

## IZOTIOKYANÁTY (I) PRÍPRAVA NIEKTORÝCH KARBOXYFENYLIZOTIOKYANÁTOV AKO BIOLOGICKY ÚČINNÝCH LÁTOK

K. ANTOŠ, A. HULKA, P. KRISTIÁN, L. DROBNICA, P. NEMEC

Katedra organickej chémie a Katedra technickej mikrobiológie a biochémie  
Slovenskej vysokej školy technickej v Bratislave

V rámci komplexného výskumu *izotiokyanátov* ako biologicky účinných látok študovali sme vzťah medzi štruktúrou, biologickou účinnosťou a mechanizmom pôsobenia rozličných skupín *izotiokyanátov* (ďalej ITK). Prvé práce boli zamerané na štúdium prirodzených derivátov [1, 2]. Pri tekutých, prechádzajúcich, alifatických a aromatických derivátoch sa zisťoval význam alifatického reťazca, jeho rozvetvenie, prítomnosť dvojitej väzby vzhľadom na účinnosť na rozmnožovanie, rast a metabolizmus mikroorganizmov [3]. Získané výsledky nás viedli k syntéze a skúmaniu aromatických derivátov.

Z prvých u nás syntetizovaných a skúmaných aromatických ITK: fenyl-, *p*-tolyl-, *p*-brómfenyl-,  $\alpha$ -fenyletyl-\*,  $\alpha$ -naftyl- a  $\beta$ -naftyl-ITK vynikal vysokou účinnosťou *p*-brómfenyl-ITK, čo nás viedlo k skúmaniu účinnosti *p*-chlórfenyl-, *p*-jódfenyl-, *p*-karboxyfenyl-, 2-karboxy-4-jódfenyl-ITK a ďalej derivátu s acetylovanou aminoskupinou [4].

Na základe týchto výsledkov objavil sa doteraz nepoznaný význam funkcie radikálu vedľa reaktivitou dominujúcej skupiny —NCS [5].

Paralelne so zisťovaním vplyvu ITK na rast, rozmnožovanie a metabolizmus mikroorganizmov, ako aj toxicity týchto látok *in vivo* vykonali sa rozsiahle pokusy smerujúce k vysvetleniu dosiaľ nepoznaného mechanizmu účinku ITK na metabolizmus živej bunky [6, 7].

Smer syntézy ďalších ITK ukázali deriváty, ktoré vynikali vysokou antimikrobiálnou účinnosťou, oveľa intenzívnejšou, než aká sa pozorovala pri dávno známom alyl-ITK. Okrem toho sa relatívne vyznačovali aj nižšou toxicitou *in vivo*. Niektoré naše poznatky viedli predovšetkým ku klinickému skúmaniu látok. Ukončené klinické pokusy poukázali na použitie ITK na liečenie dermatomykóz s veľmi priaznivými výsledkami [8, 9].

Na druhý smer syntéz upozornili výsledky s  $\beta$ -naftyl-ITK, ktorý v rovnakých molárnych koncentráciách ako ostatné ITK prakticky rovnako potlačoval rozmnožovanie mikroorganizmov, avšak oveľa menej intenzívne pôsobil na energetický uhlíkový metabolizmus [4, 5].

Po prvých prácach s doteraz známymi ITK prišli sme k syntéze nových ITK, pri ktorých po preskúmaní biologickej účinnosti postupne uverejňujeme metódy ich syntézy.

\* Má charakter alifatického ITK.

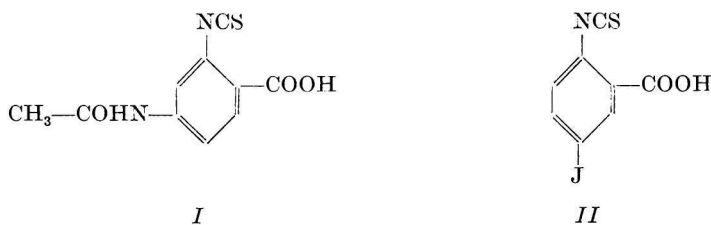
Účelom tejto práce bolo pripraviť 2-karboxy-5-acetaminofenylizotiokyanát (*I*), o ktorom sme podobne ako o PAS predpokladali, že bude biologicky účinný.

Vzhľadom na to, že aromatické izotiokyanáty sa v každom prípade pripravujú z príslušných aminorov a selektívna výmena jednej aminoskupiny za izotiokyanatú skupinu nie je možná, v konečnej fáze syntézy sme museli vychádzať z kyseliny 4-acetamino-2-aminobenzoovej. Hydrolýzu acetylovej skupiny vzniknutého izotiokyanátu nebolo možné uskutočniť, keďže —NCS skupina sa v kyslom, ako aj v zásaditom prostredí veľmi ľahko hydrolyzuje. Za prítomnosti izotiokyanatej skupiny nie je možné robiť nijaké ďalšie operácie, ktoré by nenarušili prítomnosť tejto skupiny.

Pri syntéze sme vychádzali z *p*-toluidínu, ktorý sme v prostredí nadbytočnej  $H_2SO_4$  nitrovali na 2-nitro-*p*-toluidín [10]. Tento sme acetyláciou previedli na 2-nitro-4-acetaminotoluén [11]. Oxydáciou tohto s  $KMnO_4$  sme dostali kyselinu 2-nitro-4-acetaminobenzoovú [12].

Ako sme už spomenuli, halogénaromatické izotiokyanáty sa vyznačujú značnou antimikrobiálnou účinnosťou, vo vode sú však prakticky nerozpustné. V snahe zvýšiť rozpustnosť vo vode pri *p*-jódfenylizotiokyanáte zaviedli sme na aromatické jadro ešte karboxylovú skupinu. Takto sme pripravili 2-karboxy-4-jódfenylizotiokyanát (*II*).

Pri syntéze sme vychádzali z kyseliny 5-jódantranilovej [14], ktorú sme previedli na príslušný izotiokyanát:



Obidva syntetizované deriváty sa preskúšali na mikroorganizmy, pričom sa potvrdila ich vysoká antimikrobiálna účinnosť.

### Experimentálna časť

Všetky body topenia sú nekorigované.

#### *Príprava 2-karboxy-5-acetaminofenylizotiokyanátu*

Kyselina 2-amino-4-acetaminobenzoová

V trojlitrovej banke rozpustíme 504 g (1,8 mólu)  $FeSO_4 \cdot 7 H_2O$  v 1500 ml horúcej vody. Za varu pridávame postupne roztok 60 g kyseliny 2-nitro-4-acetaminobenzoovej

(0,27 mólu) v 750 ml zriedeného amoniaku (ca 10 %). Vznikne tmavohnedý roztok, ktorý pri zahrievaní pení. Počas ďalšieho polhodinového zahrievania pridávame postupne ešte asi pol litra amoniaku (po 50 ml), pričom roztok sčerná. Za horúca odfiltrujeme. Filtrát, ktorý je zeleno sfarbený, obsahuje aminokyselinu v podobe amónnej soli. Volnú kyselinu uvoľníme kyslíčnikom siričitým. Do filtrátu zavádzame  $\text{SO}_2$  až do odfarbenia. Potom zmiernime prúd  $\text{SO}_2$  a pokračujeme v zavádzaní, kým sa vylučuje zrazenina. Vylúčený produkt odsajeme a premyjeme vodou. Látku prečistíme rozpustením v NaOH povarením s aktívnym uhlím a opätovným vyzrážaním  $\text{SO}_2$ . Po vysušení v sušiarňi pri 120 °C dostaneme šedofialový prášok, ktorý po prekryštalovaní podľa Pufahla [14] má b. t. 215 °C. Výťažok je 32,5 g (62,5 %).

### 2-Karboxy-5-acetaminofenylizotiokyanát

9,7 g kyseliny (0,05 mólu) rozpustíme v 150 ml vopred pripraveného roztoku 2 g NaOH v 150 ml vody. Do tohto roztoku pridávame priebehom pol hodiny za intenzívneho miešania 5,8 g (0,051 mólu) tiofosfénu. Po pridaní  $\text{CSCl}_2$  pokračujeme v miešaní ešte 1 hodinu. Časť zrazeniny sa vyzráža po prebehnutí reakcie, zvyšok miernym okyslením kyselinou solnou. Produkt prekryštalujeme z alkoholu. Alkoholický roztok izotiokyanátu zahustíme na kryštalizáciu. Po ochladení vylúčenú zrazeninu odsajeme a vysušíme pomocou infračervenej lampy. Opätovným prekryštalovaním získame produkt jasnoškoricovej farby s b. t. 273—274 °C. Výťažok je 6,16 g (52,1 %).

Pre  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$  ( $M = 236,246$ )

teoreticky N = 11,85 %

zistené N = 11,80 %

### Príprava 2-karboxy-4-jódfenylizotiokyanátu

12,5 g (0,05 mólu) kyseliny jódantranilovej sme rozpustili v 2,0 g NaOH zriedeného 150 ml vody. Roztok, ktorý obsahoval nepatrný zákal, sme odfiltrovali a priebehom pol hodiny pridávali doň za stáleho miešania 5,8 g (0,051 mólu) tiofosfénu. Potom sme v miešaní pokračovali ešte 1 hodinu. Po filtrácii sme roztok mierne okyslili zriedenou HCl a vylúčenú zrazeninu sme rozpustili v 50 ml acetónu. Po zahustení acetónu na kryštalizáciu a po predchádzajúcom prečistení aktívnym uhlím sme dostali izotiokyanát vo forme žltého prášku s b. t. 160—161 °C za rozkladu. Výťažok bol 6,1 g (42 %).

Pre  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2\text{NSJ}$  ( $M = 305,106$ )

teoreticky N = 4,59 %      J = 41,50 %

zistené N = 4,63 %      J = 41,51 %

## Súhrn

Za účelom sledovania antimikrobiálnej účinnosti sme pripravili sériu doteraz už známych (opísaných) izotiokyanátov, ako aj 2-karboxy-5-acetaminofenylizotiokyanát a 2-karboxy-4-jódfenylizotiokyanát.

Obidva novosyntetizované deriváty sa preskúšali na mikroorganizmy, pričom sa potvrdila ich vysoká antimikrobiálna účinnosť.

ЭФИРЫ ИЗОТИОЦИАНОВОЙ КИСЛОТЫ (I)  
 ПРИГОТОВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭФИРОВ КАРБОКСИФЕНИЛИ-  
 ЗОТИОЦИАНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
 ВЕЩЕСТВ

К. АНТОШ, А. ГУЛКА, П. КРИСТИАН, Л. ДРОБНИЦА, П. НЕМЕЦ

Кафедра органической химии и Кафедра технической микробиологии и биохимии  
 Словацкой высшей технической школы в Братиславе

Выводы

С целью исследования антимикробияльного действия были приготовлены кроме уже известных эфиров изотиоциановой кислоты также эфир 2-карбокси-5-ацетаминофенилизотиоциановой и эфир 2-карбокси-4-подфенилизотиоциановой кислоты.

Оба синтезированные новые дериваты были исследованы на микроорганизмах, при чем было подтверждено их высокое антимикробияльное действие.

Поступило в редакцию 12. 6. 1958 г.

ISOTHIOCYANSÄUREESTER (I)  
 HERSTELLUNG EINIGER  
 CARBOXYPHENYLISOTHIOCYANSÄUREESTER ALS BIOLOGISCH  
 WIRKSAME STOFFE

K. ANTOŠ, A. HULKA, P. KRISTIÁN, L. DROBNICA, P. NEMEC

Lehrstuhl für organische Chemie und Lehrstuhl für Mikrobiologie und Biochemie  
 an der Slowakischen Technischen Hochschule in Bratislava

Zusammenfassung

Zum Zwecke der Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit stellten die Autoren eine Serie bisher bereits bekannter, bzw. beschriebener *Isothiocyansäureester* her, sowie auch den 2-Carboxy-5-acetaminophenylisothiocyansäureester und den 2-Carboxy-4-jodphenylisothiocyansäureester.

Beide dieser neuen synthetisierten Derivate wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf Mikroorganismen untersucht, wobei ihre hohe antimikrobielle Wirksamkeit bestätigt wurde.

In die Redaktion eingelangt den 12. 6. 1958

LITERATÚRA

1. Drobnička L., Antoš K., *Průmysl potravin* 7, 12, 549 (1956). — 2. Drobnička L., *Průmysl potravin* 8, 4, 194 (1957). — 3. Drobnička L., Hulka A., Antoš K., Kristián P., *Biológia* 9, 677 (1957). — 4. Nemeč P., Drobnička L., Antoš K., Kristián P., Hulka A., *Aromatické izotiokyanáty*, Biologické práce SAV, 1958 (Biológia). — 5. Nemeč P., Drobnička L., Kristián P., Hulka A., Antoš K., Bratislavské lekár. listy 5, 305 (1958). — 6. Drobnička L., Kandidátska dizertačná práca, VŠCHT, Praha 1958. — 7. Drobnička L., Zemanová M., *Biológia* 4, 282 (1958). — 8. Drobnička L., Chmel L.,

Čs. dermatologie 3, 137 (1958). — 9. Chmel L., Drobniča E., Čs. dermatologie (v tlači). — 10. Hickinbottom W. J., *Reactions of Organic Compounds*, London 1948, 321.

11. Wallach, *Ann.* 234, 353 (1886). — 12. Bogert, Kropff, *J. Am. Chem. Soc.* 31, 847 (1909). — 13. Pufahl, *Ber.* 62, 2820 (1929). — 14. *Organic Syntheses*, Coll. vol. II, 349 (1943).

Došlo do redakcie 12. 6. 1958

*Adresa autorov:*

*Inž. Kamil Antoš, inž. Alexander Hulka, inž. Pavol Kristián, inž. Ludovít Drobniča, kandidát chemických vied, prof. dr. inž. Pavol Nemeč, člen korešpondent SAV, Bratislava, Kollárovo nám. 2, Chemický pavilón.*