

## 255. Über den Einfluss von Derivaten der p- und m-Aminobenzoesäure auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

von H. Erlenmeyer, M. E. Blumer, E. Sorkin, H. Bloch und E. Suter.

(24. X. 47.)

Bei unseren systematischen Untersuchungen<sup>1)</sup> über die tuberkulostatische Wirkung primärer, in p-Stellung substituierter aromatischer Amine hatte sich in mehreren Verbindungsreihen gezeigt, dass die Wirksamkeit mit zunehmender Verlängerung der in der p-Stellung befindlichen aliphatischen Gruppen steigt<sup>2)</sup>.

Tabelle I.

Tuberkulostatische Wirkung homologer Ester der p-Aminobenzoesäure und homologer Äther des p-Aminophenols, ausgedrückt durch Salicylzahl (SZ) und total hemmende Grenzkonzentration (Mol/L.).

Verbindung R =	—CH <sub>3</sub>		—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		—C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
	SZ	Mol/L.	SZ	Mol/L.	SZ	Mol/L.
H <sub>2</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —COO—R	16	1,25 × 10 <sup>-5</sup>	40	5 × 10 <sup>-6</sup>	400	5 × 10 <sup>-7</sup>
H <sub>2</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —O—R	20	1 × 10 <sup>-5</sup>	160	1,25 × 10 <sup>-6</sup>	320	6,25 × 10 <sup>-7</sup>

Auf Grund dieser Beobachtung stellt sich die Frage, ob in diesen Reihen die Wirkung eine Funktion der Löslichkeit ist, d. h. ausschliesslich mit dem zunehmenden hydrophoben, bzw. lipophilen Charakter der Verbindungen in Zusammenhang zu bringen ist. Diese Eigenschaften hängen wiederum von der Länge des im Substituenten vorhandenen Kohlenwasserstoff-Restes R ab.

Auf der anderen Seite haben frühere Versuche<sup>3)</sup> dargetan, dass nur ein Substituent in p-Stellung zur NH<sub>2</sub>-Gruppe eine stärkere tuberkulostatische Wirkung verursacht (Tabelle II, S. 2064).

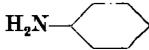
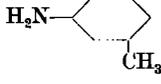
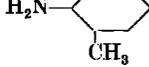
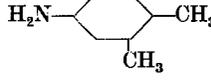
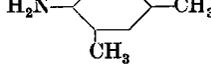
Aus dieser Tabelle geht sodann noch hervor, dass die Wirkung einer p-ständigen Methylgruppe durch eine weitere, zur NH<sub>2</sub>-Gruppe in o- bzw. m-Stellung sich befindende Methylgruppe nicht stark gestört wird.

<sup>1)</sup> H. Bloch, H. Lehr und H. Erlenmeyer, *Helv.* **28**, 1406 (1945); H. Bloch, H. Lehr, H. Erlenmeyer und K. Vogler, *Helv.* **28**, 1410 (1945); H. Erlenmeyer, H. Lehr und H. Bloch, *Helv.* **28**, 1413 (1945); H. Lehr, H. Bloch und H. Erlenmeyer, *Helv.* **28**, 1415 (1945); H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer und E. Suter, *Helv.* **30**, 539 (1947).

<sup>2)</sup> *Helv.* **30**, 539 (1947).

<sup>3)</sup> *Helv.* **28**, 1406 (1945), sowie *Helv.* **30**, 539 (1947).

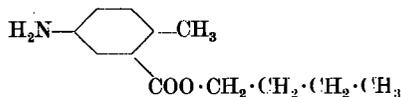
Tabelle II.

Verbindung	SZ	total hemmende Grenzkonzentration Mol/L.
	1	$2 \times 10^{-4}$
	27	$7,4 \times 10^{-6}$
	∅	—
	1	$2 \times 10^{-4}$
	10	$2 \times 10^{-5}$
	30	$6,6 \times 10^{-6}$

Im Zusammenhang mit der erwähnten Frage war es von besonderem Interesse zu erfahren, ob die beiden angeführten Faktoren:

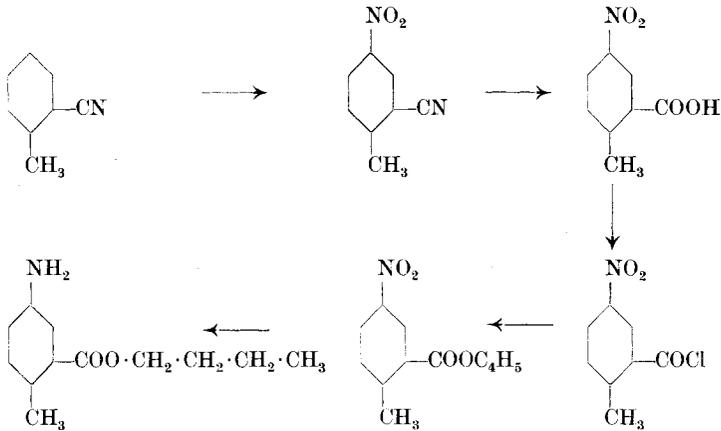
1. p-ständiger Substituent
2. lipophile Gruppe mit längerem KW.-Rest

abhängig oder unabhängig von einander sind, d. h. ob es bei besetzter p-Stellung (z. B. durch eine Methylgruppe) möglich ist, durch eine Löslichkeitsverschiebung nach der lipophilen Richtung mittels einer nicht in p-Stellung zur  $\text{NH}_2$ -Gruppe befindlichen Gruppe gleichfalls eine Verstärkung der Wirksamkeit hervorzurufen. Wir haben zur Entscheidung dieser Frage den



2-Methyl-5-aminobenzoensäure-n-butylester

hergestellt, in dem eine lipophile Gruppe vorhanden ist, die aber in m-Stellung zur  $\text{NH}_2$ -Gruppe steht, während andererseits die p-Stellung durch eine Methylgruppe besetzt ist. Die Synthese dieser Verbindung gelang ausgehend vom o-Tolunitril über die folgenden Stufen:



Die biologische Prüfung (mit einem Meerschweinchenpathogenen Stamm „Vallée“ im Oberflächenwachstum in *Lockemann*-Nährlösung) ergab für die hemmende Wirkung Werte, die in der Tabelle III angeführt sind. Zum Vergleich sind noch die Werte des p-Toluidins und des p-Aminobenzoesäure-n-butylesters angegeben.

Tabelle III.

Verbindung	SZ	total hemmende Grenzkoncentration Mol/L.
	25	$8 \times 10^{-6}$
	27	$7,4 \times 10^{-6}$
	400	$5 \times 10^{-7}$

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass eine stärkere tuberkulostatische Wirkung nur bei der Verbindung zu finden ist, die eine lipophile Gruppe in p-Stellung zur  $\text{NH}_2$ -Gruppe aufweist.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit Unterstützung eines Arbeitsbeschäftigungskredites des Bundes ausgeführt, für dessen Gewährung wir auch an dieser Stelle danken möchten. Ferner danken wir auch der *Ciba Aktiengesellschaft* für ihre Unterstützung.

### Experimenteller Teil.

#### 2-Methyl-5-nitrobenzoylchlorid.

Das durch Nitrieren von o-Tolunitril erhaltene 2-Methyl-5-nitrobenzonitril<sup>1)</sup> wurde durch Versäufung in die entsprechende Carbonsäure<sup>2)</sup> verwandelt und diese mit Thionylchlorid wie üblich in das 2-Methyl-5-nitrobenzoylchlorid<sup>2)</sup> übergeführt.

<sup>1)</sup> C. Candea, E. Macovski, Bl. [5] 5, 1354 (1938).

<sup>2)</sup> B. B. Day, P. Lakshmi Kantam, J. Ind. Chem. Soc. 14, 149 (1937).

## 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure-n-butylester.

10 g des oben erhaltenen Säurechlorids vom Smp. 58–59° und 4 g n-Butylalkohol wurden 4 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt und nach Zugabe von pulverisiertem Calciumcarbonat weitere 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Die vom Niederschlag befreite und in Äther aufgenommene Reaktionsmischung wurde wie üblich gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Der Ester wurde im Vakuum destilliert und ging bei 179–180°/11 mm Hg als farbloses Öl über. Ausbeute: 7 g (59% der Theorie). Zur Analyse wurde nochmals eine Probe im Vakuum destilliert.

3,507 mg Subst. gaben 7,774 mg CO<sub>2</sub> und 2,015 mg H<sub>2</sub>O

4,216 mg Subst. gaben 0,214 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 748 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 60,74 H 6,37 N 5,90%

Gef. „ 60,49 „ 6,43 „ 5,74%

## 2-Methyl-5-aminobenzoessäure-n-butylester.

5,5 g Nitro-ester wurden in 100 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit Raney-Nickel und Wasserstoff bei Zimmertemperatur hydriert. Die filtrierte und im Vakuum eingedampfte Lösung lieferte nach der Destillation im Vakuum ein farbloses Öl vom Sdp. 189–190°/14 mm. Ausbeute 4 g (84% der Theorie). Zur Analyse wurde die Vakuumdestillation mit einer Probe wiederholt.

4,098 mg Subst. gaben 10,48 mg CO<sub>2</sub> und 2,98 mg H<sub>2</sub>O

4,500 mg Subst. gaben 0,281 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 735 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 69,54 H 8,27 N 6,76%

Gef. „ 69,77 „ 8,14 „ 6,88%

Die Analysen verdanken wir den analytischen Laboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft* (Dr. Gysel) und z. T. dem Mikrolaboratorium der Anstalt für organische Chemie.

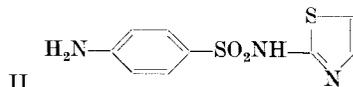
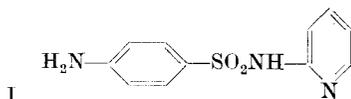
Basel, Anstalt für anorganische Chemie  
und Hygienisches Institut der Universität.

256. Zur Kenntnis des p-Aminobenzolsulfonsäure-(2-nitroanilids).  
Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit zwischen Pyridin  
und Nitrobenzol II<sup>1)</sup>

von H. Erlenmeyer, M. Aeberli und E. Sorkin.

(24. X. 47.)

Von den N<sub>1</sub>-Derivaten des Sulfanilamids besitzen insbesondere solche, die sich von heterocyclischen Aminen ableiten, wie z. B. das 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-pyridin (I) und das 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-thiazol (II) eine besonders starke bakterio-statische Wirksamkeit gegenüber Streptokokken und einigen anderen Mikroorganismen.



<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer, J. P. Jung und E. Sorkin, Helv. **29**, 1960 (1946).