

Ч. П. ИВАНОВ и И. М. ПАНАЙОТОВ

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РЯДА БИФЕНИЛА.
АЛКИЛОВЫЕ ЭФИРЫ 4-АМИНО-4'-ОКСИБИФЕНИЛА**

(Представлено академиком В. М. Родионовым 30 X 1953)

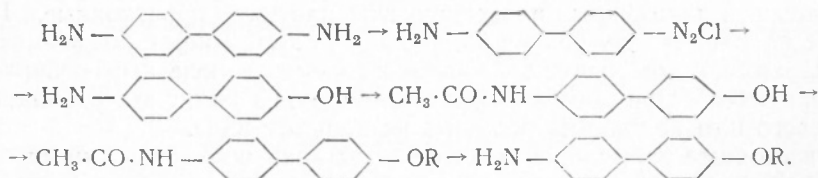
При изучении действия первичных аминов ароматического ряда на туберкулезную палочку было установлено, что анилин подавляет ее рост в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ моля/л (1). Позднее появилось сообщение, что 4-аминобифенил проявляет туберкулостатический эффект *in vitro* уже в концентрации $1,25 \cdot 10^{-7}$ моля/л (2). Эту значительно более высокую активность 4-аминобифенила следует связать с системой двух бензольных ядер и, по всей вероятности, с обусловленным ею усилением липофильного характера.

4-аминофенол тоже обладает туберкулостатическим действием, но оно слишком слабое; оно проявляется в концентрации выше $2 \cdot 10^{-4}$ моля/л. Однако алкильные эфиры 4-аминофенола обладают гораздо более высокой активностью: 4-метоксианилин действует в концентрации 10^{-5} , 4-этокксианилин — $1,25 \cdot 10^{-6}$, а 4-проноксианилин — $6,25 \cdot 10^{-7}$ моля/л (3).

Имея в виду эти наблюдения, а также результаты исследования Блюмера (4) о том, что высокоактивные соединения получаются при замещении 4-го места в молекуле анилина, мы поставили себе целью выяснить, обладают ли 4-амино-4'-оксибифенил и его алкильные эфиры более сильным туберкулостатическим действием, чем аналогичные им 4-аминофенол и его эфиры. Чтобы проверить, как меняется туберкулостатическая активность с длиной углеводородной цепи алкоксигруппы, нами было получено шесть эфиров с прямой цепью.

Интересно было также проверить, как меняется туберкулостатическое действие при ацилировании аминогруппы эфиров. Как известно, из тиосемикарбазонов 4-аминобензальтиосемикарбазон обладает слабым противотуберкулезным действием, а при ацилировании он образует сильно действующий продукт (контебен) (5). С другой стороны, ацилированная аминогруппа проявляет гораздо более слабое гемолитическое действие, чем свободная, и поэтому должна лучше переноситься организмом.

Эти соединения были получены по методу Тейбера (6, 7):



R: — CH₃, — CH₂·CH₃, — (CH₂)₂CH₃, — (CH₂)₃CH₃, — (CH₂)₄CH₃, — (CH₂)₅CH₃.

По предложенному Бамбергером (8) видоизменению метода Тейбера 4-амино-4'-оксибифенил можно легко получить в более чистом виде. Алкилирование 4-ацетамин-4'-оксибифенила производится обычным ме-

тодом при использовании бромистых и иодистых алкилов. Из этих соединений до сих пор получены Тейбером только 4-метокси- и 4-этокси-4'-ацетаминобифенил. Интересно, что температура плавления полученного нами метилового эфира (208—209°) не совпадает с температурой плавления (193°) продукта, полученного этим же автором (7). Мы несколько раз получали этот эфир и всегда температура плавления его оставалась такой же, как указанная нами. Температуры плавления, выходы и результаты анализов ацетилированных эфиров даны в табл. 1.

Таблица 1

Полученный ацетаминоэфир	Использованный алкилгалогенид	Выход в %	Т-ра пл. в °	N в %	
				выч.	найд. (по Кьельдалю)
Метиловой	CH ₃ I	94,6	208—209	5,81	5,82; 5,71
Этиловый	C ₂ H ₅ I	94,3	210—210,5	известный	
<i>n</i> -Пропиловый . .	<i>n</i> -C ₃ H ₇ Br	74,0	206,5—207	5,20	5,20; 5,09
<i>n</i> -Бутиловый . .	<i>n</i> -перв. C ₄ H ₉ Br	43,1	199,5—200	4,95	4,99; 4,88
<i>n</i> -Амиловый . . .	<i>n</i> -перв. C ₅ H ₁₁ Br	74,6	190,5—191	4,71	4,70; 4,70
<i>n</i> -Гексиловый . .	<i>n</i> -перв. C ₆ H ₁₃ I	69,5	181,5—182	4,50	4,51; 4,52

Это — бесцветные кристаллические вещества. Из 70% этилового спирта этиловый эфир кристаллизуется в виде иголок, остальные — в виде блестящих чешуек. В воде и в обычных органических растворителях они растворяются плохо на холоду. При нагревании растворяются в спирте и в ледяной уксусной кислоте.

По Тейберу, омыление ацетаминоэфиров происходит только при нагревании с кислотами или щелочами в спиртовом растворе под давлением. Следует отметить, однако, что он не дает никаких сведений об этих соединениях, из которых можно было заключить, что он действительно получил их.

Таблица 2

Полученный эфир	Т. пл. в °	N в %	
		выч.	найд. (по Кьельдалю)
Метиловый . . .	146,5—147	7,03	6,99; 7,09
Этиловый . . .	143,5—144	6,57	6,56; 6,47
<i>n</i> -Пропиловый . .	99—99,3	6,16	6,13; 5,99
<i>n</i> -Бутиловый . .	93,5—94	5,81	5,73; 5,74
<i>n</i> -Амиловый . . .	90—90,5	5,49	5,49; 5,57
<i>n</i> -Гексиловый . .	88,5—89	5,20	5,27; 5,19

Тем не менее нам удалось получить аминоэфиры с почти количественными выходами при кипячении соответствующих ацетаминоэфиров со спиртовым раствором едкого кали.

Аминоэфиры — бесцветные или слегка желтоватые вещества. Они растворяются хорошо в спирте, ацетоне,

эфире и бензоле и плохо в петролейном эфире, бензине и воде.

Температуры плавления и результаты анализов аминоэфиров приведены в табл. 2.

Ввиду плохой растворимости аминоэфиров и их ацетильных производных в воде мы попытались получить легче растворимые в воде продукты, превращая аминоэфиры в их сульфоксилатные производные. Полученные натриевые сульфоксилаты метокси- и бутоксиаминобифенила оказались, однако, довольно плохо растворимыми в воде и в органических растворителях. При перекристаллизации они частично распадаются, ввиду чего нам не удалось получить их в чистом виде.

В настоящая время производятся испытания полученных нами соединений на антитуберкулезную активность.

Экспериментальная часть

1. Получение 4-ацетамино-4'-метоксибифенила. К раствору 0,60 г (0,01 моля) едкого кали в 4 мл 70% спирта прибав-

лялось 2,270 г (0,01 моля) 4-ацетимино-4'-оксибифенила. После растворения последнего добавлялось 0,65 мл (около 0,01 моля) иодистого метила. Сосуд закрывался и оставлялся при комнатной температуре, после чего вскоре начинали выделяться кристаллы. Через 7 дней выделенные бесцветные кристаллы отсасывались, промывались 70% спиртом и высушивались. Получено 2,280 г продукта, т. пл. 204,5—206° (выход 94,6%). Продукт очищался с небольшими потерями перекристаллизацией—сначала из ледяной уксусной кислоты, потом из 70% спирта. Температура плавления чистого продукта — 208—209°.

Таким же образом получались и остальные ацетиминоэфиры.

2. Получение 4-амино-4'-этоксибифенила. К раствору 1,5 г едкого кали в 15 мл абсолютного спирта прибавлялось 0,255 г (0,001 моля) 4-ацетимино-4'-этоксибифенила и смесь кипятилась в продолжение 6 час. с обратным холодильником. По охлаждению из раствора выкристаллизовывались мелкие иглы. Смесь выливалась в воду и извлекалась эфиром. После отгонки эфира получалось 0,210 г желтоватого кристаллического остатка с т. пл. 139,5—142°. Для очистки продукт растворялся в безводном эфире и обрабатывался активным углем, потом эфир отгонялся, а остаток перекристаллизовался из петролейного эфира (70—80°). Получились бесцветные иглы, т. пл. 143,5—144°. Продукт можно было перекристаллизовать и из разбавленного метилового спирта, из которого он получался в виде бесцветных лепестков.

Таким же образом получались и остальные аминокэфиры из их ацетильных производных.

3. Получение натриевого сульфоксилата 4-амино-4'-метоксибифенила. 0,200 г (0,001 моля) 4-амино-4'-метоксибифенила смешивалось с 0,200 г технического натриевого формальдегидсульфоксилата, заливались 0,5 мл воды и смесь нагревалась в продолжение 5 час. на водяной бане. Полученный продукт отсасывался, промывался водой, спиртом и эфиром и высушивался в вакууме при комнатной температуре. Получилось 0,111 г бесцветного продукта, т. пл. 242—244°.

После концентрирования и охлаждения маточного раствора получилось 0,055 г бесцветного вещества. После перекристаллизации из воды получился мелкокристаллический слегка окрашенный продукт, с температурой начала плавления 160° и полного плавления 244°.

Найдено %: N 4,51; 4,41
 $C_{14}H_{14}NO_3SNa$. Вычислено %: N 4,68

Реакция получения натриевого сульфоксилата 4-амино-4'-бутоксибифенила проводилась в тех же условиях. Он представлял собой матово-желтоватые чешуйки, которые начинали плавиться при 230°, а полное плавление наблюдалось при 260°.

Найдено %: N 4,84
 $C_{17}H_{20}NO_3SNa$. Вычислено %: N 4,10

Софийский химико-технологический
и металлургический институт
София, Болгария

Поступило
23 VII 1953

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ H. Bloch, H. Lehr, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta*, **28**, 1406 (1945).
² H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch, E. Suter, *ibid.*, **30**, 2058 (1947). ³ H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer, E. Suter, *ibid.*, **30**, 541 (1947). ⁴ M. Blumer, *ibid.*, **30**, 2064 (1947). ⁵ K. Behnisch, *Fr. Mitteil.*, **60**, 113 (1948). ⁶ E. Täuber, *Ber.*, **27**, 2629 (1894). ⁷ E. Täuber, *Friedl.*, **4**, 1166. ⁸ Eug. Bamberger, *Ann. Chem.*, **390**, 154 (1912).