Доклады Академии наук СССР
1955. Том 100, № 3

ХИМИЯ

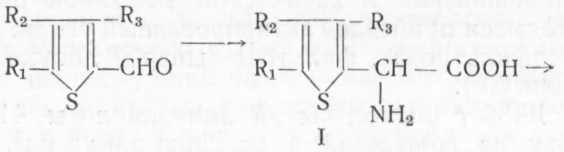
Я. Л. ГОЛЬДФАРБ и Б. П. ФАБРИЧНЫЙ

СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОФЕНА

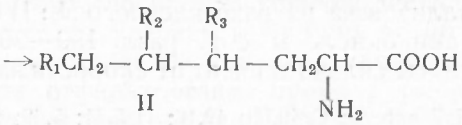
(Представлено академиком Б. А. Казанским 10 IX 1954)

В 1938 г. Буго, Каттелан и Шабрие нашли ([1]), что органические серусодержащие соединения при действии никеля Ренея подвергаются гидрогенолизу, в результате чего атом серы оказывается замещенным на водород. Позднее метод элиминирования серы был использован рядом исследователей для выяснения некоторых вопросов строения природных соединений, в частности, пенициллина и биотина, и в отдельных случаях — для синтетических целей. В последнем отношении значительный интерес представляют в качестве исходных веществ тиофен и его гомологи, так как, используя известные свойства этих ароматических систем, можно ввести в кольцо необходимые заместители и затем при помощи гидрогенолиза придти к нужным производным с разомкнутой цепью ([2]); одним из нас и И. С. Корсаковой этим способом был получен ряд малодоступных углеводородов ([3]).

В настоящем сообщении приведены данные некоторых наших опытов по получению таким методом аминокислот жирного ряда. Ставя себе эту задачу, мы наметили следующие пути ее решения: 1) введение обеих функциональных групп в ядро, например карбоксильной и нитрогрупп, и последующее одновременное восстановление и расщепление нитротиофенкарбоновой кислоты при помощи никеля; 2) синтез тиениламинокислот, несущих обе функциональные группы в боковых цепях, и их гидрогенолиз:



I



II

(где R_1, R_2, R_3 в частности, = H).

При попытке реализовать первую из этих возможностей на примере 5-нитротиофен карбоновой кислоты-2 мы получили лишь очень незначительное количество аминокислоты; следует, впрочем, отметить, что реакция эта требует дальнейшего изучения. Второй из указанных путей оказался вполне приемлемым, так как стадия гидрогенолиза протекает с выходом около 50%. Ниже, в экспериментальной части, описаны опыты получения трех α-аминокислот с нормальной цепью углеродных атомов. Вполне очевидно, что, используя рассмотренный принцип рас-

щепления бифункциональных производных тиофена, можно получать также аминокислоты с разветвленной цепью и с другим взаимным расположением карбоксильной и амино-групп.

Экспериментальная часть

dl-α-амино-(5-метил-2-тиенил)-уксуснаякислота (I. R_1 = CH_3; R_2, R_3 = H). К раствору 17,2 г (0,26 моля) цианистого калия в 30 мл воды прибавлен раствор 15,5 г (0,29 моля) хлористого аммония в 40 мл воды. К этой смеси добавлен раствор 32,9 г (0,29 моля) 5-метилтиофен-2-альдегида в 130 мл метилового спирта и 40 мл концентрированного раствора аммиака. При этом образовался желтый осадок. Реакционная масса встряхивалась в течение 4 час. при 25°: в конце встряхивания выпало темное масло. Смесь вылита в 500 мл воды и проэкстрагирована бензолом. Бензольный слой промыт водой и затем повторно разбавленной (1 : 1) соляной кислотой; солянокислые экстракты объединены.

Бензольный слой после экстрагирования соляной кислотой промыт водой, раствором бикарбоната натрия и снова водой и высушен сульфатом магния. После отгонки бензола остаток перегнан при 4,5 мм; при этом было получено 2,2 г не вошедшего в реакцию 5-метилтиофен-2-альдегида с т. кип. 69—70°, n_D^{20} 1,5805. В колбе осталось 5,3 г темной, очень вязкой смолы.

Солянокислый экстракт (см. выше) нагревался в течение 4 час. с обратным холодильником. От полученного раствора отогнано под вакуумом вместе с водой небольшое количество 5-метилтиофен-2-альдегида, остаток (около 250 мл) нагрет с активированным углем, уголь отфильтрован, фильтрат выпарен досуха под вакуумом. Полученная при этом смесь хлоргидрата *dl*-α-амино-(5-метил-2-тиенил)-уксусной кислоты и хлористого аммония окончательно высушена в вакуум-эксикаторе над хлористым кальцием и едким кали; получено ее 36,6 г.

Эта смесь была растворена в 300 мл воды, раствор профильтрован и к фильтрату добавлен избыток насыщенного раствора уксуснокислой меди. Выпавшая медная соль промыта несколько раз водой и высушена над фосфорным ангидридом. Вес соли 24,3 г (49,2% от теоретического количества). Для получения свободной аминокислоты в суспензию растертой в мелкий порошок медной соли в 1000 мл воды в течение 2 час. при перемешивании механической мешалкой пропускался ток сероводорода. К смеси прибавлен активированный уголь, раствор нагрет до кипения и отфильтрован, фильтрат выпарен досуха под вакуумом (температура бани 60°).

Вес остатка 19,32 г (выход сырой аминокислоты 41,5% от теоретического, считая на вошедший в реакцию альдегид). Сырая аминокислота перекристаллизована из разбавленного (1 : 1) спирта. Получено 10,5 г очищенной аминокислоты с т. разл. 199—200° *. Температура плавления аминокислоты сильно зависит от скорости нагревания прибора.

	Найдено %:	C 49,03; 49,10;	H 5,41; 5,60;	S 18,38; 18,54
$C_7H_9O_2NS$.	Вычислено %:	C 49,10;	H 5,3;	S 18,73

Хлоргидрат *dl*-α-амино-(5-метил-2-тиенил)-уксусной кислоты плавится при 182—183°.

	Найдено %:	Cl 17,42; 17,50
$C_7H_9O_2NS \cdot HCl$.	Вычислено %:	Cl 17,55

dl-α-амино-(2-тиенил)-уксусная кислота (I. R_1, R_2, R_3=H).

* Определение температуры плавления во всех случаях производилось в запаянном капилляре в предварительно нагретом приборе.

Действием цианистого аммония на 28,8 г тиофен-2-альдегида по уже указанному способу было получено ~ 12 г сухой медной соли (28%, считая на вошедший в реакцию альдегид). Вес тиофен-2-альдегида, не вошедшего в реакцию, 3,5 г (n_D^{20} 1,5871).

При разложении медной соли сероводородом получено 8,25 г неочищенной аминокислоты; после повторной кристаллизации из воды она плавилась при 223—224° (с разложением). Температура плавления сильно зависит от скорости нагревания. С нингидрином аминокислота дает сине-фиолетовое окрашивание.

	Найдено %:	C 45,92; 46,05;	H 4,65; 4,53;	N 8,75; 8,66	S 20,19; 20,07
$C_6H_7O_2NS$.	Вычислено %:	C 45,84;	H 4,49;	N 8,91;	S 20,40	

dl-α-амино-(2-тиенил)-уксусная кислота была получена ранее [4] с плохим выходом восстановлением оксима 2-тиенилглиоксиловой кислоты.

dl-α-амино-(5-этил-2-тиенил)-уксусная кислота (I. $R_1 = C_2H_5$, R_2, $R_3 = H$). Действием цианистого аммония на 28,3 г 5-этилтиофен-2-альдегида получено 14,2 г медной соли (37,5% от теоретического выхода, считая на вошедший в реакцию альдегид). Вес вернувшегося альдегида 3,7 г.

При пропускании сероводорода в суспензию медной соли в воде свободную аминокислоту получить не удалось, повидимому из-за чрезвычайно низкой растворимости этой соли в воде. В связи с этим соль пришлось перевести в раствор при помощи концентрированного раствора аммиака. Путем насыщения этого раствора сероводородом было получено 9,95 г сырой аминокислоты. Последняя была очищена кристаллизацией из 3% уксусной кислоты, а затем из разбавленного спирта. Выход кислоты с т. разл. 213° составил 8,45 г. Следует отметить, что температура плавления сильно зависит от скорости нагревания. С нингидрином кислота дает фиолетовое окрашивание.

	Найдено %:	C 51,63; 51,84;	H 6,02; 6,16;	N 7,33; 7,51;	S 17,45; 17,38
$C_8H_{11}O_2NS$:	Вычислено %:	C 51,87;	H 5,99;	N 7,56;	S 17,31	

Гидрогенолиз *dl*-α-амино-(5-метил-2-тиенил)-аминоуксусной кислоты — получение α-амино-*н*-энантовой кислоты (II. $R_1 = CH_3$; R_2, $R_3 = H$). 2,0 г *dl*-α-амино-(5-метил-2-тиенил)-аминоуксусной кислоты с т. пл. 200° растворены при нагревании в растворе 0,7 г углекислого натрия в 100 мл дестиллированной воды. К охлажденному раствору прибавлено около 9 г скелетного никелевого катализатора. Смесь кипятилась с обратным холодильником при хорошем перемешивании в течение 1 часа. После охлаждения катализатор был отфильтрован и многократно промыт горячей дестиллированной водой. Объединенные фильтраты упарены в вакууме до объема около 50 мл. Раствор подкислен разбавленной уксусной кислотой. Выпавшая α-аминоэнантовая кислота отфильтрована, промыта разбавленным спиртом и высушена в вакуум-эксикаторе над P_2O_5. Вес 0,76 г. При прибавлении к маточному раствору раствора уксуснокислой меди было получено около 0,16 г медной соли α-аминоэнантовой кислоты. Таким образом, общий выход α-амино-*н*-энантовой кислоты составляет 0,90 г, или 53% от теоретического. Аминокислота очищена перекристаллизацией из воды. С нингидрином она дает синее окрашивание.

Т. пл. 279—280° с разложением. Для α-амино-*н*-энантовой кислоты в литературе [5] приведена т. пл. 280°.

	Найдено %:	C 57,91; 57,95;	H 10,29; 10,42,	N 9,33; 9,39
$C_7H_{15}O_2N$.	Вычислено %:	C 57,90	H 10,41,	N 9,65	

Гидрогенолиз *dl*-α-амино-(5-этил-2-тиенил)-уксусной кислоты — получение α-амино-*н*-каприловой кислоты (II. $R_1 = C_2H_5$; R_2, $R_3 = H$). Из 3,00 г *dl*-α-амино-(5-этил-2-тиенил)-уксусной кислоты в условиях, аналогичных приведенным выше, после подкисления было получено 0,98 г неочищенной α-амино-*н*-каприловой кислоты и 0,1 г ее медной соли. Таким образом, общий выход α-амино-*н*-каприловой кислоты составляет 1,06 г, или 41% от теоретического. Аминокислота очищена кристаллизацией из воды. Т. пл. 270—271° с разложением. В литературе для α-амино-*н*-каприловой кислоты приводится т. пл. 270°.

Найдено %: C 60,24; 60,15; H 10,73; 10,81; N 8,67; 8,75
$C_8H_{17}O_2N$. Вычислено %: C 60,34; H 10,76; N 8,80

Гидрогенолиз *dl*-α-амино-(2-тиенил)-уксусной кислоты—получение α-амино-*н*-капроновой кислоты—норлейцина (II. R_1, R_2, $R_3 = H$). Гидрогенолиз проводился так же, как и для *dl*-α-амино-(5-метил-2-тиенил)-аминоуксусной кислоты. Из 2,3 г *dl*-α-амино-(2-тиенил)-уксусной кислоты получено 0,32 г сырой α-амино-*н*-капроновой кислоты и 1,00 г ее медной соли. Общий выход аминокислоты составляет 1,13 г, т. е. 59% от теоретического. Аминокислота очищена кристаллизацией из воды. С нингидрином дает сине-фиолетовое окрашивание. Т. пл. 275—277° с разложением. Для *dl*-α-амино-*н*-капроновой кислоты различные авторы приводят т. пл. в пределах от 273 до 327° (см., например ([6-8])).

Найдено %: C 54,35; 54,51; H 9,90; 10,00 N 10,38; 10,47
$C_6H_{13}O_2N$. Вычислено %: C 54,94; H 9,99; N 10,68

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР

Поступило
7 IX 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] J. Bougault, E. Cattelain, P. Chabrier, Bull. Soc. Chim., **1938** (5), 1699; **1940**, (7), 780. [2] См., например: D. Papa, E. Schwenk, H. Ginsberg, J. Org. Chem., **14**, 723 (1949); F. F. Blicke, D. G. Sheets, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3768 (1948); **71**, 4010 (1949). [3] Я. Л. Гольдфарб, И. С. Корсакова, ДАН, **96**, 283 (1954). [4] Bradley, Ber., **19**, 2122 (1886). [5] N. F. A. Albertson, J. Am. Chem. Soc., **68**, 453 (1946). [6] H. Kudielka, Monatsh. f. Chem., **23**, 353 (1908). [7] M. S. Dunn, T. W. Brophy, J. Biol. Chem., **99**, 221 (1932). [8] A. Darapsky, J. Prakt. Chem., **146**, 219 (1936).