

С. А. Васильева, Л. Х. Калимуллина, М. Г. Сафаров

СИНТЕЗ И РЕАКЦИЯ 4-МЕТИЛ-3,4-ЭПИТИОТЕТРАГИДРОПИРАНА С α -АМИНОКИСЛОТАМИ

Рециклизацией 4-метил-3,4-эпокситетрагидропирана действием тиомочевина синтезирован 4-метил-3,4-эпитиотетрагидропиран, который реагирует с α -аминокислотами в щелочной среде региоселективным раскрытием тиранового кольца у наименее замещенного атома углерода.

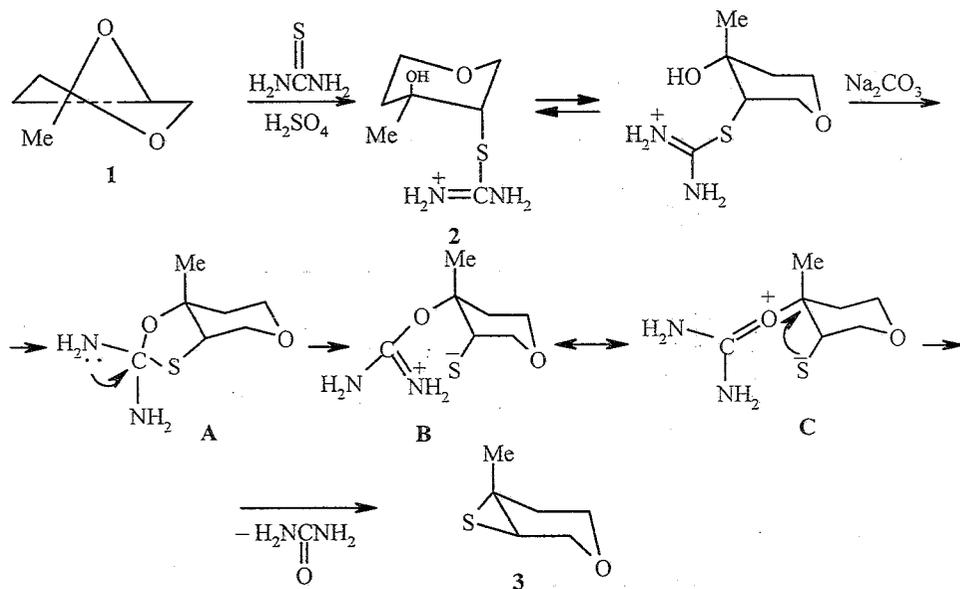
Ключевые слова: аминокислоты тетрагидропиранового ряда, тиомочевина, эпитиотетрагидропиран, эпокситетрагидропиран.

Среди большого числа реакций, приводящих к образованию соединений с тирановым циклом, реакция замещения атома кислорода оксиранов на атом серы занимает особое место благодаря ее высокой селективности, мягким условиям проведения и в ряде случаев высоким выходам конечных продуктов [1]. Именно поэтому мы исследовали взаимодействие синтезированного ранее 4-метил-3,4-эпокситетрагидропирана (**1**) с тиомочевинной [2].

Процесс превращения оксиранового цикла в тирановый был разделен нами на две стадии. Сначала при взаимодействии эпоксида **1** с тиомочевинной в воде при 0 °С в течение 5 ч в присутствии эквимолярного количества серной кислоты с выходом 70% образуется сульфат S-(4-гидрокси-4-метил-3-тетрагидропиранил)изотиуриония (**2**), который при осторожной обработке эквимолярным количеством Na_2CO_3 в воде при 0–5 °С за 6 ч превращается в тиран **3** с выходом 78%.

При ступенчатом проведении реакции удалось не только повысить выход тирана, но и существенно изменить характер реакции. С ростом рН среды, температуры и полярности растворителя (гексан, метанол, вода) облегчается образование тиранового цикла, одновременно возрастает и скорость его нуклеофильного раскрытия. Таким образом, высокий выход тирана достигается благодаря поддержанию в сфере реакции определенного значения рН и температуры (использование Na_2CO_3 вместо NaOH , 0–5 °С).

Процесс превращения оксирана **1** в тиран **3** действием тиомочевина, как и в случае α -окисей [1], по всей вероятности, представляет собой ряд последовательных ионных реакций с образованием и раскрытием оксотиолоанового кольца (структуры А–С).

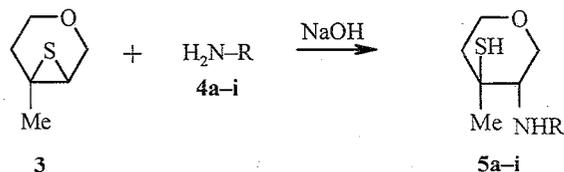


В ИК спектре тирана 3 имеется полоса поглощения в области 810 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям группировки $\begin{matrix} \diagup & \text{S} & \diagdown \\ & \text{C}-\text{C} & \end{matrix}$.

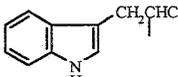
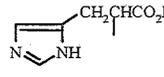
В спектре ЯМР ^1H в области 3.1 м. д. расположен дублетный сигнал протона $\text{C}(3)\text{H}$ тирановой группы.

Ранее было показано, что эпоксиды пиранового ряда являются удобными синтонами для введения тетрагидропиранильной группы в различные органические соединения с помощью реакций нуклеофильного присоединения [3, 4]. Так, введение тетрагидропиранильного радикала в структуры моно- и дикарбоновых нейрорактивных аминокислот приводит к появлению у них психотропной активности [5]. В связи с этим представляет интерес использование в данной реакции ранее неизвестных тиранов тетрагидропиранового ряда.

Аминокислоты являются бифункциональными соединениями и могут реагировать как по amino-, так и по карбоксильной группе. В водных растворах они существуют в виде цвиттер-ионов [6, 7], которые в присутствии небольшого избытка щелочи переходят в сопряженное основание.



4, 5 a $\text{R} = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; b $\text{R} = \text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{CHCO}_2\text{H}$; c $\text{R} = \text{HO}_2\text{CCHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;
d $\text{R} = \text{MeS}(\text{CH}_2)_2\text{CHCO}_2\text{H}$; e $\text{R} = \text{Me}_2\text{CHCHCO}_2\text{H}$; f $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$;

g $\text{R} = \text{PhCH}_2\text{CHCO}_2\text{H}$; h $\text{R} =$  ; i $\text{R} =$ 

Характеристики синтезированных соединений 5a-i

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Спектр ЯМР ¹ H (в CF ₃ COOD), δ, м. д.					Выход, %
		C	H	N		C(4)H ₃ (3H, c)	CH ₃ R (3H, c)	C(5)H ₂ (2H, r)	C(2)H ₂ , C(3)H, C(6)H ₂ , (5H, m)	⁺ NH ₂ , (2H, c)	
5a	C ₈ H ₁₅ NO ₃ S	<u>46.96</u> 46.88	<u>7.25</u> 7.36	<u>6.74</u> 6.82	117–118	1.30	–	1.75	3.30–3.70	7.10	84
5b	C ₁₂ H ₂₃ NO ₃ S	<u>55.25</u> 55.14	<u>8.69</u> 8.86	<u>5.26</u> 5.35	125–126	1.15	1.40	1.85	3.35–3.78	7.15	88
5c	C ₁₀ H ₁₇ NO ₅ S	<u>45.59</u> 45.45	<u>6.52</u> 6.48	<u>5.19</u> 5.30	135–136	1.20	–	1.68	3.32–3.98	7.12	83
5d	C ₁₁ H ₂₁ NO ₃ S ₂	<u>47.16</u> 47.28	<u>7.41</u> 7.57	<u>4.92</u> 5.01	122–123	1.30	1.52	1.84	3.55–4.10	6.95	85
5e	C ₁₁ H ₂₁ NO ₃ S	<u>53.32</u> 53.41	<u>8.41</u> 8.55	<u>5.49</u> 5.66	113–114	1.15	1.55	1.76	3.24–3.96	7.80	83
5f	C ₈ H ₁₇ NO ₄ S ₂	<u>37.51</u> 37.63	<u>6.49</u> 6.71	<u>5.62</u> 5.48	175–176	1.25	–	1.86	3.32–3.98	7.84	87
5g	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃ S	<u>60.83</u> 60.99	<u>7.29</u> 7.16	<u>4.61</u> 4.74	118–119	1.30	–	1.75	3.56–4.15	7.82	86
5h	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	<u>59.92</u> 61.05	<u>6.49</u> 6.63	<u>8.26</u> 8.37	120–121	1.35	–	1.65	3.30–4.05	7.52	83
5i	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	<u>50.34</u> 50.51	<u>6.56</u> 6.71	<u>14.48</u> 14.72	161–162	1.45	–	1.86	3.62–4.24	7.95	89

Оказалось, что при обработке тирана **3** натриевыми солями *D,L*-аминокислот **4a-i** в воде при 70 °С за 3 ч образуются *N*-(4-меркапто-4-метилтетрагидропиран-3-ил)-*D,L*-аминокислоты **5a-i** с выходом 83–89% (таблица). В ИК спектрах продуктов **5a-i** наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1580–1590 см⁻¹, характерная для валентных колебаний группы N⁺H₂, а также полоса при 1610–1630 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям группы CO₂⁻ [8].

На примере взаимодействия пиперидина с 2-арил-4-метил-4,5-эпокситетрагидропиранами было доказано преимущественное образование одного из стереоизомеров – продукта *транс*-диаксиального раскрытия эпоксидного цикла [9]. Подобное расположение amino- и гидроксильной групп характерно и для других эпоксидов пиранового ряда [2, 10]. С помощью ТСХ, ИК и ЯМР ¹H спектроскопии (таблица) нами установлено, что присоединение α-аминокислот к тирану **3**, как и у несимметричных оксиранов, сопровождается раскрытием цикла у наименее замещенного атома углерода и протекает легче, чем у оксиранов. Очевидно, различие в энергиях связи C–S и C–O сказывается на реакционной способности этих атомов углерода в большей степени, чем различие в энергиях напряжения цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборах UR-20 (в тонкой пленке или в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Tesla BS-487 С (80 МГц), внутренний стандарт – ГМДС.

Контроль за чистотой полученных соединений проводили с помощью ТСХ (Silufol UV-254, хлористый метилен–этилацетат, 2:1).

4-Метил-3,4-эпокситетрагидропиран **1** получают по методике [2].

Сульфат S-(4-гидрокси-4-метилтетрагидропиранил-3)изогиуруния (2). Раствор 8 г (100 ммоль) тиомочевины в 3 мл конц. H₂SO₄ и 35 мл воды добавляют по каплям к 11.4 г (100 ммоль) эпоксида **1**. Смесь перемешивают при 0–5 °С в течение 5 ч, затем осторожно упаривают, остаток кристаллизуют из этанола и получают 20 г (70%) соединения **2** с т. пл. 164 °С (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 675 (C–S); 1675 (C=N⁺H₂); 3300 (OH); 3420 (NH₂); 1110 (CH₂–O–CH₂). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: 1.15 (3H, с, C(4)H₃); 1.75 (2H, т, C(5)H₂); 3.30 (1H, с, OH); 3.45–3.75 (5H, м, C(2)H₂, C(3)H, C(6)H₂); 7.15 (2H, с, NH₂); 7.35 (2H, с, =N⁺H₂). Найдено, %: С 29.32; Н 5.84; N 9.55; S 29.49. C₇H₁₆N₂O₆S₂. Вычислено, %: С 29.15; Н 5.59; N 9.71; S 22.24.

4-Метил-3,4-эпитетрагидропиран (3). К раствору 5 г (19 ммоль) изогиуруниевой соли **2** в 50 мл воды добавляют по каплям раствор 1.8 г (19 ммоль) Na₂CO₃ в 20 мл воды. Смесь перемешивают в течение 6 ч при 0–5 °С. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над MgSO₄ и перегоняют в вакууме. Получают 1.96 г (78%) соединения **3** с т. кип. 60 °С (40 мм рт. ст.), *n*_D²⁰ 1.4460, *d*₄²⁰ 1.0295 г/см³. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.35 (3H, с, C(4)H₃); 1.75 (2H, т, C(5)H₂); 3.10 (1H, с, C(3)H); 3.35 (2H, т, C(2)H₂); 4.10 (2H, т, C(6)H₂). Найдено, %: С 55.22; Н 7.65; S 24.51. C₆H₁₀OS. Вычислено, %: С 55.34; Н 7.74; S 24.62.

N-(4-Меркапто-4-метилтетрагидропиран-3-ил)аминокислоты (5a-i). К раствору 0.8 г (20 ммоль) NaOH в 20 мл воды добавляют 18 ммоль аминокислоты. В раствор образовавшейся соли добавляют 2 мл (18 ммоль) эпоксида **1**. Смесь перемешивают 2–3 ч при 70 °С, после чего нейтрализуют 4 н. HCl до pH 7. Выпавший осадок перекристаллизуют из водного этанола (1:1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Зандер, *Успехи химии*, **37**, 433 (1968).
2. У. Г. Ибатуллин, Д. Я. Мухаметова, С. А. Васильева, Р. Ф. Талипов, Л. В. Сюрин, М. Г. Сафаров, С. Р. Рафиков, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2114 (1982).
3. У. Г. Ибатуллин, С. А. Васильева, З. К. Каримова, З. И. Латыпова, М. Г. Сафаров, *ХГС*, 1604 (1989).
4. С. А. Васильева, Т. Ш. Мухаметьянова, М. Г. Сафаров, *ЖОрХ*, **27**, 778 (1991).
5. Г. В. Ковалев, С. А. Васильева, В. А. Сажин, И. П. Кулешова, И. Н. Баталина, *Хим.-фарм. журн.*, № 2, 17 (1991).
6. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1983, 4, 233.
7. M. L. Pascal, *Bull. Soc. Chim. France*, 435 (1960).
8. Y. Grenie, J.-C. Lassegues, Ch. Garrigou-Lagrange, *J. Chem. Phys.*, **53**, 2980 (1970).
9. У. Г. Ибатуллин, Л. В. Сюрин, С. А. Васильева, Т. Б. Семенова, М. Г. Сафаров. *ХГС*. 1455 (1984).
10. В. Б. Мочалин, А. Н. Корнилов, *ЖОХ*, **10**, 2334 (1974).

Башкирский государственный университет,
Уфа 450074, Россия
e-mail: Vasilyeva S.A. @bsu.bashedu.ru

Поступило в редакцию 31.03.2000
После переработки 15.11.2000