

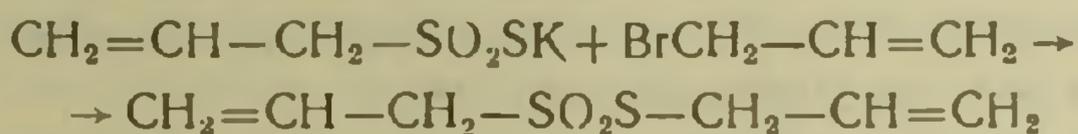
ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Г. Т. Есаян и А. Г. Варданян

Синтез новых аналогов псевдоаллицина

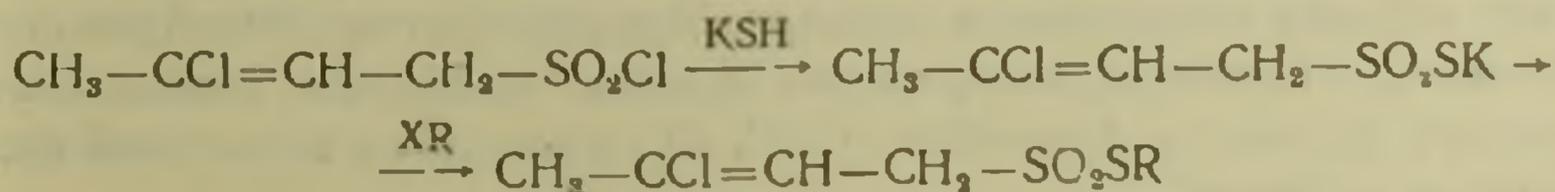
(Представлено В. Исагулянцем 27.VI.1956)

В поисках активных аналогов антибиотика чеснока — аллицина (¹) (аллиловый эфир аллилтиосульфоновой кислоты) М. А. Белаусом и Н. Я. Постовским был синтезирован аллиловый эфир аллилтиосульфокислоты (названный ими псевдоаллицином) взаимодействием аллилтиосульфоната калия с бромистым аллилом (²).



Это соединение, подобно аллицину, оказалось активным по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, хотя и в меньшей степени (²). Так как ряд аналогов аллицина обладает большей активностью, чем сам аллицин, можно было ожидать, что среди аналогов псевдоаллицина найдутся соединения с высокой бактерицидной активностью.

Б. Т. Болдырев и А. Т. Захарчук получили ряд аналогов псевдоаллицина взаимодействием калиевых солей тиосульфокислот с галоидными алкилами (³). Исходные продукты этих синтезов — соли тиосульфокислот получались взаимодействием соответствующего сульфохлорида с гидросульфидом калия. Представляло интерес использовать ранее синтезированный нами доступный γ -хлоркротилсульфохлорид (⁴) для получения по аналогичной схеме аналогов псевдоаллицина.



(R = органический радикал, X = галоид)

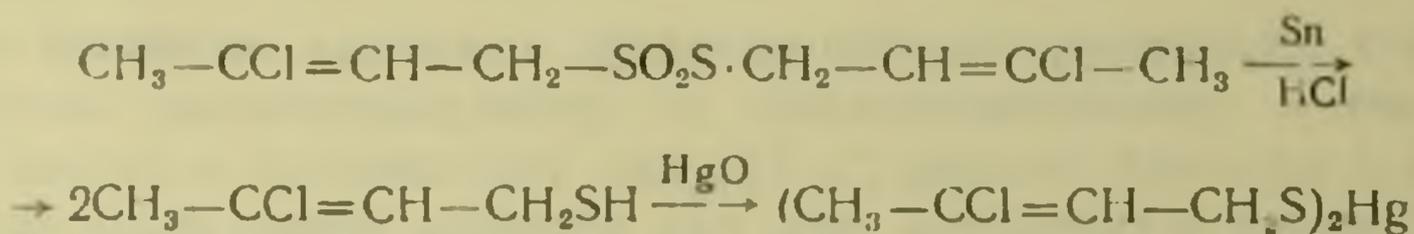
γ -хлоркротилтиосульфонат калия получается с удовлетворительным выходом в условиях синтеза аллилтиосульфоната калия (³).

Для конденсации с этим соединением нами были взяты, в первую очередь, галоидопроизводные аллильного типа — бромистый аллил,

1,3-дихлорбутен-2, хлористый бензил. Эти вещества легко реагируют с γ -хлоркротилтиосульфата калия в водном ацетоне, на холоду — в случае первых двух, при нагревании — в последнем случае. Легко реагирует при нагревании и хлоруксусная кислота. Последняя была выбрана нами для получения более растворимого в воде эфира, что, как известно, важно для выявления антибактериальных свойств. Растворимость этого эфира хотя небольшая ($\sim 0.178\%$ при комнатной температуре), но значительно больше чем остальных эфиров ($0.005-0.012\%$).

Полученные эфиры γ -хлоркротилтиосульфокислоты, как и аллиловый эфир аллилтиосульфокислоты (²), разлагаются при перегонке в вакууме; они были выделены из реакционной смеси, подобно упомянутому аллиловому эфиру, путем промывки их эфирных растворов водой и удаления эфира струей воздуха после сушки. Во избежание избытка нерастворимого в воде галоидопроизводного брался некоторый избыток γ -хлоркротилтиосульфата калия, легко извлекаемого водой и реакция доводилась до конца, о чем можно было судить по количеству выпадавшей из ацетона неорганической соли.

Строение полученных эфиров было подтверждено на примере γ -хлоркротилового эфира восстановлением оловом и соляной кислотой в γ -хлоркротилмеркаптан, который был идентифицирован в виде описанного ранее ртутного производного (⁵).



При восстановлении в аналогичных условиях аллиловый эфир аллилтиосульфокислоты превращается в аллилмеркаптан (²).

Как уже указывалось выше, при перегонке в вакууме синтезированные эфиры разлагаются; из продуктов перегонки бензилового эфира γ -хлоркротилтиосульфокислоты было выделено кристаллическое вещество, содержащее только следы хлора, а по содержанию серы соответствующее продукту дегидрохлорирования исходного эфира. Это соединение пока ближе не исследовано.

Бактерицидные свойства полученных эфиров γ -хлоркротилтиосульфокислоты изучаются в секторе Микробиологии АН Армянской ССР и в Институте ветеринарии и животноводства Министерства сельского хозяйства Армянской ССР. О результатах испытаний будет сообщено отдельно.

*Описание опытов. γ -хлоркротилтиосульфат калия**. Раствор 42 г. едкого калия в 90 мл. воды был насыщен сероводородом. К полученному раствору гидросульфида, охлажденному льдом при по-

* В работах по получению этого соединения принимала участие дипломница Ереванского гос. университета Ш. С. Хачкаванцян.

стоянном перемешивании в течение 2,5 часов, прибавлено по каплям 57 г хлоркротилсульфохлорида (4). Перемешивание продолжалось еще час; затем реакционная смесь нагревалась полчаса на водяной бане, и после прибавления активированного угля была отфильтрована. Фильтрат выпарен на водяной бане досуха. Остаток многократно экстрагировался кипящим изоамиловым спиртом. Горячий спиртовый экстракт был отфильтрован через матерчатый фильтр. Из фильтрата после охлаждения выпали бесцветные кристаллы, которые были отсосаны промытым эфиром и высушены при комнатной температуре. Вес тиосульфоната 40,7 г. Выход 60,1% теории (считая на взятый сульфохлорид) т. пл. 187°.

0,0902 г вещ.; 0,0573 г AgCl % Cl 15,73
 0,0999 г вещ.; 0,2090 г BaSO₄ % S 28,72
 C₄H₆O₂S₂ClK вычислено %: Cl 15,81 S 28,51

γ-хлоркротиловый эфир γ-хлоркротилтиосульфокислоты. К раствору 11,5 г *γ*-хлоркротилтиосульфоната калия в 130 мл водного ацетона (125 мл ацетона и 5 мл воды) прибавлено 6 г свежеперегнанного 1,3-дихлорбутена-2. Реакционная смесь оставлена при комнатной температуре на сутки, после чего выпавшая соль отделена фильтрованием. Из фильтрата ацетон удален в вакууме. Жидкий остаток был многократно промыт водой, разбавлен эфиром и эфирный экстракт высушен над хлористым кальцием. После фильтрования и удаления эфира в вакууме получена вязкая жидкость желтоватого цвета, темнеющая при стоянии. Вес эфира 7,1 г. Выход 53,8% (считая на дихлорбутен) $n_D^{22} 1,5476$ $d_4^{22} 1,3221^*$.

0,1012 г вещ.; 0,1027 г AgCl % Cl 25,23
 0,1697 г вещ.; 0,2934 г BaSO₄ % S 23,73
 C₈H₁₂Cl₂S₂O₂ вычислено %: Cl 25,76 S 23,30

Смесь 2,5 г эфира, 3 г олова и 10 мл концентрированной соляной кислоты нагревалась на водяной бане в течение 8 часов. Реакционная смесь обработана эфиром; эфир отогнан на водяной бане.

После разбавления остатка спиртом прибавлено 3 г окиси ртути. Смесь нагревалась на водяной бане в течение получаса; из фильтрата выпало 0,6 г бесцветных кристаллов с т. пл. 80—81° (из этанола), что соответствует т. пл. *γ*-хлоркротилмеркаптида ртути (5). Смешанная проба с заведомым препаратом этого меркаптида не дала депрессии.

* При вычислении MR аллилового эфира аллилтиосульфокислоты М. А. Белоусом и Н. Я. Постовским инкремент для группы SO₂ в SO₂S взят 8,13 (по аналогии сульфонами), а для S—8,0 (по аналогии с сульфидами). Разница между вычисленным и найденным MR составляет 0,7, что объясняется экзальтацией для группы SO₂S. Для наших эфиров эта разница значительно больше. Для *γ*-хлоркротилового, аллилового, бензилового, карбоксиметилового эфиров MR найдены 66,12; 56,22; 75,42; 56,34; вычислены 64,63; 55,68; 70,42; 52,46 соответственно.

Аллиловый эфир γ -хлоркротилтиосульфокислоты. Реакция проводилась в условиях, описанных для γ -хлоркротилового эфира. Из 11,5 г γ -хлоркротилтиосульфоната калия и 6,3 г бромистого аллила получено 7,2 г эфира. Выход 61 %. Вязкая жидкость светло-желтого цвета с чесночным запахом.

n_D^{22} 1,5451 d_4^{22} 1,2698
 0,1038 г вещ.; 0,0648 г AgCl % Cl 15,46
 0,1128 г вещ.; 0,2356 г BaSO₄ % S 28,68
 C₇H₁₁ClO₂S₂ вычислено %: Cl 15,67 S 28,26

Бензиловый эфир γ -хлоркротилтиосульфокислоты. Смесь 6 г γ -хлоркротилтиосульфоната калия, 3 г хлористого бензила и 74 мл водного ацетона (70 мл ацетона 4 мл воды) кипятилась на водяной бане в течение 8 часов, после чего была оставлена при комнатной температуре на сутки. Обработка велась как в предыдущих случаях. Получено 5 г эфира в виде вязкой жидкости темно-коричневого цвета. Выход 75,7 % теории (считая на хлористый бензил).

n_D^{20} 1,5763 d_4^{20} 1,2107
 3,600 мг вещ.; 1,28 мл 0,01 н. Hg(NO₃)₂ % Cl 12,64
 4,350 мг вещ.; 3,11 мл 0,02 н. Na₂S₂O₃ % S 23,02
 C₁₁H₁₃S₂O₂Cl вычислено %: Cl 12,83 S 23,15

Сырой эфир, полученный аналогичным способом из 12 г γ -хлоркротилтиосульфоната калия и 6 г хлористого бензила, был подвергнут перегонке в вакууме; фракция, перегонявшаяся в пределах 150—160° при 6 мм остаточного давления, отчасти закристаллизовалась в приемнике. После перекристаллизации из водного метанола выделено 2,5 г кристаллов с т. пл. 65°.

0,0741 г вещ.; 0,1388 г BaSO₄ % S 25,73
 Для продукта дегидрохлорирования эфира
 C₁₁H₁₂S₂O₂— вычислено % S 26,66

Карбоксиметилловый эфир γ -хлоркротилтиосульфокислоты. Реакция проводилась в условиях, описанных для бензинового эфира. Из 12 г γ -хлоркротилтиосульфоната калия и 4 г хлоруксусной кислоты получено 8,5 г эфира. Вязкая жидкость коричневого цвета. Выход 82,5 % теории (считая на хлоруксусную кислоту)

n_D^{20} 1,5054 d_4^{20} 1,2839
 4,812 мг вещ.; 1,93 мл 0,01 н. Hg(NO₃)₂ % Cl 14,22
 0,1005 г вещ.; 0,1882 г BaSO₄ % S 25,75
 C₈H₉O₄Cl вычислено %: Cl 14,52 S 26,18

Выводы. Получены новые аналоги псевдоаллицина — γ -хлоркротиловый, аллиловый, бензиловый и карбоксиметилловый эфиры γ -хлоркротилтиосульфокислоты путем конденсации γ -хлоркротилтиосульфоната калия с соответствующими галоидопроизводными.

Химический институт
 Академии наук Армянской ССР

Պսևկոդալիցինի նոր անալոզների սինթեզը

Սխտորի անտիրիոտիկ ալիցինը՝ ալիլթիոսուլֆինաթթվի ալիլ էսթերը իր հետաքրքիր բիոլոգիական հատկությունների շնորհիվ գրավել է բիմիկոսների ուշադրությունը: Բեյլաուսը և Պաստովսկին սինթեզել են ալիլթիոսուլֆոթթվի ալիլ էսթերը, որն իր կառուցվածքով և բիոլոգիական հատկություններով մոտ է ալիցինին և անվանել են այն պսևկոդալիցին: Ուրիշ հեղինակներ սինթեզել են ինչպես ալիցինի, այնպես էլ պսևկոդալիցինի բազմաթիվ անալոզներ:

Պսևկոդալիցինի և նրա անալոզների սինթեզի համար ելանյութ են հանդիսանում համապատասխան սուլֆոթթուների քլորանհիդրիդները: Ներկա աշխատության մեջ ցույց է տրված, որ պսևկոդալիցինի նոր անալոզներ կարելի է սինթեզել ելնելով մատչելի, առաջներում մեր նկարագրած γ -քլորկրոտիլ սուլֆոքլորիդից: Այդ միացությունը հեշտությամբ ռեակցիայի մեջ է մտնում կալիումի հիդրոսուլֆիդի հետ, տալով γ -քլորկրոտիլթիոսուլֆոթթվի կալիումական աղը: Վերջինիս և մի շարք հալոգենային միացությունների՝ ալիլբրոմիդի, 1,3-դիքլորբուտեն-2-ի, բենզիլ քլորիդի և քլորֆոսֆատի փոխադարձ ներգործությամբ ստացել ենք համապատասխան էսթերները:

Այդ միացությունները գունավոր թանձր հեղուկներ են. նրանց կառուցվածքը հաստատված է γ -քլորկրոտիլթիոսուլֆոթթվի γ -քլորկրոտիլ էսթերի օրինակով՝ այն մինչև համապատասխան մերկապտանը վերականգնելու միջոցով:

Սինթեզված պսևկոդալիցինի նոր անալոզները ներկայումս ենթարկվում են բիոլոգիական ուսումնասիրման՝ պարզելու համար նրանց բակտերիցիդ հատկությունները:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ Кавалитто, Бейли, J. Am. Chem. Soc. 66, 1950 (1944); Кавалитто, Бук, Сьютер, J. Am. Chem. Soc. 66, 1953 (1944). ² М. А. Белаус, Н. Я. Постовский, ЖОХ 26, 1701 (1950). ³ Болдырев Г. Б., Захарчук А. Т., ДАН СС СР 94, 877 (1954). ⁴ Г. Т. Есаян, Р. С. Саркисян, Изв. АН Армянской ССР. VI, № 5—6, 107 (1953). ⁵ А. Л. Клебанский, Г. Т. Есаян, ЖОХ 26, 239 (1956).