

54
A 82

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ОРДЕНА ЛЕНИНА ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

На правах рукописи

А.М.ОРЛОВ

ПРЕВРАЩЕНИЕ α -ГАЛОИД- β -ТИОЛАКТОНОВ В
ПРОИЗВОДНЫЕ α , β -ТИОГЛИЦИДНОЙ
КИСЛОТЫ

(072 - органическая химия)

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Москва - 1970 г.

СК

Работа выполнена в ордена Ленина Институте элементоорганических соединений Академии наук СССР, в лаборатории фторорганических соединений.

Научные руководители - академик И.Л.Кнунянц и
канд.хим.наук М.Г.Линькова

Официальные оппоненты:

член-корр. АН СССР Р.Х.Фрейдлина
доктор хим.наук М.Н.Преображенская

Ведущее предприятие - Институт органической химии
им.Н.Д.Зелинского

Автореферат разослан " " сентябрь 1970 г.

Защита диссертации ориентировочно состоится

" " март 1971 г. на заседании Ученого Совета
ордена Ленина Института Элементоорганических соединений
Академии наук СССР по адресу: г.Москва, ул.Вавилова, д.28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
института.

Ученый секретарь Совета
канд.хим.наук

(Р.А.Соколик)

54
А 9821

I

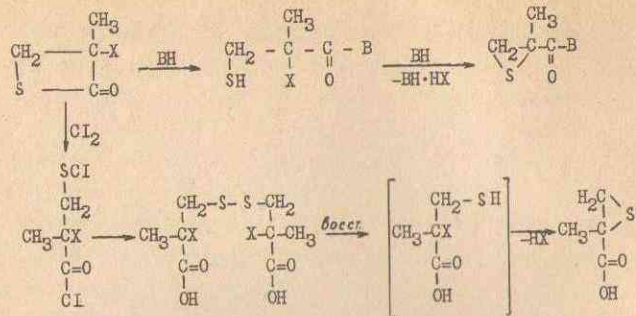
В течение двух последних десятилетий сильно возрос интерес исследователей к химии соединений серы. Целый ряд факторов стимулировал развитие этих работ. С одной стороны, все яснее становилась важная роль этих соединений в процессах роста и обмена живых организмов, следствием чего явился синтез большого числа физиологически активных серосодержащих веществ; с другой стороны, оказалось, что реакционная способность многих соединений, содержащих серу, представляет исключительный интерес в теоретическом и практическом отношениях. В последнее время большое внимание было привлечено к β -тиолактонам.

Первые представители β -тиолактонов были синтезированы в 1955 году в ИФЗ АН СССР (Кнунянц, Кильдишева, Линькова и соотр.). β -Теолактоны и продукты их взаимодействия с аминами оказались физиологически активными соединениями. β -Теолактоны являются удобными ацилирующими агентами, особенно в пептидном синтезе, т.к. они содержат одновременно защищенную сульфгидрильную группу и активированный карбоксил.

С этой точки зрения явилось интересным ранее неизученное взаимодействие α -галогид- β -тиолактонов с нуклеофильными и электрофильными реагентами. Эти реакции, как нам казалось, должны были привести к синтезу производных α, β -тиоглицидной кислоты.

1-2028

Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Киргизской ССР

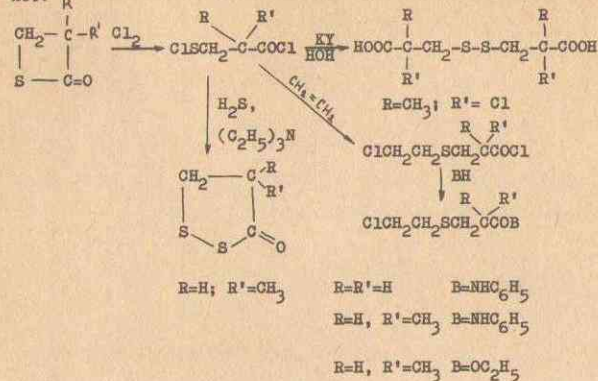


Единственное соединение этого типа - этиловый эфир α, β -эпитиа- β, β -бис(трифторметил)-пропионовой кислоты - было получено в 1964 году действием на перфтортиоацетон диазоуксусного эфира. Многочисленные другие попытки получения производных α, β -тиоглицидной кислоты, описанные в литературе в период с 1934 по 1969 годы, оказались неудачными. Изучение нами реакции α -галогид- β -тиолактонов со спиртами и аминами привело к общему методу синтеза производных α, β -тиоглицидной кислоты.

I. РЕАКЦИИ β -ТИОЛАКТОНОВ С ХЛОРОМ

Взаимодействие β -тиолактонов с электрофильными реагентами (если не считать кислотного гидролиза) изучено не было. Оказалось, что β -тиолактоны гладко реагируют с хлором при -30° в четыреххлористом углероде и образуют с высокими выходами

хлорангидриды соответствующих β -хлорсульфенилкарбоновых кислот.



Хлорангидриды β -хлорсульфенилкарбоновых кислот - относительно устойчивые соединения. Они перегоняются в вакууме и могут продолжительное время храниться при комнатной температуре. Это кажется неожиданным, т.к. известны алифатические сульфенхлориды, содержащие атом водорода в α -положении, охарактеризованы как соединения мало устойчивые. Хлорангидриды β -хлорсульфенилкарбоновых кислот относятся к числу исключительно реакционноспособных бифункциональных соединений, которые могут

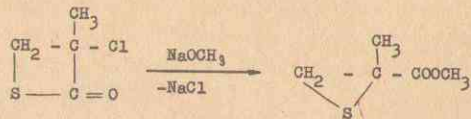
2. РЕАКЦИИ α -ГАЛОИД- β -ТИОЛАКТОНОВ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ

РЕАГЕНТАМИ

Химические свойства α -бром- и α -хлор- β -тиолактонов оставались не исследованными.

А) Реакции β -тиолактонов со спиртами. Синтез метилового эфира α -метил- α, β -тиолипидной кислоты.

При нагревании α -метил- α -хлор- β -тиолактона с избытком метанола никакой реакции не наблюдается. Однако алкоголиз этого тиолактона при -20° – 40° несколько меньшим, чем эквимолярным количеством метилата натрия приводит не к метиловому эфиру α -хлор- β -меркаптоизомасляной кислоты, а к метиловому эфиру α -метил- α, β -тиолипидной кислоты.



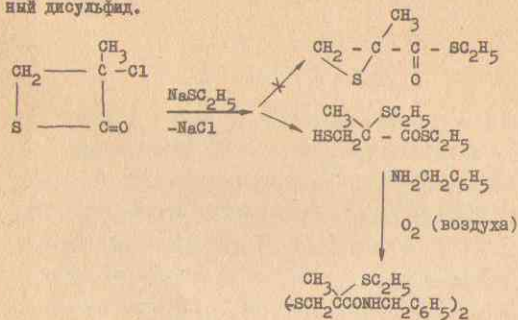
Таким образом, при этой реакции даже в отсутствие избытка основания тиетановый цикл превращается в тирановый. Эта реакция гладко осуществляется при прибавлении раствора алкоголята к метанольному раствору тиолактона. Изменение порядка смешения реагентов или применение избытка метилата натрия приводит к продуктам разложения метилового эфира α -метил- α, β -тиолипидной кислоты. Источником алкоксила может являться также смесь метанола с триэтиламином. При этом образуется метиловый эфир

α -метил- α, β -тиолипидной кислоты с выходом 85%.

Б) Реакция β -тиолактонов с меркаптанами

Взаимодействие β -тиолактонов с меркаптанами изучено не было.

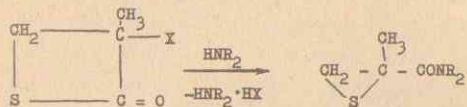
В реакции α -метил- α -хлор- β -тиолактона с эквимолярным количеством этилмеркаптана натрия, по аналогии с реакцией этого тиолактона с метанолом, ожидалось образование этилового эфира α -метил- α, β -тиолипидной кислоты. Однако с выходом 34% был получен этиловый эфир α -этилтио- β -меркаптоизомасляной кислоты, строение которого доказано превращением в известный дисульфид.



В) Реакция β -тиолактонов с аминами. Синтез амидов

α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты

Ряд аминов и аммиак взаимодействуют с α -галогид- α -метил- β -тиолактонами с образованием ранее недоступных амидов α, β -тиоглицидной кислоты.



X = Cl, Br

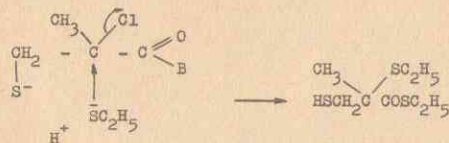
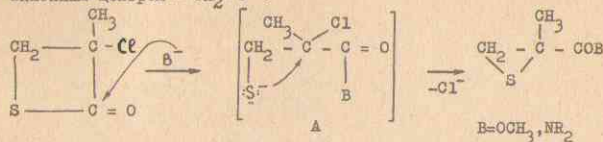
R = H, C₂H₅, i - C₄H₉

R₂ = (CH₂)₅

Однако оказалось, что некоторые амины, взятые в избытке, вызывают дальнейшие превращения образующихся замещенных амидов α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты (см. ниже, стр. 14).

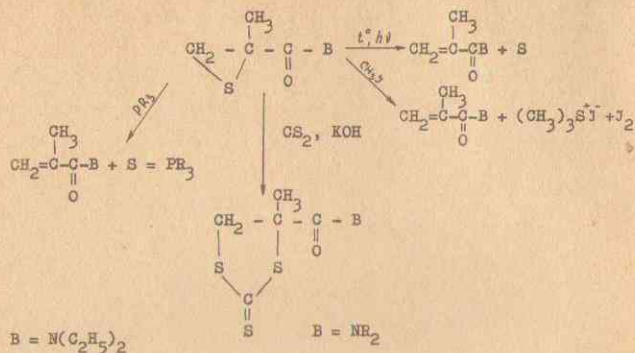
Наиболее вероятным механизмом реакции α -галогид- α -метил- β -тиолактонов с нуклеофильными реагентами представляется такой, который включает промежуточное образование аниона А за счет нуклеофильной атаки углерода карбонильной группы β -тиолактонового кольца. В случаях реакций α -галогид- α -метил- β -тиолактонов с метанолом и аминами дальнейшее внутримолекулярное замещение приводит к синтезу тиранов, тогда как в реакции этих тиолактонов с этилмеркаптидом натрия вместо внутримолекулярного замещения происходит межмолекулярное нуклеофильное замещение хлора на этилмеркаптогруппу, что, вероятно, вызвано большей

нуклеофильность аниона C₂H₅S⁻ по сравнению с "внутренним" анионным центром -CH₂-S⁻.



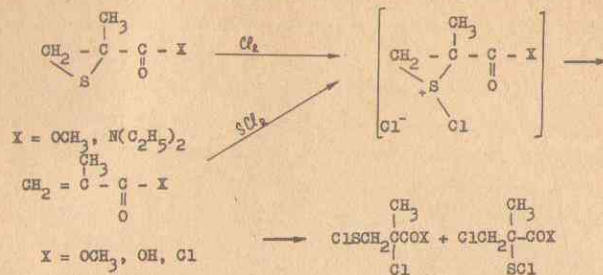
8. СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ α -МЕТИЛ- α, β -ТИОГЛИЦИДНОЙ КИСЛОТЫ

Оказалось, что производные α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты при нагревании до 120-160° элиминируют серу, в отличие от прочих алифатических тиранов, которые при нагревании предпочтительно полимеризуются. Диэтиламид α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты также легко, как и остальные тираны обессеривается соединениями трехвалентного фосфора. При действии иодистого метила на производные α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты образуются соответствующие производные метакриловой кислоты, иодистый триметилсульфоний и иод.



Из анализа литературных данных следовало, что реакция несимметричных тиранов с хлором не дает смеси продуктов раскрытия тиранового кольца, а приводит к одному из возможных изомеров.

Изучение методом ПМР продуктов взаимодействия производных α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты с хлором при -40° в четыреххлористом углероде привело к неожиданным результатам. Оказалось, что в результате реакции образуется смесь обоих возможных продуктов расщепления тиранового кольца, а именно - производных как α -хлор- β -хлорсульфенил-, так и α -хлор-сульфенил- β -хлоризомаасляной кислоты.



Так, в реакции метилового эфира α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты с хлором содержание метилового эфира α -хлор-сульфенил- β -хлоризомаасляной кислоты составляет, согласно данным ПМР, 63%, изомерного- 37%.

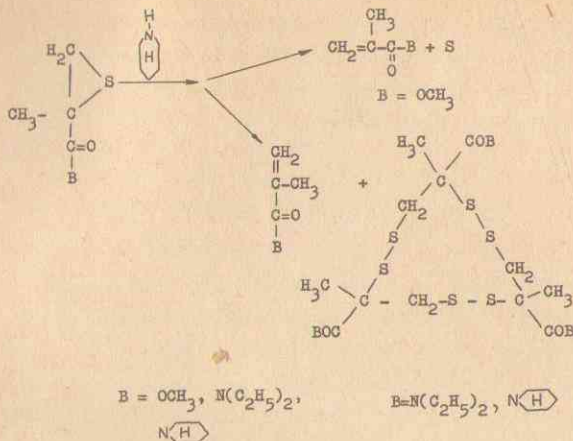
Сопоставление этих результатов с результатами, полученными при присоединении дихлорида серы к метилметакрилату, позволяет предполагать для обеих реакций общий механизм, поскольку в обоих случаях получена одна и та же смесь сульфенхлоридов с

примерно тем же соотношением изомеров. Вероятно, что этот общий механизм включает промежуточный эписульфониевый катион $[\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COX})\text{S}^+\text{Cl}^-]\text{Cl}^-$

Взаимодействие тиранов со вторичными аминами приводит к раскрытию тиранового цикла, как правило, у первичного атома углерода с образованием соответствующих аминотиолов или продуктов их дальнейших превращений.

Оказалось, что иное превращение при действии вторичных аминов претерпевают производные α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты. Так, метиловый эфир α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты при действии даже каталитических количеств пиперидина в эфире обессеривается с образованием метилметакрилата.

Диэтиламин и пиперидин α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты при взаимодействии с пиперидином дают соответствующие амиды метакриловой кислоты. Однако, кроме этого, в результате реакции получены и другие соединения, которые по эмпирической формуле соответствуют продукту присоединения атома серы к молекуле исходного тиоглицидного амида. Молекулярный вес этих соединений соответствует "тримерам". Эту реакцию можно формально рассматривать как диспропорционирование замещенного амида α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты.

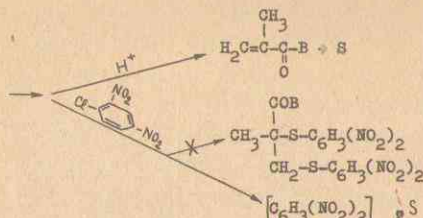
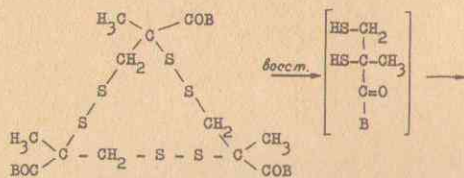


Исследование полученных кристаллических "тримеров" позволяет предположительно приписать им циклическую структуру замещенных 2,3,6,7,10,11-гексатриазинклодеканов.

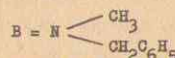
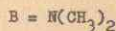
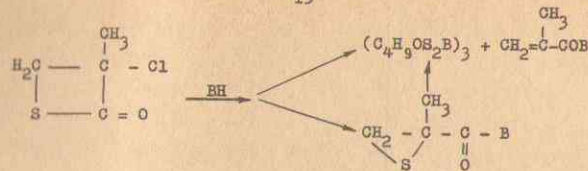
Изучение строения "тримеров" химическими и физическими методами затруднено их устойчивостью и нерастворимостью в обычных органических растворителях. Эти вещества не изменяются в трифторуксусной кислоте, горячей серной и соляной кислотах.

Попытка восстановления "тримера" диоксидом тиомочевины в водно-спиртовой щелочи не привела к ожидаемому амиду α, β -димеркаптоизомасляной кислоты. При обработке реакцион-

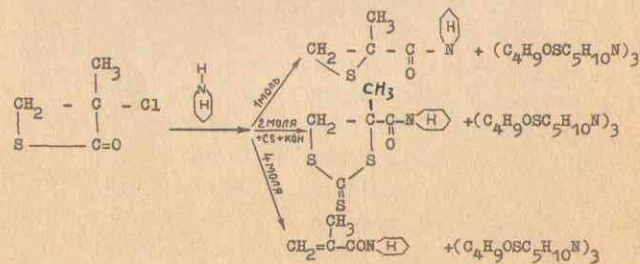
ной смеси 2,4-динитрохлорбензолом выделен лишь бис-(2,4-динитрофенил)-сульфид, а при подкислении ее получены лишь сера и пиперидид метакриловой кислоты. Возможно, что бис-(2,4-динитрофенил)-сульфид получается из промежуточно образующегося неустойчивого димеркаптоамида.



Аналогичные "тримеры" образуются и при взаимодействии 1-метил-1-хлор-β-тиолактона с пирролидином, морфолином, диметиламином, N-метилбензиламином, пиперидином, взятыми в избытке.



Можно предположить, что образование кристаллических "тримеров" и неопределенных амидов в реакции аминолиза 1-метил-1-хлор-β-тиолактона пирролидином, морфолином, N-метилбензиламином, диметиламином, пиперидином также протекает через соответствующие амиды 1-метил-1,β-тиоглицидной кислоты. Это подтверждается и тем, что в случае реакции 1-метил-1-хлор-β-тиолактона с пиперидином в зависимости от соотношения реагентов удается выделить оба продукта.



В В О Д Н

1. Изучены реакции α -галогид- β -тиолактонов с некоторыми нуклеофильными реагентами. При этом за счет раскрытия связи ζ -апил образуются производные β -меркаптокарбоновых кислот или продукты их дальнейших превращений:

- а) Реакцией α -галогид- β -тиолактонов с аммиаком, аминами, метанолом получены амид, диэтилаид, динизобутилаид, пиперидид и метиловый эфир α, β -тиоглицидной кислоты.
- б) Реакция β -тиолактонов с меркаптанами приводит к труднодоступным эфирам β -меркаптотиокарбоновых кислот.

2. Изучены реакции β -тиолактонов с хлором. Взаимодействие β -тиолактонов с хлором приводит к раскрытию цикла по связи ζ -апил и образованию хлорангидридов β -хлорсульфенилкарбоновых кислот; последние являются исходными для синтеза дитиоаноннов и цистина.

3. На примере синтеза α, α -диметилцистина показана возможность получения гомологов цистина путем присоединения дихлорида серы к замещенным акриловым кислотам с последующей обработкой иодистым калием и аммиаком.

4. Изучены химические свойства производных α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты. Показано, что метиловый эфир этой кислоты при действии некоторых вторичных аминов теряет серу с образованием метилметакрилата, тогда как замещенные амиды

метил- α, β -тиоглицидной кислоты диспропорционируются с образованием соответствующих производных метакриловой кислоты и "тримеров" - по-видимому, 2,3,6,7,10,11-гексатиациклододеканов.

5. На примере метилового эфира и диэтилаида α -метил- α, β -тиоглицидной кислоты показано, что при действии хлора тираны дают оба возможных изомерных продукта расщепления - производные α -хлор- β -хлорсульфенил- и α -хлорсульфенил- β -хлоркарбоновых кислот.

Основные результаты работы опубликованы в следующих статьях:

1. М.Г.Линькова, А.М.Орлов, И.Л.Кнузянц, Докл.АН СССР, 170,96 (1966).
2. Н.Д.Кулешова, М.Г.Линькова, А.М.Орлов, И.Л.Кнузянц, Изв. АН СССР, серия химич., 1966,2027.
3. А.М.Орлов, Н.Д.Кулешова, И.Л.Кнузянц, Изв.АН СССР, серия химич., 1967,1400.
4. М.Г.Линькова, А.М.Орлов, О.В.Кильдишева, И.Л.Кнузянц, Изв. АН СССР, серия химич., 1969,1148.

Часть материала диссертации доложена на конкурсе научных работ ИФЗС АН СССР, г.Москва, 1968 г.

ПОДП. К ПЕЧАТИ 24/ХП-70 Г. Т-19828. Ф. 80x90/16
ОБЪЕМ 1,25 ПЛ. ЗАКАЗ 2028. ТИРАЖ 200 ЭКЗ.

ОТПЕЧАТАНО НА РОТАПРИНТАХ В ТИП. ИЗД. МГУ
МОСКВА, ЛЕНГОРЫ.