

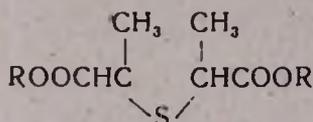
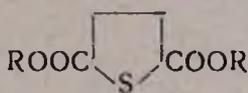
А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян и А. Н. Оганесян

Исследования в области производных тиофена и тетрагидротиофена

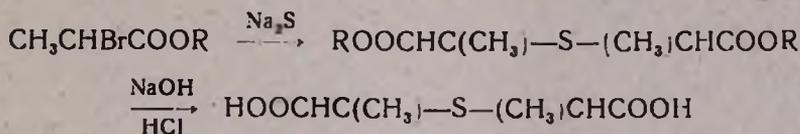
Сообщение II. Синтез аминоэфиров тиобис-(α -метил)-уксусной кислоты

В предыдущем сообщении были описаны некоторые аминоэфиры тетрагидротиофен-2,5-дикарбоновой кислоты, обладающие кураризирующими свойствами [1].

Продолжая изыскания новых курареподобных соединений в ряду серусодержащих веществ и с целью выяснения влияния тетрагидротиофенового гетероцикла на кураризирующее действие аминоэфиров, мы наметили синтез их аналогов с разомкнутым тетрагидротиофеновым кольцом:



Исходная тиобис-(α -метил)-уксусная кислота, описанная ранее Ловеном [2], была получена действием сульфида натрия на метиловый эфир α -бромпропионовой кислоты с последующим омылением промежуточного метилового эфира этой кислоты:



Хлорангидрид тиобис-(α -метил)-уксусной кислоты, полученный действием хлористого тионила на бензольный раствор кислоты, был введен в реакцию с аминспиртами, и полученные аминоэфиры очищены через хлористоводородную соль.

Для испытания биологических свойств приготовлены растворимые в воде соли—хлоргидраты и йодалкилаты, из которых удалось кристаллизовать только несколько солей.

Формулы аминоэфиров и некоторые их физико-химические константы приведены в таблице 1.

Изучение курареподобных свойств, проведенное в отделе фармакологии нашего института Асратяном, показало, что соединения в виде четвертичных аммониевых солей обладают кураризирующей активностью, уступающей, однако, по силе действия соответствующим

Таблица 1

ROOSCH(CH₂)₂S—CH(CH₃)₂SOOK

R.	Выход в % Т. кип. при 2 мм	D ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		C		A н а л и з в %		S			
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
				Н	С	Н	С	Н	С	Н	С		
—CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	61,4185—187	1,0445	1,4650	86,01	84,93	52,48	52,80	8,80	8,91	8,73	8,50	10,00	10,30
—CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	66,4192—195	1,0187	1,4670	104,40	102,50	57,42	57,65	9,63	9,57	7,44	7,09	8,51	8,63
—CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	83,9191—194	1,0377	1,4700	95,24	93,68	55,14	55,22	9,25	9,49	8,04	7,80	9,20	9,30
—CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	89,3200—203	0,0023	1,4664	113,71	111,87	59,37	59,23	9,95	9,94	6,93	7,13	7,92	7,85
—CH(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	60,9205—207	0,9910	1,4621	104,48	104,45	57,42	57,82	9,63	9,66	7,44	7,21	8,51	8,81
—CH(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	65,0215—217	1,0130	1,4130	122,15	119,80	61,08	60,81	10,25	10,45	6,47	6,57	7,41	7,60
—CH(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	83,0215—218	0,9904	1,4625	113,71	112,39	59,37	59,82	9,96	10,08	6,93	6,67	7,92	7,85
—CH(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	86,7222—225	0,9744	1,4632	132,19	130,24	62,57	62,31	10,50	10,28	6,08	6,03	6,96	7,20
—CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	76,3195—198	0,9836	1,4620	113,71	113,07	59,37	59,05	9,96	9,80	6,93	6,89	7,92	8,19
—CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	85,4205—207	0,9810	1,4630	132,19	129,34	62,57	62,63	10,50	10,74	6,08	6,26	6,96	6,75

производным тетрагидротиофена. Наиболее активным и менее токсичным оказался дийодметилат диметиламиноэтилового эфира тиобис-(α -метил)-уксусной кислоты.

Таким образом, расщепление тетрагидротиофенового цикла привело к снижению курареподобных свойств аминокэфиров.

Экспериментальная часть

Метиловый эфир тиобис-(α -метил)-уксусной кислоты. К 33,4 г (0,2 моля) метилового эфира α -бромпропионовой кислоты в 100 мл метилового спирта при перемешивании приливают раствор 25,2 г (0,105 моля) сульфида натрия в 40 мл воды. По окончании прибавления реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 2 часов, отгоняют при перемешивании спирт и остаток экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 135—140°/18 мм. Выход 14,9 г или 72,7% теории; d_4^{20} 1,1431; n_D^{20} 1,4652. M_{RD} найдено 49,89, вычислено 50,14.

Найдено %: С 47,01; Н 6,54; S 15,28

$C_8H_{14}O_4S$. Вычислено %: С 46,59; Н 6,84; S 15,54.

Тиобис-(α -метил)-уксусная кислота. 41,2 г (0,2 моля) метилового эфира тиобис-(α -метил)-уксусной кислоты омыляют 20 г (0,5 моля) едкого натра в 60 мл воды. Смесь нагревают на водяной бане в течение 5 часов, по охлаждению экстрагируют эфиром и водный слой обрабатывают соляной кислотой до кислой реакции на конго.

Выделенная кислота полностью растворяется в воде, поэтому отгоняют под уменьшенным давлением возможно большее количество воды и остаток многократно экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме при 201—202°/1 мм.

Выход 26,7 г или 75% теории. При стоянии кислота закристаллизовывается и плавится при 110—112°.

Найдено %: С 40,43; Н 5,64; S 18,13

$C_8H_{10}O_4S$. Вычислено %: С 40,44; Н 5,66; S 17,99.

Хлорангидрид тиобис-(α -метил)-уксусной кислоты. К раствору 44,5 г (0,25 моля) кислоты в 200 мл абсолютного бензола приливают 66 г хлористого тионила (20% избыток) в 100 мл того же растворителя и кипятят на водяной бане в течение 10 часов. Отгоняют под уменьшенным давлением избыток хлористого тионила, бензол и остаток перегоняют в вакууме при 112—115°/5 мм. Выход 45 г или 71,2% теории; d_4^{20} 1,3024; n_D^{20} 1,5000. M_{RD} найдено 48,57, вычислено 47,63.

Найдено %: С 33,70; Н 4,05; Cl 32,55; S 14,73

$C_8H_8O_2Cl_2S$. Вычислено %: С 33,51; Н 3,75; Cl 32,97; S 14,91.

Аминокэфиры. К 0,05 моля хлорангидрида в 100 мл абсолютного бензола при помешивании приливают раствор 0,1 моля аминок спирта

в 100 мл того же растворителя. Смесь кипятят на водяной бане в течение 6 часов и по охлаждению обрабатывают соляной кислотой до кислой реакции на конго. Отделив водный слой, насыщают его поташом, приливают 1—2 мл раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

В ы в о д ы

С целью исследования курареподобных свойств синтезировано 10 аминэфиров тиобис-(α -метил)-уксусной кислоты.

В качестве промежуточного вещества получен не описанный в литературе хлорангидрид тиобис-(α -метил)-уксусной кислоты.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 21 IV 1961

Ա. Լ. Միջոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան և Ա. Ն. Օսկանեան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԹԻՈՅԵՆԻ ԵՎ ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈԹԻՈՅԵՆԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում II: Թիոբիս-(α -մեթիլ)-բացախարքիի ամինուկսերենների սինթեզ

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախկին հաղորդման մեջ նկարագրված էին տետրահիդրոթիոֆեն-2,5-երկկարբոնաթթվի ամինուկսերեններ, որոնք օժտված են կուրարենման հատկություններով:

Շարունակելով հետազոտությունները ձեռք պարունակող կուրարենման հատկություններ ունեցող նյութերի սինթեզի բնագավառում և նպատակ ունենալով պարզել տետրահիդրոթիոֆենալին հետերոցիկլի ազդեցությունը, մենք ձեռնարկեցինք նախկինում ստացված ամինուկսերենների ալիպիսի անալոզների սինթեզը, որոնց թթվալին մասը կարելի է դիտել իբրև ճեղքված տետրահիդրոթիոֆենալին մնացորդ:

Ելանյութ հանդիսացող թիոբիս-(α -մեթիլ)-քացախաթթուն, որը նաև նկարագրված է Լուկենի կողմից, ստացված է նատրիումի սուլֆիդի և α -բոմպրոպիոնաթթվի էսթերի փոխազդեցությունից:

1 Աղյուսակում բերված են սինթեզված միացությունների ֆորմուլաները և մի քանի տվյալներ ֆիզիկո-քիմիական հատկությունների մասին:

Ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունը կատարված է մեր ինստիտուտի ֆարմակոլոգիական բաժնում Հասարակայնի կողմից: Այս հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ տետրահիդրոթիոֆենի օղակը ճեղքվելուց հետո, ամինուկսերենների հատկությունները անհայտանում են:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян, В. Е. Бадалян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 63 (1960).
2. Loven, J. Prac. Chem. [2] 78, 70 (1908).