

Antituberkulotiká (VI) Na jadre halogenované deriváty kyseliny nikotínovej

M. ČELADNÍK, L. NOVÁČEK, K. PALÁT

*Katedra anorganickej a organickej chémie Farmaceutickej fakulty
Univerzity Komenského, Bratislava*

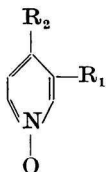
Vypracoval sa nový postup na prípravu kyseliny 4-chlór-, 4-bróm-, 4-jód- a 5-jódnikotínovej. Ani jedna z pripravených látok aplikovaných vo forme sodných solí nevykázala významnejšiu aktivitu pri testoch na *Mycobacterium tuberculosis H₃₇R₆₁* in vitro.

V rámci štúdia zlúčenín s predpokladaným účinkom proti tuberkulóze sme sa už dlhší čas zaoberali prípravou na jadre substituovaných funkčných derivátov kyseliny izonikotínovej, kde sme hlavnú pozornosť venovali predovšetkým na jadre halogenovaným derivátom. Niektoré zaujímavé látky sa podarilo pripraviť v skupine na jadre jódovaných a brómovaných zlúčenín [1, 2]. Aby sme získali ďalšie poznatky o závislosti účinku tejto skupiny látok od ich chemickej štruktúry, syntetizovali sme pre porovnanie aj niekoľko na jadre halogenovaných derivátov kyseliny nikotínovej, o ktorých sme už čiastočne referovali [2]. Zlúčeninám tohto typu venoval pozornosť už skoršie F. Streightoff [3], ktorému sa podarilo zistiť v skupine derivátov kyseliny 5-fluórnikotínovej látky inhibujúce niektoré baktérie. V tejto práci opisujeme prípravu kyseliny 4-chlór-, 4-bróm-, 4-jód- a 5-jódnikotínovej.

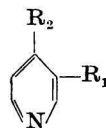
Kyselinu 4-chlórnikotínovú pripravili E. C. Taylor a A. J. Crovetti [4] ako vedľajší produkt (vo výťažku 5 %) pri reakcii *N*-oxidu kyseliny nikotínovej so zmesou chloridu a oxidochloridu fosforečného. Hydrochlorid tejto látky pripravili aj poľskí autori [5] z kyseliny 4-hydroxynikotínovej pôsobením chloridu tionylu. W. Herz a D. R. K. Murty [6] syntetizovali kyselinu 4-chlórnikotínovú zo 4-chlór-3-pikolínu oxidáciou manganistanom draselným. Prítom, ako autori uvádzajú, je 4-chlór-3-pikolín látka nestála i pri teplote miestnosti. To sme si overili pri pokuse o analogickú prípravu kyseliny 4-brómnikotínovej z *N*-oxidu 4-nitro-3-pikolínu (*I*), ktorý sme pôsobením acetyl-bromidu previedli na *N*-oxid 4-bróm-3-pikolínu (*II*), ktorý sme dezoxoxygenovali na 4-bróm-3-pikolín (*III*). Pre malú stálosť 4-bróm-3-pikolínu (*III*) sa nám pri jeho oxidácii manganistanom draselným podarilo izolovať iba kyselinu 4-hydroxynikotínovú (*IV*).

Preto sme na prípravu kyseliny 4-chlórnikotínovej a kyseliny 4-brómnikotínovej vypracovali nový postup, ktorý vychádza z *N*-oxidu 4-nitro-3-pikolínu (*I*) [4, 7], ktorý sme oxidovali dvojchrómanom sodným na *N*-oxid kyseliny 4-nitronikotínovej (*V*) [8]. Pôsobením oxidochloridu fosforečného na túto látku sme získali kyselinu 4-chlórnikotínovú (*VI*). Rovnakým spôsobom sme účinkom oxidobromidu fosforečného syntetizovali kyselinu 4-brómnikotínovú

(VIII). Kyselinu 4-jódnikotínovú (VII) sme pripravili z kyseliny 4-chlórníkotínovej zámennou chlóru pôsobením kyseliny jodovodíkovej za prítomnosti červeného fosforu. Všetky pripravené 4-halogénníkotínové kyseliny sú látky pomerne málo stábe; po dlhšom čase alebo pri zahrievaní sa rozkladajú:

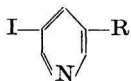


- I. $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{NO}_2$
 II. $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Br}$
 V. $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{NO}_2$

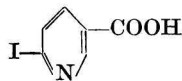


- III. $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{Br}$
 IV. $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{OH}$
 VI. $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{Cl}$
 VII. $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{I}$
 VIII. $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{Br}$

Kyselinu 5-jódnikotínovú (X) syntetizovali R. Graf a spolupracovníci [9] rozkladom chloridu 3-karboxy-5-pyridíndiazónia jodidom draselným. V našom prípade sme ako východiskovú látku použili 3-pikolín; jeho jódiaciou v prostredí 60 % olea vznikol v malom výťažku 5-jód-3-pikolín (IX), ktorý oxidáciou poskytol kyselinu 5-jódnikotínovú (X):



- IX. $R = \text{CH}_3$
 X. $R = \text{COOH}$
 XI. $R = \text{CONH}_2$



XII

Mikrobiologické hodnotenie pripravených látok urobila dr. E. Matušková z Výskumného ústavu tuberkulózy v Prahe na kmeni *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv in vitro podľa metódy [13]. Na hodnotenie sa použili sodné soli pripravených látok, pri kyseline 5-jódnikotínovej pre porovnanie aj amid, pripravený amonolýzou etylesteru kyseliny 5-jódnikotínovej (XI) podľa [9], a kyselina 6-jódnikotínová (XII), pripravená podľa postupov už dávnejšie známych z kyseliny kumalínovej [10–12]. Ani jedna zo syntetizovaných látok nevykázala významnejšiu aktivitu proti skúmanému kmeňu mykobaktéria.

Experimentálna časť

Body topenia sa stanovili na Koflerovom bloku a sú korigované. Pre analýzu sa látky sušili 24 hodín vo vákuu nad P₂O₅.

N-Oxid 4-bróm-3-pikolínu (II)

30,8 g (0,2 mólu) *N*-oxidu 4-nitro-3-pikolínu (*I*) sa postupne pridalo do 100 ml acetyl-bromidu ochladeného na 0 °C. Po prebehnutí reakcie sa reakčná zmes zahrieva ešte 3 hodiny na 70—80 °C, nezreagovaný acetylbromid sa vákuovo oddestiloval a zvyšok po ochladení sa rozpustil v ľadovej vode a zalkalizoval sa roztokom uhličitanu sodného. *N*-Oxid 4-bróm-3-pikolínu sa vytrepal do chloroformu, roztok sa vysušil bezvodým síranom sodným a po oddestilovaní chloroformu sa prekryštalizoval z toluénu. Získalo sa 33,9 g (90 %) *N*-oxidu 4-bróm-3-pikolínu o b. t. 113—114 °C. Literatúra [7] uvádza pre túto látku b. t. 72—73 °C.

Pre C_6H_6BrNO ($M = 188,02$)

vypočítané: 38,32 % C, 3,21 % H, 7,44 % N;
zistené: 38,10 % C, 3,29 % H, 7,54 % N.

4-Bróm-3-pikolín (III)

28,2 g (0,15 mólu) *N*-oxidu 4-bróm-3-pikolínu (*II*) sa rozpustilo v 282 ml ľadovej kyseliny octovej a za pridania 33,25 g železných pilín sa za stáleho miešania zahrieva jednu hodinu pri teplote 100 °C. Po oddestilovaní rozpúšťadla vo vákuu sa zvyšok zriedil vodou a prefiltraval sa. Vylúčený olejovitý podiel sa rýchlo vytrepal do chloroformu, vysušil sa bezvodým síranom sodným a po oddestilovaní chloroformu sa 4-bróm-3-pikolín predestiloval vo vákuu. Odobrala sa frakcia vrúca pri 85 °C/30 torr. Výťažok je 15,1 g (58 %). Pripravený 4-bróm-3-pikolín sa po dlhšom čase rozkladá.

Pre C_6H_6BrN ($M = 172,03$)

vypočítané: 8,14 % N;
zistené: 8,02 % N.

Pikran 4-bróm-3-pikolínu, b. t. 141—142 °C (etanol)

Pre $C_{12}H_9BrN_4O_7$ ($M = 401,13$)

vypočítané: 13,97 % N;
zistené: 14,05 % N.

Kyselina 4-hydroxynikotínová (IV)

6,88 g (0,04 mólu) 4-bróm-3-pikolínu (*III*) sa za postupného pridávania 19 g (0,12 mólu) manganistanu draselného zahrieva v 400 ml vody na vodnom kúpeli za stáleho miešania až do úplného odfarbenia (4 až 5 hodín). Po skončení oxidácie sa kysličník manganičitý odfiltraval, dôkladne sa premyl a filtrát sa zahustil vo vákuu asi na 50 ml. Po okyslení kyselinou chlorovodíkovou vykryštalizovala kyselina 4-hydroxynikotínová, ktorá sa prekryštalizovala z vody. Výťažok je 4,3 g (79 %) o b. t. 247—249 °C (rozkl.). Literatúra [14, 15] uvádza b. t. 250 °C a 245—247 °C.

Kyselina 4-chlórnikotínová (VI)

12,16 g (0,08 mólu) *N*-oxidu kyseliny 4-nitronikotínovej (*V*) [8] sa v banke opatrenej spätným chladičom s chlóralkaliiovým uzáverom zmiešalo s 24,48 g (0,16 mólu) oxidochloridu fosforečného za mierneho chladenia. Po prebehnutí búrlivej reakcie za vývoja

kysličníkov dusíka sa reakčná zmes zahrieva ešte jednu hodinu na 90—100 °C a po ochladiení sa vyliala na 80 g roztlčeného ľadu. Vzniknutý roztok sa prefiltroval, ochladil sa a zriedil vodou až do trvalého zrážaku. Vykryštalizovaný produkt sa odfiltroval a prekryštalizoval sa za pridania živočíšneho uhlia z etanolu. Získalo sa 9 g (86 %) kyseliny 4-chlórnikotínovej o b. t. 163—164 °C (rozkl.). Literatúra [4, 6] uvádza pre túto kyselinu b. t. 164 °C a 162—163 °C.

Pre $C_6H_4ClNO_2$ ($M = 157,55$)

vypočítané: 8,89 % N, 22,50 % Cl;

zistené: 8,85 % N, 22,28 % Cl.

Kyselina 4-brómnikotínová (VIII)

6,08 g (0,04 mólu) *N*-oxidu kyseliny 4-nitronikotínovej (I) sa zahrieva s 22,88 g (0,08 mólu) oxidobromidu fosforečného v 100 ml bezvodého benzénu 4 hodiny za občasného miešania na 90 °C v banke opatrenej spätným chladičom s chlóralkaliovým uzáverom. Po skončení reakcie sa kryštalický produkt rýchlo odfiltroval, rozpustil sa v roztoku hydrouhličitanu sodného, prefiltroval sa za pridania živočíšneho uhlia a kyselina 4-brómnikotínová sa vyzrážala opatrným okyslením 10 % kyselinou chlorovodíkovou asi na pH 3 a prekryštalizovala sa z etanolu. Získalo sa 7,2 g (92 %) kyseliny 4-brómnikotínovej o b. t. 165—166 °C (rozkl.).

Pre $C_6H_4BrNO_2$ ($M = 202,01$)

vypočítané: 35,67 % C, 1,99 % H, 6,93 % N, 39,56 % Br;

zistené: 35,71 % C, 2,01 % H, 6,77 % N, 39,54 % Br.

Kyselina 4-jódnikotínová (VII)

6,28 g (0,04 mólu) kyseliny 4-chlórnikotínovej (VI) sa zahrieva s 34 g kyseliny jodovodíkovej (56 %) a s 0,8 g červeného fosforu 1 hodinu na teplotu 130—140 °C. Po ochladiení sa kryštalický produkt odfiltroval, rozpustil sa v roztoku hydrouhličitanu sodného a po filtrácii sa kyselina 4-jódnikotínová vyzrážala 10 % kyselinou chlorovodíkovou asi pri pH 3. Po vysušení vo vákuu nad kysličníkom fosforečným sa kyselina prekryštalizovala z benzénu. Získalo sa 9,5 g (95 %) kyseliny 4-jódnikotínovej o b. t. 138—140 °C (rozkl.), ktorá pri zahriatí nad 100 °C hneďne.

Pre $C_6H_4INO_2$ ($M = 249,00$)

vypočítané: 28,94 % C, 1,62 % H, 5,62 % N, 50,95 % I;

zistené: 28,57 % C, 1,75 % H, 5,52 % N, 50,85 % I.

5-Jód-3-pikolín (IX)

V banke opatrenej dlhým vzdušným chladičom sa zmiešalo 150 g 3-pikolínu (1,8 mólu) so 675 ml 60 % olea a 450 g jódu a zmes sa 6 hodín zahrieva na 200 °C. Po ochladiení sa pridalo ďalších 450 ml 60 % olea a zahrieva sa ešte 4 hodiny na 200 °C. Po skončení reakcie sa reakčná zmes opatrne vyliala na ľad a roztok sa zalkalizoval uhličitanom sodným. Po destilácii s vodnou parou sa získala žltohnedá olejovitá kvapalina, ktorá sa po vysušení nad bezvodým síranom sodným predestilovala vo vákuu. Odobrala sa frakcia vrúca pri 113 °C/20 torr. Výťažok je 18,5 g (5,2 %).

Pre C_6H_8IN ($M = 219,03$)

vypočítané: 6,30 % N;

zistené: 6,14 % N.

Kyselina 5-jódnikotínová (X)

18 g (0,08 mólu) 5-jód-3-pikolínu (*IX*) sa zahrievalo v 750 ml vody za postupného pridávania 39 g manganistanu draselného na vriacom vodnom kúpeli za stáleho miešania až do odfarbenia. Po ochladení sa vylúčený kyslíčnik manganičitý odfiltraval, premyl sa dôkladne horúcou vodou a filtrát sa zahustil vo vákuu asi na 30 ml. Po okyslení zriedenou kyselinou sírovou asi na pH 3 sa vylúčila biela zrazenina kyseliny 5-jódnikotínovej, ktorá sa prekryštalizovala zo zriedeného etanolu. Získalo sa 5,85 g kyseliny 5-jódnikotínovej (28,6 %) o b. t. 224–225 °C. Literatúra [9] uvádza b. t. 220 °C.

Pre $C_6H_4INO_2$ ($M = 249,02$)

vypočítané: 5,62 % N;

zistené: 5,52 % N.

Sodné soli

Sodné soli pripravených kyselín sa získali neutralizáciou alkoholického roztoku kyseliny roztokom hydroxidu sodného. Iba pri málo stálych 4-halogénnikotínových kyselinách sa neutralizácia uskutočnila ekvivalentným množstvom hydrouhličitanu sodného vo vode. Všetky konečné zlúčeniny sa prekryštalizovali z vody a etanolu a charakterizovali sa stanovením dusíka. Sodné soli 4-halogénnikotínových kyselín sú stabilnejšie než voľné kyseliny.

Pripravili sa tieto látky: 4-brómnikotínan sodný (T_{88}) o b. t. 255 °C (rozkl.), vypočítané: 6,25 % N, zistené: 6,18 % N; 4-jódnikotínan sodný (T_{88}) o b. t. 230 °C (rozkl.), vypočítané: 5,15 % N, zistené: 5,08 % N; 5-jódnikotínan sodný (T_{84}) do 320 °C sa netopí, vypočítané: 5,15 % N, zistené: 5,02 % N; 6-jódnikotínan sodný (T_{88}) do 320 °C sa netopí, vypočítané: 5,15 % N, zistené: 5,09 % N.

Ďakujeme prom. farm. V. Hartelovej za stanovenie uhlíka, vodíka a dusíka, prom. farm. Z. Pikulíkovej za stanovenie halogénov a Dr. E. Matuškovéj za mikrobiologické hodnotenia.

АНТИТУБЕРКУЛОТИКИ (VI)

НА ЯДРЕ ГАЛОГЕНИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

М. Челадник, Л. Новачек, К. Палат

Кафедра неорганической и органической химии Фармацевтического факультета
Университета им. Коменского, Братислава

Действием бромокиси пентавалентного фосфора на *N*-окись 4-нитроникотиновой кислоты получилась 4-бромникотиновая кислота. Окислением 4-бром-3-пиколина получилась только 4-гидроксиникотиновая кислота. Аналогической реакцией *N*-окиси 4-нитроникотиновой кислоты с хлорокисью пентавалентного фосфора образовалась 4-хлорникотиновая кислота, которая действием иодистоводородной кислоты дала 4-иодникотиновую кислоту. 5-Иодникотиновая кислота была синтезирована окисле-

нием 5-иод-3-пиколина, которой был получен в малом выходе прямым подированием 3-пиколина. Никакое из полученных веществ примененных в виде натриевых солей не проявлялось более значительной активностью при тестах на *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv in vitro.

Preložil M. Fedoroňko

ANTITUBERCULOTICS (VI)
NUCLEUS-HALOGENATED DERIVATIVES OF NICOTINIC ACID

M. Čeladník, L. Nováček, K. Palát

Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy,
Komenský University, Bratislava

4-Bromonicotinic acid was prepared by the treatment of 4-nitronicotinic acid *N*-oxide with phosphorus oxybromide. Oxidation of 4-bromo-3-picoline afforded 4-hydroxynicotinic acid exclusively. Analogous reaction of 4-nitronicotinic acid *N*-oxide with phosphorus oxychloride yielded 4-chloronicotinic acid, which by the reaction with hydroiodic acid afforded 4-iodonicotinic acid. 5-Iodonicotinic acid was synthesised by the oxidation of 5-iodo-3-picoline, the latter having been obtained in a small yield by a direct iodination of picoline. None of the synthesised compounds, administered in the form of their sodium salts has shown any significant activity against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv in experiments in vitro.

Preložil I. Kompiš

LITERATÚRA

1. Palát K., Čeladník M., Nováček L., Urbančík R., *Rozhledy tuberk.* **19**, 716 (1959).
2. Palát K., Čeladník M., Nováček L., Urbančík R., Polster M., Matušková E., *Acta Fac. Pharm. Bohemoslov.* **4**, 65 (1961).
3. Streightoff F., *J. Bacteriol.* **85**, 42 (1963).
4. Taylor E. C., Crovetti A. J., *J. Org. Chem.* **19**, 1633 (1954).
5. Bojarska—Dahlig H., Nantka—Namirski P., *Roczniki Chem.* **29**, 1007 (1955).
6. Herz W., Murty D. R. K., *J. Org. Chem.* **26**, 122 (1961).
7. Itai T., Ogura H., *J. Pharm. Soc. Japan* **75**, 292 (1955); *Chem. Abstr.* **50**, 1808 (1956).
8. Taylor E. C., Crovetti A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 215 (1956).
9. Graf R., Lederer—Ponzer E., Kopetz V., Purkert R., László P., *J. prakt. Chem.* **138**, 244 (1933).
10. Wiley R. H., Smith N. R., *Organic Syntheses* **31**, 23 (1951).
11. Boyer J. H., Schoen W., *Organic Syntheses* **36**, 44 (1956).
12. Klinsberg E., *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1031 (1950).
13. Nováček L., Palát K., Čeladník M., Matušková E., *Českoslov. farm.* **11**, 76 (1962).
14. Kirpal A., *Monatsh.* **23**, 936 (1902).
15. Taylor E. C., Driscoll J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3141 (1960).

Do redakcie došlo 20. 10. 1965
V revidovanej podobe 1. 7. 1966

Adresa autorov:

Doc. Dr. Milan Čeladník, CSc., PhDr. Libor Nováček, CSc., doc. Dr. Karel Palát, CSc., Katedra anorganickej a organickej chémie Farmaceutickej fakulty UK, Bratislava, Kalinčiakova 8.