

TADEUSZ SYROWATKA, BARBARA JOŃCZYK, MARIA BRZEZICKA, TERESA TARKOWSKA

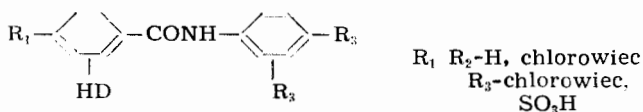
Z PRAC NAD NOWOCZESNYMI ŚRODKAMI DEZYNFEKCYJNYMI

I. ARYLIDY HYDROKSYKWASÓW AROMATYCZNYCH

Z Laboratorium Technologicznego Dezynfekcji, Dezynsekcji, Deratyzacji
Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej w Warszawie

WSTĘP

Związki toksyczne, działające przeciwbakteryjnie, obejmują wiele grup substancji chemicznych, jednak przedmiotem niniejszej pracy przeprowadzonej w Laboratorium Technologicznym Dezynfekcji, Dezynsekcji, Deratyzacji, chemicznej i mikrobiologicznej, jest grupa podstawionych amidów kwasowych, w szczególności zaś aromatycznych pochodnych hydroksykwasów aromatycznych. Związki te wykazują szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego i grzybobójczego oraz szereg innych cennych właściwości, jak niewielka toksyczność dla ciepłokrwistych, brak działania drażniącego skórę, bezwonność.



C z ę ś ć d o ś w i a d c z a l n a

Stosowane metody syntezy opierały się na: 1) kondensacji hydroksykwasów aromatycznych lub ich pochodnych chlorowcowanych z odpowiednimi aminami lub ich pochodnymi chlorowcowanymi, 2) chlorowcowaniu podstawionych amidów, 3) acylowaniu amin za pomocą chlorków kwasowych — metodę tę stosowano przy acylowaniu amin sulfonowanych.


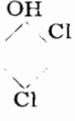
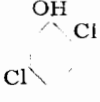
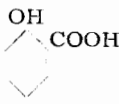
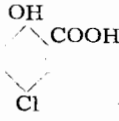
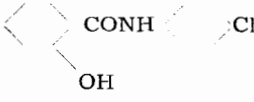
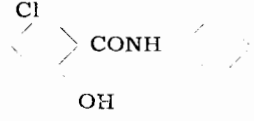
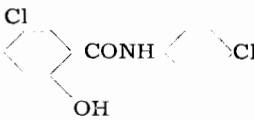
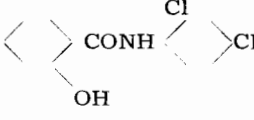
Wychodząc z kwasu salicylowego, 5-chlorosalicylowego, p-hydroksybenzoesowego; m-hydroksybenzoesowego, α-hydroksynaftoesowego oraz odpowiednich amin-aniliny, p-chloroaniliny, p-fenilenodwuaminy, 2,4-dwuchloroaniliny, o-fenilenodwuaminy, 3,4-dwuchloroaniliny, 2,5-dwuchloroaniliny otrzymano kilkanaście pochodnych.

Wyżej wymienione preparaty syntetyzowano metodą kondensacji, stosując jako czynnik kondensujący PCl_3 w toluenie.

Próby chlorowcowania podstawionych amidów przeprowadzono, chlorując 4-chloroanilid kwasu salicylowego. Stwierdzono, że podczas chlorowania 4-chloroanilidu kwasu salicylowego w zawiesinie alkoholowej, powstaje głównie 4-chloroanilid kw. 5-chlorosalicylowego oraz w zależności od ilości doprowadzonego chloru, różne ilości pochodnych chlorowcowanych.

Tabela I

Właściwości przeciwbakteryjne aryliłów hydroksykwasów aromatycznych w porównaniu z pochodnymi fenolu i kwasu salicylowego. Wartość graniczna całkowitego zahamowania wzrostu (K)

Nazwa związku	Wzór chemiczny	K	
		<i>Staphylococcus aureus</i> 858	<i>Escherichia coli</i> 46
Fenol		1:500-600	1:400-500
2,4-dwuchloro-fenol		1:8000-16000	1:400-8000
2,5-dwuchloro-fenol		1:2000-4000	1:2000
kwas salicylowy		roztwór 1:300 nie działa	roztwór 1:300 nie działa
kwas 5-chlorosalicylowy		1:200-400	1:200-000
4-chloroanilid kw. salicylowego		1:00000-200000	1,100000
anilid kw. 5-chlorosalicylowego		1:128000-256000	1:800-1000
4-chloroanilid kw. 5-chlorosalicylowego		1:2000000-4000000	1:64000
2,4-dwuchloroanilid kw. salicylowego		1:512000-1024000	1:2000-4000

c. d. tabeli 1

Nazwa związku	Wzór chemiczny	K	
		<i>Staphylococcus aureus</i> 858	<i>Escherichia coli</i> 46
3,4-dwuchloroanilid kw. salicylowego		1:128000-356000	1:8000-16000
3,4-dwuchloroanilid kw. 5-chlorosalicylowego		1:200000-460000	1:64000-128000
2,4-dwuchloroanilid kw. 5' chlorosalicylowego		1:200000-400000	1:32000-64000
2,5-dwuchloroanilid kw. 5 chlorosalicylowego		1:2000000	1:200
2-aminoanilid kw. salicylowego		1:16000-32000	1:2000-4000
4-aminoanilid kw. salicylowego		1:400-800	1:400-800
p-chloroanilid kw. m-hydroksybenzoesowego		1:8000-16000	1:4000-8000
p-chloroanilid kw. hydroksybenzoesowego		1:4000-8000	1:2000-4000
p-chloroanilid kw. α-hydroksynaftoesowego		1:200	1:200-400
kw. 5-chlorosalicylo-2-amino-5-chlorosulfonowy		1:000000-200000	1:4000

W produktach hydrolizy znajdowano głównie kwas 5-chlorosalicylowy oraz 4-chloroanilinę.

Wszystkie anilidy kwasu salicylowego, o których mowa wyżej, są związkami trudno rozpuszczalnymi w wodzie, dobrze w alkaliach. W celu otrzymania pochodnych o lepszej rozpuszczalności w wodzie przeprowadzono próby syntezy związków podstawionych w aromatycznym pierścieniu amin grupą sulfonową. Pochodne takie otrzymano, acylując aromatyczne kwasy aminosulfonowe, chlorkiem kwasu 2-acetoksybenzoesowego w pirydynie.

Uzyskane związki i ich własności przeciwbakteryjne obok fenoli, chlorofenoli oraz kwasu salicylowego zestawiono w tabeli I.

Anilidy kwasu salicylowego są związkami trudno rozpuszczalnymi w wodzie — z tego względu do badań mikrobiologicznych użyto soli sodowych tych związków.

Najniższe stężenie aktywne (wartość graniczna całkowitego zahamowania wzrostu) określono metodą seryjnych rozcieńczeń (*Eugeniusz Wysocki, Bożena Borzyńska*) na szczepach bakteryjnych: 1) *Staphylococcus aureus* 858—wyhodowany z ropy w PZH w 1956 r. 2) *Escherichia coli* 46 — wyhodowany z kału w PZH w 1950 r.

Największą aktywność przeciwbakteryjną wykazały te spośród przebadanych anilidów hydroksykwasów aromatycznych, które posiadają grupę hydroksylową w położeniu orto- do acylującej grupy karboksylowej i równocześnie przynajmniej po jednym chlorowcu w obu pierścieniach.

PIŚMIENNICTWO

1. Jerchel D., Oberheiden H.: *Liebigs Ann. Chem.*, 590, 242, 1954. — 2. Jerchel D., Oberheiden H.: *Angew. Chem.*, 67 Jahrg. 1955. — 3. Kraushaar A.: *Arzneimittelforsch.*, 4, 548, 1954. — 4. Jadhav G. V., Sukhtankar D. R.: *J. Indian Chem. Soc.*, 15, 549—521, 1938. — 5. Hirne N. W., Jadhav G. V., Sukhtankar D. R.: *J. Indian Chem. Soc.*, 16, 281—84, 1939.