

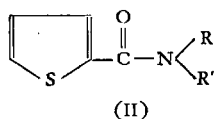
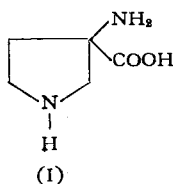
血吸虫病化学治疗的研究

X. 带有噻吩和四氢噻吩环的若干酰胺

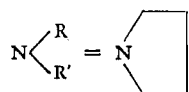
白东鲁 嵇汝运

(中国科学院药物研究所)

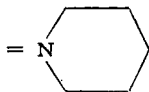
南瓜子在民间用作驱虫药。最近发现它对日本血吸虫幼虫的生长有一定程度抑制作用,我们研究所并从南瓜子中分得有效成分新氨基酸, 3-氨基-3-羧基氮五环 (I)^[1]。I 对血吸虫的杀伤作用还不够强, 为了寻找更有效的药物, 我们合成了结构与 I 有关的许多化合物。本文报告噻吩-2-甲酰胺 (II)、噻吩-2-磺酰胺 (III) 和四氢噻吩-2, 5-二甲酰胺 (IV) 类化合物。



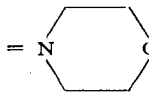
a.



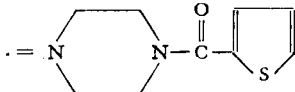
b.



c.



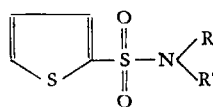
d.



e. R=H, R'=CH₂CH₂-

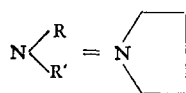


f. R=R'=CH₂(CH₂)₂CH₃

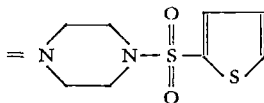


(III)

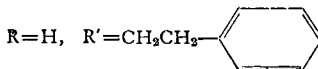
a.



b.



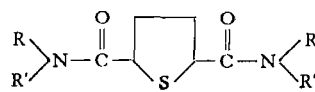
c.



d.

R=R'=CH₂(CH₂)₂CH₃

a.

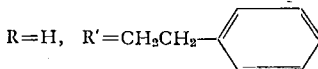


(IV)

a.

R=R'=H

b.



噻吩-3-甲酸可由噻吩-3-甲醛经氧化银氧化制得^[2], 但此法未见于噻吩-2-甲酸的制取。我们在冰水冷却下用氧化银氧化噻吩-2-甲醛时, 所得噻吩-2-甲酸的产率达

88.5%。噻吩-2-甲酰氯在乙醚中与过量的相应胺在室温反应, 制得 II 类化合物。N,N'-双-(噻吩-2-甲酰基)-对-二氮六环 (II_d) 在四氢呋喃中用氯化锂铝还原, 得到相应的胺。噻吩与氯磺酸作用制取噻吩-2-磺酰氯的方法早见诸文献^[3], 但中间产物——噻吩-2-磺酸钠与五氯化磷的反应条件未有详细记述。我们将噻吩-2-磺酸钠与过量的五氯化磷进行固相反应, 所得酰氯的产率为 30.5%。噻吩-2-磺酰氯在水中与胺作用, 制得 III 类化合物。

依 Fredga 方法^[4], 由内消旋 α, α' -二溴己二酸和硫化钠制得的顺式四氢噻吩-2, 5-二甲酸, 与氯化亚砷作用, 得到顺式四氢噻吩-2, 5-二甲酰氯为肯定其构型, 我们把它在室温进行中性水解, 所得酸其熔点为 135°C。与顺式四氢噻吩-2, 5-二甲酸混合熔点不降低, 证明顺式四氢噻吩-2, 5-二甲酸用氯化亚砷转变成酰氯时, 保持了原来构型。将顺式四氢噻吩-2, 5-二甲酰氯滴加入稀氨水中, 分得了四氢噻吩-2, 5-二甲酰胺 (IV_a), 熔点 242—243°C (分解)。Turner 等^[5] 由顺式四氢噻吩-2, 5-二甲酸乙酯在甲醇钠存在下与浓氨水作用, 分得了熔点为 179—181°C 的四氢噻吩-2, 5-二甲酰胺; 他们没有重结晶, 并认为甲醇钠的存在使构型由顺式转变为反式^[6]。四氢噻吩-2, 5-二甲酰氯与 β -苯乙胺依 Schotten-Baumann 酰化法得到 N, N'-双-(β -苯乙基)四氢噻吩-2, 5-二甲酰胺 (IV_b)。

以上三类化合物, 经动物试验, 证明均无疗效。

实 验 部 分

噻吩-2-甲酸

在搅拌下将硝酸银溶液 (75 克溶于 150 毫升水) 滴加至氢氧化钠溶液 (35 克溶于 150 毫升水) 中, 得棕黑色浆状物。在冰水冷却下再滴加噻吩-2-甲醛 (24 克), 加完后继续搅拌, 直至醛的油滴消失, 浆状物变成黑色银粒沉淀。在室温放置 10 分钟后过滤, 沉淀用热水洗三次, 滤液在冰水冷却下用盐酸酸化, 析出的白色结晶过滤, 水洗, 得量 24.3 克, 产率 88.5%。熔点 127—128°C (129—130°C^[7])。

噻吩-2-甲醛对硝基苯胺

噻吩-2-甲醛 (2.2 克) 与对硝基苯胺 (4.0 克) 在乙醇 (50 毫升) 中混合并加入数滴盐酸, 沸水浴上加热半小时。冷后将苯胺的棕红色针状结晶滤出, 得量 4.5 克, 产率 91%。用乙醇-水重结晶, 熔点 199°C。

分析 $C_{11}H_9O_2N_3S$

计算值, % C 53.42; H 3.67; N 16.97

实验值, % C 53.80; H 3.69; N 17.10

N-取代-噻吩-2-甲酰胺 (II)





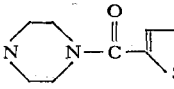
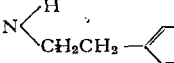
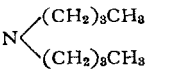
第一法 噻吩-2-甲酰氯 (1 克分子) 与胺 (2.5 克分子) 分别溶于适量无水乙醚中, 并用冰盐充分冷却, 在搅拌下将酰氯溶液滴加至胺溶液中, 放置过夜。加入适量稀盐酸, 此时析出的胺盐酸盐溶解, 经充分振摇后将醚层分出, 用无水硫酸钠干燥, 蒸去乙醚, 所得油状物置冻剂中括擦。能转成结晶的则用重结晶法或真空升华法精制, 不结晶的则进行减压蒸馏。

第二法 先照第一法进行反应, 在加入稀盐酸后将不溶固体滤出, 并与蒸去乙醚后所

得的固体合并,重结晶。

II类各别化合物制备及精制方法、物理性质和分析数据分列在表1中。

表1 N-取代-噻吩-2-甲酰胺 (II)

| 代号 |  | 制备 方法 | 产 率 % | 精制方法 | 熔 点 (或沸点) °C | 实 验 式 | 计 算 值 | | | | 实 验 值 | | | |
|----|---|----------|-------------|----------------|--|--|-------|------|------|-------|-------|------|-------|---|
| | | | | | | | C | H | N | S | C | H | N | S |
| a |  | 1 | 56 | 0.5 毫米 真空升华 | 59—60 | C ₉ H ₁₁ ONS | 59.62 | 6.12 | 7.73 | | 59.17 | 5.96 | 7.44 | |
| b |  | 1 | 69 | | 62 | C ₁₀ H ₁₃ ONS | 61.49 | 6.72 | 7.18 | | 61.77 | 6.73 | 6.96 | |
| c |  | 1 | 51 | 0.5 毫米 真空升华 | 44—46 | C ₉ H ₁₁ O ₂ NS | | | 7.10 | | | | 6.90 | |
| d |  | 2 | 66 | 95%乙醇 重结晶 | 169—170 | C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₂ S ₂ | 54.88 | 4.60 | 9.15 | | 55.06 | 4.56 | 9.15 | |
| e |  | 2 | 87 | 95%乙醇 重结晶 | 126—127 | C ₁₃ H ₁₈ ONS | 67.50 | 5.67 | 6.07 | | 67.83 | 5.75 | 5.91 | |
| f |  | 1 | 58 | 减压蒸馏 | 185—188/9 毫米 η _D ²⁰ 1.5263 | C ₁₉ H ₂₁ ONS | | | | 13.40 | | | 13.50 | |

噻吩-2-磺酰氯

噻吩-2-磺酸钠(40克)与过量五氯化磷在研钵中研磨至反应物液化,移入装有空气回流冷凝管的烧瓶中,在170—180°C油浴上加热12小时。冷后在搅拌下加入冰(100克)与水(100毫升)的混合物,反应物溶解并分出黑色油层。用四氯化碳提取(共约250毫升),蒸除四氯化碳后减压蒸出噻吩-2-磺酰氯,得量12克,产率30.5%。沸点131—133°C/15毫米(123—125°C/14毫米^[3])。放置后,淡黄色液体变成黄绿色结晶。

N-取代-噻吩-2-磺酰胺 (III)

第一法 噻吩-2-磺酰氯(1克分子)在搅拌下滴加到胺(2—3克分子)水溶液中,然后在沸水浴上加热半小时,冷后滤集固体。用稀盐酸及水洗滌,重结晶。

第二法 在搅拌下噻吩-2-磺酰氯滴加至胺中,加入适量水在沸水浴上加热半小时,混合物用盐酸酸化,所得油状物若能变成结晶则重结晶,不变结晶的则混合物用乙醚提取。提取液经无水硫酸钠干燥,蒸出乙醚后减压蒸馏。III类各别化合物制备方法、物理常数及分析数据分列在表2中。

顺式四氢噻吩-2,5-二甲酰氯


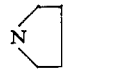
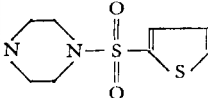
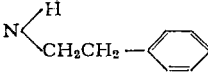
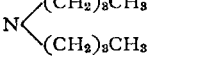
烧瓶中放入磨细的顺式四氢噻吩-2,5-二甲酸(25.5克),慢慢滴加入氯化亚砷(68.9克),加完后回流3小时,蒸出过量的氯化亚砷,减压蒸出淡黄色液体,得量15克,产率48.5%。沸点133—136°C/4.5—5.0毫米。

分析 C₆H₆O₂Cl₂S

皂化当量 计算值 53.2; 实验值 48.0

酰氯与水振摇1小时,放置过夜。滤集白色结晶,乙醚洗后用水重结晶。熔点为

表 2 N-取代-噻吩-2-磺酰胺 (III)

| 代号 |  | 制备 方法 | 产率 % | 重结晶溶剂 | 物理常数 | 实验式 | 计算值 | | 实验值 | |
|----|---|----------|---------|---------|---|--|------|-------|------|-------|
| | | | | | | | N | S | N | S |
| a |  | 1 | 92 | 乙醇-水 | 75—76°C | C ₈ H ₁₁ O ₂ NS ₂ | 6.45 | 29.50 | 6.23 | 29.91 |
| b |  | 1 | 90 | 二甲氨基甲酰胺 | 267—268°C (255°C 开始软化) | C ₁₂ H ₁₄ O ₄ N ₂ S ₂ | 7.41 | 33.90 | 7.14 | 33.96 |
| c |  | 2 | 100 | 乙醇-水 | 87—88°C | C ₁₂ H ₁₈ O ₂ NS ₂ | 5.25 | 23.97 | 5.56 | 24.10 |
| d |  | 2 | 80 | | 231°C/9 毫米 n _D ¹⁴ 1.5156 | C ₁₂ H ₂₁ O ₂ NS ₂ | 5.09 | 23.27 | 5.46 | 23.49 |

135°C。与顺式四氢噻吩-2,5-二甲酰胺混合熔点不降低。

四氢噻吩-2,5-二甲酰胺 (IVa)

在搅拌下将顺式四氢噻吩-2,5-二甲酰氯滴加至稀氨水中,加完后滤集析出的白色结晶。水洗,二甲氨基甲酰胺-水重结晶。熔点 242—243°C (分解)。

分析 C₆H₁₀O₂N₂S

计算值, % C 41.37; H 5.79; N 16.08; S 18.42

实验值, % C 41.64; H 5.20; N 15.88; S 18.37

N, N'-双-(β-苯乙基)-四氢噻吩-2,5-二甲酰胺 (IVb)

顺式四氢噻吩-2,5-二甲酰氯在搅拌下滴加至 β-苯乙胺与 20% 氢氧化钠溶液的混合物中,加完后滤集固体。用稀盐酸及水洗滌,稀乙醇重结晶得针状结晶。熔点 196—198°C。

分析 C₂₂H₂₆O₂N₂S

计算值, % N 7.33

实验值, % N 7.41

N, N'-双-(噻吩-2-甲基)-对-二氮六环

N, N'-双-(噻吩-2-甲酰基)-对-二氮六环(0.8 克)的四氢呋喃(33 毫升)混悬液,在搅拌下滴加至氯化锂铝(0.4 克)的四氢呋喃(7 毫升)混悬液中,加热回流 6 小时。然后在搅拌和冰水冷却下滴加水(0.5 毫升)至反应物中,过滤,滤渣用四氢呋喃洗滌。蒸出四氢呋喃后,所得固体溶于无水乙醚中,加入氯化氢乙醚溶液,得白色结晶。过滤,用水重结晶。熔点 276°C 以上分解。

分析 C₁₄H₁₈N₂S₂·2HCl

计算值, % C 47.85; H 5.74; Cl 20.18

实验值, % C 48.08; H 5.94; Cl 19.54

摘 要

噻吩-2-甲酰氯及噻吩-2-磺酰氯分别与胺作用得相应的酰胺及磺酰胺。顺式四氢噻

吩-2, 5-二甲酸与氯化亚砷作用得到顺式四氢噻吩-2, 5-二甲酰氯。后者与氨水及 β -苯乙胺作用得到相应的二种酰胺。N, N'-双-(噻吩-2-甲酰基)-对-二氮六环用氯化锂铝还原, 得到 N, N'-双-(噻吩-2-甲基)-对-二氮六环。以上合成的化合物经动物试验均无疗效。

参 考 文 献

- [1] Sheng-Din Fang, Liang-Chün Li, et al., Chemical Studies on *Cucurbita moschata* Duch. I. The Isolation and Structural Studies of Cucurbitine, A New Amino Acid. *Scientia Sinica*, 1961, **10**, 845; Tsun-Tsi Sun, Shuen-Hsing Loh, et al. II. A Synthesis of Cucurbitine. *ibid.*, 1961, **10**, 852.
- [2] Campaigne, E. and LeSuer, W. M., 3-Thenoic Acid. *Org. Syn.*, 1953, **33**, 94.
- [3] Steinkopf, W. and Höpner, T., Studien in der Thiophenreihe. XXIV. Über Nitrothiophene und Thiophensulfochloride. *Ann.*, 1933, **501**, 174.
- [4] Fredga, A. Die stereoisomeren Formen der Tetrahydrothiophen- α , α' -dicarbonsäure. *J. Prakt. Chem.*, 1938, **150**, 124.
- [5] Turner, R. J. and Hill, A. J., Thiophene-2, 5-Dicarboxylic Acid and Related Compounds. *J. Org. Chem.*, 1949, **14**, 476.
- [6] Brown, G. B., Baker, B. R., et al., Biotin. II. 3, 4-*trans*-Diaminothiophene. *J. Org. Chem.*, 1947, **12**, 155.
- [7] Hartough, H. D. and Conley, L. G., Acylation Studies in the Thiophene and Furan Series. V. Thiophene Carboxylic Acids and Semicarbazones Derived from Acetylthiophenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 3096.

CHEMOTHERAPEUTIC STUDIES ON SCHISTOSOMIASIS

X. SOME AMIDES DERIVED FROM THIOPHENE-2-CARBOXYLIC, THIOPHENE-2-SULPHONIC ACID AND TETRAHYDROTHIOPHENE-2,5- DICARBOXYLIC ACID

BAI DONG-LU AND KYI ZU-YOONG

(Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

ABSTRACT

It has been discovered in our Institute that Cucurbitine (I) is an effective inhibitor against *Schistosoma japonicum*. In order to find chemical analogues which are more powerful inhibiting agents, various amides of thiophene-2-carboxylic acid, thiophene-2-sulphonic acid and tetrahydrothiophene-2,5-dicarboxylic acid have been prepared. But none of these compounds was active on animal test.

Oxidation of thiophene-2-formaldehyde by means of silver oxide gave thiophene-2-formic acid. On treating thiophene-2-formyl chloride and thiophene-2-sulphonyl chloride with various amines, the corresponding amides were readily formed. Reduction of N,N'-bis-(thiophene-2-carbonyl) piperazine by means of lithium aluminium hydride gave N,N'-bis-(thiophene-2-methyl) piperazine. *Cis*-tetrahydrothiophene-2,5-dicarbonyl chloride was formed when *cis*-tetrahydrothiophene-2,5-dicarboxylic acid was treated with thionyl chloride. *Cis*-tetrahydrothiophene-2,5-dicarbonyl chloride on treatment with aqueous ammonia and β -phenylethylamine gave 2,5-dicarbamyltetrahydrothiophene and N,N'-bis-(β -phenylethyl)-2,5-dicarbamyltetrahydrothiophene respectively.