

O TIOSEMIKARBAZONACH KETOKWASÓW.
II. TIOSEMIKARBAZONY KWASÓW AROILOTLUSZCZOWYCH*

Czesław BEŁŻECKI i Tadeusz URBĄŃSKI

Instytut Farmaceutyczny, Warszawa
Katedra Technologii Organicznej II Politechniki, Warszawa

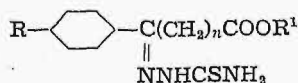
Otrzymano tioseмикarbazony kwasów aroilołuszczowych o różnej długości łańcucha alifatycznego ($n = 0,1,2,8$) oraz o różnych podstawnikach w pierścieniu aromatycznym w położeniu *para*. Otrzymane związki zbadano pod względem czynności tuberkulostatycznej *in vitro*. Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto wnioski odnośnie wpływu budowy chemicznej badanej grupy związków na czynność tuberkulostatyczną *in vitro*.

Получен ряд тиосемикарбазонов ароил-жирных кислот с разной длиной алифатической цепи ($n = 0,1,2,8$), а также с разными заместителями в *para* положении ароматического кольца. Исследовалась туберкулёстатическая активность полученных соединений *in vitro*. На основании полученных результатов обсуждается влияние химического строения исследуемой группы соединений на их туберкулёстатическую активность *in vitro*.

Several thiosemicarbazones have been prepared. All of them were derivatives of aroyl-fatty acids with different length of the aliphatic chain ($n = 0,1,2,8$) and with different substituents in the *para*-position of their aromatic nucleus. The tuberculostatic activity *in vitro* of these thiosemicarbazones has been determined. The influence of the chemical structure upon the tuberculostatic activity *in vitro* of the said compounds is discussed.

* Publikacja XXXVII z cyklu „Poszukiwania nowych środków przeciwczerwonych”.

Celem pracy było otrzymanie tiosemikarbazonów kwasów aroilotłuszczowych o ogólnym schemacie budowy:



gdzie $\text{R} = -\text{NO}_2, -\text{NH}_2, -\text{NHCOCH}_3, -\text{OH}, -\text{OCH}_3, -\text{Br}$
 $n =$ zmienne
 $\text{R}^1 = -\text{H}, -\text{C}_2\text{H}_5$

Związki takie rokują czynność tuberkulostatyczną, gdyż odpowiadają ogólnym warunkom czynności tiosemikarbazonów, określonym przez Domagła i współpracowników ¹⁾. Poza tym można było się spodziewać, że będą one miały dodatkową zaletę: rozpuszczalność w wodzie, wynikającą z wprowadzenia do cząsteczki grupy karboksylowej. Estryfikacja tej grupy winna spowodować zwiększenie lub wystąpienie rozpuszczalności w lipidach.

Możliwość otrzymania całego szeregu analogów (zmiana R) oraz homologów (zmiana n) stwarza podstawę do dyskusji zależności czynności tuberkulostatycznej od budowy chemicznej otrzymanych związków. Zmieniając długość łańcucha alifatycznego, otrzymano związki stanowiące część szeregu homologicznego, podane w tablicy 1. Podstawnikiem R były gru-

Tablica 1

n	Wzór związku	Tiosemikarbazon
0	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CCOOH}$ $\parallel$ NNHCSNH_2	kwasu aroilo-mrówkowego
1	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ $\parallel$ NNHCSNH_2	estru etylowego kwasu aroilo-octowego*
2	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ $\parallel$ NNHCSNH_2	kwasu aroilo-propionowego
8	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ $\parallel$ NNHCSNH_2	kwasu aroilo-pelargonowego

* Próby otrzymania wolnych kwasów nie dały wyniku, gdyż następowała dekarboksylacja.

py: NH_2 (lub NHCOCH_3) oraz OH (lub OCH_3). Otrzymano następujące związki:

Tablica 2

Nr	R	n	R ¹	T. t. °C	% N		% S	
					oblicz.	otrzym.	oblicz.	otrzym.
I	—NHCOCH ₃	0	—H	199 rozkt.	20,0	20,2	11,4	11,6
II	—OCH ₃	0	—H	163—4 rozkt.	16,6	16,7	12,6	12,6
III	—NH ₂	1	—C ₂ H ₅	182 rozkt.	20,0	20,3	11,4	11,2
IV	—NHCOCH ₃	1	—C ₂ H ₅	152 rozkt.	17,4	17,5	9,9	10,1
V	—OCH ₃	1	—C ₂ H ₅	123—4 rozkt.	14,2	14,4	10,8	10,6
VI	—NH ₂	2	—H	126 rozkt.	21,1	21,3	12,0	11,9
VII	—OH	2	—H	224—5 rozkt.	15,7	15,9	12,0	11,8
VIII	—NH ₂	8	—H	127	16,0	16,2	9,1	9,0
IX	—OCH ₃	8	—H	113	11,5	11,7	8,8	8,6

Kwas *p*-acetyloamino-benzoilomrówkowy otrzymano z *p*-nitroaceto-fenonu na drodze redukcji do odpowiedniej aminy (Sn+HCl), acetylo-wania oraz utlenienia acetofenonu do α -ketokwasu wg Aloya i Ra-baulta²⁾. Związek ten bardzo łatwo reaguje z tiosemikarbazidem dając produkt I. Próby otrzymania *p*-acetyloamino-acetofenonu wg Kunc-kela³⁾ na drodze kondensacji acetanilidu z bromkiem acetylu wobec AlCl₃ nie dały rezultatu.

Analog *p*-metoksyłowy, kwas *p*-metoksybenzoilomrówkowy otrzymano metodą Claisena⁴⁾ oraz Mauthnera⁵⁾ w reakcji chlorku kwasu anyżowego z cyjankiem miedziawym i następną hydrolizę. Przez kon-densację z tiosemikarbazidem otrzymano związek II.

Ester etylowy kwasu *p*-aminobenzoilooctowego otrzymano przez ana-logię do związku benzoilowego⁶⁾. Wychodząc z chlorku *p*-nitrobenzoilu otrzymano w reakcji z solą sodową estru acetylooctowego ester etylowy kwasu α -acetylo- α -(*p*-nitrofenylo)-octowego. Ten ostatni hydrolizowany w określonej temperaturze wodnym roztworem amoniaku daje pożądan-y produkt. Redukcja katalityczna grupy nitrowej prowadzi do estru etylo-wego kwasu *p*-aminobenzoilooctowego. Kondensację z tiosemikarbazidem do związku VI prowadzono przez stapianie substratów bez rozpuszczal-nika lub przez wielogodzinne ogrzewanie w roztworze alkoholowo-wod-nym, z małym dodatkiem kwasu solnego.

Analog metoksyłowy tego związku, tiosemikarbazon estru etylowego kwasu *p*-metoksybenzoilooctowego V uzyskano wychodząc z chlorku kwasu anyżowego i otrzymując tiosemikarbazon w sposób opisany dla związku VI.

Pochodne benzoilo-propionowe (VI, VII) otrzymano wg Englisha ⁷⁾ oraz Fiesera ⁸⁾, wychodząc z acetanilidu lub anizolu, które kondensowano z bezwodnikiem kwasu bursztynowego wobec AlCl_3 . Kondensację z tiosemikarbazydem prowadzono przez wielogodzinne ogrzewanie substratów w roztworze alkoholowo-wodnym z dodatkiem małych ilości kwasu solnego.

Pochodne kwasu benzoilo-pelargonowego ($n=8$) otrzymano w reakcji acetanilidu lub anizolu z chlorkiem monoestru kwasu sebacynowego wobec AlCl_3 (Papa ⁹⁾, Fieser ¹⁰⁾). Reakcja przebiega z małą wydajnością, a otrzymany produkt jest trudny do wyodrębnienia. Kondensację z tiosemikarbazydem prowadzono jak w opisanych wyżej przypadkach.

Wszystkie przyrządzone tiosemikarbazony kwasów rozpuszczały się w rozcieńczonym roztworze węglanu sodu lub wodorotlenku sodu. Tiosemikarbazony estrów nie są rozpuszczalne w wodzie lub wodnych roztworach alkaliów, są natomiast rozpuszczalne w rozpuszczalnikach takich jak glikol etylenowy lub *N*-metyloacetamid.

Wszystkie otrzymane tiosemikarbazony zbadano pod względem czynności tuberkulostatycznej *in vitro*. Do oznaczeń przygotowano 1%-owe roztwory związków.

Tablica 3

Zestawienie wyników oznaczenia czynności tuberkulostatycznej
in vitro.

Stężenia hamujące wzrost w mg %

Nr związku	Metoda					
	szkiełkowa			klasyczna		
	BCG	$H_{37}Rv$	<i>Smegm.</i>	BCG	$R_{37}Rv$	<i>Smegm.</i>
I	6,2	3,1	25,0	6,2	3,1	25,0
II	3,1	6,2	50,0	3,1	6,2	50,0
III	6,2	12,5	25,0	6,2	6,2	50,0
IV	12,5	6,2	12,5	6,2	6,2	50,0
V	3,1	6,2	100,0	6,2	12,5	50,0
VI	6,2	6,2	100,0	12,5	12,5	100,0
VII	6,2	6,2	100,0	6,2	6,2	100,0
VIII	3,1	3,1	50,0	6,2	6,2	100,0
IX	1,5	3,1	50,0	3,1	6,2	50,0

Wszystkie substancje wykazały aktywność *in vitro* hamującą wzrost *Mycobacterium tuberculosis*, szczep *H₃₇Rv* lub *BCG* w stężeniu 1,5—12,5 mg %, natomiast znacznie słabsze jest działanie omawianych związków wobec *Mycobacterium smegmatis* (stężenie hamujące 12,5—100 mg %).

Porównanie czynności zbadanych związków pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Pochodne podstawione w położeniu *para* grupą wodorotlenową lub metoksyłową wykazują nieco lepszą czynność niż analogiczne związki aminowe.

2. Długość łańcucha alifatycznego wprawdzie nie wpływa w sposób decydujący na czynność, jednakże charakterystyczna jest wysoka czynność pochodnych VIII i IX, gdzie $n = 8$.

3. Pochodne I i II są prostymi homologami TBI i TBII. Wprowadzenie grupy karboksylowej, jak się okazuje, obniża znacznie (około 300-krotnie) czynność przeciwgruźliczą *in vitro*.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Ogólna metoda otrzymywania tiosemikarbazonów ketokwasów

0,1 mola tiosemikarbazyny rozpuszczono w 10 ml wrzącej wody. Otrzymany roztwór dodano do wrzącego roztworu 0,1 mola związku karbonylowego w 10 ml alkoholu. Ogrzewano do wrzenia od 30 min. do 6 godzin z ewentualnym dodatkiem kilku kropel kwasu solnego. Po tym czasie odstawiono do krystalizacji, która w poszczególnych przypadkach musiała być inicjowana. Odsączony tiosemikarbazon krystalizowano z rozcieńczonego alkoholu. Krystaliczny produkt suszono w temp. 50—60°.

Otrzymywanie poszczególnych ketokwasów i ich tiosemikarbazonów

Kwas p-acetyloamino-benzoilomrówkowy

p-Nitroacetofenon. Użyto półproduktu używanego do produkcji chloromycetyny, t. t. 80°.

p-Aminoacetofenon. 16,5 g (0,1 mola) związku nitrowego rozpuszczono w 200 ml bezwodnego metanolu, przesączono, dodano 0,3 g katalizatora platynowego i redukowano wodorem bez ciśnienia. W ciągu około 4 godz. zużyto 6,31 wodoru. Odsączono od platyny i oddestylowano metanol. Produkt nieoczyszczony użyto do następnej reakcji.

p-Acetyloaminoacetofenon. Produkt z poprzedniej reakcji zadano 30 ml lodowatego kwasu octowego oraz 30 ml bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewano 30 min., a następnie wiano, mieszając, do 300 ml zimnej wody. Po ochłodzeniu odsączono blaszkowate kryształy i krystalizowano z małej ilości alkoholu. Otrzymano 13,5 g produktu, co odpowiada 71% wydajności teor. w stosunku do użytego p-nitroacetofenonu. T. t. 166° (zgodnie z lit.).

Kwas p-acetyloamino-benzoilomrówkowy. Utlenienie p-acetyloaminoacetofenonu wykonano wg Aloy i Rabaulta²⁾, zwiększając o około 30%

rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej, oraz przedłużając czas reakcji z 3 do 6 godz. Z otrzymanego roztworu soli sodowej ketokwasu wytrącono wolny kwas w sposób frakcjonowany, otrzymując produkt mniej zanieczyszczony powstającym ubocznie kwasem *p*-acetyloaminobenzoesowym. Produkt oczyszczano na drodze krystalizacji z rozcieńczonego alkoholu. Z 19,3 g ketonu (0,1 mola) otrzymano 6,5 g ketokwasu, co odpowiada 29% wydajności teor. T. t. 185—186° (lit. 186—187°).

Tiosemikarbazon I otrzymano z wydajnością 85%. Żółte kryształy, nierozpuszczalne w wodzie, rozpuszczalne w alkoholu, alkaliach. T. t. 199° z rozkł.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_{12}O_8N_4S$ — Obliczono: 20,0% N, 11,4% S;
otrzymano: 20,2% N, 11,6% S.

Kwas *p*-metoksy-benzoilomrówkowy

Cyjanek *p*-metoksybenzoilu otrzymano wg Claisena⁴⁾ i Mauthnera⁵⁾ w reakcji chlorku kwasu *p*-metoksybenzoesowego z cyjankiem miedziawym.

Kwas *p*-metoksy-benzoilomrówkowy otrzymano wg Mauthnera⁵⁾ w reakcji hydrolizy cyjanku stężonym kwasem solnym. Czas hydrolizy przedłużono do 10 dni. T. t. 90° (lit. 93°).

Tiosemikarbazon II otrzymano z wydajnością 75%. Bezbarwne kryształy, nierozpuszczalne w wodzie, rozpuszczalne w alkoholu, alkaliach. T. t. 163—164° z rozkł.

Analiza:

Dla wzoru $C_{10}H_{11}O_8N_3S$ — Obliczono: 16,6% N, 12,6% S;
otrzymano: 16,7% N, 12,6% S.

Ester etylowy kwasu *p*-aminobenzoilooctowego

Ester etylowy kwasu *p*-nitrobenzoilooctowego otrzymano przez analogię metodą podaną w BIOS⁶⁾ dla estru benzoilooctowego, używając jako produktu wyjściowego chlorku *p*-nitrobenzoilu. Otrzymany w reakcji ester etylowy kwasu α -acetylo- α -(*p*-nitrobenzoilo)-octowego hydrolizowano przez krótkie ogrzanie do temp. 45° w roztworze chlorku amonowego w 10%-owym amoniaku.

23,7 g (0,1 mola) oczyszczonego estru etylowego kwasu *p*-nitrobenzoilooctowego (t. t. 75°) rozpuszczono w 500 ml bezwodnego metanolu i dodano 0,3 g katalizatora platynowego PtO_2 . Redukcję katalityczną prowadzono w temp. 40—45°, którą utrzymywano naświetlając wytrząsaną kolbę lampą podczerwoną. W ciągu około 4 godz. zużyto 6 l wodoru. Odsączono od platyny i oddestylowano alkohol. Oleista pozostałość krzepnie po ochłodzeniu. Dodano 300 ml wody z lodem i wklepiono mieszając 20 ml stężonego kwasu solnego. Odsączono od żywicowatych zanieczyszczeń i przesącz zawierający chlorowodorek aminy ochłodzony do temperatury 5° zadano wolno ciągle mieszając i chłodząc 50 ml 20%-owego roztworu NaOH. Wytrącony żółty osad odsączono, przemyto wodą i po wysuszeniu nad bezwodnym $CaCl_2$ krystalizowano 4-krotnie z benzenu. Otrzymano 11,4 g produktu, co odpowiada 54% wydajności teor. w stosunku do związku nitrowego. T. t. 83—84°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_{13}O_8N$ — Obliczono: 63,76% C, 6,28% H, 6,8% N;
otrzymano: 63,42% C, 6,41% H, 6,9% N.

Tiosemikarbazon III otrzymano na drodze stapiania 2,0 g (0,01 mola) ketoestru z 0,9 g (0,01 mola) tiosemikarbazynu w temp. 110—120°. Wydajność 65%. Produkt oczyszczono na drodze wielokrotnych krystalizacji z rozcieńczonego alkoholu. T. t. 182° z rozkładem.

Analiza:

Dla wzoru $C_{12}H_{10}O_2N_4S$ — Obliczono: 20,0% N, 11,4% S;
otrzymano: 20,2% N, 11,2% S.

Ester etylowy kwasu p-acetyloaminobenzoilooctowego

20,7 g (0,1 mola) estru etylowego kwasu p-aminobenzoilooctowego ogrzewano 15 min. w mieszaninie 40 ml bezwodnika octowego i 40 ml kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną wiano mieszając do 400 ml zimnej wody. Odsączono wydzielone kryształy i krystalizowano z rozcieńczonego alkoholu. Otrzymano 19,5 g produktu, co stanowi 82% wydajności teor. T. t. 97—98°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{13}H_{15}O_4N$ — Obliczono: 62,65% C, 6,02% H, 5,62% N;
otrzymano: 63,07% C, 6,19% H, 5,8% N.

Tiosemikarbazon IV otrzymano z 2,4 g (0,01 mola) ketokwasu i 0,09 g (0,01 mola) tiosemikarbazynu na drodze stapiania w temperaturze 110—120°. Produkt oczyszczono przez wielokrotną krystalizację z rozcieńczonego alkoholu. Wydajność 63%. T. t. 140° z rozkładem.

Analiza:

Dla wzoru $C_{14}H_{13}O_3N_4S$ — Obliczono: 17,4% N, 9,9% S;
otrzymano: 17,5% N, 10,1% S.

Ester etylowy kwasu p-metoksybenzoilooctowego

Otrzymano w sposób analogiczny jak podano dla związku nitrowego, wychodząc z chlorku kwasu p-metoksybenzoowego. Wydajność 48%, t. wrz. 175—182°/8 mm Hg.

Tiosemikarbazon V otrzymano z wydajnością 62%. Produkt krystalizowano z rozcieńczonego alkoholu. T. t. 118—119° z rozkładem.

Analiza:

Dla wzoru $C_{13}H_{17}O_3N_3S$ — Obliczono: 14,2% N, 10,8% S;
otrzymano: 14,4% N, 10,6% S.

Tiosemikarbazon VI otrzymano z wydajnością 35%. Produkt oczyszczano przez krystalizację z rozcieńczonego alkoholu. T. t. 126° z rozkładem.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_{14}O_2N_4S$ — Obliczono: 21,1% N, 12,0% S;
otrzymano: 21,3% N, 11,8% S.

Tiosemikarbazon VII otrzymano z wydajnością 48%. Produkt krystalizowano z niewielkiej ilości rozcieńczonego alkoholu. T. t. 183° z rozkładem.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_{13}O_3N_3S$ — Obliczono: 15,7% N, 12,0% S;
otrzymano: 15,9% N, 11,7% S.

Kwas p-aminobenzoilopelargonowy

185 g (1,5 mola) bezwodnego chlorku glinowego zawieszono w 300 ml suchego dwusiarczku węgla i mieszając ochłodzono do temp. 0—5°. W moździerzu roztarto 67,5 g (0,5 mola) suchego acetanilidu z 92 g (0,5 mola) świeżo przygotowanego polibezwodnika kwasu sebacynowego. Mieszaninę wsypano w jednej porcji do zawiesiny AlCl_3 nie przerywając mieszania i chłodzenia. Następuje burzliwa reakcja, mieszanina reakcyjna osiąga temperaturę około 40°. Mieszanie kontynuowano 3 godz., a po tym czasie mieszaninę pozostawiono na 48 godz. w temperaturze pokojowej. Po tym czasie produkt reakcji który wydzielił się w postaci brunatnej masy hydrolizowano w mieszaninie lodu i kwasu solnego. Odsączony żółty produkt rozpuszczono na ciepło w roztworze 70 g kwaśnego węglanu sodowego w 1200 ml wody. Odsączono od części nierozpuszczalnych i przesącz zakwaszono kwasem octowym. Odsączono wytrącony osad i ogrzewano go do wrzenia przez 15 min. w 200 ml 10%-owego kwasu solnego. Po ochłodzeniu dodano 50 ml nasyconego roztworu octanu sodowego. Wytrącony osad odsączono i suszono w temp. 60°. Po 4-krotnej krystalizacji z benzenu otrzymano 4,2 g produktu, co odpowiada 3% wydajności w stosunku do ilości użytego acetanilidu. T. t. 134°.

Analiza:

Dla wzoru $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ — Obliczono: 69,31% C, 8,30% H, 5,05% N;
otrzymano: 69,83% C, 8,20% H, 5,20% N.

Tiosemikarbazon VIII otrzymano z wydajnością 54%. Produkt krystalizowano z rozcieńczonego alkoholu. T. t. 124—125°.

Analiza:

Dla wzoru $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$ — Obliczono: 16,0% N, 9,1% S;
otrzymano: 16,2% N, 9,0% S.

Tiosemikarbazon IX otrzymano z wydajnością 42%. Produkt krystalizowano z rozcieńczonego alkoholu. T. t. 116—118°.

Analiza:

Dla wzoru $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ — Obliczono: 11,5% N, 8,8% S;
otrzymano: 11,7% N, 8,6% S.

Drowi A. Kuzniecowskiemu z Zakładu Bakteriologii P.Z.H. dziękujemy za wykonanie oznaczeń czynności tuberkulostatycznej *in vitro*.

Otrzymano 10.XII.1957.

LITERATURA CYTOWANA

1. Domagk G., Benish R., Mietsch F., *Naturwiss.*, 35, 315 (1946).
2. Aloy J., Rabault Ch., *Bull. soc. chim. France*, (4) 9, 762 (1911).
3. Kunczell P., pat. niem. 105199 6/7, 1898.
4. Claisen L., *Ber.*, 10, 430 (1877); *ibid.*, 10, 845 (1877).
5. Mauthner F., *Ber.*, 42, 188 (1909).
6. *BIOS* 1149, 115.
7. English J., Clapp E., Cole A., *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 2263 (1945).

8. Fieser L., Hersberger E., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 3018 (1947).
9. Papa D., *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 2314 (1936).
10. Fieser L., *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3202 (1948).

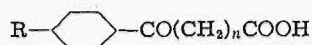
ON THIOSEMICARBAZONES OF KETOACIDS. PART II. THIOSEMICARBAZONES OF AROYL-FATTY ACIDS

by Cz. BEŁŻECKI and T. URBĄŃSKI

Pharmaceutical Institute, Warszawa

Department of Organic Technology II, Institute of Technology, Warszawa

Thiosemicarbazones of the aroyl-fatty acids (ketoacids) of the general formula



have been prepared. Some of them were prepared only in form of ethyl esters. The aroyl-fatty acids and the m.p. of their thiosemicarbazones are tabulated below:

Table

No	n	R	Ketoacids	m. p. of thiosemi-carbazones
I	0	-NHCOCH ₃	p-acetaminobenzoylformic acid	199 decomp.
II	0	-OCH ₃	p-methoxybenzoylformic acid	163—4 decomp.
III	1	-NH ₂	p-aminobenzoylacetic ethyl ester	182 decomp.
IV	1	-NHCOCH ₃	p-acetaminobenzoylacetic ethyl ester	152 decomp.
V	1	-OCH ₃	p-methoxybenzoylacetic ethyl ester	123—4 decomp.
VI	2	-NH ₂	p-aminobenzoylpropionic acid	126 decomp.
VII	2	-OH	p-hydroxybenzoylpropionic acid	224—5 decomp.
VIII	8	-NH ₂	p-aminobenzoylpelargonic acid	127 decomp.
IX	8	-OCH ₂	p-methoxybenzoylpelargonic acid	113 decomp.

All these compounds have been examined from the point of view of their tuberculostatic activity *in vitro* against *mycobacteria*. They are active against *Mycobacteria* BCG or H37Rv at concentrations of 1,5—12,5 mg % and inactive against *Mycobacteria smegmatis*.

The following conclusion may be drawn from these experiments:

1. Among the examined substances derivatives with p-hydroxy or p-methoxy groups are slightly more active than the analogous p-amino derivatives.

2. The length of the aliphatic chain does not seem to be decisive as to the activity of the compounds, nevertheless a high activity is characteristic for the compounds (VIII) and (IX), where $n = 8$.

3. Derivatives (I) and (II) are analogous to TB I and TB II. The presence of a carboxylic group considerably reduces the tuberculostatic activity of TB I and TB II, by increasing the tuberculostatic concentration c. 300 times.