

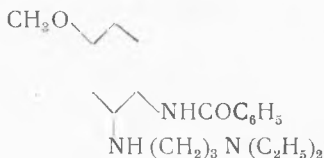
В. И. СТАВРОВСКАЯ и К. С. ТОПЧИЕВ

## ОТКРЫТЫЕ АНАЛОГИ АНТИМАЛЯРИЙНЫХ ВЕЩЕСТВ ХИНОЛИНОВОГО РЯДА

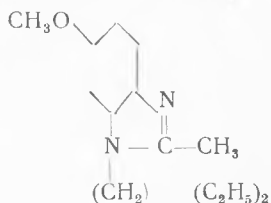
(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 9 III 1947)

Попытки упростить строение биологически активных соединений неоднократно производились в разных направлениях. Достаточно упомянуть о фолликулине-стильбэстрале<sup>(1)</sup> и о сальварсане-мафарсене<sup>(2)</sup>. М. П. Герчук получил интересные результаты по линии акаприн — новоплазмин<sup>(3)</sup>.

В ряду синтетических антималярийных соединений хинолинового ряда это направление было предметом работ В.А. Измайльского и А.М. Симонова<sup>(4)</sup>, причем авторы стремились осветить вопрос о возможности получения активных препаратов, в которых N-атом хинолинового гетероцикла был бы заменен N-атомом в том же электронном состоянии, но не принадлежал хинолиновому кольцу. В этом направлении ими были синтезированы, во-первых, 4-бензамино-3-N-γ-диэтиламинопропил)-аминоанизол



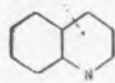
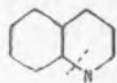
и затем при алкилировании γ-диэтиламинопропилхлоридом 3-амино-4-ацетаминоанизола также 2-метил-6-метокси-1-(γ-диэтиламинопропил)-бензимидазол<sup>(5)</sup>



в котором связь  $\text{N}=\text{C}$  — имидазольного цикла повторяет состояние циклового N-атома хинолинового ядра. При испытании на *Plasmodium relictum* эти соединения не показали активности на птицах.

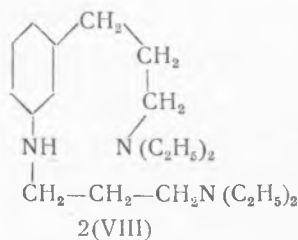
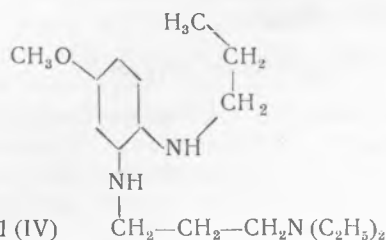
В некоторой степени близкими к этим направлениям\* являются описываемые здесь работы по синтезу соединений ароматического ряда, в которых представлены структуры открытых молекул хинолиновых антималярийных веществ, вскрытых по углероду и по азоту пиридинового кольца хинолинового ядра:

\* Однако не в смысле стремления приблизиться к электронному состоянию азота цикла.



При первом приближении к поставленной задаче нам казалось не имеющим значения для результатов наличие или отсутствие метоксильной группы в синтезируемых соединениях или наличие открытой гидрированной части, имитирующей пиридиновое кольцо; первое — по сопоставлению однотипной активности препаратов Фурно 710 и его безметоксильного аналога и ряда других примеров этого порядка (6); второе — по установленной в работе К. С. Толчиева и М. Б. Брауде активности тетрагидроплазмохина (7).

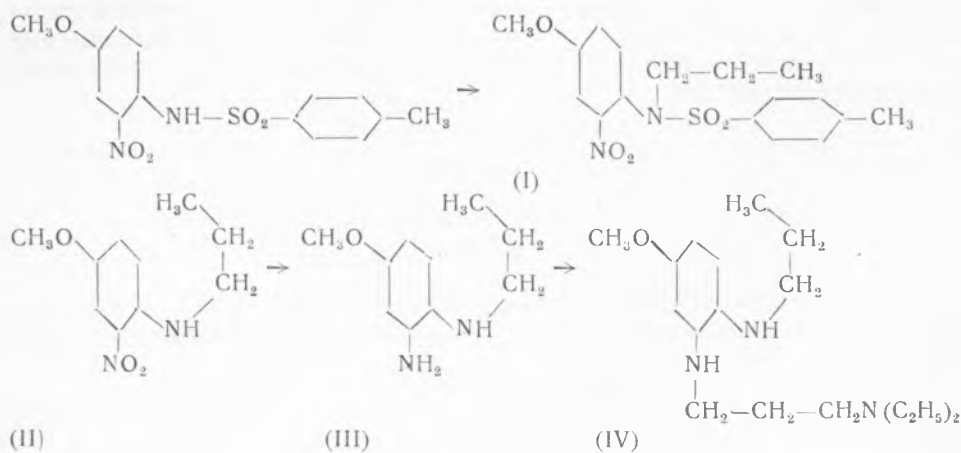
В результате предпринятой работы были получены два соединения:



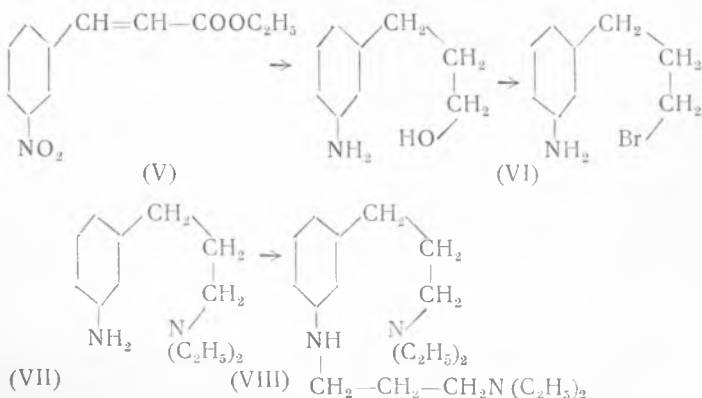
1-метокси-3 (N-γ-диэтил-аминопропил)-4-(N-пропил)-фенилдиамин

1-(γ-диэтиламино-пропиламино)-3-(γ-диэтиламинопропил)-бензол

Первый продукт был синтезирован по следующему ряду реакций:



Второй готовился следующим путем:



Синтезированные конечные соединения (IV) и (VIII) испытывались проф. Ш. Д. Мошковским и С. А. Сыркиной на птичьей малярии, причем первый продукт (IV) оказался обладающим ничтожным анти-малярийным эффектом; второй (VIII) оказался неактивным.

### Экспериментальные данные

3-нитро-4-(N-пропил-*p*-сульфотолуол)-аминоанизол (I). Из 3-нитро-4-(N-*p*-сульфотолуол)-аминоанизола, бромистого пропила и поташа нагреванием в абсолютном спирте. Иглы, т. пл. 106°.

4,276 мг вещ.: 0,282 мл N<sub>2</sub> (17°, 765 мм)  
5,563 мг » : 0,357 мл N<sub>2</sub> (17°, 765 мм)  
Найдено %: N 7,81; 7,60  
Для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S вычислено %: N 7,69

3-нитро-4-(N-пропиламино)-анизол (II). Из 3-нитро-4-(N-*p*-толуолсульфо-N-пропил)-аминоанизола нагреванием с концентрированной серной кислотой. Масло, т. кип. 185—187°/7 мм.

7,674 мг вещ.: 0,894 мл N<sub>2</sub> (20°, 745 мм)  
5,722 мг » : 0,674 мл N<sub>2</sub> (21°, 745 мм)  
Найдено %: N 13,30; 13,41  
Для C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> вычислено %: N 13,33

3-амино-4-(N-пропиламино)-анизол (III). Из 3-нитро-4-(N-пропиламино)-анизола восстановлением оловом в соляной кислоте. Белые серебристые кристаллы, т. пл. 64°.

3,883 мг вещ.: 0,521 мл N<sub>2</sub> (20°, 768 мм)  
4,285 мг » : 0,578 мл N<sub>2</sub> (21°, 767 мм)  
Найдено %: N 15,80; 15,79  
Для C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub> вычислено %: N 15,55

1-метокси-3-γ-диэтиламинопропил-(4-N-пропил)-фенилендиамин (IV). Из 3-амино-4-(N-пропиламино)-анизола и диэтиламинопропилхлорида. Масло, т. кип. 146—148°/2 мм.

2,943 мг вещ.: 0,370 мл N<sub>2</sub> (21,5°, 760 мм)  
3,881 мг » : 0,490 мл N<sub>2</sub> (21°, 757 мм)  
Найдено %: N 14,57; 14,60  
Для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ON<sub>3</sub> вычислено %: N 14,34

*m*-амино-фенилпропиловый спирт (V). Из этилового эфира *m*-аминокоричной кислоты, восстановлением натрием в абсолютном спирте. Масло, т. кип. 168—174°/2 мм. Хлоргидрат, т. пл. 118°

6,488 мг вещ.: 0,504 мл N<sub>2</sub> (20°, 761 мм)  
6,893 мг » : 0,533 мл N<sub>2</sub> (24°, 762 мм)  
Найдено %: N 9,06; 9,12  
Для C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ON вычислено %: N 9,27  
4,088 мг вещ.: 0,272 мл N<sub>2</sub> (22°, 757 мм)  
5,197 мг » : 0,339 мл N<sub>2</sub> (20,5°, 762 мм)  
Найдено %: N 7,67; 7,61  
Для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ONCl вычислено %: N 7,43

*m*-амино-(γ-бромпропил)-бензол (VI). Из (V) обменом гидроксила на бром нагреванием с бромистоводородной кислотой.

*m*-амино-(γ-диэтиламинопропил)-бензол (VII). Нагреванием *m*-амино-(γ-бром)-пропилбензола с диэтиламином в спирте. Масло, т. кип. 197—200°/6 мм.

2,554 мг вещ.: 0,313 мл N<sub>2</sub> (22°, 744 мм)  
2,086 мг » : 0,254 мл N<sub>2</sub> (22°, 744 мм)  
Найдено %: N 13,91; 13,80  
Для C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> вычислено %: N 13,59

1-( $\gamma$ -диэтиламинопропил)-амино-3-( $\gamma$ -диэтиламинопропил)-бензол (VIII). Нагреванием *m*-амино- $\gamma$ -диэтиламинопропилбензола и диэтиламинопропилхлорида. Масло, т. кип. 240—245°/2 мм.

1,233 мг вещ.: 0,147 мл N<sub>2</sub> (24°, 746 мм)  
2,812 мг " : 0,323 мл N<sub>2</sub> (24°, 746 мм)  
Найдено %: N 13,45; 12,96  
Для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub> вычислено %: N 13,17.

Институт малярии и медицинской  
паразитологии  
Академии Медицинских наук СССР

Поступило  
9 III 1947

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> F. v. Wessely, Ang. Chem., **53**, 197 (1940); M. Rubin, A. Koslowski and M. K. Selmon, J. Am. Chem. Soc., **67**, 192 (1945); E. Dodds, L. Golberg, W. Lowson and R. Robinson, Proc. Roy. Soc., B, **127**, 140 (1939). <sup>2</sup> Young and Martin, US. Public. Health Reports, **54**, 1509 (1939). <sup>3</sup> М. П. Герчук, ЖОХ, **11**, 731 (1941). <sup>4</sup> В. А. Измаильский и А. М. Симонов, ЖОХ, **10**, 1580 (1940). <sup>5</sup> А. М. Симонов, ЖОХ, **10**, 1588 (1940). <sup>6</sup> Г. В. Челинцев и Б. М. Дубинин, ЖОХ, **10**, 1395 (1940). <sup>7</sup> К. С. Топчиев и М. Б. Брауде, ДАН, **52**, № 7 (1946).