n_D^{20} 1.5026. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3455 (ОН); 1733 (C=O). Спектр ЯМР

^1H (DMSO- d_6 /CCl $_4$ $\sim$ 1/3, δ , м.д., Гц): 1.00 (т, 6H, $J=6.7$, CH_3CH_2); 2.35 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=7.1$, CH_2NEt_2); 2.45 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=6.3$, CH_2NEt_2); 2.53 (кв., 4H, $J=7.1$, CH_3CH_2); 2.58 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=7.1$, CHCH_2S); 2.74 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=4.8$, CHCH_2S); 3.29 (д.т., 2H, $J_1=16.7$, $J_2=2.4$, CH_2CO); 3.68 (с 3H, OCH_3); 3.69 (д.д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=7.1$, $J_3=4.8$, CH); 4.18 (уш.с., 1H, OH). Найдено, %: C 51.23; H 8.78; N 6.19. $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 51.03; H 8.99; N 5.95.

Метил 2-(2-гидрокси-3-пирролидинопропилтио)ацетат (3b). Выход 21.7 г (75%), n_D^{22} 1.5165. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3462 (OH); 1735 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 /CCl $_4$ $\sim$ 1/3, δ , м.д., Гц): 1.73 (м, 4H, CH_2 в цикле); 2.37-2.62 (м., 6H, CH_2N); 2.58 (д.д., 1H, $J_1=13.49$, $J_2=7.1$, CHCH_2S); 2.74 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=4.8$, CHCH_2S); 3.29 (д.т., 2H, $J_1=16.7$, $J_2=2.4$, CH_2CO); 3.69 (с 3H, OCH_3); 3.69 (д.д.д.д., 1H, $J_1=11.1$, $J_2=6.3$, $J_3=3.5$, $J_4=2.3$, CH); 4.19 (уш.с., 1H, OH). Найдено, %: C 51.22; H 8.49; N 6.25. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 51.48; H 8.21; N 6.00.

Метил 2-(2-гидрокси-3-пиперидинопропилтио)ацетат (3c). Выход 28.2 г (92%), n_D^{20} 1.5172. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3438 (OH); 1730 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 /CCl $_4$ $\sim$ 1/3, δ , м.д., Гц): 1.42 (м, 2H, CH_2 в цикле); 1.55 (м, 4H, CH_2 в цикле); 2.37-2.62 (м, 6H, CH_2N); 2.58 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=7.1$, CHCH_2S); 2.74 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=4.8$, CHCH_2S); 3.28 (д.т., 2H, $J_1=16.7$, $J_2=2.4$, CH_2CO); 3.68 (с 3H, OCH_3); 3.69 (д.д.д.д., 1H, $J_1=11.1$, $J_2=6.35$, $J_3=3.5$, $J_4=2.3$, CH); 4.25 (уш.с., 1H, OH). Найдено, %: C 53.66; H 8.22; N 5.38. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 53.41; H 8.56; N 5.66.

Общая методика синтеза амидов 4. Смесь 30 мл 25% раствора аммиака, 0.05 моля соответствующего эфира **3** и 20 мл метанола перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Затем из смеси растворитель отогнали в вакууме досуха.

2-(2-Гидрокси-3-(N,N-диэтиламино)пропилтио)ацетамид (4a). Выход 10 г (91 %), n_D^{20} 1.5008. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3500-3250 (OH, NH_2); 1689 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 /CCl $_4$ $\sim$ 1/3, δ , м.д., Гц): 1.00 (т, 6H, $J=6.7$, CH_3CH_2); 2.35 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=7.1$, CH_2NEt_2); 2.45 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=6.3$, CH_2NEt_2); 2.53 (кв., 4H, $J=7.1$, CH_3CH_2); 2.58 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=7.1$, CHCH_2S); 2.74 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=4.8$, CHCH_2S); 3.09 (д.т., 2H, $J_1=16.7$, $J_2=2.4$, CH_2CO); 3.69 (д.д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=7.1$, $J_3=4.8$, CH); 4.52 (уш.с., 1H, OH); 6.83 (уш.с., 1H, NH_2); 7.25 (уш.с., 1H, NH_2). Найдено, %: C 49.26; H 8.93; N 12.99. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 49.06; H 9.15; N 12.71.

2-(2-Гидрокси-3-пирролидинопропилтио)ацетамид (4b). Выход 10.1 г (93%), n_D^{20} 1.5458. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3520-3270 (OH, NH_2); 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 /CCl $_4$ $\sim$ 1/3, δ , м.д., Гц): 1.73 (м, 4H, CH_2 в цикле); 2.37-2.62 (м, 6H, CH_2N); 2.58 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=7.1$, CHCH_2S); 2.74 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=4.8$, CHCH_2S); 3.09 (д.т., 2H, $J_1=14.3$, $J_2=3.2$, CH_2CO); 3.75 (д.д.д.д., 1H, $J_1=11.1$, $J_2=6.3$,

$J_3=3.5$, $J_4=2.3$, CH); 4.59 (уш.с., 1H, OH); 6.84 (уш.с., 1H, NH₂); 7.28 ($J_1=1H$, NH₂). Найдено, %: C 49.79; H 8.03; N 13.09. C₉H₁₈N₂O₂S. Вычислено, %: C 49.51; H 8.31; N 12.83.

2-(2-Гидрокси-3-пиперидинопропилтио)ацетамид (4с). Выход 11 г (95%), n_D^{20} 1.5477. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3515-3260 (OH, NH₂); 1685 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄ ~ 1/3, δ , м.д., Гц): 1.42 (м, 2H, CH₂ в цикле); 1.55 (м, 4H, CH₂ в цикле); 2.37-2.62 (м, 6H, CH₂N); 2.58 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=7.1$, CHCH₂S); 2.74 (д.д., 1H, $J_1=13.5$, $J_2=4.8$, CHCH₂S); 3.29 (д.т., 2H, $J_1=14.3$, $J_2=3.2$, CH₂CO); 3.69 (д.д.д.д., 1H, $J_1=11.1$, $J_2=6.3$, $J_3=3.5$, $J_4=2.3$, CH); 4.42 (уш.с., 1H, OH); 6.84 (уш.с., 1H, NH₂); 7.25 (уш.с., 1H, NH₂). Найдено, %: C 51.95; H 8.39; N 12.29. C₁₀H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: C 51.69; H 8.68; N 12.06.

Общая методика синтеза сульфоксидов 6. К охлажденному до 7-9°C раствору 0.02 моля соответствующего амида **4** в 20 мл уксусной кислоты добавляли 1.14 мл 50% раствора перекиси водорода, разбавленной 3 мл воды, оставляли при интенсивном перемешивании на 1 ч. Из смеси растворитель отогнали в вакууме досуха, остаток растворяли в 15 мл этанола. К полученному раствору добавляли раствор 0.9 г щавелевой кислоты в 15 мл этанола, нагревали до кипения. Затем горячий раствор отфильтровывали, при охлаждении которого выпадали кристаллы. Полученные кристаллы отфильтровывали, промыли этанолом и высушили.

Оксалат 2-(2-гидрокси-3-(N,N-диэтиламино)пропилсульфинил)ацетамида (6а). Выход 4.9 г (87%), т.пл. 136°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3550-3250 (OH, NH₂); 1684 (C=O); 1018 (S=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CF₃COOD, δ , м.д., Гц): 1.05 (т, 6H, $J=6.7$, CH₃CH₂); 2.80-2.36 (6H, м, CH₂N); 3.40-3.93 (4H, м, CH₂S); 4.25 (0.8 H, м, CH); 4.35 (д.д.д.д., 0.2H, $J_1=13.5$, $J_2=8.7$, $J_3=4.8$, $J_4=4.0$, CH); 7.15 (уш.с., 1H, NH₂); 7.59 (уш.с., 1H, NH₂); 9.87 (уш.с., 1H, OH). Найдено, %: C 42.98; H 7.81; N 9.68. C₂₀H₄₂N₄O₁₀S₂. Вычислено, %: C 42.69; H 7.52; N 9.96.

Оксалат 2-(2-гидрокси-3-пирролидинопропилсульфинил)ацетамида (6б). Выход 4.6 г (87%), т.пл. 144 °C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3560-3260 (OH, NH₂); 1683 (C=O); 1017 (S=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CF₃COOD, δ , м.д., Гц): 2.01 (м, 4H, CH₂ в цикле); 2.86-2.39 (м, 6H, CH₂N); 3.47-3.98 (м, 4H, CH₂S); 4.29 (д.д.д.д.д., 0.7H, $J_1=7.1$, $J_2=6.3$, $J_3=6.3$, $J_4=3.1$, $J_5=2.4$, CH); 4.41 (д.д.д.д., 0.3H, $J_1=13.5$, $J_2=8.7$, $J_3=4.8$, $J_4=4.0$, CH); 7.14 (уш.с., 1H, NH₂); 7.61 (уш.с., 1H, NH₂); 9.89 (уш.с., 1H, OH). Найдено, %: C 43.28; H 7.01; N 9.76. C₂₀H₃₈N₄O₁₀S₂. Вычислено, %: C 43.00; H 6.86; N 10.03.

Оксалат 2-(2-гидрокси-3-пиперидинопропилсульфинил)ацетамида (6с). Выход 5.0 г (87 %), т.пл. 153°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3540-3240 (OH, NH₂); 1686 (C=O); 1017 (S=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CF₃COOD, δ , м.д., Гц): 1.47 (м, 2H, CH₂ в цикле); 1.58 (м, 4H, CH₂ в цикле); 2.89-2.45 (м, 6H, CH₂N); 3.50-4.03 (м, 4H, CH₂S); 4.29 (м, 0.6H, CH); 4.47 (д.д.д.д., 0.4H, $J_1=13.5$, $J_2=8.7$, $J_3=4.8$, $J_4=4.0$, CH); 7.18

(yш.с., 1H, NH₂); 7.69 (yш.с., 1H, NH₂); 9.94 (yш.с., 1H, OH). Найдено, %: C 45.68; H 7.50; N 9.28. C₂₂H₄₂N₄O₁₀S₂. Вычислено, %: C 45.40; H 7.22; N 9.55.

**ԾՐՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՎԻՑԻՆԱԼ ԱՄԻՆԱՍՊԻՐՏՆԵՐԻ ՆՈՐ
ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ N-(ՕՔՍԻՐԱՆ-2-ԻԼՄԵԹԻԼ)ԱՄԻՆՆԵՐԻ
ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ**

Ա. Ս. ԳԱԼՍՏՅԱՆ և Է. Գ. ՄԵՍՐՈՊՅԱՆ

N-(Օքսիրան-2-իլմեթիլ)ամինների փոխազդեցությունից մերկապտոքացախաթթվի մեթիլէսթերի հետ սինթեզվել են մեթիլ 2-(3-(N,N-դիտեդակալված)ամինո-2-հիդրօքսիպրոպիլթիո)ացետատներ, որոնց հետագա մշակումը ամոնյակով և ջրածնի պերօքսիդով բերում է ամինասպիրտային և ամիդային խմբավորումներ պարունակող սուլֆօքսիդների նոր ածանցյալների ստացման:

**SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF SULFUR-CONTAINING VICINAL
AMINO ALCOHOLS ON THE BASIS OF N-(OXIRAN-2-YLMETHYL)AMINES**

A. S. GALSTYAN and E. G. MESROPYAN

Yerevan State University
1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: a_galstyan@ysu.am

The purpose of this paper is the design of new molecules containing amide, sulfoxide, amino alcohol groups to create new pharmaceuticals.

To achieve the goal the interaction of N-(oxirane-2-ylmethyl)amines with methyl 2-mercaptoacetate was carried out, which resulted in methyl 2-(3-(N,N-disubstituted) amino-2-hydroxypropylthio) acetates. The latter being processed with ammonia and hydrogen peroxide were transferred into new sulfoxides derivatives containing amino alcohol and amide groups. Based on the NMR spectra it can be stated that due to oxidation sulfoxides formed rather than sulfones because the sulfoxide group is a chiral center of the multiplet structure.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сливка М.В., Хрипак С.М., Брицук В.Н., Станинец В.И. // ЖОрХ, 2000, т. 36, с. 1033 [Russ. J. Org. Chem., 2000, v. 36, p. 1033 (Engl. Transl.)].
- [2] Аллаhverдиев М.А., Акперов Н.А., Мустафаев К.Н., Фарзалиев В.М. // Нефтехимия, 2001, т. 41, с. 235.
- [3] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2002, т. 1,2.
- [4] Bergmeier S.C. // Tetrahedron, 2000, v. 56, p. 2561.
- [5] Karpf M., Trussardi R.J. // J. Org. Chem., 2001, v. 66, p. 2044.
- [6] Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А. // ЖОрХ, 2006, т. 42, с. 1854 [Russ. J. Org. Chem., 2006, v. 42, p. 1845 (Engl. Transl.)].