

М. М. ШЕМЯКИН, Э. М. БАМДАС, Е. И. ВИНОГРАДОВА, М. Г. КАРАПЕТЯН,  
М. Н. КОЛОСОВ, А. С. ХОХЛОВ, Ю. Б. ШВЕЦОВ и Л. А. ЩУКИНА

**ПУТИ СИНТЕЗА ОПТИЧЕСКИ ДЕЯТЕЛЬНЫХ АНАЛОГОВ *D-трео*-  
1-(*n*-НИТРОФЕНИЛ)-2-ДИХЛОРАЦЕТИЛАМИНО-1,3-ПРОПАНДИОЛА**

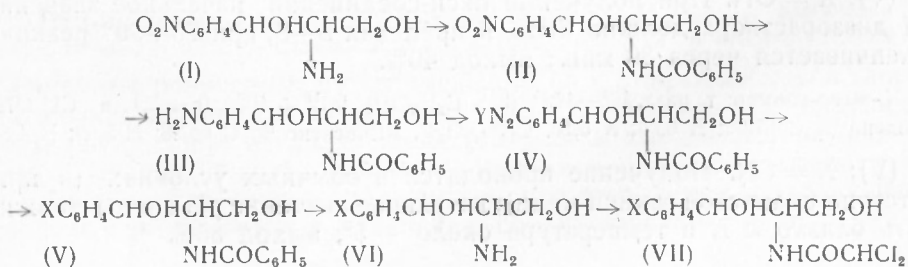
(Представлено академиком В. М. Родионовым 14 VII 1952)

Как известно, из четырех стереоизомеров 1-(*n*-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиола антибактериальной активностью обладает только один, а именно, *D-трео*-изомер (хлоромидетин, хлорамфеникол, левомицетин). Поэтому при изучении зависимости между строением и антибактериальной активностью в этом ряду соединений однозначные результаты могут быть получены только в том случае, если биологическим испытаниям подвергаются аналоги, обладающие той же пространственной конфигурацией, что и *D-трео*-1-(*n*-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиол. Однако при изучении этого вопроса биологическим испытаниям были в большинстве случаев подвергнуты соединения, пространственное строение которых осталось невыясненным, что не позволяет рассматривать данные, полученные в результате такого рода исследований, как достаточно убедительные.

До настоящего времени в литературе отсутствовало описание общих приемов синтеза ряда важнейших типов аналогов *D-трео*-1-(*n*-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиола со строго определенной пространственной конфигурацией. Поэтому мы поставили перед собой задачу разработать пути синтеза некоторых из этих типов аналогов с тем, чтобы иметь возможность получить однозначные данные при решении вопроса о зависимости между строением и антибактериальной активностью. Ниже кратко описываются два пути синтеза аналогов *D-трео*-1-(*n*-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиола, отличающихся от этого соединения наличием вместо нитрогруппы иных заместителей в пара-положении бензольного кольца. Оба пути дают возможность исходить из соединений с уже известной пространственной конфигурацией, которая не изменяется в процессе получения указанных аналогов.

Первый из этих путей изображен на схеме 1.

С х е м а 1



Здесь исходными соединениями являются *D*- или *L*-трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиолы (I), которые могут быть превращены с 70% выходом в соответствующие *N*-бензоильные производные (II) действием  $C_6H_5COCl$  в присутствии 0,5 *N* раствора КОН и эфира (1).

*D*-трео-изомер (II): т. пл.  $171^\circ$  ( $C_2H_5OH$ ),  $[\alpha]_D^{16} - 120^\circ$  ( $c = 1,3$  в  $CH_3OH$ ). Найдено %: С 60,53; Н 5,14; N 8,51.  $C_{16}H_{16}O_5N_2$ . Вычислено %: С 60,75; Н 5,10; N 8,86. *L*-трео-изомер (II): т. пл.  $171^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{17} + 21^\circ$  ( $c = 2,1$  в  $CH_3OH$ ). *D, L*-трео-изомер (II): т. пл.  $163^\circ$  ( $C_2H_5OH$ ).

Эти *N*-бензоильные производные (II) восстанавливают в спиртовом растворе водородом в присутствии скелетного никелевого катализатора ( $70-80^\circ$ , 50 атм., 30—40 мин.) до соответствующих аминосоединений (III), выход которых достигает 95%.

*D*-трео-изомер (III): т. пл.  $171^\circ$  ( $C_2H_5OH$ );  $[\alpha]_D^{16} - 100^\circ$  ( $c = 1,2$  в  $CH_3OH$ ). Найдено %: С 67,36; Н 6,32; N 10,03.  $C_{16}H_{18}O_3N_2$ . Вычислено %: С 67,11; Н 6,34; N 9,79. *L*-трео-изомер (III): т. пл.  $171^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{17} + 99^\circ$  ( $c = 1,9$  в  $CH_3OH$ ). *D, L*-трео-изомер (III): т. пл.  $152^\circ$  ( $C_2H_5OH$ ).

Полученные *D*- или *L*-трео-аминосоединения (III) подвергают диазотированию в сернокислном (или солянокислом) растворе при  $0-5^\circ$ : диазотирование протекает довольно медленно (около 3 час.). Образующиеся соли диазония (IV) весьма устойчивы в кислых водных растворах, особенно при пониженной температуре. У этих соединений диазогруппа может быть легко замещена на различные атомы или группы, в результате чего образуются соответствующие оптически деятельные соединения общего типа (V). Все эти превращения не сопровождаются изменением пространственной конфигурации молекул. Так, на примере *L*-трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-бензоиламино-1,3-пропандиола нами было показано, что его восстановление, последующее диазотирование и, наконец, замена диазогруппы на нитрогруппу (в присутствии  $Na_3Co(NO_2)_6$ ,  $NaNO_2$ ,  $CuSO_4$  и  $Cu_2O$ ) приводят к образованию исходного соединения.

Условия превращения солей диазония (IV) в различные соединения типа (V) и свойства последних кратко приводятся ниже.

(V); X = Cl. Получение проводится в обычных условиях (в присутствии полухлористой меди); выход 75%.

*L*-трео-изомер: т. пл.  $172^\circ$  (45%  $C_2H_5OH$ ),  $[\alpha]_D^{19} + 102^\circ$  ( $c = 4,5$  в  $CH_3OH$ ). Найдено %: С 62,96; Н 5,51; N 4,63.  $C_{16}H_{16}O_3NCl$ . Вычислено %: С 62,85; Н 5,27; N 4,58. *D*-трео-изомер: т. пл.  $172^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{16} - 103^\circ$  ( $c = 1,5$  в  $CH_3OH$ ).

(V); X = J. Реакция удовлетворительно протекает в присутствии KJ только в сильно разбавленном растворе; последний оставляют на 12 час. при  $0^\circ$  и после удаления смол заканчивают процесс при  $20^\circ$ ; выход 50%.

*L*-трео-изомер: т. пл.  $179^\circ$  (30%  $C_2H_5OH$ ),  $[\alpha]_D^{19} + 86^\circ$  ( $c = 1,1$  в  $CH_3OH$ ). Найдено %: С 48,55; Н 4,26; N 3,41.  $C_{16}H_{16}O_3NJ$ . Вычислено %: С 48,38; Н 4,06; N 3,53. *D*-трео-изомер: т. пл.  $179^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{22} - 87^\circ$  ( $c = 0,4$  в  $CH_3OH$ ). *D, L*-трео-изомер: т. пл.  $174^\circ$  (50%  $C_2H_5OH$ ).

(V); X = OH. При получении окси-соединений начальное значение pH диазораствора должно быть в пределах 5—6; при  $70-90^\circ$  реакция заканчивается через 30 мин.; выход 40%.

*L*-трео-изомер: т. разл.  $196-198^\circ$  (25%  $C_2H_5OH$ ),  $[\alpha]_D^{19} + 103^\circ$  ( $c = 2,1$  в  $CH_3OH$ ). Найдено %: С 67,06; Н 6,00; N 5,10.  $C_{16}H_{17}O_4N$ . Вычислено %: С 66,88; Н 5,99; N 4,88.

(V); X = CN. Получение проводится в обычных условиях (в присутствии цианистой закиси меди); начальное значение pH среды должно быть близко к 7, а температура около  $-5^\circ$ ; выход 80%.

*L-трео*-изомер: т. пл. 140° (вода),  $[\alpha]_D^{20} + 130^\circ$  ( $c = 5,2$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Найдено %: С 69,05; Н 5,74; N 9,57.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ . Вычислено %: С 68,91; Н 5,44; N 9,46. *D-трео*-изомер: т. пл. 140°,  $[\alpha]_D^{20} - 130^\circ$  ( $c = 5,2$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

(V); X =  $\text{AsO}_3\text{H}_2$ . Реакция осуществляется с  $\text{Na}_3\text{AsO}_3$  в присутствии  $\text{CuSO}_4$  при 15°; выход 22%.

*L-трео*-изомер: т. разл. 142—143° (30%  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $[\alpha]_D^{22} + 89^\circ$  ( $c = 2,1$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Найдено %: As 18,45; N 3,28.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{NAs}$ . Вычислено %: As 18,95; N 3,54.

(V); X = H. Реакция была проведена в присутствии этилового спирта и медной бронзы в обычных условиях; выход 55%.

*L-трео*-изомер: т. пл. 186° ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ),  $[\alpha]_D^{20} + 99^\circ$  ( $c = 2,0$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Найдено %: С 70,62; Н 6,50; N 5,18.  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ . Вычислено %: С 70,83; Н 6,32; N 5,16.

Для отщепления бензоильной группы у соединений типа (V) их в большинстве случаев следует кипятить несколько часов с 20% HCl, в результате чего образуются соответствующие аминодиолы типа (VI). У нитрилов (V; X = CN) отщепление бензоильного остатка сопровождается одновременным гидролизом нитрильной группы до карбоксильной; полученные соединения (VI; X = COOH) представляют собой внутренние соли. Ниже приводится краткая характеристика синтезированных аминодиолов типа (VI).

(VI); X = Cl. Выход 56%. *L-трео*-изомер: т. пл. 147° (вода),  $[\alpha]_D^{20} + 35^\circ$  ( $c = 4,0$  в 5% HCl). Найдено %: С 53,75; Н 6,22; N 6,86.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$ . Вычислено %: С 53,60; Н 5,99; N 6,95. *D-трео*-изомер: т. пл. 147°,  $[\alpha]_D^{20} - 34^\circ$  ( $c = 2,5$  в 5% HCl).

(VI); X = J. Выход 55%. *L-трео*-изомер: т. пл. 104° (15%  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $[\alpha]_D^{20} + 24^\circ$  ( $c = 1,9$  в 5% HCl). Найдено %: С 36,56; Н 4,14; N 4,31.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NJ}$ . Вычислено %: С 36,88; Н 4,13; N 4,78. *D-трео*-изомер: т. пл. 104°.

(VI); X = COOH. Выход 65%. *L-трео*-изомер: т. разл. 348—349° (вода),  $[\alpha]_D^{22} + 33^\circ$  ( $c = 4,0$  в 5% HCl). Найдено %: С 56,57; Н 6,30; N 6,60.  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ . Вычислено %: С 56,86; Н 6,20; N 6,63. *D-трео*-изомер: т. разл. 348—349°,  $[\alpha]_D^{22} - 32^\circ$  ( $c = 4,0$  в 5% HCl).

Дихлорацетилирование аминодиолов типа (VI) в (VII) осуществлялось двумя способами в зависимости от характера заместителей, содержащихся в пара-положении бензольного ядра. В случае хлор- и иодзамещенных (V; X = Cl или J) эта реакция проводилась путем их кратковременного нагревания с  $\text{Cl}_2\text{CHCOOCH}_3$  при 95°. В случае же карбоксизамещенных (VI; X = COOH) дихлорацетилирование велось при -5° при помощи  $\text{Cl}_2\text{CHCOCl}$  (эфирный раствор) в присутствии водного раствора поташа. Краткая характеристика синтезированных соединений типа (VII) приводится ниже.

(VII); X = Cl. Выход 47%. *L-трео*-изомер: т. пл. 93° (вода),  $[\alpha]_D^{17} - 9^\circ$  ( $c = 3,5$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Найдено %: С 42,41; Н 4,06; N 4,49.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NCl}_2$ . Вычислено %: С 42,26; Н 3,87; N 4,48. *D-трео*-изомер: т. пл. 93°,  $[\alpha]_D^{23} + 8^\circ$  ( $c = 7,1$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). *D, L-трео*-изомер: т. пл. 120° (вода).

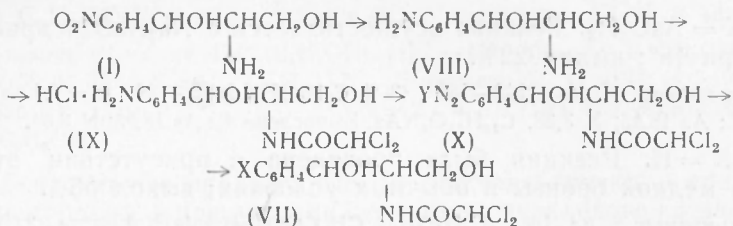
(VII); X = J. Выход 72%. *L-трео*-изомер: т. пл. 104° (вода),  $[\alpha]_D^{17} - 11^\circ$  ( $c = 3$ , в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Найдено %: С 32,41; Н 2,99; N 3,57.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NCl}_2\text{J}$ . Вычислено %: С 32,67; Н 2,97; N 3,46. *D-трео*-изомер: т. пл. 104°,  $[\alpha]_D^{22} + 10^\circ$  ( $c = 3,5$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). *D, L-трео*-изомер: т. пл. 123° (вода).

(VII); X = COOH. Выход 70%. *L-трео*-изомер: т. пл. 191° (вода),  $[\alpha]_D^{20} - 14^\circ$  ( $c = 5,3$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Найдено %: С 44,55; Н 4,00; N 4,48.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{NCl}_2$ . Вычислено %: С 44,74; Н 4,04; N 4,35. *D-трео*-изомер: т. пл. 191°,  $[\alpha]_D^{25} + 12^\circ$  ( $c = 3,5$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

Рацематы, полученные путем смешения *D*- и *L-трео*-изомеров хлор-, а также иодзамещенных соединений (VII; X = Cl или J), оказались идентичными хлор- и иодзамещенным аналогам хлоромицетина, синтезированным через ряд стадий, исходя из *n*-хлор- и *n*-иодацетофенона (2). Тем самым можно считать доказанным, что этот ранее опубликованный путь синтеза ведет к получению соединений *трео*-ряда.

Разработанный нами второй путь синтеза соединений типа (VII) изображен на схеме 2.

С х е м а 2



Здесь исходными соединениями также являются *D*- или *L*-трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиолы (I), которые легко восстанавливаются в соответствующие диаминосоединения (VIII) с выходом 90% в условиях гидрирования (II) в (III).

*L*-трео-изомер (VIII): т. пл. 136° (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 28° (с = 10,2 в CH<sub>3</sub>OH). Найдено %: С 59,45; Н 7,82; N 15,35. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено %: С 59,32; Н 7,74; N 15,38. *D*-трео-изомер (VIII): т. пл. 136°, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> — 29° (с = 9,4 в CH<sub>3</sub>OH).

*N*-дихлорацетилирование диаминов (VIII) только по алифатической аминогруппе удается осуществить, действуя Cl<sub>2</sub>CHCOOCH<sub>3</sub> в растворе CH<sub>3</sub>OH при 18—23° в течение 24 час. Образующиеся *D*- или *L*-трео-1-(*n*-аминофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиолы целесообразно выделять в виде хлоргидратов (IX), которые могут быть очищены перекристаллизацией из смеси метилового спирта и эфира. Выход 25%.

*L*-трео-изомер (IX): [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> — 9° (с = 5,3 в CH<sub>3</sub>OH). Найдено %: С 39,94; Н 4,79; N 8,63. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Вычислено %: С 40,08; Н 4,59; N 8,50. *D*-трео-изомер (IX): [α]<sub>D</sub><sup>18</sup> + 8° (с = 9,6 в CH<sub>3</sub>OH).

Хлоргидраты аминов (IX) диазотируются значительно быстрее, чем (III), а образующиеся соли диазония (X) более реакционноспособны, чем (IV). Превращение солей диазония (X) в различные соединения типа (VII) проводилось в условиях, аналогичных превращению (IV) в соединения типа (V). Полученное этим путем *L*-трео-хлорпроизводное (VII; X = Cl) было идентично соединению, синтезированному по схеме 1. Один из двух нитрилов (VII; X = CN), полученных по схеме 2, а именно, *L*-трео-изомер, был подвергнут гидролизу соляной кислотой, в результате чего был выделен карбоксиаминодиол (VI; X = COOH), идентичный синтезированному по схеме 1. Следовательно, оба эти пути приводят к соединениям, обладающим одной и той же пространственной конфигурацией. По схеме 2 были также легко получены *D*- и *L*-трео-оксисоединения (VII; X = OH). Этим же путем были синтезированы и азосоединения типа (VII). Краткая характеристика полученных веществ приводится ниже.

(VII); X = CN. Выход 52%. *L*-трео-изомер: т. пл. 136° (вода), [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> — 17° (с = 8,7 в CH<sub>3</sub>OH). Найдено %: С 47,81; Н 4,05; N 9,25. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Вычислено %: С 47,54; Н 3,99; N 9,24. *D*-трео-изомер: т. пл. 136°, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> + 15° (с = 17,9 в CH<sub>3</sub>OH).

(VII); X = OH. Выход 46%. *L*-трео-изомер: т. пл. 156° (этилацетат), [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> + 8° (с = 10,9 в CH<sub>3</sub>OH). Найдено %: N 4,91; Cl 23,96. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>NCl<sub>2</sub>. Вычислено %: N 4,76; Cl 24,11. *D*-трео-изомер: т. пл. 156°, [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> — 8° (с = 7,8 в CH<sub>3</sub>OH).

Лаборатория органической химии  
Института биологической и медицинской химии  
Академии медицинских наук СССР

Поступило  
14 VII 1952

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> С. G. Alberti, B. Camerino, A. Vercellone, La Chimica e l'Industria, 33, No. 1, 5 (1951). <sup>2</sup> N. P. Buu-Hoï, N. Hoán et al., J. Chem. Soc., 2766 (1950); L. L. Vambas, H. D. Troutman, L. M. Long, J. Am. Chem. Soc., 72, 4445 (1950); B. N. Feitelson, J. T. Gunner, et al., J. Pharmacy and Pharmacology, 3, 149 (1951).