

С. А. Васильева, С. А. Санкина, М. Г. Сафаров

СИНТЕЗ СОЛЕЙ N-ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ-S-МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНΙΑ

D,L-Метионин реагирует в щелочной среде с 4-метил-3,4-эпокситетрагидропираном по аминогруппе с образованием продукта раскрытия оксиранового цикла в соответствии с правилом Красусского — N-(4-гидрокси-4-метил-3-тетрагидропиранил)-D,L-метионина. Метилированием последнего с дальнейшей обработкой органическими и неорганическими кислотами с высокими выходами синтезированы соли N-(4-гидрокси-4-метил-3-тетрагидропиранил)-S-метилметионинсульфония.

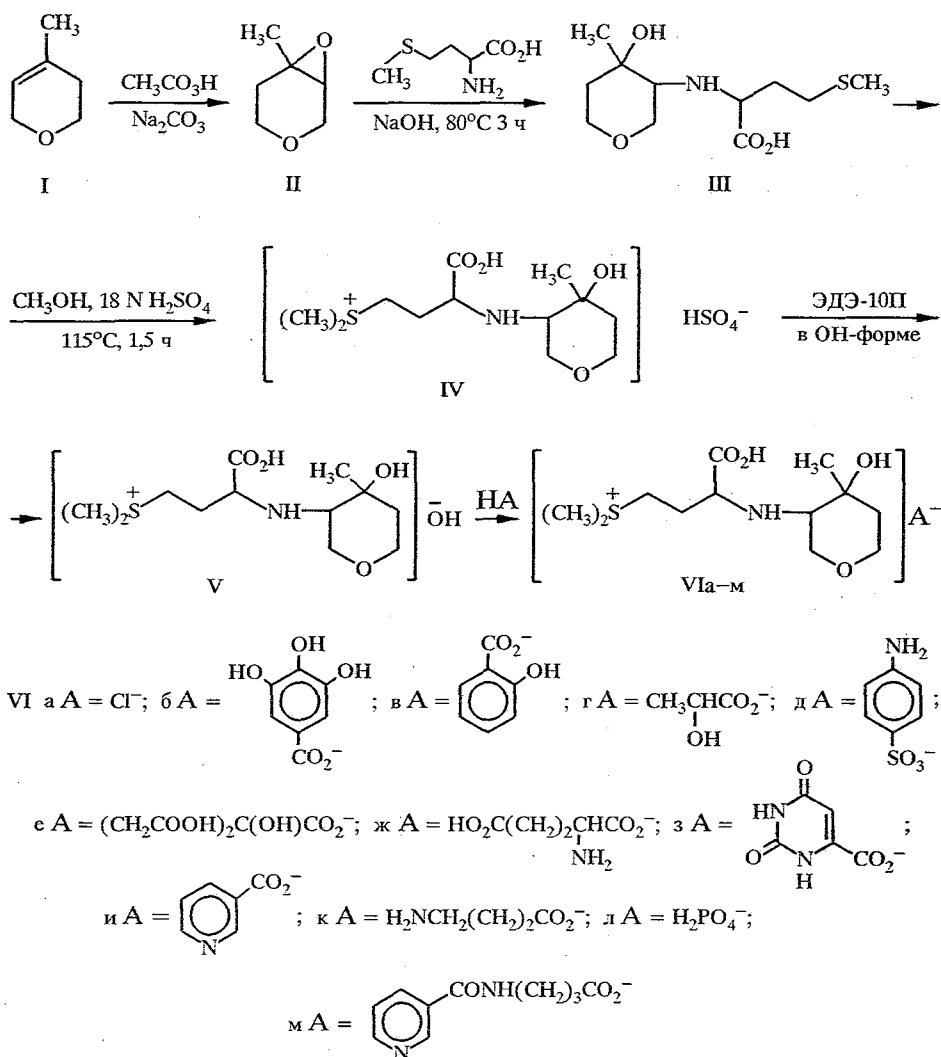
Известно, что хлорид метилметионинсульфония (витамин U) нашел применение в клинической практике как эффективный противоязвенный препарат [1]. В настоящее время в ряде стран ведутся поиски новых лекарственных препаратов на основе метилметионинсульфония в основном в направлении замены аниона Cl^- на анионы различных органических и неорганических кислот.

В данной работе предложен целенаправленный синтез ранее не известных солей N-(тетрагидропиранил)-S-метилметионинсульфония (N-ТГПММС) с анионами органических и неорганических кислот на основе 4-метил-5,6-дигидро-2Н-пирана (I) — побочного продукта в производстве изопрена по диоксановому методу [2] (см. схему).

Окислением исходного соединения I получен 4-метил-3,4-эпокситетрагидропиран (II). Реакция последнего с D,L-метионином в виде натриевой соли протекает гладко при использовании избытка щелочи, способствующего повышению pH и переходу аминокислоты, существующей в растворе в виде цвиттер-иона, в сопряженное основание [3]. Так, при обработке эпоксида II натриевой солью D,L-метионина в водном растворе при 80 °С за 3 ч образуется N-(4-гидрокси-4-метил-3-тетрагидропиранил)-D,L-метионин (III) с выходом 65%. В ИК спектре продукта III наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1589, характеристичная для валентных колебаний группы NH_2 , а также полоса при 1610 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям аниона CO_2^- [4]. В работе [5] на примере взаимодействия пиперидина с 2-арил-4-метил-4,5-эпокситетрагидропиранами спектральными методами (масс-, ИК и ПМР спектры) доказано преимущественное образование одного из стереоизомеров — продукта *транс*-диаксиального раскрытия эпоксидного цикла. Подобное расположение амино- и гидроксильной групп характерно и для других эпоксидов пиранового ряда [2, 6]. На основании этого следует ожидать, что и при использовании аминокислоты раскрытие эпоксидного цикла протекает *транс*-диаксиально по правилу Красусского, т. е. у наименее замещенного атома углерода. Метилирование продукта III в смеси 18 н. H_2SO_4 и метанола в течение 1,5 ч при 115 °С приводит к бисульфату N-(4-гидрокси-4-метил-3-тетрагидропиранил)-S-метилметионинсульфония (IV), который не выделяют, поскольку он не кристаллизуется. Для очистки реакционной смеси от избытка серной кислоты и перевода (N-ТГПММС)-бисульфата IV в основание V использовали анионит ЭДЭ-10П в OH-форме. Изучение процесса ионообмена при пропускании через этот анионит разбавленной водой реакционной массы, а также отбор и анализ отдельных фракций вытекающего из колонки раствора показали, что значение pH постепенно менялось от 9 до 6...7. К элюату добавляли рассчитанное количество

Характеристики синтезированных соединений VIa—м

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	Спектр ПМР (в CF_3COOD), δ , м.д.								Выход, %
			3-тетрагидропиранил			$(CH_3)_2S^+$ (6H), c	$=S^+CH_2$ (2H), T	CH_2 (2H), T	CH (1H), д	NH_2 (2H), c	
			4- CH_3 c (3H)	5-H T (2H)	2-H, 3-H, 6-H (5H) M						
VIa	$C_{12}H_{24}ClNO_4S$	>300	1,32	1,75	3,40...3,95	1,90	3,65	2,65	4,10	7,06	87
VIб	$C_{19}H_{29}NO_9S$	>300	1,35	1,70	3,35...3,85	1,85	3,60	2,60	4,15	6,92	90
VIв	$C_{19}H_{29}NO_7S$	>300	1,30	1,65	3,34...3,92	1,90	3,55	2,62	4,10	7,15	94
VIг	$C_{15}H_{29}NO_7S$	252...253	1,25	1,75	3,35...3,85	1,86	3,65	2,55	4,10	6,85	96
VIд	$C_{18}H_{34}N_2O_9S_2$	290...291	1,30	1,70	3,40...3,95	1,85	3,60	2,60	4,15	7,65	98
VIе	$C_{18}H_{31}NO_{11}S$	260...261	1,25	1,70	3,30...3,95	1,80	3,60	2,60	4,10	7,54	97
VIж	$C_{17}H_{34}N_2O_9S$	178...179	1,30	1,75	3,35...3,84	1,90	3,60	2,55	4,10	7,82	96
VIз	$C_{17}H_{27}N_3O_8S$	190...191	1,30	1,70	3,40...3,98	1,95	3,55	2,60	4,15	7,95	87
VIи	$C_{18}H_{18}N_2O_6S$	230...231	1,30	1,75	3,25...3,80	1,80	3,50	2,60	4,10	7,52	72
VIк	$C_{16}H_{32}N_2O_6S$	210...211	1,20	1,75	3,20...3,70	1,80	3,60	2,60	4,10	7,25	75
VIл	$C_{12}H_{26}NO_8PS$	212...213	1,25	1,70	3,40...3,95	1,80	3,60	2,65	4,15	7,15	80
VIм	$C_{22}H_{35}N_3O_7S$	190...191	1,20	1,75	3,25...3,75	1,80	3,65	2,60	4,10	7,05	85



соответствующей кислоты, раствор концентрировали в вакууме и полученные соли N-ТГПММС (VIa—м) кристаллизовали при комнатной температуре. Выходы солей VI близки к количественным, структура подтверждена спектрами ПМР (см. таблицу). Установлено, что соли N-ТГПММС образуют новые координационные соединения с хлоридом меди [7]. Эти комплексы оказались биологически активными веществами с разнообразными полезными свойствами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 (в тонкой пленке или в вазелиновом масле), спектры ПМР — на приборе Tesla BS-487 С (80 МГц) в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ и CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС.

Данные элементного анализа соединений III, VIa—м на С, Н, N соответствуют расчетным.

4-Метил-3,4-эпокситетрагидропиран II получают по методике работы [2].

N-(4-Гидрокси-4-метил-3-тетрагидропиранил)-D,L-метионин (III, $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$). Прибавляют 2,6 г (18 ммоль) D,L-метионина к раствору 0,8 г (20 ммоль) NaOH в 20 мл воды и к образовавшемуся раствору соли добавляют 2 мл (18 ммоль) эпоксида II. Смесь перемешивают 3...4 ч при 80 °С, после чего нейтрализуют 4 н. HCl до pH 7. Выпавший осадок перекристаллизовывают из

водного спирта. $T_{пл}$ 212...213 °С. Спектр ПМР (CF_3COOD , δ , м. д.): 1,12 (3H, с, 4-CH₃); 1,84 (2H, т, 5-H); 2,35...3,70 (5H, м, 2-H, 3-H, 6-H); 6,92 (1H, с, NH₂). Выход 2,4 г (65%).

Соли N-(4-гидрокси-4-метил-3-тетрагидропиранил)-S-метилметионинсульфония (VIa—м). Смесь 3 г (0,011 моль) N-(4-гидрокси-4-метил-3-тетрагидропиранил)-D,L-метионина III, 0,8 мл (0,01 моль) метанола и 3,5 мл (0,03 моль) 18 н. серной кислоты выдерживают при 115 °С в течение 1,5 ч. После охлаждения до 20 °С раствор разбавляют водой в соотношении 1 : 6 и элюируют через слой анионита ЭДЭ-10 П в ОН-форме. Элюат собирают до достижения pH 6...7, после чего к нему прибавляют 0,01 моль органической или неорганической кислоты. Полученный водный раствор соли концентрируют в вакууме и кристаллизуют из водного этанола. Характеристики и выходы полученных солей VI представлены в таблице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Букин В. Н., Хучуа Г. Н. S-Метилметионин как противоязвенный фактор (Витамин U). // Усп. биол. химии / Под ред. Б. Н. Степаненко. — М., 1969. — Т. 10. — С. 184.
2. Ибатуллин У. Г., Мухаметова Д. Я., Васильева С. А., Талипов Р. Ф., Сюрин Л. В., Сафаров М. Г., Рафиков С. Р. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1982. — № 9. — С. 2114.
3. Pascal M. L. // Bull. soc. chim. France. — 1960. — N 3. — P. 435.
4. Grenie J. // J. Chem. Phys. — 1970. — Vol. 53. — P. 2980.
5. Ибатуллин У. Г., Сюрин Л. В., Васильева С. А., Семенова Т. Б., Сафаров М. Г. // ХГС. — 1984. — № 11. — С. 1455.
6. Мочалин В. Б., Смолина З. И., Вульфсон А. Н., Дюмаева Т. Н., Унковский Б. В. // ЖОХ. — 1974. — № 10. — С. 2334.
7. Гайфутдинова Р. К., Конкина И. Г., Васильева С. А., Ахметова Р. Д., Нугаманова И. Я., Никифорова Г. И., Муринов Ю. И. // ЖНХ. — 1933. — Т. 38, вып. 8. — С. 1327.

Башкирский государственный университет,
Уфа 450074

Поступило в редакцию 10.02.94