

А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян и В. Е. Бадалян

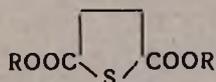
Исследования в области производных тиофена и тетрагидротиофена (тиофана)

Сообщение I. Синтез некоторых аминокэфиров
 тетрагидротиофен-2,5-дикарбоновой кислоты

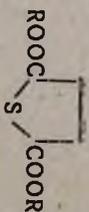
В числе антигистаминных, спазмолитических, ганглиоблокирующих и др. физиологически активных соединений, синтезированных за последние годы, определенное место занимают различные производные тиофена. Эти соединения с некоторых пор, аналогично производным ароматического ряда, приобрели практическую ценность по ряду специфических свойств. Так, из производных тиофена метафениленхлоргидрат, хлоротенцитрат, илвин и др. нашли признание в медицине.

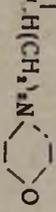
Если тиофен наряду с пиридином, хинолином, пиперидином и другими гетероциклическими системами применяется в синтезах биологически активных соединений, то его гидрированный аналог—тетрагидротиофен занимает в этих исследованиях более чем скромное место. Однако производные тетрагидротиофена по сравнению с тиофеном, с нашей точки зрения, представляют большой интерес. Тетрагидротиофен по своему строению напоминает гидрированные системы пиррола и фурана, которые несравненно больше встречаются в структурах природных продуктов—алкалоидов, глюкозидов, чем пиррол и фуран. Если учесть и то обстоятельство, что тетрагидротиофен входит в строение биотина (витамин Н), синтезируемого целым рядом бактерий и несколькими видами плесени в процессе своей жизнедеятельности, то изыскания в области производных этого гетероцикла с целью исследования их биологических свойств представляют значительный интерес.

В настоящем сообщении приводится синтез некоторых аминокэфиров тетрагидротиофен-2,5-дикарбоновой кислоты с различными аминоспиртами со следующей общей формулой:



Использованные аминоспирты были получены описанными ранее методами [1]. Тетрагидротиофен-2,5-дикарбоновая кислота синтезирована путем циклизации диметилового эфира дибромадипиновой кислоты, полученного по методу Гуа и Санкарана [2], циклизация же была проведена по Турнеру и Гиллу [3]. Ввиду хорошей растворимости



№ п/п	R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d ₂₀ ⁴	n _D ²⁰	MRD		Анализ в %							
							вычислено	найдено	С		Н		N		S	
									вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
1	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂	80,0	187—190	2	1,1210	1,4770	83,93	80,26	52,81	52,81	8,23	8,47	8,79	8,54	10,07	10,32
2	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	66,8	205—207	2	1,0628	1,4710	102,40	98,49	57,72	57,71	9,15	9,10	7,48	7,37	8,58	8,95
3	CH ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	78,5	208—212	3	1,0898	1,4875	92,76	91,51	55,46	55,28	8,73	8,68	8,08	7,84	9,25	8,97
4	CH ₂ (CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	68,2	227—230	3	1,0542	1,4850	111,23	109,45	59,67	59,49	9,51	9,38	6,96	7,03	7,97	8,04
5	CH ₂ CHCH ₂ N(CH ₂) ₂	74,7	183—185	1	1,0630	1,4792	92,76	92,45	55,46	55,22	8,72	8,67	8,08	7,95	9,25	10,00
6	CH ₂ CHCH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	77,0	198—200	1	1,0382	1,4625	111,23	106,70	59,66	59,51	9,51	9,47	6,96	7,13	7,96	7,80
7	CH ₂ CH(CH ₂)N(CH ₂) ₂	74,7	192—195	1	1,1386	1,4838	92,76	87,01	55,46	55,58	8,72	8,69	8,08	7,77	9,25	9,49
8	CH ₂ CH(CH ₂)N(C ₂ H ₅) ₂	69,0	202—205	1	1,0344	1,4630	111,21	107,20	59,66	59,48	9,51	9,88	6,96	7,06	7,96	7,72
9	CH ₂ CH(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	78,1	207—210	2	1,0454	1,4640	102,40	98,65	57,72	57,35	9,15	9,29	7,48	7,71	8,58	9,00
10	CH ₂ CH(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	64,4	215—218	2	1,0200	1,4652	121,97	116,75	61,36	61,49	9,83	9,93	6,50	6,30	7,44	7,79
11	CH ₂ CH(CH ₂) ₂ N 	50,7	214—216	1	1,0760	1,4880	125,41	121,70	63,41	63,58	9,31	9,49	6,16	5,89	7,05	7,14
12	CH ₂ 	67,2	238—240	1	1,1530	1,5080	119,35	117,53	57,63	57,80	8,35	8,25	6,13	6,06	6,98	7,19

13	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	75.2	218—220
14	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	61.6	245—247
15	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N}$ 	64.3	218—220
16	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	89.1	214—216
17	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$	85.2	222—225
18	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	62.1	227—230
19	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	60.8	228—230
20	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N} \end{array}$ 	54.5	230—233
21	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3 \end{array}$	78.5	230—232
22	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3 \end{array}$	79.6	247—250
23	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N} \end{array}$ 	52.6	242—245
24	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	70.9	203—205
25	$(\text{H}_3\text{C}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	63.2	248—250

2	1.0379	1.4650	111.63	107.22	59.67	59.46	9.49	9.11	6.97	6.60	7.98	8.13
2	1.0201	1.4675	130.11	124.88	62.84	62.68	10.11	10.37	6.11	5.84	6.99	7.61
1	1.0559	1.4981	134.54	134.02	64.69	64.74	9.60	9.66	5.80	5.93	6.64	6.57
3	1.0332	1.4640	111.63	107.51	59.67	59.60	9.49	9.70	6.97	6.78	7.98	8.51
3	1.0139	1.4802	129.41	128.53	62.84	62.58	10.11	10.36	6.11	6.45	6.99	7.54
1	1.0195	1.4798	138.57	135.57	64.16	64.27	10.35	10.00	5.77	5.40	5.58	6.57
1	1.0440	1.4876	138.57	134.16	64.16	64.00	10.35	10.45	5.77	5.57	5.58	6.88
1	1.0323	1.4980	134.54	137.06	64.69	64.77	9.60	9.71	5.80	5.68	6.64	6.85
1	1.0590	1.4670	132.99	128.56	58.74	58.69	9.44	8.96	5.71	6.01	6.53	6.77
1	1.1311	1.5230	145.09	141.40	55.14	55.19	8.87	8.75	5.36	5.41	18.39	18.25
1	1.1308	1.5050	128.59	127.64	59.24	59.30	8.70	8.45	5.75	6.07	6.59	6.41
1	1.0616	1.4840	119.17	116.58	55.53	55.57	9.32	9.17	12.95	13.11	7.41	7.42
2	1.0143	1.4710	156.06	151.22	61.72	61.45	10.36	10.14	10.28	10.04	5.89	6.19

кислоты в воде, мы выделяли ее путем непрерывной экстракции, что повысило выход до 84 % против указанных 76,7 [3].

Для биологических исследований были получены растворимые в воде хлоргидраты, йодметилаты, йодэтиллаты, отдельные представители которых удалось выделить в кристаллическом виде.

Некоторые физико-химические свойства полученных соединений сведены в таблицу.

В экспериментальной части описан общий для всех веществ способ синтеза.

Данные фармакологических исследований будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Хлорангидрид тетрагидротиофен-2,5-дикарбоновой кислоты. К раствору 1 моля тетрагидротиофен-2,5-дикарбоновой кислоты в 600 мл абсолютного бензола приливают 3 моля хлористого тионила и кипятят на водяной бане в течение 10—12 часов. После отгонки растворителя и избытка хлористого тионила остаток перегоняют в вакууме при 142—144°/2 мм. Выход 82,7 % теории.

Найдено %: С 33,67; Н 2,56; S 15,31; Cl 32,80
C₈H₆O₂Cl₂S. Вычислено %: С 33,83; Н 2,83; S 15,02; Cl 33,29.

Аминоэфиры тетрагидротиофен-2,5-дикарбоновой кислоты. К раствору 0,1 моля бис-хлорангидрида тетрагидротиофен-2,5-дикарбоновой кислоты в 80—100 мл абсолютного бензола приливают бензольный раствор 0,25 моля аминок спирта и кипятят на водяной бане в продолжение 3—4 часов. После охлаждения обрабатывают его 10%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции на конго, отделяют водный слой и, промыв бензольный 10 мл воды, присоединяют к основному продукту. Водный слой насыщают карбонатом натрия, приливают 2—3 мл концентрированного раствора едкого натра и экстрагируют 2—3 раза эфиром. Соединенные эфирные экстракты сушат над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме.

Вывод

Получен хлорангидрид тетрагидротиофен-2,5-дикарбоновой кислоты. Взаимодействием хлорангидрида с аминок спиртами получено 25 не описанных в литературе аминоэфиров.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 26 XI 1959

Ս. Լ. Մճջոյան, Վ. Գ. Սփրիկյան, Ս. Ն. Հովեաննիսյան, Վ. Ե. Բազալյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԹԻՈՖԵՆԻ ԵՎ ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈԹԻՈՖԵՆԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում I. Ցետրահիդրոթիոֆեն-2,5-դիկարբոնաթթվի մի քանի ամինաէսթերների սինթեզը

Ա մ փ ո փ ու մ

Անտիհիստամինային, սպազմոլիթիկ, զանգլիաները բուկադալի ենթարկող և ալլ ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացությունների շարքում վերջին տարիների ընթացքում որոշակի տեղ են գրավել թիոֆենի ածանցյալները, որոնցից մի քանիսը, ինչպես, օրինակ՝ մետաֆենիլեն-ջլորհիդրատը, խլորոտենցիտրատը, իլվինը և ուրիշները նույնիսկ կիրառություն են գտել բժշկության մեջ:

Եթե թիոֆենը պիրիդինի, խինոլինի, լիպերիդինի և ալլ հետերոցիկլիկ սիստեմների օրինակով օգտագործվել է բիոլոգիապես ակտիվ նյութերի սինթեզներում, ապա նրա հիդրոգենիզացված անալոգը՝ տետրահիդրոթիոֆենը ալդ աշխատանքներում փոքր տեղ է գրավել: Իր կառուցվածքով տետրահիդրոթիոֆենը նմանվում է ֆուրանի, պիրրոլի հիդրված անալոգներին, որոնց ավելի հաճախ ենք հանդիպում բնական պրոդուկտների, ալկալոիդների, գլյուկոզիդների կառուցվածքի մեջ, քան թե պիրրոլին և ֆուրանին: Բացի դրանից, տետրահիդրոթիոֆենը մտնում է բիոտինի (H վիտամին) կառուցվածքի մեջ, որը սինթեզում են մի քանի տեսակ բակտերիաներ և բորբոսներ՝ իրենց կենսական գործունեության ընթացքում:

Այս սովյալների հիման վրա մենք նպատակ դրեցինք սինթեզել տետրահիդրոթիոֆեն-2,5-դիկարբոնաթթվի մի քանի ամինաէսթերներ՝ նրանց բիոլոգիական հատկությունները ուսումնասիրելու համար: Ստացված են գրականության մեջ չնկարագրված 25 ամինաէսթերներ և ջրում լուծելի նրանց 75 աղեր:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, ЖОХ 16, 751 (1946); К. Mannich, В. Lesser, Ber. 65, 751 (1932); К. Mannich, Hof, Arch. Pharm. 285, 589 (1932); К. Mannich, В. Lesser, Ber. 65, 378 (1932); А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян, ДАН АрмССР 24, 105 (1957); 27 161 (1958).
2. P. Guha, D. Sankran, Ber. 70, 2110 (1937).
3. A. L. Turner, A. J. Hill, J. Org. Chem. 14, 476 (1949).