

BADANIA NAD KWASAMI HYDROKSAMOWYMI. II¹⁾ O KWASIE SALICYLOHYDROKSAMOWYM I JEGO POCHODNYCH*)

Tadeusz URBANŃSKI i Wiesław LEWENSTEIN

Opisano nowe pochodne kwasu salicylohydroksamowego, dwuacetylową pochodną oraz kwas 5-bromosalicylohydroksamowy. Ten ostatni (preparat „T 40”) okazał się dość silną substancją przeciwgruźliczą.

Описано получение новых производных салицилгидроксамовой кислоты: диацетиловой производной и 5-бромсалицилгидроксамовой кислоты. Последняя (т. назв. „Т 40”) оказалась довольно сильным противотуберкулезным веществом.

The preparation of new derivatives of salicylhydroxamic acid, o-acetylsalicylacetylhydroxamic acid and 5-bromosalicylhydroxamic acid (product „T 40”) has been described. The latter proved to be a promising anti-tubercular agent.

Jeden z nas¹⁾ zaproponował zastosowanie kwasu salicylohydroksamowego jako środka przeciwgruźliczego (tzw. preparat „T 2”). W związku z tym zaszła konieczność dokładnego określenia najlepszych warunków powstawania tego związku, gdyż dotychczasowy opis Jean Renauda²⁾ jest dość ogólnikowy. W szczególności chodziło o opracowanie metody usuwania kwasu salicylowego, stanowiącego główne zanieczyszczenie omawianego produktu.

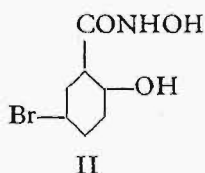
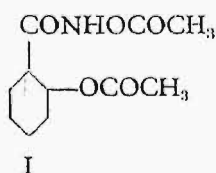
Znaleziono, że kwas hydroksamowy można oczyścić przez wymywanie na zimno kwasem octowym, albo benzenem na gorąco. W obu przypadkach kwas salicylowy rozpuszcza się z łatwością i zawartość jego w produkcie spada z ok. 25% do ok. 1%.

Podano również sposoby przyrządzenia soli sodowej kwasu salicylohydroksamowego, a mianowicie działaniem węglańu jednosodowego na alkoholowy roztwór kwasu¹⁾ lub też działaniem obliczonej ilości alkoholu sodu.

Ponieważ kwas salicylohydroksamowy we wstępnych badaniach klinicznych St. Hornunga (Akademia Medyczna w Krakowie i Instytut Gruźlicy) dał wyniki obiecujące, ale wymagał bardzo dużych dawek

*) Publikacja IX z cyklu: „Poszukiwanie nowych chemoterapeutyków przeciwgruźliczych“.

lecniczych (rzędu dawek kwasu p-aminosalicylowego) przyrządzono szereg nie opisanych dotychczas w literaturze pochodnych w nadziei, że będą one skuteczniejsze w zastosowaniu klinicznym. Między innymi przyrządzono pochodną acetylową (I)



sądząc, że dzięki słabszej rozpuszczalności będzie ona ulegała powolniejszemu wydzielaniu z organizmu i stopniowej hydrolizie z wydzielaniem kwasu salicylohydroksamowego.

Substancję (I) przyrządzono acetylując na gorąco kwas salicylohydroksamowy bezwodnikiem octowym w obecności kwasu siarkowego.

Przyrządzono również kwas 5-bromosalicylohydroksamowy (II) (preparat „T 40”) działając bromem na kwas salicylohydroksamowy w roztworze kwasu octowego. Budowę tej substancji wyjaśniono stosując hydrolizę, podczas której tworzył się znany kwas 5-bromosalicylowy. Próba przyrządzenia kwasu 5-bromosalicylohydroksamowego działaniem hydroksyloaminy na sól sodową estru metylowego kwasu 5-bromosalicylohydroksamowego (a więc metodą stosowaną do przyrządzenia kwasu salicylohydroksamowego) nie dała pożądanych wyników, gdyż prowadziła do hydrolizy estru i powstania kwasu 5-bromosalicylowego.

Wyjaśniono również, że kwas salicylohydroksamowy lub jego pochodne można określić ilościowo w roztworach hydrolizując substancję kwasem solnym i oznaczając kolorymetrycznie 8-hydroksychinoliną wydzielony chlorowodorek hydroksyloaminy⁴). Metodę tę proponuje się stosować do badania cieczy ustrojowych podczas leczenia kwasem salicylohydroksamowym i jego pochodnymi.

Spośród przyrządzonych substancji kwas bromosalicylohydroksamowy (II) pod nazwą preparatu „T 40” okazał się substancją silnie działającą wobec gruźlicy eksperymentalnej u zwierząt. Odnośne badania wykonał S. Śl o p e k (Śląska Akademia Medyczna i Instytut Gruźlicy).

Również próby kliniczne wykonane przez H o r n u n g a⁵) (Akademia Medyczna w Krakowie i Instytut Gruźlicy) dały wyniki bardzo zachęcające oraz dobrą tolerancję.

Dalsze badania są w toku.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Kwas salicylohydroksamowy

Do roztworu 88 g (0,2 mola) wodorotlenku sodu w 1000 ml wody dodaje się roztwór 84 g (1,2 mola) chlorowodorku hydroksyloaminy. Po ogrzaniu roztworu do temp. 40° dodaje silnie mieszając 152 g (1 mol) salicylanu metylu. Mieszanie kłóci się w ciągu dwóch godzin, utrzymując temp. 50—60°. Jeżeli część salicylanu metylu pozostaje nierozpuszczona, należy dodać nieco 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu i czas reakcji przedłużyć, aż zniknie oleista faza estru. Gorący roztwór sący się szybko, oziębia i wytrąca kwas salicylohydroksamowy przez dodanie kwasu solnego do słabo kwaśnej (wobec czerwieni Kongo) reakcji. Po ponownym oziębieniu produkt odsącza się i przemywa niewielką ilością wody. Wydajność: 146 g produktu zawierającego ok. 25% kwasu salicylowego.

O c z y s z c z a n i e. Surowy produkt albo gotuje się w ciągu 2—3 godzin z 10-krotną ilością benzenu i sący na gorąco, albo też przemywa na zimno bezwodnym kwasem octowym. Na sączku pozostaje 110 g czystego kwasu salicylohydroksamowego. (Wydajność 72% teoret.). Temperatura topnienia (podczas ogrzewania z szybkością 2—3°/min.) 165—168°.

Analiza:

Dla wzoru $C_7H_7O_3N$ — Obliczono: 9,2% N; znaleziono: 9,2% N.

Sól sodowa kwasu salicylohydroksamowego

1. Do nasyconego roztworu 1 mola kwasu salicylohydroksamowego w alkoholu dodaje się stężony roztwór wodny 1 mola węglanu jednosodowego. Po przereagowaniu obu roztworów całość sący się i przesącza odparowuje na łaźni wodnej. Wydzielają się krystaliczne płatki soli sodowej. Suszy się je w temp. 50°. Wydajność ok. 50% teoret.

Analiza:

Dla wzoru $C_7H_6O_3NNa$ — Obliczono: 8,0% N, 13,1% Na;
znaleziono: 8,0% N, 13,3% Na.

2. Do nasyconego alkoholowego roztworu 1 mola kwasu salicylohydroksamowego dodaje się, silnie mieszając, 1 mol alkoholanu sodu. Wytrąconą sól odsącza się, przemywa zimnym alkoholem do zaniku zabarwienia przesącza. Wydajność ok. 90% teoret.

Analiza:

Znaleziono: 8,0% N.

Salicylohydroksamian sodu rozpuszcza się z łatwością w wodzie, trudno w zimnym alkoholu i w eterze. 0,1 n roztwór wodny wykazuje $pH = 7,7$.

Kwas o-acetylosalicyloacetylohydroksamowy (I)

10 g kwasu salicylohydroksamowego, 20 g bezwodnika octowego i 3 krople stężonego kwasu siarkowego ogrzewano do temp. 70° w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu i rozcieńczeniu mieszaniny wodą wytrącił się jasnoszary drobno krystaliczny produkt (I), który przekrystalizowano z bezwodnego kwasu octowego. Wydajność: 12 g, t. t. 130° .

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_{11}O_5N$ — Obliczono: 5,9% N; znaleziono: 5,8% N.

Hydroliza kwasu 5-bromosalicylohydroksamowego (II)

1 g kwasu 5-bromosalicylohydroksamowego gotowano z 20 ml 1 n kwasu solnego w ciągu 3—4 godzin. Krystaliczny produkt odsączono i przekrystalizowano z wody. Wydajność: 0,95 g, t. t. 165° . Własności substancji są identyczne z opisanymi w literaturze dla kwasu 5-bromosalicylowego.

Analityczne określenie kwasów hydroksamowych w roztworach

1 ml przesączonego, klarownego roztworu zadaje się małą ilością 2 n HCl i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin. Ilość kwasu solnego ustala się zależnie od towarzyszących składników, by roztwór po gotowaniu dawał jeszcze kwaśną reakcję wobec czerwieni Kongo. (Należy unikać dużego nadmiaru kwasu solnego). Po oziębieniu dodaje się 1 ml 1% roztworu 8-hydroksychinoliny w metanolu oraz 1 ml 2 n roztworu wodnego węglanu sodowego. W razie obecności hydroksyloaminy w roztworze występuje zielone zabarwienie, które ustala się po 2 godzinach.

STRESZCZENIE

W związku z zachęcającymi wynikami doświadczeń nad leczeniem gruźlicy eksperymentalnej u zwierząt kwasem salicylohydroksamowym, zaproponowanym przez jednego z nas (T. U.) do tego celu, autorzy przyrzadzili kilka pochodnych kwasu salicylohydroksamowego w nadziei, że będą one aktywniejsze niż sam kwas salicylohydroksamowy. W pracy niniejszej opisano:

kwas o-acetylosalicyloacetylohydroksamowy (I).

kwas 5-bromosalicylohydroksamowy (II) (preparat „T 40“).

Ten ostatni hydrolizuje się kwasem solnym na kwas 5-bromosalicylowy. Okazał się on obiecującym środkiem przeciwgruźliczym.

Zaproponowano analityczne określenie kwasów hydroksamowych w roztworach przez hydrolizę kwasem solnym i oznaczanie kolorymetryczne chlorowodorku hydroksyloaminy 8-hydroksychinoliną.

Nadto opisano dokładnie sposób przyrządzenia kwasu salicylohydroksamowego i jego soli sodowej.

Warszawa — Politechnika
Zakład Technologii Organicznej II
i Instytut Gruźlicy
(Dyrektor prof. dr J. Misiewicz)

Otrzymano 29. V. 1952.

LITERATURA CYTOWANA

1. Urbański T., *Gruźlica* 18, 206 (1950); *Nature* 166, 267 (1950).
2. Jeanrenaud A., *Ber* 22, 1270 (1889).
3. Chattaway F. W., *J. Chem. Soc.* 1931, 2495.
4. Berg R., Becher E., *Ber.* 73, 172 (1940).
5. Hornung St., Krakowska M., *Gruźlica*, 20, 469 (1952).

ON HYDROXAMIC ACIDS. II¹⁾ ON SALICYLHYDROXAMIC ACID AND ITS DERIVATIVES

by

T. URBAŃSKI and W. LEWENSTEIN

Previously one of us (T. U.) suggested using salicylhydroxamic acid as an antitubercular agent¹⁾. The substance was subjected to clinical examination by St. Hornung (Medical Academy, Cracow and Institute of Tuberculosis) and showed some promising results. However, it required large doses similar to these of PAS. This led us to look for more potent derivatives of salicylhydroxamic acid. Subsequently, a number of new compounds have been prepared.

They were:

(I) **o-acetylsalicyl-acetylhydroxamic acid**, m. p. 130°C, prepared by the action on salicylhydroxamic acid of acetic anhydride in presence of sulphuric acid.

(II) **5-bromo-salicylhydroxamic acid** (product „T 40“) m. p. 232°C decomp., prepared by direct bromination of salicylhydroxamic acid in acetic acid and purified by crystallisation in alcohol. When hydrolysed with hydrochloric acid it furnished 5-bromosalicylic acid.

An attempt of preparing the compound (II) by acting on methyl-5-bromosalicylate with hydroxylamine hydrochloride in the presence of NaOH failed to yield the desired product, only 5-bromosalicylic acid resulted.

Promising results of clinical trials of (II) against tuberculosis have been reported elsewhere⁵⁾.

A method of colorimetric determining hydroxamic acids in solutions is being now suggested. This consists in hydrolysing the solution with 2 N

hydrochloric acid on a steam-bath and adding 8-hydroxyquinoline to the resulting hydroxylamine hydrochloride. This develops a green colour⁴).

Also the best conditions of preparing salicylhydroxamic acid (m. p. 165—168°C) with an yield of 72% and its sodium salt (with NaHCO_3 or $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$) have been established.

Department of Organic Technology
Institute of Technology — Warsaw
and Institute of Tuberculosis — Warsaw

BADANIA NAD KWASAMI HYDROKSAMOWYMI. II.*
OTRZYMYWANIE KWASU 5-BROMOSALICYLOHYDROKSAMOWEGO

Tadeusz URBAŃSKI i Wiesław LEWENSTEIN

Kwas 5-bromosalicylohydroksamowy (II)

Do roztworu 15,3 g kwasu salicylohydroksamowego w 160 ml lodowatego kwasu octowego dodawano powoli roztwór 16 g bromu w 50 ml lodowatego kwasu octowego. Reakcję prowadzono w temp. 60°. Po odbarwieniu roztworu usunięto resztki bromu kwaśnym siarczynem sodowym i po oziębieniu odsączono **produkt (II)**, przemyto zimną wodą i wysuszono. Wydajność 35 g.

Substancja w stanie surowym ma barwę różową.

Po krystalizacji z alkoholu otrzymuje się produkt biały o t. t. 232° (z rozkładem).

Analiza:

Dla wzoru $C_7H_6O_9NBr$ — Obliczono: 6,0% N;
znaleziono: 6,1% N.

Kwas 5-bromosalicylohydroksamowy trudno rozpuszcza się w wodzie i w takich rozpuszczalnikach, jak eter, aceton, czterochlorek węgla, benzen, ksylen w temperaturze wrzenia. Łatwo rozpuszcza się we wrzącym alkoholu, kwasie octowym. Ma słaby smak gorzkawy.

Warszawa — Politechnika
Zakład Technologii Organicznej II
i Instytut Gruzlicy
(dyrektor prof. dr J. Misiewicz)

Otrzymano 23. IV. 1953.

* Uzupełnienie do części doświadczalnej pracy ogłoszonej pod tymże tytułem; patrz *Roczniki Chem.* 26, 565 (1952).