

Ю. В. МАРКОВА, А. М. ПОЖАРСКАЯ, В. И. МАЙМИНД,
Т. Ф. ЖУКОВА, Н. А. КОСОЛАПОВА и М. Н. ЩУКИНА

СИНТЕЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, МЕЧЕННЫХ S^{35}

(Представлено академиком В. М. Родионовым 9 V 1953)

Как известно, сера входит в состав многих синтетических биологически активных соединений: антибактериальных веществ (сульфамидные препараты), снотворных (тиобарбитураты, сульфонал), противотуберкулезных (тиосемикарбазоны), спазмолитических (тифен), а также некоторых витаминов, антибиотиков, некоторых природных аминокислот (метионин, цистеин) и ряда веществ, являющихся промышленными ядами (сероуглерод, сероводород).

Нами были разработаны пути микросинтеза меченных S^{35} соединений перечисленных выше типов, исходя из сернокислого бария, в виде которого радиоактивный изотоп серы обычно доступен.

Первым этапом превращения $BaSO_4$ в другие соединения серы, пригодные для введения этого элемента в органическую молекулу, является восстановление $BaSO_4$ в BaS . Нами разработан микросинтез из сернистого бария таких «ключевых» веществ, как сероводород, сера, серная кислота, пентисернистый фосфор, роданистый калий, тиоформамид, тиомочевина. С помощью этих «ключевых» веществ нами осуществлено введение метки S^{35} в большую часть перечисленных выше физиологически активных соединений.

Разработанные нами микросинтезы меченных S^{35} соединений изображены на прилагаемой схеме (см. вклейку).

Меченый сульфат бария восстанавливают водородом, для чего 1 г сульфата бария помещают в фарфоровую лодочку и нагревают в кварцевой трубке в печи «Марса» до $800-1000^\circ$ при пропускании тока водорода в течение 3 час. 30 мин.

Меченый сульфид бария (0,5 г) при постепенном прибавлении 45 мл 30% фосфорной кислоты при обычной температуре и последующем 30-минутном кипячении в токе азота количественно выделяет сероводород, который при пропускании в 0,4 N водный раствор иода в иодистом калии, помещенный в два последовательно соединенных гуська (в первый гусек берут 20 мл, во второй 10 мл раствора иода), окисляется в серу. После добавления к реакционной смеси нескольких миллилитров 5% водного раствора бисульфита натрия (для восстановления избытка иода) и нагревания на водяной бане выделившуюся серу отфильтровывают, промывают водой и высушивают в эксикаторе.

Для получения меченой серной кислоты пропускают меченый сероводород с током азота в гуськи, содержащие концентрированную азотную кислоту (в первый гусек берут 2,5 мл и во второй 1 мл азотной кислоты с уд. весом 1,4). Для полноты окисления частично образу-

щейся при этом серы в гуськи к реакционной смеси добавляют 5—7 мл концентрированной соляной кислоты. После 12-часового стояния полученный раствор упаривают, прибавляя этот раствор по каплям в пробирку, помещенную в масляную баню с температурой 160—180°. При этом обычно получается 92% серная кислота, практически химически чистая. Для получения меченой тиомочевины 1,3 г сернистого бария, 0,36 г цианамида, 1,2 г двууглекислого аммония и небольшое количество серы (менее 0,05 мг) в 15 мл воды встряхивают в закрытой склянке в течение 2,5 час. при 25—30°. После этого реакционную смесь нагревают в течение часа до 80°, затем быстро доводят до кипения, отгоняют из реакционной смеси аммиак с водяным паром, горячую смесь фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме досуха. Получают 0,6 г сухого вещества, содержащего 87—92% тиомочевины.

Для получения меченого роданистого калия смесь 0,25 г меченой серы и 0,05 г цианистого калия в 10 мл 80% этилового спирта кипятят с обратным холодильником до растворения серы, на что требуется 3—3,5 часа. Полученный раствор роданистого калия непосредственно применяют для получения тиосемикарбазонов.

Меченый пятисернистый фосфор получают сплавлением тщательно растертой и хорошо перемешанной смеси 2,5 г серы и 1 г красного фосфора в тонкостенной пробирке. При пропускании тока углекислоты пробирку осторожно нагревают голым пламенем по всей поверхности, затем выше верхнего края вещества до наступления реакции. По окончании реакции и охлаждении пробирки верхнюю часть ее отрезают, а нижнюю вместе со сплавом пятисернистого фосфора измельчают в ступке. Эту смесь, содержащую 3,1 г меченого пятисернистого фосфора, прибавляют к 4,5 г формамида в 40—45 мл абсолютного эфира в течение 20—30 мин. при перемешивании при температуре 20—22°. После 6—8-часового энергичного перемешивания реакционной смеси и 15—20-часового стояния при обычной температуре эфирный раствор сливают с вязкой реакционной массы. К этому остатку прибавляют еще 10—15 мл абсолютного эфира, реакционную смесь перемешивают еще 10 мин. и после непродолжительного отстаивания эфирный раствор сливают и присоединяют к первому раствору. После отгонки эфира в вакууме (без нагревания) получают тиоформаид (2,77 г — 65% теории) с примесью элементарной серы (около 0,1 г) во взвешенном состоянии. Тиоформаид растворяют в абсолютном спирте, отфильтровывают от серы и тотчас же после приготовления применяют этот раствор для получения тиазольной составляющей витамина В'. К вязкому реакционному остатку, состоящему в основном из не вошедшего в реакцию пятисернистого фосфора, прибавляют 100 мл воды, смесь кипятят в токе азота 5—6 час. до полного разложения пятисернистого фосфора. Выделяющийся при этом сероводород превращают в серу или серную кислоту, как это описано выше. При окислении сероводорода получают 0,06 г серы или соответствующее количество серной кислоты. Кроме того, 0,02 г выделившейся серы отфильтровывают из реакционной колбы. Общий выход серы 0,16 г, что составляет 20,3% от теории, считая на P_2S_5 . Таким образом, при получении тиоформаида изотоп S^{35} используется на 85,3% (с учетом регенерации не вошедшего в реакцию P_2S_5).

Разработанные нами методы получения меченых «ключевых» соединений являются более удобными и простыми, чем описанные в литературе (1-9). Они не требуют применения сложной аппаратуры и позволяют проводить получение этих необходимых для синтеза веществ в любых малых количествах.

Переход от полученных «ключевых» веществ к меченым физиологически активным соединениям: натрийтиопенталу (II), хлоргидрату диэтиламиноэтилового эфира тиодифенилуксусной кислоты (тифен, II), сульфазолу, меченому в гетероцикле (III), метионину (IV), витамину

B^1 (VIII), *n*-N-ацетилбензальдегидтиосемикарбазону (тибон IX), *n*-изо-пропилбензальдегидтиосемикарбазону (кутизону X) мы осуществили методами, аналогичными некоторым из вариантов синтеза тех же препаратов обычного изотопного состава (см. схему). Избранные нами методы получения указанных выше веществ оказались без значительного снижения выходов применимыми при работе с малыми количествами.

Введение метки S^{35} в сульфамидные препараты — сульфазол (V), белый стрептоцид (VI), сульфидин (VII) — осуществлено нами через меченую серную кислоту по методу Брея (2).

В основу синтеза сероуглерода нами была положена обменная реакция четыреххлористого углерода с серой. Имеется указание (9), что при нагревании четыреххлористого углерода и пентасернистого фосфора в запаянной трубке при 200° образуется сероуглерод по уравнению



Нами разработаны оптимальные условия этой реакции получения сероуглерода, способ выделения его из реакционной смеси и очистки, а также способ регенерации меченой серы из побочного продукта — фосфорсульфохлорида, на образование которого расходуется 40% взятой серы. Практически способ получения сероуглерода состоит в следующем. Смесь 2,22 г растертого в порошок пентасернистого фосфора и 2,31 г четыреххлористого углерода нагревают в запаянной трубке 7 час. при 300—325°, при этом густая реакционная смесь превращается в подвижную слегка окрашенную жидкость. После охлаждения трубку открывают и полученную смесь, состоящую из сероуглерода и фосфорсульфохлорида, помещают в приборчик для перегонки. К реакционной смеси прибавляют из капельной воронки при охлаждении и встряхивании 12 г едкого кали в 10 мл воды, после чего осторожно нагревают на водяной бане. Начинает медленно отгоняться сероуглерод при температуре его паров 43—44°, основная же часть его отгоняется при 46—47°. Реакционную смесь нагревают до полной отгонки сероуглерода; при этом водяную баню доводят до кипения, а температура паров дистиллата достигает 55—57°.

Получают 0,9—0,93 г (77,3% теории) сероуглерода, содержащего в виде примеси 4,5—5,6% четыреххлористого углерода. Химически чистый сероуглерод может быть получен путем превращения его в ксантогенат и последующего разложения образующегося ксантогената разбавленными кислотами, но такая очистка связана со значительными потерями сероуглерода.

Щелочной остаток — сернистый калий (продукт щелочного разложения $PSCl_3$) — при действии 18% соляной кислоты перерабатывают в сероводород, а затем, как было указано выше, в серу или серную кислоту, которые используют снова для получения сероуглерода, а также при многих других синтезах.

При окислении сероводорода получают 0,27 г серы или соответствующее количество серной кислоты. Из реакционной колбы, в которой производится переработка сернистого калия в сероводород, отфильтровывают еще 0,22 г выделившейся серы. Общее количество серы 0,49 г, что составляет 74% теоретически возможного.

Выход сероуглерода на исходный сульфат бария 35,6%. Общий выход на изотоп серы с учетом регенерации побочного продукта в виде элементарной серы составляет 58,7% теоретически возможного (из расчета на $BaSO_4$).

При проведении микросинтезов с мечеными соединениями необходимо пользоваться стандартными реактивами, с которыми предварительно проведены модельные синтезы и установлены качество и выход всех полупродуктов и конечных препаратов, и совершенно точно повторять разработанные на моделях условия и приемы работы.

На схеме приведены средние химические выходы в процентах по стадиям, рассчитанные на изотоп серы. При синтезе витамина В выходы по отдельным стадиям невысоки, но они совпадают с описанными в литературе. При получении сульфамидных препаратов понижение выходов на последних стадиях можно объяснить теми потерями, которые неизбежно происходят при очистке малых количеств этих веществ. Из отходов, получаемых при синтезах, можно регенерировать меченую серу, но с меньшей удельной активностью.

Выходы полученных препаратов по радиоактивности соответствуют химическим выходам.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе

Поступило
29 I 1953

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ J. L. Wood, J. R. Rachele, C. M. Stevens, F. H. Carpenter, Vincent du Vigneaud, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2547 (1948). ² H. G. Bray, G. E. Francis, F. C. Neale, W. V. Thorpe, Biochem. J., **46**, 3, 267 (1950). ³ I. M. Klotz, J. B. Melchior, Arch. Biochem., **21**, 35 (1949). ⁴ Y. L. Wood, E. F. Williams, N. Kingsland, J. Biol. Chem., **170**, 251 (1947). ⁵ H. Noll, J. Bang, E. Sorkin, H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, **34**, 340 (1951). ⁶ Ch. Walling, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2561 (1948). ⁷ J. Bell, K. Macdonald, J. Chem. Soc., 1930 (1951). ⁸ C. W. Bills, A. R. Ronzio, J. Am. Chem. Soc., **72**, 5510 (1950). ⁹ B. Rathke, Ann., **152**, 200 (1869).