

**Allicin-esteri szintetikus vegyület néhány
reakciójának tanulmányozása**

Gyógyszerészdoktori értekezés

Irtta:

**és a gyógyszerészdoktori cím elnyerése végett
a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerész-
tudományi Karához benyújtotta:**

**Pintye János
okl. gyógyszerész**



**Szeged
1968.**

B 5025



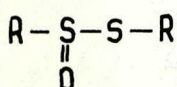
E 635

Ismertes, hogy a fokhagyma *Allium sativum* L./ gyógyhatással rendelkezik. Több kutató tanulmányozta a fokhagymakivonatok antibakteriális hatását. Ezt a hatást a diallildiszulfidnak, az alkilpoliszulfidban levő instabil kénnek, az akroleinnek és más hasonló telítetlen aldehideknek, valamint kémiaiilag még nem határozott csoportok jelenlétének tulajdonították.

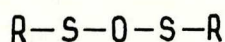
Cavallito és munkatársai [1] a fokhagymagerezdek vizsgálódesztillációjával, majd ismételt frakcionált desztillációval különválasztották az emittett komponenseket, és megállapították, hogy baktériumellenes hatást nem, vagy csak igen kis mértékben mutatnak. A szintetikus diallildiszulfid szintén hatástalan volt. Izoláltak azonban egy szintelen folyadékot, amely magas antibakteriális hatást mutatott. Ezt a vegyületet, amelynek kéntartalma megközelítőleg 40 %, nitrogént és halogént nem tartalmaz, allicinnek nevezték el. Az allicin vízben kb. 2,5 %-ban oldódik, alkohollal, benzinnel, éterrel elegyedik, és szárazon bomlás nélkül nem desztillálható. A tiszta készítmény a bőrt irritálja, szaga nagyon emlékeztet a fokhagymára. Vizes oldatának kórhátása közel seleges. Alulás közben az oldat savassága lassan növekszik, mert bomlás következtében kéndioxid keletkezik, és a baktériumellenes hatás is csökken. Lug hozzáadására a vegyület allildiszulfidra és alkálszulfitra bomlik. Szerzők a savas közegben fejlődő kéndioxid mennyiségét kvantitativé meg is határozták.

Az allicin kémiai szerkezetére molekulaszúly mérések és más analitikai adatok alapján a következő empirikus képletet kapták: $C_6H_{10}OS_2$. A lúgos hidroliziskor keletkező diallildiszulfid jelenléte alapján feltételezték, hogy a molekulában C_6H_{10} összetételű szénhidrogén csoport van.

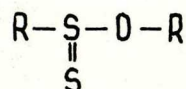
Az allicin lehetséges kémiai szerkezetét a következő öt képlettel jellemezték:



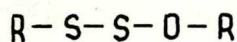
I.



II.



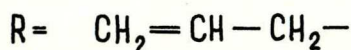
III.



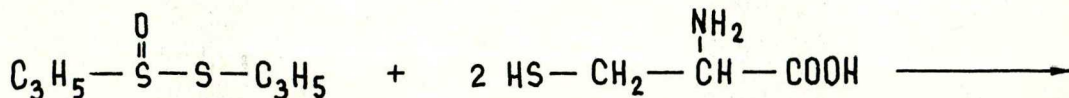
IV.



V.



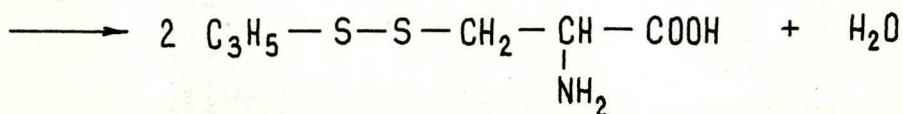
Az allicin /VI/ kémiai tanulmányozásánál lényegesnek tartották ciszteinnel /VII/ való reakcióját:



VI.

VII.

/1/



VIII.

A reakció során izolált vegyes diszulfid /VIII/ magyarázatot adott a pontosabb kémiai szerkezetre, mivel így a III-IV-V feltételezett szerkezeteket ki lehetett zárni. Ugyanakkor a reakció az allicin bakteriosztatikus hatásának mechanizmusára is rámutat. A hatásmechanizmus ezzel magyarázható, hogy az allicin a baktérium szaporodásához, növekedéséhez nélkülözhetetlen szulfhidril /-SH/ csoportot tartalmazó fehérjetermészetű anyagok hatását felfüggeszti.

Az allicin alkálilug hatására bekövetkező inaktíválódása az I és II szerkezeti alternativa alapján jól értelmezhető, diszproporcionálódás következtében diszulfid és tiolszulfonát keletkezik. Az utóbbi vegyületből hasad le lug hatására a kéndioxid. A két lehetséges szerkezet között Small, Bailey és Cavallito [2] oxidációs kísérletek alapján döntöttek. A diallildiszulfid számított mennyiségű organikus persav hatására az allicinnel minden tulajdonságában megegyező vegyületet adott. Az oxidáció szobahőmérsékleten játszódott, így a diszulfidkötés felszakadását, illetve átrendeződését nem vették figyelembe. A kísérlet alapján az allicin szerkezetét egyértelműen az I képletnek megfelelően adták meg. Szerzők [2] számos alkiltiolszulfonátot állítottak elő a megfelelő diszulfidok persavas oxidációjával. Ezek mindegyike baktériumellenes és gombaellenes hatású volt. A magasabb homológok a hatás specificitásának növekedését mutatták. Az organikus kénvegyületek ezen új típusának előállítása megerősítette a prototípust, az allicin kémiai szerkezetét is.

Weidner és Block [3] egyszerű és vegyes tiolszulfonátok antimikrobiális hatását vizsgálta. Megállapították,

hogy az egész tiolszulfonát kötési rendszer részt vesz a baktériumellenes hatás kifejtésében, a molekulában lévő alkil- és arilcsoportok mindössze nagyságrendi eltérést okoznak a hatásereőségben. A szulfonil- és a szulfenil-csoportok külön-külön hatástalannak bizonyultak.

Hirsch, Piantadosi és Irvin [4] mustárnitrogén csoportot tartalmazó tiolszulfonátot állított elő. Megállapították, hogy ennek a vegyületnek nagyobb az antibakteriális hatása, sőt tumorgátló hatása is van.

Szákkal a kutatásokkal Vinkler és Klivényi [5] korábban akkor kerültek kapcsolatba, amikor az un. szulfén-savanhidridek /IX/ szerkezetét illetve e vegyületek tulajdonságait vizsgálták. A szulfén-savanhidrid típust Zincke [6] és Lecher [7] különféle aromás szulfenilkloridok /X/ vizes hidrolízisével állította elő:

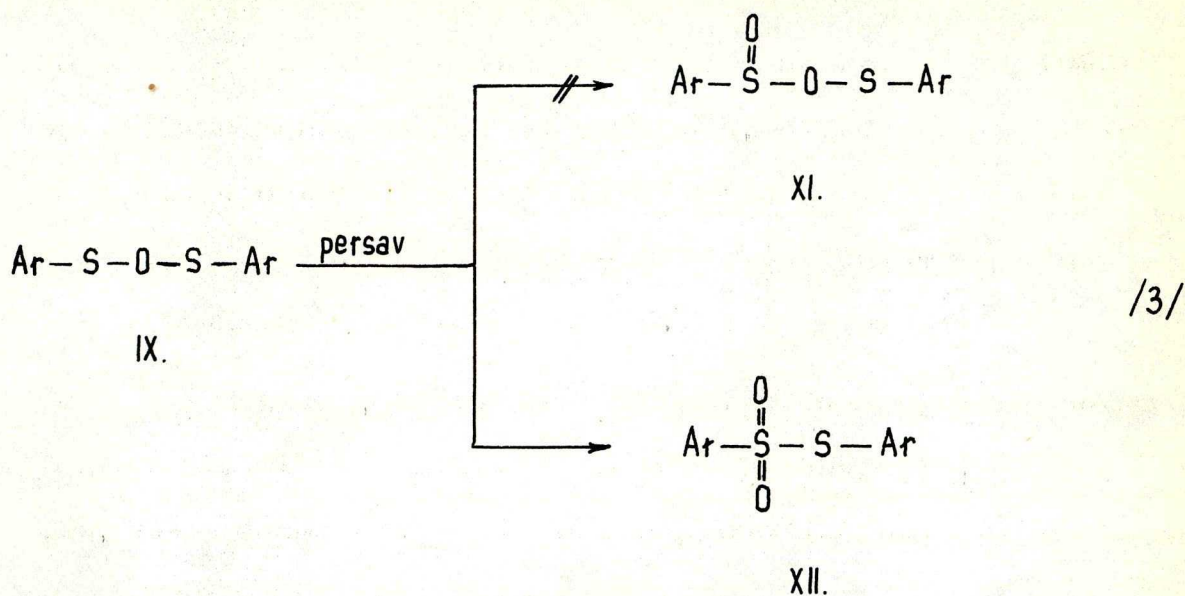


X.

IX.

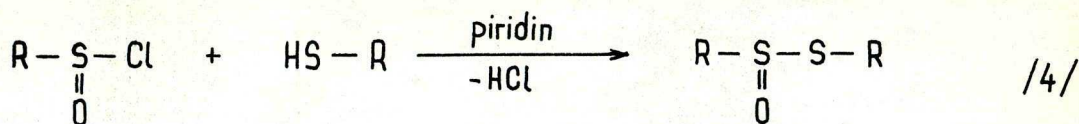
/2/

Az így előállított szulfén-savanhidridek /IX/ számitott mennyiségű persavval történő oxidációval a szulfén-savanhidrid-sz-onoxid /XI/ helyett tiolszulfonsavésztert /XII/ adtak:



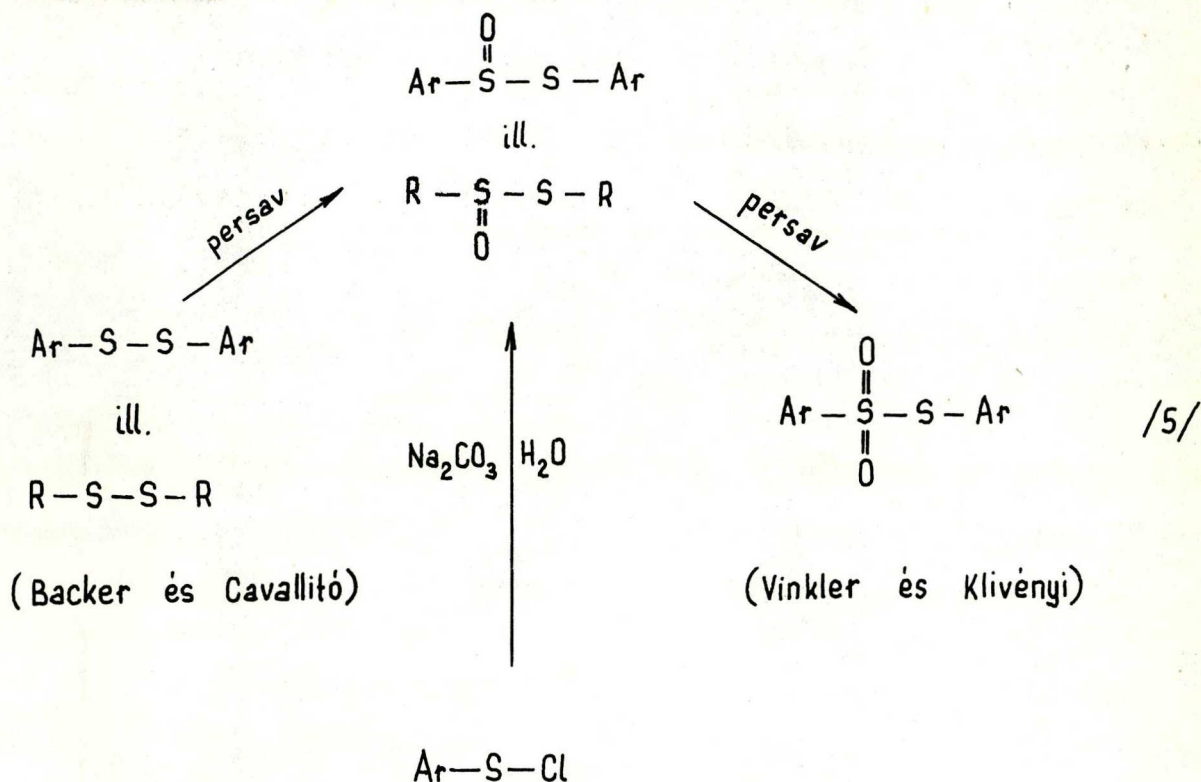
Mivel az oxidáció már szobahőmérsékleten végbement, Cavallito és munkatársai kísérletéhez hasonlóan, a szulfénanhidridkötés átrendeződésével nem kellett számolni.

Vinkler és Klivényi kísérleteivel közel egyidőben Becker és Kloosterziel [8] olyan új eljárást dolgozott ki az alifás és aromás tiolszulfínatok szintézisére, amely az allicin tiolszulfínát szerkezetét igazolni látszott:



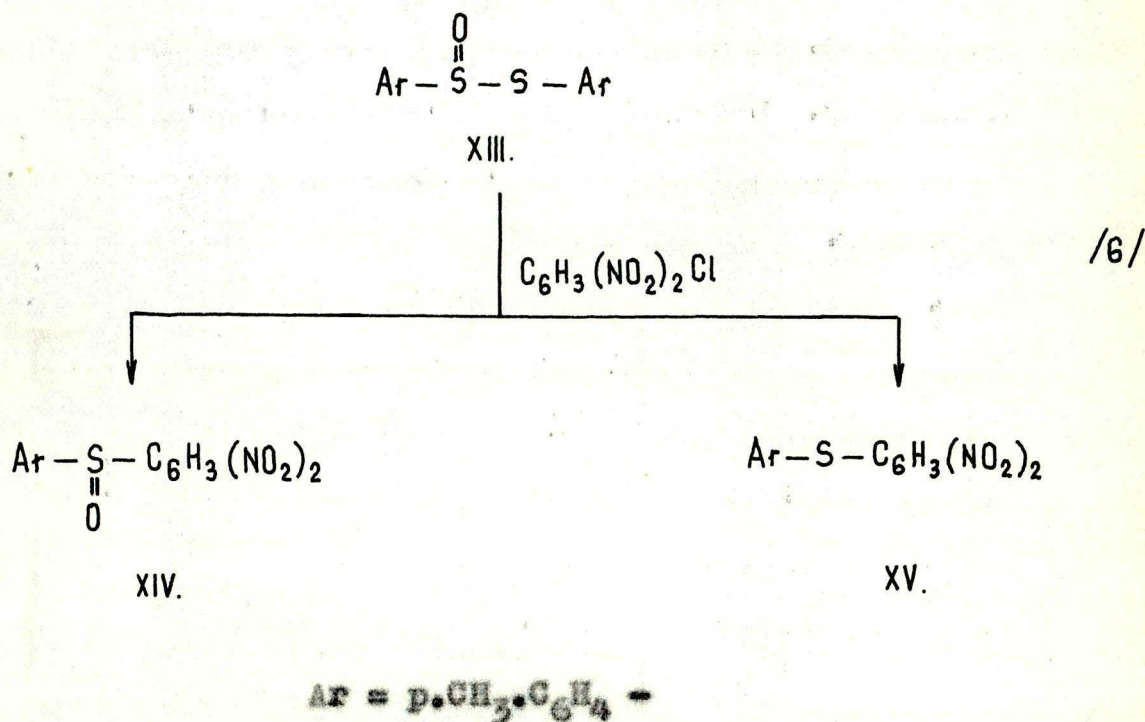
A továbbiak során Becker és Kloosterziel oxidációval, UV-spektroszkópiával, Schotte [9] infravörös spektroszkópiás mérésekkel is igazolta a tiolszulfínát kötés szerkezetét. Az oxidációs, szintetikus és spektroszkópiai vizsgálatok kétséget kizáróan igazolták Cavallitonak az allicin szerkezetére vonatkozó feltételezését.

Vinkler és Klivényi oxidációs kísérlete igazolta, hogy a korábban szulfénsavanhidrideknek /IX/ tekintett vegyületek nem kénoxid, hanem tiolszulfínát kötési rendszert tartalmaznak:



A tiolszulfínsavészterek helyesen felismert kémiai szerkezete indokolta e kévéssé tanulmányozott kötési rendszer többirányú vizsgálatát. Érdekesnek látszott megvizsgálni ezt a kérdést, hogy a kén-kén kötőelektronpár induktív polárosottságának mi az iránya, valamint azt, hogy a molekulában a szulfenil vagy a szulfínil kénatom-e a nukleofil centrum. Ennek tisztázása céljából Vinkler és Klivényi [5, 10, 11] a kén-kén kötés különféle reagensekkel való felhasítását tanulmányozták. A kérdés tanulmányozására a stabilis p,p'-ditolil-tiolszulfínát /XIII/ választkozott a legalkalmasabb kiindulási anyagnak. Kísér-

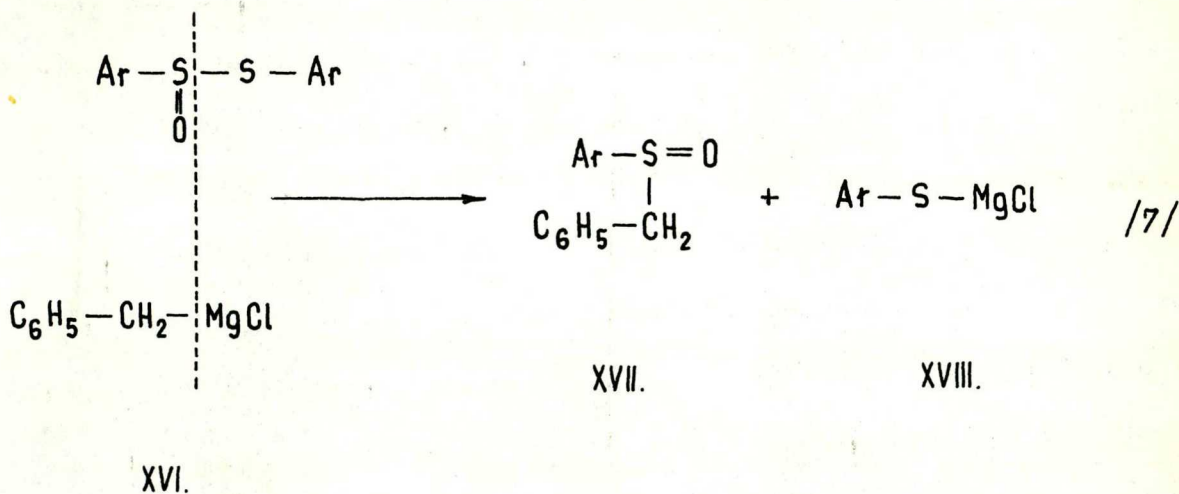
leteikben a *p,p'*-ditolil-tioiszulfínátot 2,4-dinitroklórbenzollal basították, és megállapították, hogy fő terméként 2,4-dinitro-fenil-arilszulfoxid /XIV/ és 2,4-dinitrofenil-arilszulfid /XV/ keletkezik:



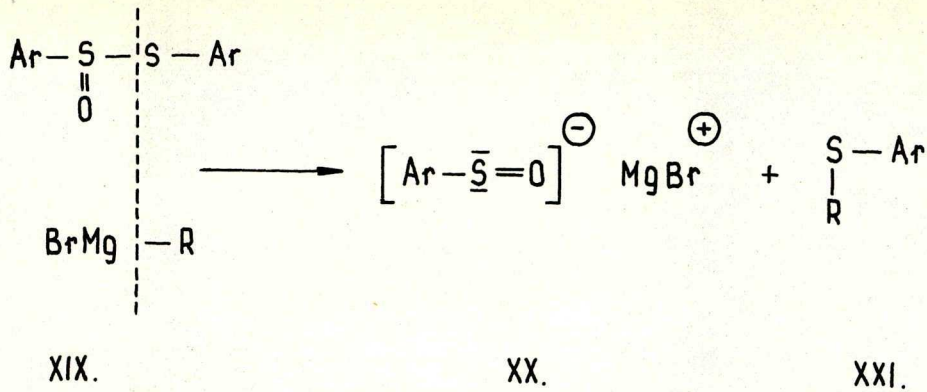
Ez arra enged következtetni, hogy a tioiszulfínát molekula nukleofil jellege nem kizárólagosan a szulfenil illetve a szulfenil kénatomhoz van rendelve. A *p,p'*-ditolil-tioiszulfínát különleges reakciókészségének oka abban kereshető, hogy a *p*-metil csoportok hiperkonjugációs effektusa növeli az arénás csoportokhoz kapcsolódó kénatomok nukleofilitását. Lehetséges, hogy a tioiszulfínátok e különleges - a tioszulfonátokétól eltérő - viselkedése antimikrobiális hatásukkal függ össze.



A tiolszulfínatok szerkezetének megállapítása céljából tanulmányozták a tiolszulfínsavészterek Grignard-reagensekkel való reakcióját is [10, 11]. Tiolszulfínatokat különféle Grignard-reagenssel reagáltatva azt tapasztalták, hogy a reakció már szobahőmérsékleten is pillanatszerűen lejátsszódik, és a reakciótermékek összetétele a reagens kationjától függ. A tiolszulfínatot benzilmagnézium-kloriddal /XVI/ reagáltatva a megfelelő benzil-aril-szulfoxidot /XVII/ és tiofenolátot /XVIII/ kapták. Tehát a benzilanion a molekula szulfínál csoportjához kapcsolódik:



Ezzel szemben ha kísérleteikben Grignard-reagensként n-propil- vagy fenilmagnéziumbromidot /XIX/ alkalmaztak, a n-propil- ill. fenil-arilszulfid /XXI/ mellett a megfelelő szulfénsav-magnéziumbromid /XX/ keletkezett:



/8/

- a./ Ar = fenil- ; R = n-propil-
- b./ Ar = p-tolil- ; R = n-propil-
- c./ Ar = fenil- ; R = fenil-
- d./ Ar = p-tolil ; R = fenil-

A szulfénészvő /XX/ éterben nem oldódik, így a keletkezett szulfidtól való elkülönítése könnyen megoldható volt.

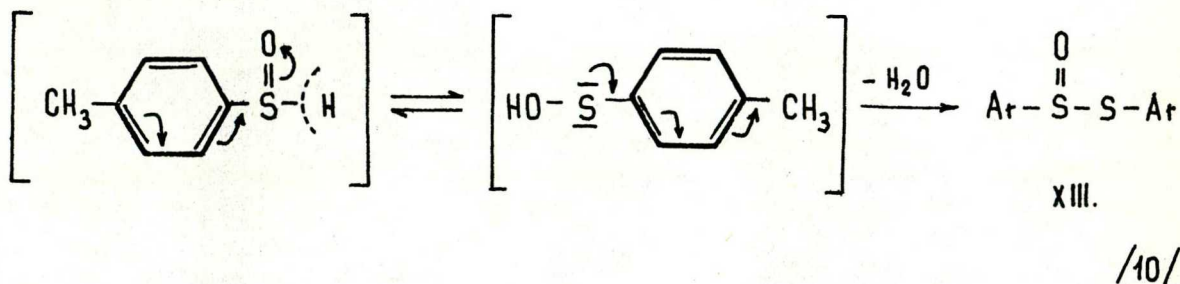
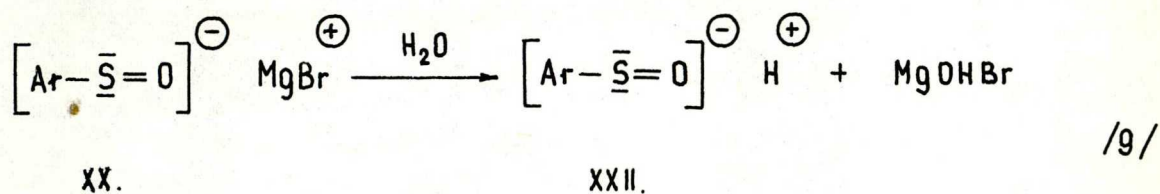
A tiolszulfínatok Grignard reagenssel adott kétféle típusú reakciója teljesen összhangban van a vegyületek dinitroklórbenzoles reakciójával. A kísérleti eredményekből következik, hogy mivel a tiolszulfínát molekula nukleofil jellege nincs kizárólagosan egyik kénatomhoz sem rendelve, a Grignard reagens szénhidrogén anionjának polaritásától függően hasításkor vagy a szulfenil, vagy a szulfínál kénatomon történik nukleofil szubsztitúció.

A Vinkler és Klivényi által előállított tiolszulfénészvőszterek az allicinhez hasonlóan antimikrobiális hatással rendelkeznek [12].

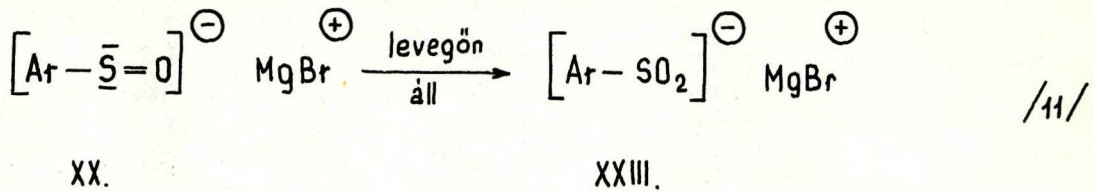
Vinkler és munkatársai [13] tanulmányozták a szulfénészvő-lítiumsók kémiai sajátosságait is. Célszerűnek látszott

e vizsgálatokat a szulfénsav magnéziumsójára /XX/ is kiterjeszteni. Vinkler professzortól feladatul kaptam e kérdés tanulmányozását. Kísérleteim során az alábbi reakciókkal foglalkoztam:

1./ A p-toluol-szulfénsav-magnéziumbromidot /XX/ hidrolizáltam, amikor a szulfénsavsóból tiolszulfinsavészter /XIII/ keletkezett. A hidrolízist feltehetően szulfénsav /XXII/ képződése vezeti be. A szulfénsav - amelynek két tautomer formája lehetséges - vízvesztéssel alakul tiolszulfinná:

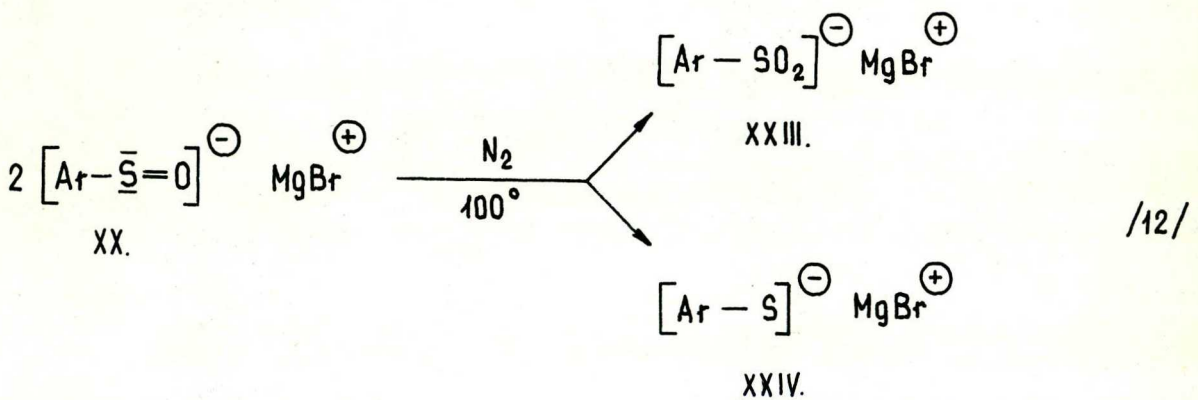


2./ A szulfénsavsót /XX/ a nedvesség kizárásával néhány óráig állni hagytam, így az teljes tömegében szulfinsav vegyes sóvá /XXIII/ autoxidálódott:

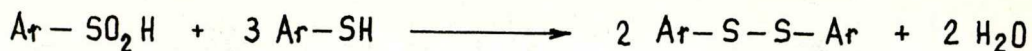


A szulfinsav képződését úgy igazoltam, hogy a levegőn állított terméket kevés sósav jelenlétében vízben oldottam, majd vas/III/-klorid oldattal elegyítettem. Narancsvörös csapadéként csaknem kvantitativan vas/III/-szulfidat vált ki.

3./ A szulfénsevsót /XX/ először nélkül, nitrogén-áramban, vízfürdőn melegítettem, amikor a vegyület diszproporciója következett be /XXIII; XXIV/:



A reakcióelegyből sósavas savanyítás után p-toluolszulfinsavat /XXV/ és p,p'-ditolildiszulfidot /XXVII/ izoláltam. A diszulfid a tiofenel /XXVI/ és a szulfinsav /XXV/ egymásra hatásából az ismert Schiller-Otto-féle reakció alapján keletkezett:



XXV.

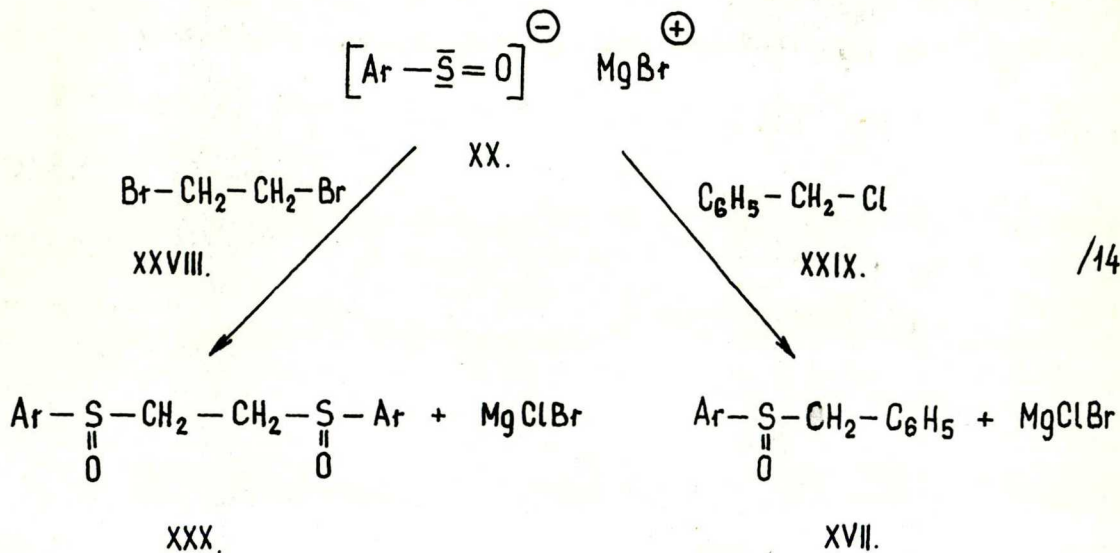
XXVI.

XXVII.

/13/



4./ Kísérletileg igazoltam, hogy a p-toluol-szulfonsavmagnéziumbromid /XX/ mozgékony halogén atomot tartalmazó vegyületekkel /XXVIII; XXIX/ szulfoxid /XVII; XXX/ képződése közben reagál megfelelő reakciókörülmények között /nitrogén gázáram, 50°-ot meg nem haladó hőmérséklet/:

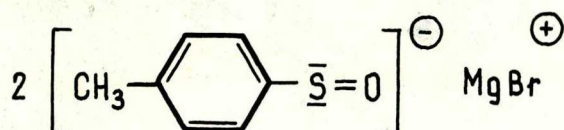


/14/



Ezek a vizsgálatok megnyugtatóan tisztázták a p-toluolszulfénsavmagnéziumbromid /XX/ szerkezetét és tulajdonságát. Igazolást nyert, hogy a szulfénsavmagnézium-halogenidok előbbi négy reakciója a szulfénsavlitiumsókkal analóg módon játszódik le.

A továbbiakban érdekesnek látszott a p-toluol-szulfénsavmagnéziumbromidot /XX/ szintézisekre felhasználni a mozgékony magnéziumhaloid kation alkalmas kéntartalmú vegyületekkel való helyettesítésével. Így várható volt olyan új típusú szerves kénvegyületek felépítése, melyek esetleg antimikrobiális hatásúak. A szervetlen kénhaloidok közül, reakciópartnerként a dikéndikloridot, a kéndikloridot és a szulfurilkloridot választottam. A bekövetkező reakciót és a várható vegyületeket szemlélteti az alábbi reakcióvázlat:

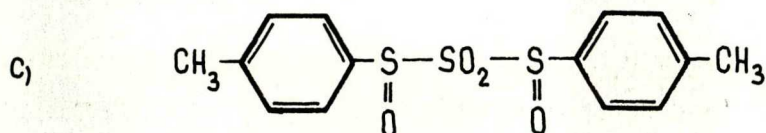
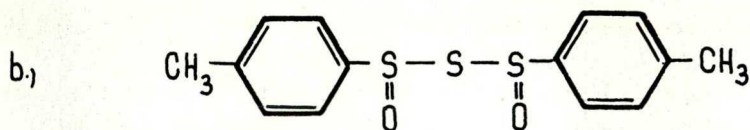
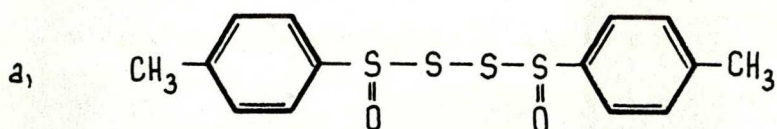


XX.



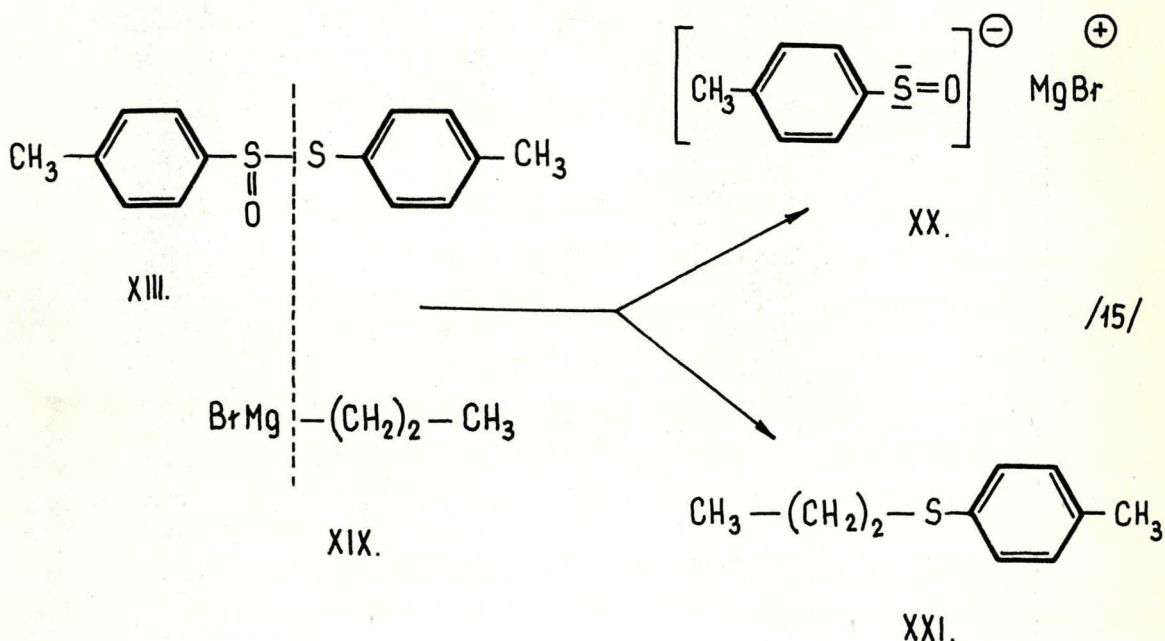
- a.) S_2Cl_2
- b.) SCl_2
- c.) SO_2Cl_2

XX.

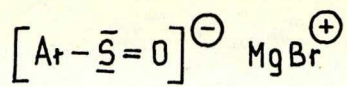


A kísérleteket szobahőmérsékleten nitrogén gáz-
áramban végeztem. Először Vinkler és Klivényi módszere sze-
rint a p-toluolszulfénsavmagnéziumbromidot /XX/ állítottam
elő oly módon, hogy a p,p'-ditolil-tiolszulfínátot /XIII/
abszolút éteres oldatban frissen készített n-propilmagnézium-
bromiddal /XIX/ reagáltattam. A reakció pillanatszerűen vég-
bement és az éteres oldatból halványsárga p-toluolszulfénsav-

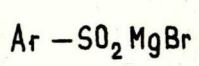
magnéziumbrosid /XX/ vált ki. A n-propil-p-tolilszulfid /XXI/ az éteres oldatban maradt, így a hasítási termékeket könnyen szét lehetett választani:



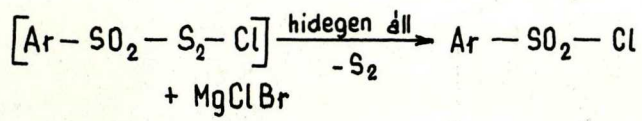
Az éteres oldatot dekantáltam, majd a szulfénészóót /XX/ abszolút benzolos oldatban dikéndikloiddal reagáltam. Elegetés után a reakcióelegy pillanatszerűen narancsvörös színűre változott. Az oldószermentes reakciótermék éteres vagy petroléteres oldata hideg helyen bomlás nélkül néhány napig eltartható volt. A keletkezett termékeket piperidin-származékként jellemeztem. A feldolgozás során a megfelelő szulfénészó /XXIV/ és szulfészó piperididjét /XXIV/, valamint elemi ként izoláltam. A reakció nagy valószínűséggel az alábbi vázlat szerint játszódik le:



I. (XX.) $\xrightarrow{\text{S}_2\text{Cl}_2}$ dizproporcio

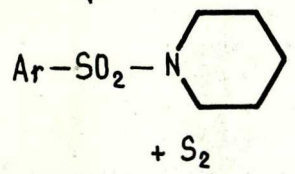


(XXIII.) VI.

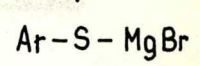


(XXXI.) XIII.

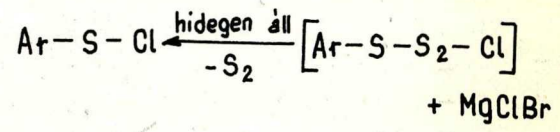
piperidin



(XXXIV.)
(XI.)



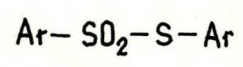
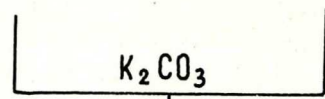
(XXIV.) III



XXXIII.

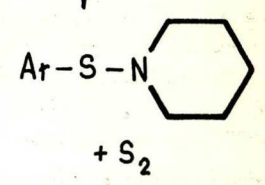
X.

(XXXII.) XIV



(XV.) (XII.)

piperidin



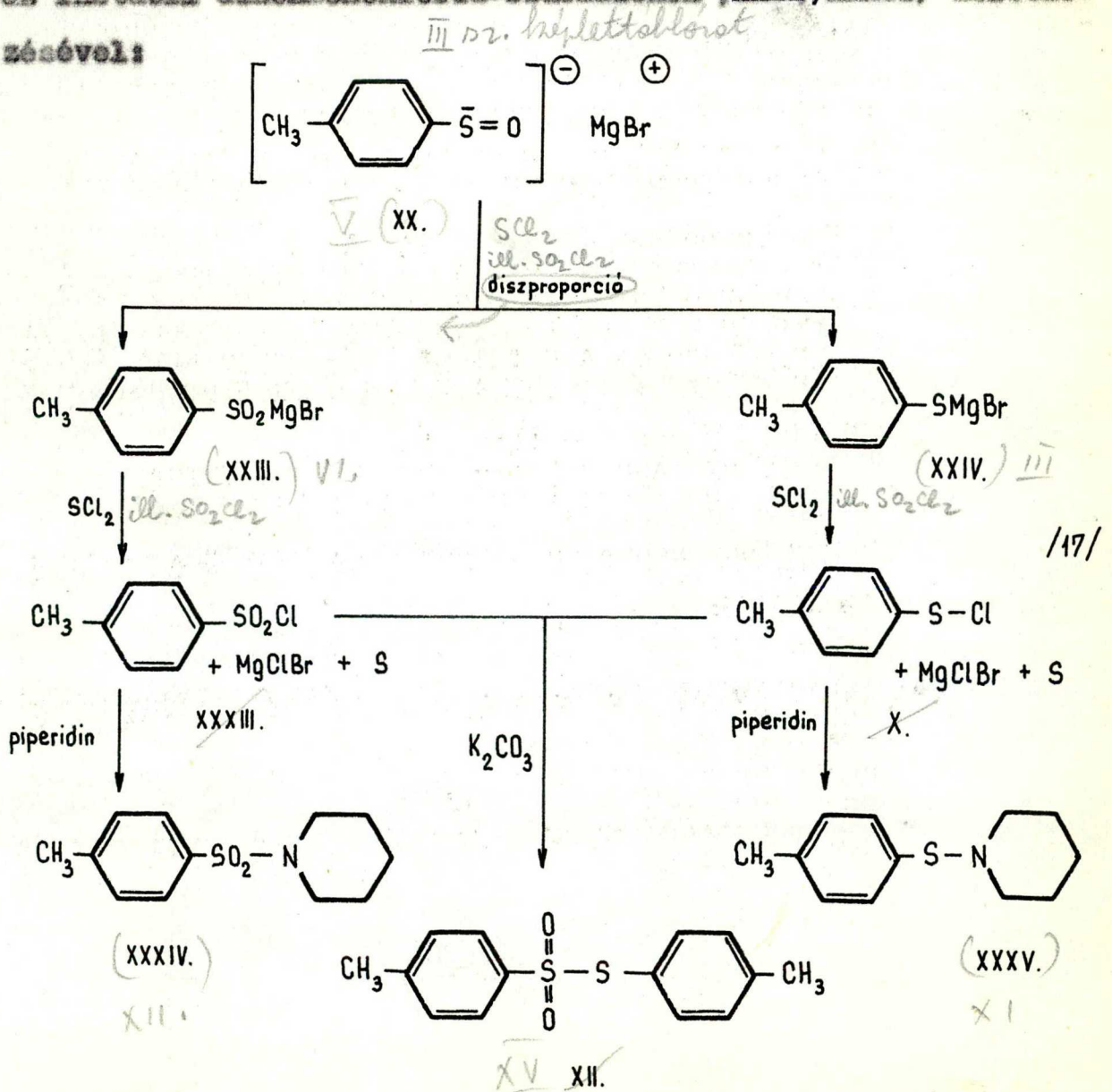
(XXXV.)
(XI.)



A reakció egy értelmezhető, hogy a szulfénsavsó /XX/ a dikéndi-
klorid hatására dizproporcionálódik, p-toluolszulfénsav-mag-
néziumbromid /XXIII/ és p-ntiltiofenol-magnéziumbromid /XXIV/
keletkezik. Ezek a dikéndikloriddal tovább reagálnak és egy
vörös színű instabil terméket adnak, amely a szulfénsav- és
a szulfénsav dikénmonoklorid származékaként formulázható
/XXXI; XXXII/. E származékok elemi kén lehasadása közben

szulfósav- /XXXIII/ és szulfénsavkloridként /X/ stabilizálódnak. A piperidines reakció azonnali végrehajtásával sem kerülhető el a két vegyület /XXXI; XXXII/ elbomlása és a kénkiválás. A két feltételezett dikénmonoklorid származék tulajdonsága és viselkedése megegyezik a szulfenilkloridokéval. Vízrel hidrolizálnak és elszintelenednek, jodidokból jódot tesznek szabaddá, stb.

Megvizsgáltam továbbá hogyan reagál a p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid /XX/ kéndikloriddal. A kísérleteket a dikéndikloridnál leírtak szerint végezve azt találtam, hogy a reakció lefutása hasonló, itt azonban nem kell számolni az instabil dikénmonoklorid-származékok /XXXI; XXXII/ keletkezésével:



A szulfénsavsót /XX/ szulfurilkloriddal reagáltatva végtermékek tekintetében a reakció analóg lefutása a kén-diklorides reakcióval.

Mindhárom reakciónál a közti terméként keletkező p-toluolszulfoklorid /XXXIII/ és a p-toluolszulfenilklorid /X/ jelenlétét igazolja, hogy a vörös színű reakciótermék abszolút benzoles oldata szilárd káliumkarbonát hatására p,p'-ditolil-tiolszulfonáttá /XII/ alakult.

A végbement diszproporcionálódás termékeinek igazolására előállítottam a p-toluolszulfoklorid /XXXIII/ és a p-toluolszulfenilklorid /X/ piperidinnel képezett származékát. Az így kapott termékek analízise, fizikai állandói /olvadáspont, törésmutató/ azonosnak bizonyultak a három reakciónál izolált származékok állandóival.

Kísérleteim eredményét összefoglalva megállapítható, hogy a 13. oldalon szereplő a./, b./, c./ feltehetőleg élettlenül hatásos vegyületeket a tervezett úton felépíteni nem sikerült. Az ezzel kapcsolatos vizsgálataim azonban hozzájárulnak a szulfénsavsók kémiai sajátosságainak megismeréséhez.



K i s é r l e t i r é s z

/Az olvadáspontok nincsenek korrigálva/

1./ p-toluolszulfénsvagnéziumbromid /XX/ előállítása.

1 g aktivált magnéziumforgács 50 ml-es abszolút éteres szuszpenziójához lassan 4,9 g /0,04 M/ száraz n-propilbromidot csepegtettem. A reakció megindulását enyhe zavarosodás és az éter felmelegedése jelezte. A keletkezett n-propilmagnéziumbromid /XIX/ /Grignard reagens/ abszolút éteres oldatát - nitrogén gázáramban - 10,48 g /0,04 M/ p,p'-ditolil-tiolszulfénsvészter /XIII/ 100 ml-es abszolút éteres oldathoz csepegtetve kavarási közben, az oldatból p-toluolszulfénsvagnéziumbromid /XX/ vált ki. A p-tolil-n-propilszulfidot /XXI/ tartalmazó éteres oldatot dekantáltam.

Termelés: 5,7 g /58 %/ szulfénsvó.

Analízis: $C_7H_7SO_2Br$ /243,43/

Szám: Mg 9,99 %

Tal.: Mg 9,6 %

2./ p-tolil-n-propilszulfid izolálása /XXI/.

A szulfénsvóval dekantált oldatból az étert elpárologtattam, és a visszamaradt sárga színű olajszerű folyadékot vákuumban desztillálva sárga színű olajat nyertem.

Fp_{30mm} : 150-152°; n_D^{20} : 1,550

Analízis: $C_{10}H_{14}S$ /166,28/

Szám: C 72,23 % ; H 8,48 %

Tal.: C 72,0 % ; H 8,19 %

3./ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid /XX/ hidrolízise.

0,52 g szulfénsavsót 50 ml víz és 5 ml hig ecetsav elegyével tíz percig rázogattam. A nem oldódó maradékot éterrel kivontam. Az oldószermentes száraz maradék 0,16 g p,p'-difenil-tioleszulfínát /XIII/. A termelés csaknem kvantitatív /92,7 %/. Hiteles készítménnyel olvadáspontcsökkenést nem adott.

4./ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid /XX/ autoxidációja.

2,4 g /0,01 M/ szulfénsavsót órákvegen szétterítve 3-5 óráig levegőn állni hagytam, majd 100 ml vízbe szórtam, és 2 ml hig sósavval megsavanyítottam. Néhány perces rázogatós után 5 g kristályos vas/III/-kloridot szórtam az oldatba és a kicsapódó narancsvörös csapadékot szűrtem. 1,6 g /94,1 %/ vas/III/-szulfínát keletkezett. A csapadékot vízben szuszpendáltam, és a reakcióelegyet ammóniával meglugósítottam. A keletkezett vas/III/-hidroxidot szűrtem, a szűreredékből sósavval savanyítva p-toluol-szulfénsav /XXV/ vált ki, Op: 85-88°. Hiteles p-toluolszulfénsavval olvadáspontcsökkenést nem adott.

5./ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid /XX/ diszproporciója.

2,4 g /0,01 M/ szulfénsavsót száraz nitrogénáramban, vízfürdőn két órán át melegítettem. Kihűlés után a reakcióelegyet sósavas vízzel kezeltem, és a keletkezett szulfín-

savat /XXV/ a 4./ szerint leválasztva 0,9 g vas/III/-szulfidat nyertem. A csapadékot éterrel átmostam, vízben szuszpendáltam és ammóniával meglugosítottam. A vas/III/-hidroxidot kiszűrve, a szüredéket sósavval megsavanyítottam, a szulfinsav /XXV/ kivált, Op: 85-88°.

A vas/III/-szulfidról lecsúrt oldatot éterrel kivontam és az oldószert elpárologtatva 0,3 g p,p'-ditolil-diszulfidot /XXVII/kaptam. Op: 44-45°. Mindkét termék hiteles készítménnyel keverék olvadáspont alapján azonosnak bizonyult.

6./ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid /XX/ reakciója benzilkloriddal.

2,4 g /0,01 M/ szulfénsavsó abszolút benzolos oldatához 1,3 g /0,01 M/ benzilkloridot /XXIX/ adtam és a reakcióelegyet nitrogénáramban 50-80°-on 48 óráig melegítettem. A kivált sót az oldatból kiszűrtem. Az oldószert ledesztillálása után a maradékhoz petrolétert adva a p-tolil-benzilszulfoxid /XVII/ kristályosan kivált. Kevés metanolt tartalmazó éterből átkristályosítva Op: 136-137°. Tiszta: 1,4 g /60,8 %/, hiteles p-toluol-benzilszulfoxiddal azonosnak bizonyult.

7./ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid /XX/ reakciója etilénbromiddal.

0,8 g /0,02 M/ szulfénsavsót 1,9 g /0,01 M/ etilén-

bromiddal /XXVIII/ 6./szerint reagáltattam és dolgoztam fel. Kristályos terméket kaptam, amely p,p'-ditolil-etilén-diszulfoxidnak /XXX/ bizonyult. Termelés 0,4 g /13 %/. Metanolból átkristályosítva Op: 150-151°.

Analízis: $C_{16}H_{18}O_2S_2$ /306,44/

Szám: C 62,6 % ; H 5,9 %

Tal.: C 62,5 % ; H 5,8 %

8./ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid /XX/ reakciója
dikéndikloriddal

4,8 g /0,02 M/ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid 100 ml-es abszolút benzolos oldatához 1,3 g /0,01 M/ dikéndiklorid kb. 10 %-os abszolút benzolos oldatát csepegtettem szobahőmérsékleten, kaválás közben, nitrogénáramban. A reakcióelegy megvörösödött, és szilárd magnéziumhaloid vált ki, amelyet gyorsan kiszűrtem. A szűredékből az oldószert nitrogénáramban, 40°-os vízfürdőről, vákuumban ledestilláltam. A visszamaradt vörös színű reakcióterméket abszolút éterben oldottam, és vízmentes piperidin abszolút éteres oldatát csepegtettem hozzá rázogatózás közben addig, amíg csapadékkiválást tapasztaltam. Az elszintelenedett oldatból a piperidin-hidrokloridot kiszűrtem, az éteres részt vízzel semlegesre mostam, vízmentes nátriumszulfáttal megszáritottam és az étert ledestilláltam. A maradék petroléter hozzáadása után hűtésre rövidesen kristályosodni kezdett. A kristályos termék p-toluol-szulfénsav-piperididnek /XXXIV/ bizonyult, termelés 2,4 g /44 %/. Az anyagban a p-toluol-szulfénsav-piperidid /XXXIV/ maradt, termelés 1,9 g /45,8 %/.

A XXXIV terméket petroléter-benzol 3:1 arányu elegyéből átkristályosítottam, szintelen, kemény prizák $Op: 99-100^{\circ}$, amely a 11.sz. kísérletben előállított p-toluolszulfósav-piperididdel azonosnak bizonyult.

A XXXV terméket vákuum desztillációval tisztítva világossárga olajat nyertem, $Fp_{2mm}: 125-126^{\circ}$ $n_D^{20}: 1,570$, amely a 12.sz. kísérletben előállított p-toluolszulfénsav-piperididdel azonosnak bizonyult.

9./ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid /XX/ reakciója
kéndikloriddal

4,8 g /0,02 M/ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid 100 ml-es abszolút benzolos oldatához 1 g /0,01 M/ kéndiklorid kb. 10 %-os abszolút benzolos oldatát csepegtettem szobahőmérsékleten, kavarás közben, száraz nitrogénáramban. Kb. 3 óra múlva a vörös oldatból a magnéziumhaloidot kiszűrtem. A szüredékből az oldószert nitrogénáramban, 40° -ot meg nem haladó hőmérsékletű vízfürdőből vákuumban ledesztilláltam. A nyers, oldószertmentes reakcióterméket abszolút éterben feloldottam és vízmentes piperidin abszolút éteres oldatát adtam hozzá. A továbbiakban a 7./ szerint eljárva a következő reakciótermékeket izoláltam: p-toluolszulfósav-piperidid /XXXIV/ 1,9 g /39 %/, $Op: 99-100^{\circ}$, amely a 11./ szerint előállított p-toluolszulfósav-piperididdel azonosnak bizonyult; p-toluolszulfénsav-piperidid /XXXV/, 1,8 g /43 %/.

Fp_{2mm} : 125-127°, n_D^{20} : 1,559, amely a 12./ szerint előállított p-toluolszulfénsav-piperididdel azonos volt.

10./ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid /XX/ reakciója szulfurilkloriddal.

4,8 g /0,02 M/ p-toluolszulfénsav-magnéziumbromid 100 ml-es abszolút benzolos oldatához 1,3 g /0,01 M/ szulfurilklorid kb. 10 %-os abszolút benzolos oldatát csepegtettem száraz nitrogénáramban, szobahőmérsékleten, kaválás közben. 3-4 óra múlva az oldatból kivált szervetlen magnéziumhaloidot kiszűrtem. A vörös színű szüredékből vákuumban, nitrogénáramban, 40°-ot meg nem haladó hőmérsékletű vízfürdőről a benzolt ledesztilláltam. Az olajszerű desztillációs maradékot abszolút éterben oldottam, és 7./ szerint vizmentes piperidin abszolút éteres oldatát csepegtettem hozzá. A reakcióelegyből 0,9 g /18,8 %/ p-toluolszulfósav-piperididet izoláltam /XXXIV/, Op : 98-99°, amely a 11./ szerint előállított p-toluolszulfósav-piperididdel azonosnak bizonyult. A reakcióelegyből elkülönítettem még 1,9 g /45,8 %/ p-toluolszulfénsav-piperididet is /XXXV/, Fp_{2mm} : 127-128°, n_D^{20} : 1,567, amely a 12.sz. kísérletben előállított p-toluolszulfénsav-piperididdel azonosnak bizonyult.

11./ p-toluolszulfósav-piperidid /XXXIV/ előállítása

1,9 g /0,01 M/ p-toluolszulfoklorid /XXXIII/ abszolút éteres oldatához vízmentes piperidin abszolút éteres oldatát csepegtettem, amíg csapadékkiválást tapasztaltam. A kivált piperidinhidroklorid csapadékot kiszűrtem. Az éteres szüredéket vízzel selegesen mostam, majd vízmentes nátriumsulfáttal megszáritottam. Az oldószer ledesztillálva, a maradék kristályokká dermedt. Termelés: 2,2 g /92,2 %/. Petroléter-benzol /3:1/ elegyéből átkristályosítva $Op: 100-101^{\circ}$.

Analízis: $C_{12}H_{17}NO_2S$ /239,3/

Szám: C 60,2 % ; H 7,16 % ; N 5,85 %

Tal.: C 61 % ; H 7,01 % ; N 5,85 %

12./ p-toluolszulfénsav-piperidid /XXIV/ előállítása.

1,58 g /0,01 M/ frissen desztillált p-toluolszulfenilklorid /X/ abszolút éteres oldatához vízmentes piperidin abszolút éteres oldatát csepegtettem. A továbbiakban 11./ szerint járva el halványsárga színű olajat nyertem, amelyet vákuumban desztilláltam.

$Fp_{2mm}: 125-126^{\circ}; n_D^{20} = 1,565$

Analízis: $C_{12}H_{17}NS$ /207,3/

Szám: C 69,53 % ; H 8,26 %

Tal.: C 69,92 % ; H 8,37 %



Összefoglalás

Munkámban az antimikrobiális hatású p,p'-ditolil-tioleszulfínát /XIII/ grignárdozási reakciótermékének, a p-toluolszulfénsav-magnéziumbromidnak /XX/ kémiai tulajdonságait tanulmányoztam. Eredményeim a következők:

- A szulfénsavó /XX/:
- 1./ vízzel p,p'-ditolil-tioleszulfénsav-észterre /XIII/ hidrolizál
 - 2./ néhány órai száraz levegőn való állás után teljes tömegében p-toluolszulfénsav-magnéziumbromiddá autoxidálódik
 - 3./ nitrogénáramban vízfürdőn melegítve diszproporcionálódás következik be, p-toluolszulfénsav /XXV/ és p,p'-ditolil-disszulfid /XXVII/ keletkezik
 - 4./ szegékony halogén atomot tartalmazó vegyületekkel szulfoxid /XVII; XXX/ képződése közben reagál.

A továbbiakban megkíséreltem a p-toluolszulfénsav-magnéziumbromidot /XX/ szervesetlen kénhalcoidokkal reakcióba vinni azaz a céllal, hogy olyan újtipusú szerves kénvegyületeket nyerjek, amelyek antimikrobiális hatás szempontjából érde-

kesek lehetnek. A tervezett vegyületeket azonban a reakcióban keletkezett intermedier termékek valószínű instabilitása miatt felépíteni nem sikerült.

Kísérleteim alapján megállapítottam, hogy a p-toluol-szulfénsav-magnéziumbromid /XX/ - feltehetően az alkalmazott kénhaloidok hatására - diszproporcionálódik. A keletkezett termékek /XXIII; XXIV/ a kénhaloidokkal tovább reagálnak és p-toluol-szulfoklorid /XXXIII/ valamint p-toluol-szulfenilklorid /X/ keletkezik. Ezeket a vegyületeket piperidinnel képezett származékuk alapján azonosítottam. Vizsgálataim így hozzájárulnak a szulfénsavak /XX/ kémiai sajátságainak megismeréséhez.



Összinte köszönetet mondok Dr. Vinkler Elemer egyetemi tanár urnak, aki a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerészi Vegytani Intézetében a téma kidolgozását lehetővé tette, és értékes tanácsaival támogatott.

Köszönettel tartozom Dr. Klivényi Ferenc egyetemi adjunktusnak, aki a témára felhívta figyelmet és értékes tanácsaival a téma kidolgozásában, valamint disszertációm összeállításában segített.

I r o d a l o m

- 1./ Cavallito C.J. és Bailey J.H.:
Cavallito C.J. és Buck J.S., és Suter C.H.:
J. Am. Chem. Soc. 66, 1950-51 /1944/
- 2./ Small L.D., Bailey J.H., és Cavallito C.J.:
J. Am. Chem. Soc. 69, 1710 /1947/
- 3./ Weidner J.P., és Block S.S.: J. of Med. Chem.
2, 671 /1964/
- 4./ Hirsch A.F., Claude Piantadosi és J. Logan Irvin:
J. of Med. Chem. 8, 10 /1965/
- 5./ Vinkler E. és Klivényi F.: Acta Chim. Hung.
11, 16 /1957/
- 6./ Zincke Th. és Matsai: Houben-Weyl-Müller: Methoden
d. Org. Chemie. 9. köt. 268 old. IV. kiadás, Georg Thieme
Verlag, Stuttgart /1955/
- 7./ Lecher H., Holschneider F. és mások: Ber. 57, 755 /1924/
- 8./ Backer H.J. és Kloosterziel J.: Rec. Trav. Chim
70, 95 /1951/
- 9./ Schotte L.: Arkiv. Kemi. 9, 361 /1956/
- 10./ Vinkler E., Klivényi F., és Klivényi É.: Acta. Chim.
Hung. 16, 248 /1958/
- 11./ Vinkler E., Klivényi F.: Vegyipari Kut. Int. közleményei
4, 265 /1954/

12./ L.Ferenczy, J.Zsolt, E.Vinkler, F.Klivényi:
Acta Biol.Hung. 12, /1961/

13./ Vinkler E., Klivényi F., Lázár J., és Kozakiewicz I.:
Acta Chim.Hung. közlés alatt

/érkezett 1968.VI.10./

