Доклады Академии наук СССР
1955. Том 100, № 3

ХИМИЯ

Ч. П. ИВАНОВ и И. М. ПАНАЙОТОВ

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РЯДА БИФЕНИЛА

АЛКИЛОВЫЕ ЭФИРЫ И ГИДРАЗИД 4-АМИНОБИФЕНИЛ-4′-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(Представлено академиком И. Н. Назаровым 3 XI 1954)

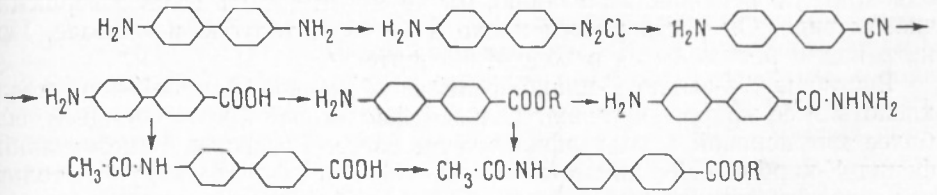
В работе (1) мы описали шесть первых нормальных алкиловых эфиров 4-амино-4′-оксибифенила и их N-ацетильных производных, полученных с целью проверить, как меняется туберкулостатическое действие высокоактивного in vitro 4-аминобифенила при введении алкоксигрупп на 4′-е место по отношению к аминогруппе.

4-Аминобензойная кислота обладает туберкулостатическим действием в концентрации $4 \cdot 10^{-4}$ мол/л (2, 3). Однако действие ее алкиловых эфиров (в среде Локеманна) гораздо сильнее: действие метилового проявляется в концентрации $1{,}25 \cdot 10^{-5}$, этилового — $5 \cdot 10^{-6}$, *н*-пропилового и *н*-бутилового — $5 \cdot 10^{-7}$, а *н*-гептилового — $9{,}4 \cdot 10^{-8}$ мол/л (4). Имея это в виду, мы хотели проверить, будет ли повышаться противотуберкулезное действие при введении карбоксильной и карбалкоксильных групп на 4′-е место по отношению к аминогруппе в молекуле 4-аминобифенила, причем получаются аналоги 4-аминобензойной кислоты и ее алкиловых эфиров.

Мы получили 4-аминобифенил-4′-карбоновую кислоту и ее метиловый, этиловый, *н*-пропиловый, *н*-перв.бутиловый, *н*-перв.амиловый и *н*-перв.гексиловый эфиры. По соображениям, высказанным в цитированной выше работе, мы получили и 4-ацетаминобифенил-4′-карбоновую кислоту и ее 6 нормальных эфиров.

Высокая противотуберкулезная активность некоторых гидразидов вызвала необходимость получения гидразида 4-аминобифенил-4′-карбоновой кислоты.

Эти соединения были получены нами по следующей схеме:



4-амино-4′-цианбифенил получен раньше Анджелетти и Гатти из диазотированного бензидина по обыкновенному способу (5). Получен-

ный этими авторами продукт имел красный цвет и т. пл. 157°. Выход не указан. Сначала мы получали тоже продукт красного цвета с т. пл. 151—158°. Перегонкой в вакууме мы получили две фракции желтого цвета. Более низкокипящая оказалась главным образом 4-амино-4′-хлорбифенилом, а более высококипящая — нитрилом. Чистый нитрил — светложелтого цвета с т. пл. 183—184° (из толуола). 4-амино-4′-хлорбифенил мы превратили в нитрил нагреванием с твердой цианистой медью (6).

Омылением 4-амино-4′-цианбифенила едким калием мы получили 4-аминобифенил-4′-карбоновую кислоту с почти теоретическим выходом. Эта кислота была получена раньше восстановлением 4-нитробифенил-4′-карбоновой кислоты (7). Ее эфиры, за исключением гексилового, мы получили этерификацией с соответствующими спиртами, а гексиловый — нагреванием ее калиевой соли с иодистым гексилом. Из этих эфиров до сих пор был получен только этиловый (8). Они представляют бесцветные или слабо желтоватые кристаллические вещества, растворяющиеся в обыкновенных органических растворителях, хуже — в петролейном эфире и плохо — в воде.

4-ацетаминобифенил-4′-карбоновую кислоту мы получили ацетилированием 4-аминобифенил-4′-карбоновой кислоты. Эта кислота и ее эфиры до сих пор не были получены. Эфиры этой кислоты мы получили нагреванием ее серебряной соли с алкилгалогенидами или ацетилированием соответствующих аминоэфиров. Они представляют белоснежные кристаллические вещества, растворимые в обыкновенных органических растворителях, хуже — в петролейном эфире и очень плохо — в воде.

Температуры плавления и результаты анализов даны в табл. 1.

Таблица 1

H_2N—⟨⟩—⟨⟩—COOR				$CH_3 \cdot CO \cdot NH$—⟨⟩—⟨⟩—COOR		
R	т. пл., °С	N в %		т. пл., °С	N в %	
		выч.	найд. (по Кьельдалю)		выч.	найд. (по Кьельдалю)
H	241—241,5	Известн.		>410	5,49	5,48; 5,54
CH_3	182,5—183	6,15	6,15; 6,24	233,5—234	5,20	5,27; 5,34
C_2H_5	89,5—90	Известн.		189,5—190	4,94	4,96; 4,99
C_3H_7	98,5—99	5,49	5,32; 5,34	183—183,5	4,71	4,77; 4,83
C_4H_9	82—82,5	5,20	5,20; 5,16	145—146	4,50	4,51; 4,55
C_5H_{11}	97—98	4,94	4,91; 4,80	144—145	4,31	4,31; 4,22
C_6H_{13}	193—194	4,71	4,79; 4,93	184—184,5	4,13	4,10; 4,25

Гидразид 4-аминобифенил-4′-карбоновой кислоты получен нами нагреванием этилового эфира кислоты с гидразингидратом. Несмотря на неоднократную перекристаллизацию, мы не могли добыть его в совершенно чистом виде. Он растворяется плохо в бензоле, толуоле и ксилоле. При нагревании растворяется в воде и в спирте.

Растворы 4-амино-4′-цианбифенила, 4-аминобифенил-4′-карбоновой кислоты и ее эфиров обладают сильной фиолетовой флуоресценцией, еще более интенсивной в ультрафиолетовом свете. Растворы 4-ацетаминобифенил-4′-карбоновой кислоты и ее эфиров флуоресцируют только в ультрафиолетовом свете и то более слабо, чем неацетилированные продукты.

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

Экспериментальная часть

1. Получение 4-амино-4′-цианбифенила. Раствор, полученный монодиазотированием 25 г бензидина [9], выливался в нагретый на водяной бане раствор цианистой меди (40 г кристаллического медного купороса и 45 г цианистого калия). Смесь нагревалась еще час и после прибавления избытка аммиака фильтровалась. Высушенный осадок извлекался толуолом и после отгонки последнего остаток фракционировался в вакууме (7 мм). До 230° отгонялось около 1,4 г продукта лимонно-желтого цвета. Затем температура быстро повышалась на 237° и в интервале 2—3° перегонялось еще 5,8—6,6 г желтого тела с т. пл. 164,5—166,5° (выход 22—24%). После перекристаллизации из толуола получался светложелтый продукт с т. пл. 183—184°.

Найдено %: N 14,38; 14,46
$C_{13}H_{10}N_2$. Вычислено %: N 14,42

После перекристаллизации первой фракции из спирта получался светложелтый продукт с т. пл. 133—134°.

Превращение 4-амино-4′-хлорбифенила в 4-амино-4′-цианбифенил. Смесь из 5 г продукта с т. пл. 133—134°, 2,6 г цианистой меди и 15 мл безводного хинолина кипятилась 15 час. с обратным холодильником, после этого выливалась в 300 мл воды и 100 мл 25% аммиака и извлекалась эфиром. После отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме (10 мм). При 245—247° перегонялось 3,7 г желтого дестиллата (выход 78%). Из спирта получался светложелтый продукт с т. пл. 180—182°. Его идентичность доказывалась как величиной температуры плавления, так и омылением до той же кислоты.

2. Получение 4-аминобифенил-4′-карбоновой кислоты. 19,4 г (0,1 моля) 4-амино-4′-цианбифенила растворялось в 400 мл этанола и к ним прибавлялся раствор 60 г едкого калия в 150 мл воды. После 8-часового кипячения с обратным холодильником спирт отгонялся, а кислота, выделившаяся после подкисления смеси уксусной или лимонной кислотой, отфильтровывалась и перекристаллизовывалась из спирта. Выход почти теоретический. Т. пл. 241—241,5° (с разложением).

3. Получение эфиров 4-аминобифенил-4′-карбоновой кислоты.

А. Этерификацией спиртом. Смесь из 0,426 г (0,002 моля) кислоты, 20 мл метанола и 1 мл конц. серной кислоты кипятилась 6 час. с обратным холодильником, выливалась в воду, подщелачивалась углекислым натрием и извлекалась эфиром. Получалось 0,436 г (выход 95,5%) продукта с т. пл. 179,5—181°. Из метилового спирта получались бесцветные иглы с т. пл. 182—183°.

Аналогичным образом были получены следующие эфиры: этиловый (выход 93,6%, т. пл. 87,6—88°, из этанола), пропиловый (выход 86%, т. пл. 98,5—99°, из петролейного эфира), бутиловый (выход 74,3%, т. пл. 82—82,5°, из петролейного эфира) и амиловый (выход 81%, т. пл. 97—98°, из петролейного эфира).

Б. Из калиевой соли и алкилгалогенида. Смесь из 2,510 г (0,01 моля) калиевой соли кислоты, 40 мл безводного ксилола и 2 мл *н*-перв.иодистого гексила кипятилась 10 час. с обратным холодильником, после чего осадок отфильтровывался и промывался горячим ксилолом. Выход сырого продукта с т. пл. 186—192°—62,6%. Чистый продукт плавится при 193—194° (из бензола) и не растворяется едким натрием.

4. Получение гидразида 4-аминобифенил-4′-карбоновой кислоты. Смесь из 0,482 г (0,002 моля) этилового эфира кислоты, 1 мл гидразингидрата и 5 мл толуола кипятилась 10 час. с обратным холодильником. Полученный после отгонки растворителя про-

дукт перекристаллизовался из спирта (т. пл. 229—230°; 0,300 г; выход 68%).

Найдено %: N 17,80; 18,14
$C_{13}H_{13}N_3$. Вычислено %: N 18,49

5. Получение 4-ацетаминобифенил-4′-карбоновой кислоты. К раствору 2,130 г (0,01 моля) 4-аминобифенил-4′-карбоновой кислоты в 70 мл ледяной уксусной кислоты прибавлялось 2 мл уксусного ангидрида. Выделившиеся кристаллы (2,350 г; 92,2%) перекристаллизовались из нитробензола. Получающиеся длинные тонкие иглы не плавятся до 410°.

6. Получение эфиров 4-ацетаминобифенил-4′-карбоновой кислоты.

А. Ацетилированием эфиров аминокислоты. К раствору 0,241 г (0,001 моля) 4-амино-4′-карбэтоксибифенила в 2,5 мл эфира прибавлялось 0,3 мл уксусного ангидрида. Получалось 0,270 г продукта (выход 95,4%) с т. пл. 189,5—190° (из ксилола).

Аналогичным образом были получены следующие эфиры: метиловый (т. пл. 233,5—234°, из метанола), амиловый (т. пл. 144—145°, из бензола) и гексиловый (т. пл. 184—184,5°, из ксилола).

Б. Из серебряной соли ацетаминокислоты и алкилгалогенида. Смесь из 1,810 г (0,005 моля) серебряной соли кислоты, 30 мл ксилола и 3 мл иодистого этила кипятилась 4 часа с обратным холодильником. По охлаждении и фильтровании получалось 1,230 г кристаллов (выход 86,6%) с т. пл. 189,5—190° (из ксилола).

Аналогичным образом были получены и следующие эфиры: пропиловый (из бромистого пропила, выход 14,2%, т. пл. 183—183,5°, из бензола) и бутиловый (из иодистого бутила, выход 66,7%, т. пл. 145—146°, из ксилола).

Софийский химико-технический и
металлургический институт
София, Болгария

Поступило
23 VII 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] Ч. П. Иванов, И. М. Панайотов, ДАН, **93**, № 6, 1041 (1953). [2] H. Bloch, H. Lehr, H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta, **28**, 1406 (1945). [3] H. Bloch, G. Brubacher et al., ibid., **30**, 539 (1947). [4] H. Erlenmeyer, C. Becker, et al., ibid., **30**, 2058 (1947). [5] A. Angeletti, D. Gatti, Gaz. chim. Ital., **58**, 631 (1928). [6] C. F. Koelsch, J. Am. Chem. Soc., **58**, 1329 (1936); G. Lock, Ber., **70**, 929 (1937). [7] Franz. Pat. 735846, Chem. Zbl., 1933 I, 1999. [8] Franz. Pat. 743330; Engl. Pat. 392086; Chem. Zbl., 1933, II, 942. [9] E. Täuber, Ber., **27**, 2629 (1894).