ИЗВЕСТИЯ
ТОМСКОГО ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
Том 102 ПОЛИТЕХНИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА имени С. М. КИРОВА 1959 г.

АЗОПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОСАЛИЦИЛОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ВНУТРИКОМПЛЕКСНЫЕ СОЛИ

Л. П. КУЛЁВ, Л. И. АРИСТОВ

За последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в изыскании новых противотуберкулезных средств.

Наряду с синтезом новых противотуберкулезных веществ уделяется внимание и выяснению механизма их действия, так как с разрешением этого вопроса открываются новые перспективы в отношении сознательного синтеза лекарственных препаратов определенного строения.

Однако несмотря на большой экспериментальный материал по синтезу и всестороннему исследованию антитуберкулезных препаратов, вопрос о механизме действия их все еще остается мало изученным.

В отношении механизма действия п-аминосалициловой кислоты большинство исследователей [1] исходит с позиции биологического антогонизма, т. е. связывает действие ее с вытеснением из ферментативных систем п-аминобензойной кислоты — одного из важнейших ростовых факторов микробов.

Хотя эта гипотеза и подтверждается некоторыми экспериментальными данными, но она все же не в состоянии объяснить многие факты.

Непонятной, например, является малая активность 3-окси —4-аминобензойной кислоты по сравнению с «ПАСК», от которой она отличается положением фенольного гидроксила. Такой же результат получается и в том случае, если в бензольное кольцо п-аминосалициловой кислоты вместо гидроксильной группы ввести углеводородные радикалы или аминогруппу [2].

Серьезным возражением против этого предположения является и то обстоятельство, что «ПАСК», губительно действуя на туберкулезные бактерии, не оказывает этого влияния на другие микробы, для которых характерным ростовым фактором является также п-аминобензойная кислота [3].

Другие исследователи (Эрленмейер, Быу-Хой) [4, 5] связывают механизм действия п-аминосалициловой кислоты с ее химическими свойствами, в частности, со склонностью ее к образованию внутрикомплексных соединений с тяжелыми металлами. Однако систематического исследования в этом направлении авторами не проводилось, хотя высказанная ими точка зрения, как нам кажется, несомненно заслуживает внимания.

О роли реакции комплексообразования в механизме антибактериального действия веществ имеются противоречивые данные. Одни исследователи связывают физиологическую активность некоторых соединений (оксихинолин и его производные, п-аминосалициловая кислота, гидразид изоникотиновой кислоты и др.) с комплексообразующей способностью их. Другие исследователи эту точку зрения не подтверждают [6, 7].

Предмет настоящей работы составило получение азопроизводных аминосалициловых кислот и выяснение в этом ряду соединений зависимости между противотуберкулезной активностью и комплексообразующей способностью.

Полученные соединения характеризуются, прежде всего, наличием в бензольном кольце диазосоставляющей гидроксила и карбоксила, располо-

женных друг к другу в орто-положении, обусловливающих образование внутрикомплексных соединений с целым рядом металлов. Взаимодействие самой салициловой кислоты с солями меди, железа, никеля изучалось многими исследователями, причем было установлено, что на состав внутрикомплексных соединений существенное влияние оказывает pH среды. Однако строение комплексных солей до сих пор нельзя считать окончательно установленным [8, 9].

Различные толкования строения внутрикомплексных соединений азопроизводных салициловой кислоты находят место и при рассмотрении вопроса о структуре хромирующихся красителей. Тем не менее, при сопоставлении прочности хромирующихся азокрасителей и ализариновых лаков можно прийти к выводу, что в образовании внутрикомплексного соединения азокрасителя с металлом принимает участие карбонильная группа.

В полученных соединениях, кроме указанной группировки салициловой кислоты, имеются и другие комплексообразующие группы, которые также могут реагировать с металлами с образованием внутрикомплексных соединений.

Так, например, для никеля характерными группировками является азогруппа с расположенными гидроксилами в орто-положении к ней.

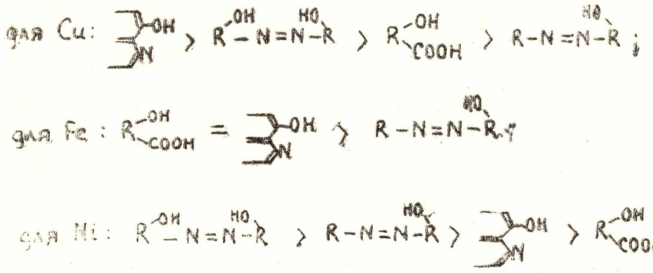
Однако азопроизводное с остатками салициловой кислоты при исследовании растворов этого соединения колориметрическим методом образует также с солями никеля комплексное соединение состава 1:2. Это подтверждается и заметным углублением цвета при крашении этим красителем ткани, протравленной солью никеля.

Значительное изменение интенсивности окраски красителя, имеющего две комплексообразующие группировки оксихинолина и салициловой кислоты, по сравнению с другими изученными азопроизводными, происходит при взаимодействии с солями кобальта и особенно меди. Это говорит о том, что в данном случае наиболее специфичной для этих металлов является группировка 8-оксихинолина.

От структуры азопроизводных и природы металла, входящего в состав внутрикомплексного соединения, зависит и прочность комплексов. Здесь также наблюдается определенная зависимость между строением азосоединений и прочностью образованных ими комплексов с медью и никелем. Комплексы, содержащие никель, обладают наибольшей прочностью в том случае, если гидроксил азосоставляющей расположен рядом с азогруппой (1, 2, 6, 12, 13, 15, 17, 18, 19 табл.). Перемещение гидроксила в пара-положение к азогруппе влечет за собой значительное уменьшение прочности комплекса даже в том случае, если в азосоставляющей присутствуют вторая сильная комплексообразующая группа, например, азот гетероцикла (4, 5).

Для медных комплексов тех же азопроизводных (4 и 5) наблюдается обратная картина, т. е. увеличение прочности. Заметно сказывается на прочности как медных, так и никелевых комплексов введение жирных углеводородных радикалов в бензольное кольцо азосоставляющей, а именно, во всех случаях наблюдается увеличение прочности (13, 18, 19).

Колориметрические исследования прочности внутрикомплексных соединений азопроизводных аминосалициловых кислот показывают, что различные комплексообразующие группировки по специфичности их действия и убывающей активности можно расположить в следующий ряд:



Некоторые свойства и данные анализов полученных азопроизводных сведены в табл. 1.

Экспериментальная часть

Реакция сочетания производилась в слабощелочной среде со всеми азосоставляющими, кроме альфа-нафтиламина, для которого она осуществлялась в кислой среде. Для ускорения реакции азосочетания в отдельных случаях добавлялись пиридин или глицерин. Продукты сочетания тщательно освобождались от исходных веществ и перекристаллизовывались из спирта до постоянной температуры плавления. В случае образования изомеров разделение их производилось методом хроматографии. Температура плавления определялась на блоке. Азопроизводные трудно растворимы в воде, слабо в горячем спирте, лучше — в горячем пиридине.

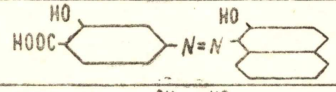
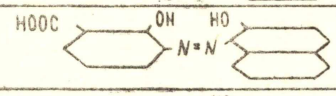
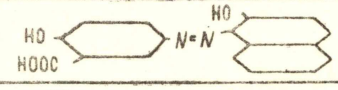
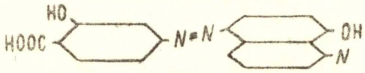
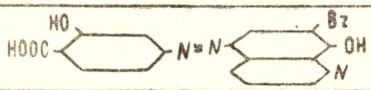
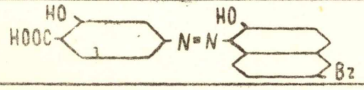
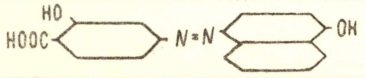
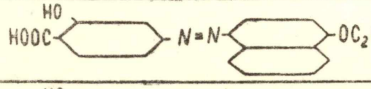
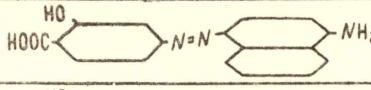
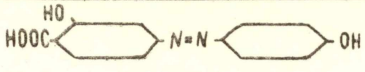
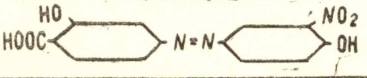
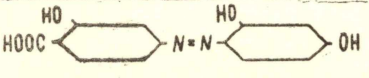
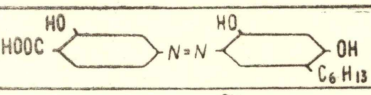
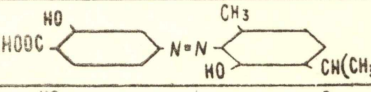
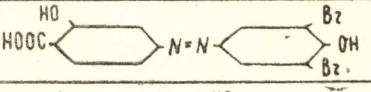
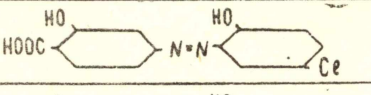
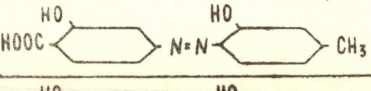
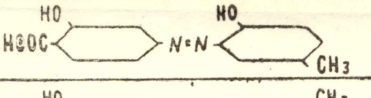
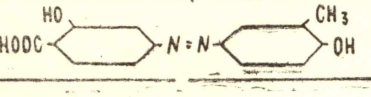
Колориметрическое определение состава внутрикомплексных соединений азокрасителей с тяжелыми металлами проводилось по методу Джоба.

Получение внутрикомплексных солей. Навеска 0,5—1 г. вещества растворялась в 300—350 мл 15% раствора пиридина; раствор фильтровался. К горячему фильтрату постепенно прибавлялось 20 мл 0,1М спиртового раствора хлорной меди. Реакционная масса охлаждалась, выпавший осадок отфильтровывался и промывался горячей водой. Медные внутрикомплексные соли плохо растворимы в органических растворителях, имеют температуру разложения ниже чистых красителей. Сжиганием определялось процентное содержание меди и по измененному методу Кьельдаля — содержание азота.

Сравнительная прочность внутрикомплексных соединений определялась следующим образом. К 20 мл 0,001М раствора исследуемого красителя, находящегося в делительной воронке, прибавлялось 1 мл 0,01М раствора соли, меди, или никеля, кобальта, железа. Содержимое встряхивалось и к реакционной массе прибавлялся характерный реактив на металл. В качестве такого реагента был выбран 1% раствор диэтилдитиокарбомата натрия, который с данными металлами также образует молекулярное соединение. Содержимое в делительной воронке встряхивалось и образованное соединение металла с диэтилдитиокарбоматом натрия экстрагировалось хлороформом. Окрашенный раствор хлороформа переносился в кювету на 10 мл и при красном светофильтре и стандартном растворе (чистом хлороформе) колориметрировался. Предварительно для солей меди, никеля и кобальта с диэтилдитиокарбоматом натрия были построены калибровочные кривые. По последним определялся процент связанного реактивом металла и по разнице определялся металл, связанный исследуемым азокрасителем. Результаты определений представлены в сводной таблице.

Таблица 1.

Свойства полученных соединений

№ п/п	Формула соединений	Температура плавления	Состав внутрикомплексных соединений			Прочность комплексов/связано металла красителем,%/.		Содержание азота, %	
			Cu	Fe	Ni	Cu	Ni	Найдено	Вычислено
1		262-263	1:1 1:2	1:2	1:2	71	100	8,8	9,09
2		256-258	1:1 1:2	1:2	1:2 1:1	82,5	100	8,75	9,09
3		243-245	1:2	2:3	1:2	–	–	8,75	9,09
4		320-322	1:2	1:2	1:2	90	60	13,1	13,5
5		276-278	1:2	1:2	1:2	100	70	10,62	10,8
6		297-298	1:2	1:2	1:2	80	100	6,98	7,23
7		296-298	1:2	1:2	1:2	80	55	8,96	9,09
8		278-279	1:2	1:2	1:2	81	70	7,96	8,32
9		236-238	1:2	2:3	2:3	–	–	11,8	12,1
10		288-290	1:2	–	–	60	55	10,9	11,2
11		300	1:2	1:2	2:3	64	63	14,31	14,69
12		242-243	1:1	1:1	1:1	55	85	9,8	10,2
13		300	1:2	1:2	1:1	100	100	7,77	7,81
14		237-238	1:2	1:2	1:2	–	–	8,51	8,42
15		320	1:2	1:2	1:2	58	30	6,65	6,91
16		292-293	1:1	1:1	1:1	69	100	9,57	10,14
17		276-278	1:2	1:2	1:2	–	–	10,75	10,93
18		239-240	1:2	1:2	1:2	77	85	10,48	10,93
19		258-260	1:2	1:1	1:2	80	63	10,6	10,93

Выводы

1. Получено 19 азопроизводных изомерных аминосалициловых кислот, проведен их химический анализ.

2. Определен состав металлосодержащих комплексов азопроизводных колориметрическим и химическим способами.

Установлено, что для большинства внутрикомплексных солей характерен состав 1:2.

3. Определена прочность внутрикомплексных соединений колориметрическим способом. Показано, что прочность образуемых азокрасителями комплексов с тяжелыми металлами зависит от природы металла и расположения комплексообразующих групп в молекуле азокрасителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фельдман И. Х. Проблемы туберкулеза, 3, 74—76, 1949. Бюлл. ин-та туберкулеза АМН, 9, 9—13, 1950.
2. R. Hirt, H. Hurni, Helv., Chim. Acta, 32, 378, 1949.
3. Постовский П. Я., Омельченко С. И. Успехи химии, 23, 201, 1954.
4. Erlenmeyer, Prys и др. C. A., 42, 8245, 1948; C. A. 45, 66, 88, 1951; Helv., Chim Acta, 32, 1736, 1952.
5. Büu-Hoi, Xuong и др. J. Chem. Soc., 1358, 1953.
6. Щукина М. Н., Савицкая Н. В., ЖОХ, 22, 1218, 1952.
7. Э. Schraufstätter, Z. Naturforsch., 5, 190—195, 1950.
8. Бабко А. К., ЖОХ, 16, 968, 1946.
9. Кузнецов В. И., ЖОХ, 20, 816, 1950.
10. N. Mackenzie и др. Химия и химическая технология, 4, 209, 1953.