

Arh. hig. rada, 17 (1966) 303.

AKUTNA TOKSIČNOST NEKIH SOLI NIKOTINA, PIRIDINA I N-METILPIROLIDINA

B. NIKOLIN, B. BOŠKOVIĆ I M. DEŽELIĆ

Institut za hemiju i Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo

(Primljeno 16. VII 1965)

Ispitana je akutna toksičnost nekih novopripređenih kristaliziranih soli nikotina i N-metilpirolidina sa organskim kiselinama, kao i nekih soli piridina. Akutna toksičnost nikotinskih spojeva sa galnom, gentizinskom, oksalnom i p-aminosalicilnom kiselinom veća je od toksičnosti samog nikotina prisutnog u tim spojevima. N-metilpirolidin-galat je ispitan na antinikotinsko delovanje i utvrđeno je da pokazuje izvestan efekat zaštite pri trovanju nikotin-gentizinatom.

Nikotin je prirodni tečan alkaloid i vrlo toksična supstancija. Uzročnik je mnogih akutnih i hroničnih trovanja, jer se, kao glavni sastojak duhana, koristi za uživanje pri pušenju i sl., a poznat je i kao vrlo efikasan insekticid, bilo čist ili u obliku soli. Nikotin je nepostojan na vazduhu i podložan oksidaciji. U cilju njegove zaštite od oksidativnog raspadanja priredili smo soli nikotina sa organskim kiselinama. Ispitivanjem ovih spojeva ustanovili smo da neki od njih poseduju insekticidna svojstva (1).

Pošto su ovi spojevi nikotina sa organskim kiselinama kod iste koncentracije nikotina pokazivali različiti stepen insekticidne aktivnosti, to je bilo interesantno ispitati njihovu akutnu toksičnost na mišu.

Piridinska i N-metilpirolidinska jezgra grade molekulu nikotina, pa smo paralelno priredili analogne soli sa tim bazama i ispitali njihovu akutnu toksičnost. N-metilpirolidin-galat ispitali smo i na antinikotinsko delovanje.

MATERIJAL I METODE

Nikotin za ova istraživanja nabavili smo iz fabrike nikotina iz Skoplja. Tvornički nikotin je prečišćavan više puta destilacijom i sadržaj čistog nikotina je iznosio 99,98%. N-metilpirolidin, koji smo upotrebljavali u ovom radu, fabrički je produkt firme »Fluka«, Buchs – Švajcarska. Nakon višestruke destilacije dobili smo čisti produkt sa tačkom klju-

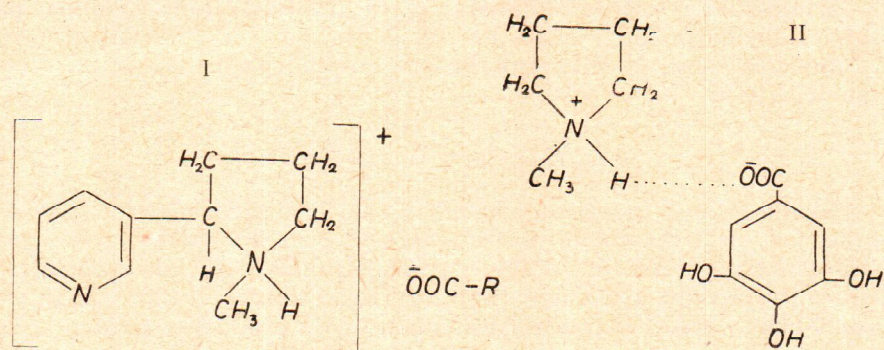
čanja 80° C. Kristalizirane kiselinske komponente čišćene su prekriztalizacijom do konstantne tačke topljenja. Sve soli navedene u tablici 1. sintetizirali smo u našem Institutu.

Tablica 1.

Upotrebijene soli nikotina sintetizirane u Institutu za hemiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu

Spoj	Molekulski odnos	Literatura
Nikotin-galat (nikotin-3,4,5-trihidroksibenzojeva kiselina)	1 : 1	(2)
Nikotin-gentizinat (nikotin-2,5-dihidroksibenzojeva kiselina)	1 : 1	(2)
Nikotin-p-aminosalicilat (nikotin-4-amino-2-hidroksibenzojeva kiselina)	1 : 1	(2)
Nikotin-oksalat (nikotin-oksalna kiselina)	1 : 2	(4)
Nikotin-p-nitrobenzoat (nikotin 4 nitrobenzojeva kiselina)	1 : 3	(5)
N-Metilpirolidin-galat (N-metilpirolidin-3,4,5-trihidroksibenzojeva kiselina)	1 : 1	(3)
N-metilpirolidin-gentizinat (N-metilpirolidin-2,5-dihidroksibenzojeva kiselina)	1 : 1	(3)
N-metilpirolidin-oksalat (N-metilpirolidin-oksalna kiselina)	1 : 1	(3)
N-metilpirolidin-p-nitrobenzoat (N-metilpirolidin-4-nitrobenzojeva kiselina)	1 : 1	(3)
Piridin-oksalat (piridin-oksalna kiselina)	1 : 1	(6)
Piridin-p-nitrobenzoat (piridin-4-nitrobenzojeva kiselina)	1 : 2	(6)

Struktura soli nikotina sastava 1 : 1 prikazana je formulom I (R = kiselinski ostatak), a formulom II prikazana je struktura soli N-metilpiro-



lidin-galata. Na analogan način vezane su kiselinske komponente i u ostalim spojevima N-metilpirolidina.

Ispitivanje akutne toksičnosti i antinikotinskog delovanja vršeno je na belim miševima oba spola, težine 15–25 g. Supstancije su rastvarane u fiziološkom rastvoru i injicirane intraperitonealno u volumenu od 10 ml/kg težine, osim kod soli sa p-nitrobenzojevom kiselinom, koje su rastvarane u propilen-glikolu i injicirane istim putem u volumenu od 5 ml/kg. Rezultati u tablicama odnose se na životinje koje su preživele 24 sata. Ispitivanje akutne toksičnosti vršeno je prema metodi *Kerbera*, koju navodi *Hauschild* (7). Rezultati LD₅₀ u zagradama označuju 95%-granice pouzdanosti.

REZULTATI

Akutne toksičnosti nikotinskih soli za miša pri intraperitonealnoj primeni prikazane su u tablici 2.

Tablica 2.

Akutne toksičnosti nikotinskih soli za miša pri intraperitonealnoj primeni

Spoj	i. p. LD ₅₀ mg/kg
Nikotin	16,8 (15,8—17,9)
Nikotin-galat	14,4 (12,2—17,0)
Nikotin-gentizinat	12,0 (11,4—13,5)
Nikotin-oksalat	12,9 (12,1—14,1)
Nikotin-p-aminosalicilat	12,6 (10,0—14,0)
Nikotin-p-nitrobenzoat	95,0 (91,4—100)

Simptomi trovanja posle primene svih navedenih supstancija u dozama bliskim LD₅₀, bili su približno isti, i manifestovali su se u obliku fascikulacija poprečno-prugaste muskulature, tremora, grčeva, konvulzija i paraliza. Prosečno vreme preživljavanja životinja iznosilo je oko 15 minuta.

Akutne toksičnosti soli N-metilpirolidina za miša pri intraperitonealnoj primeni prikazane su u tablici 3.

Simptomi trovanja pri primeni soli N-metilpirolidina, u području doza bliskih LD₅₀, pojavljivali su se posle 5 do 10 minuta, a ispoljavali su se u obliku otežanog disanja i kretanja, grčeva, povremenog finog tremora uz konvulzije u terminalnoj fazi.

Tablica 3.

Akutne toksičnosti soli N-metilpirolidina za miša pri intraperitonealnoj primeni

Spoj	i. p. LD ₅₀ mg/kg
N-metilpirolidin	1000 (—)
N-metilpirolidin-galat	473 (455—490)
N-metilpirolidin-gentizinat	430 (417—446)
N-metilpirolidin-oksalat	169 (157—182)
N-metilpirolidin-p-nitrobenzoat	330 (320—354)

Akutne toksičnosti soli piridina za miša pri intraperitonealnoj primeni prikazane su u tablici 4.

Tablica 4.

Akutne toksičnosti soli piridina za miša pri intraperitonealnoj primeni

Spoj	i. p. LD ₅₀ mg/kg
Piridin oksalat	150 (130—155)
Piridin-p-nitrobenzoat	300 (275—324)

Pri trovanju piridinskim solima, zapaženi su samo oskudni simptomi, a izraženiji su bili nesiguran hod, grčevi i, u terminalnom stanju, konvulzije. Pri primeni doza većih od LD₅₀, prosečno vreme preživljavanja životinja iznosilo je oko 5 minuta. Minimalna letalna doza samog piridina je 1200 mg/kg (8).

U svrhu orijentacionog ispitivanja zaštitnog efekta N-metilpirolidin-galata izvršeno je trovanje skupine od po šest miševa supkutanim injekcijama nikotin-gentizinata u dozi od 1 i 2 LD₅₀ vrednosti. N-metilpirolidin-galat davan je i. p. 10–15 minuta pre nikotin-gentizinata. Rezultati ukazuju na izvesni zaštitni efekat N-metilpirolidin-galata.

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Rezultati naših eksperimenata pokazuju da akutna toksičnost nikotinskih soli nije isključivo vezana za toksičnost nikotina prisutnog u ispitivanim solima, već da je od izvesnog uticaja i kiselinska komponenta. Veću toksičnost nikotinskih soli, u odnosu na čist nikotin, možemo verovatno tumačiti činjenicom da kristalizirane soli nikotina poseduju kva-

ternaran azotov atom, s obzirom na to što je već iz literature poznato da se toksičnost tercijarnih spojeva kvaternizacijom povećava (9).

Nikotin-p-nitrobenzoat ima manju toksičnost od celokupnog niza ispitivanih nikotinskih soli navedenih u tablici 1. Ta nikotinska so je sastava 1 mol nikotina : 3 mola kiseline, i ima u svom sastavu mnogo manje nikotina od ostalih soli koje su ekvimolarnog sastava ili sastava 1 mol baze : 2 mola kisline, kao nikotin-oksalat.

Iz tog razloga poseduje nikotin-p-nitrobenzoat manju toksičnost. To smanjenje toksičnosti verovatno se delimično može pripisati i uticaju propilen-glikola u kome je ta so rastvarana, jer pri trovanju miševa nikotin-bitartaratom neki hipnotici i narkotici (10), a i neki alkoholi (11) u nehipnotskim dozama, imaju takođe zaštitni efekat.

Različite efekte insekticidne aktivnosti, koje smo dobili sa nikotinskim solima pri upotrebi iste koncentracije nikotina, možemo objasniti činjenicom da toksičnost nikotinskih soli ne potiče isključivo od nikotinske komponente prisutne u nikotinskoj soli. Postojeće razlike u delovanju na insekte proizlaze iz činjenice što je insekticidna aktivnost ispitivana na različitim specijesima, a i zato što otrov kod insekata deluje pretežno kontaktnim putem (1), a toksičnost na mišu je ispitivana pri intraperitonealnoj primeni.

Od ispitivanih soli nikotina, davao je najkarakterističniji efekat trovanja nikotinom nikotin-gentizinat. Upoređujući te efekte sa efektima nikotin-bitartarata, koji se u eksperimentima najčešće upotrebljava kao model za izazivanje nikotinskih efekata, došli smo do zaključka da se nikotin-gentizinat može još bolje upotrebiti u iste svrhe, jer se nikotinski efekti trovanja mogu bolje reproducirati sa tom soli.

Ispitivanjem strukture soli N-metilpirolidin-galata, na osnovu infracrvenih spektrograma (12), utvrdili smo da ta so poseduje kvaternaran azotov atom. To nas je ponukalo da ispitamo i antinikotinsko delovanje tog spoja. Našli smo da N-metilpirolidin galat ima izvestan zaštitni efekat pri trovanju miša nikotin-gentizinatom.

Literatura

1. Deželić, M., Nikolin, B.: Glasn. hem. tehn. BiH, 12 (1963) 45.
2. Deželić, M., Nikolin, B.: Glasn. Društva hem. BiH, 10 (1961) 55.
3. Deželić, M., Nikolin, B.: Glasn. Hem. društva, Beograd (u štampi).
4. Parenty, H., Grasset, E.: Bull. Soc. chim. du France, 13 (1895) 299.
5. Deželić, M., Tomić, D.: Arh. kem., 17 (1943) 39.
6. Pfeiffer, P.: Chem. Ber., 47 (1914) 1588.
7. Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, Georg Thieme, Leipzig, 1960.
8. Spector, W.: Handbook of Toxicology, Acute Toxicities of Solids, Liquids and Cases to Laboratory Animals, Vol. I, 1956.
9. Koelle, G. B., Steiner, E. C.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 118 (1956) 420.
10. Hazard, R., Savin, E.: Arch. int. Pharmacodyn., 98 (1954) 411.
11. Bošković, B., Stern, P.: Neobjavljeni podaci.
12. Deželić, M., Nikolin, B.: Neobjavljeni podaci.

*Summary*ACUTE TOXICITY OF SOME SALTS OF NICOTINE,
N-METHYLPYRROLIDINE AND PYRIDINE

Acute toxicity of some newly synthesized salts of nicotine, N-methylpyrrolidine and pyridine was studied in mice. Acute toxicity of nicotine compounds with gallic, genisic, oxalic, p-aminosalicylic and p-nitrobenzoic acid proved higher than that of the pure nicotine, but it was mainly due to the toxicity of nicotine itself.

N-methylpyrrolidine-gallate was found to produce certain protective effect in mice poisoned by nicotine-gentisinate.

Received for publication
July 6, 1965

*Institute of Chemistry
and Institute of Pharmacology,
Medical Faculty,
Sarajevo*