

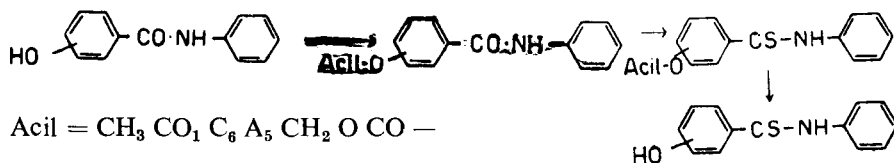
М. Јанчевска

СИНТЕЗА НА ОНИЛИДИ НА ХИДРОКСИТИОБЕНЗОЕВИ КИСЕЛИНИ

(Примено на 30. IX. 1966 г.)

Во продолжение на испитувањата од подрачјето на хидрокситиоамидите се барани можности за добивање на анилиди на хидрокситиобензоевите киселини. Тие можат да се добиваат со сулфурирање на соодветни хидроксианилиди со помош на фосфоренпентасулфид со претходна заштита на хидроксилната група со ацил радикали. При обработка на соодветен хидроксианилид со помош на фосфоренпентасулфид ацетилната група се покажала погодна за заштита на хидроксилната група. Таа може лесно да се откине со умерена базна хидролиза без да се при тоа оштети настанатата тиоамидна група.

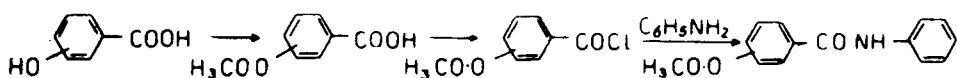
Синтезата е прикажана со следната реакција:



Добивањето на хидрокситиоанилидите се одвива преку неколку фази. При тоа настануваат неколку интермедиерни продукти. Најпрво со ацетирање на хидроксибензоеви киселини со анхидрид на оцетна киселина во присуство на пиридин или конц. сулфурна киселина се добиваат соодветни ацетоксибензоеви киселини. Од нив со тионил хлорид или фосфоренпента хлорид се добиваат соодветни хлориди на киселини. Обидот се изведува така што смеша од ацетоксибензоева киселина и тионил хлорид во вишок се рефлузира два саати на водена бања. Вишокот од тионилхлоридот се отстранува на вакуум а остатокот е хлорид кој се употребува за понатамошна работа. Ако се земе фосфоренпентахлорид тогаш соодветната ацетоксибензоева киселина се суспендира во сув етер. Во оладениот етерски раствор на 0°C. се додава PCl₅ во вишок и реакционата смеша се остава на 0°C околу 30 минути со повремено мешање. Вишокот од PCl₅ се отстранува со филтрирање, а POCl₃ и HCl кои настануваат како меѓупродукти и етерот се отстрануваат со отпарување на вакуум. Остатокот е ацетоксибензоилхлорид и може свеж да се употреби за добивање на соодветен ацетоксибензанилид.

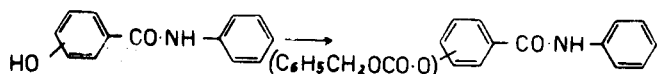
Ацетоксибензоевите киселини и нивните хлориди дадени се во таблиците (I) и (II). Од повеќе познатите методи за добивање на ацетоксибензанилиди (1,2), најпогодна е дејствување на амини со киселински хлориди: На етерски раствор од соодветен ацетоксибензоил хлорид се докапува со мешање и ладење 15 минути во етерски раствор од еквивалентно количество на амин, односно со мал вишок на амин (во овој случај анилин). Се добиваат безбојни кристали од соодветен ацетоксибензанилид со голем принос.

Реакцијата е дадена со следната шема:



Покрај горе опишаните ацетоксианилиди е добиен и карбобензокси-2-оксианилид на тој начин што, во ладен пиридински раствор од хидроксибензанилид се докапува со мешање и ладење 15 минути еквивалентно количество од бензилхороформат. При тоа се добива безбојен кристален продукт од очекуваниот карбобензокси дериват во сосем чиста состојба.

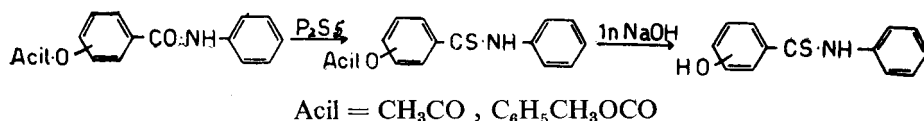
Реакцијата е дадена со шемата:



Ацетоксибензанилидите се изнесени во таблицата III.

Ацетокситиобензанилиди се добиваат по порано опишаната метода за сулфурирање на соодветни ацетоксианилиди со помош на фосфорентен-тасулфид во присуство на сув органски растворувач (пиридин, диоксан, бензол, ксилол) (3,4,5,6). Претставуваат жолти кристали супстанции лесно растворливи во органски растворители. Откинување на заштитната ацетилна група се врши и тука многу успешно со помош на 1n NaOH со умерено загревање на водена бања (10—15 мин). Во жолтиот алкален раствор (pH 8—9) се додава 1n HCl до кисела реакција. При тоа се одделува жолт волуминозен талог кој со стоене и ладење кристализира. Добиените хидрокситиоанилиди претставуваат жолти кристални супстанции лесно растворливи во органски растворувачи. Тие се дадени во таблица IV. Со хидролиза на O-карбобензокситиодериват се добива хидрокситиоанилид кој е идентичен со соединението добиено при парцијална хидролиза на соодветниот ацетокситиодериват.

Шема на реакцијата е следната:



Добиените хидрокситиобензанилиди се дадени во таблица (V).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ:

Точките на топење не се коригирани

O-ацетокси-бензоева киселина (I) (7)

Смеша од 6,9 г. (0,05 мол) *O*-хидроксibenзоева киселина, 10 мл. (0,1 мол) оцетен анхидри и 4—5 капки конц. сулфурна киселина се загрева на водена бања на 60°C 15 минути. Потоа реакционата смеша се излива во ледена вода и при тоа се одделува безбојен кристален талог кој се филтрира, мие со вода и суши. Се добива 8,7 г (97,8%) сиров продукт со Т. т. 129—130°C. Со прекристализација од оцетна киселина и вода (1:1) дава безбојни иглици со Т. т. 132—133°C.

m-ацетокси-бензоева киселина (II) (8)

6,9 г. (0,05 мол) *m*-хидроксibenзоева киселина се суспендира во 15 мл. оцетен анхидрид и со додаток на 2—3 капки конц. сулфурна киселина. Смешата се загрева на водена бања 15 минути и при тоа кристалите од киселината наполно се растворуваат. Потоа се работи на веќе опишаниот начин. Се добива (96,6%) сиров продукт со Т. т. 125—126°C. Со прекристализација од етанол-8,6 г. вода (3:1) дава призми со Т. т. 126—127°C. Обидот се врши успешно и со додаток на пиридин како базен катализатор место конц. сулфурна киселина. и тоа: 6,9 г. (0,05 мол) *m*-хидроксibenзоева киселина се раствора во 20 мл. смеша од еднакво количество пиридин и анхидрид на оцетна киселина. После стоење од 5—6 саати реакционата смеша се излива во ледена вода и при тоа се одделува безбојен кристален продукт со Т. т. 126—127° со 98% искористување.

p-ацетокси бензоева киселина (III) (9)

Раствор од 6,9 г. (0,05 мол) *p*-хидроксibenзоева киселина и 20 мл. смеша од исти делови пиридин и анхидрид на оцетна киселина се остава на собна температура од 6—7 саати. Потоа се работи по горе опишаниот начин. Се добива 8,6 г. (98%) сиров продукт со Т. т. 181—183°C. Со прекриста-

лизација од бензол се добиваат безбојни призми со Т. т. 184—185°C. Ацети-
лирање може со успех да се врши и со додаток на конц. сулфурна киселина на
начинот кој е веќе порано опишан.

О-ацетокси-бензоил хлорид (IV) ⁽¹⁰⁾

9 г. (0,05 мол) о-ацетоксибензоева киселина се суспендира во 50 мл сув
етер. Во ладната смеша се додава 10,4 г. (0,055 мол) PCl_5 и се остава да реагира
на 0°C. во текот на 30 минути со повремено мешање. Етерскиот раствор со
декантирање се одделува од вишокот на PCl_5 и се отпарува во вакуум. Чврстиот
остаток е сиров хлорид кој веднаш се употребува за понатамошна работа.
Се добива 1,68 г. (92,5%) сиров продукт. Претставува безбојни кристали со
Т. т. 40—41°C. а Т. Вр. 131—132°C.

м-ацетокси-бензоил хлорид (V) ⁽²⁾

1,8 г. (0,001 мол) м-ацетоксибензоева киселина се меша со 5,4 г. (0,05
мол) тионил хлорид (свежо предестилиран). Смешата се загрева на водена
бања 2 саати. Вишокот од тионил хлорид се отстранува во вакуум а остатокот
е сировиот хлорид кој веднаш се употребува за понатамошна работа. Се добива
1,75 г. (94%) сиров продукт со Т.р. 153—154°C. Обидот е успешен и со PCl_5 .

р-ацетокси-бензоил хлорид (VI) ⁽¹¹⁾

Смеша од 1,8 г. (0,001 мол) р-ацетоксибензоева киселина и 5,4 г. (0,05
мол) тионил хлорид се загрева на водена бања за 30 минути. Вишокот од
тионил хлорид се отстранува во вакуум а остатокот се употребува за поната-
мошна работа. Се добива 1,7 г. (93%) сиров продукт со Т. т. 26—28°C. Т. Вр.
147—148°C. Хлоридот може лесно да се добие и со PCl_5 по веќе порано опи-
шаниот начин.

О-ацетил-2-хидрокси-бензанилид (VII) ⁽²⁾

Во етерски раствор од 2,04 г. (0,022 мол) анилин се докапува со мешање
и ладење 1,98 г. (0,01 мол) О-ацетоксибензоил хлорид (во раствор со етер)
15 минути. При тоа се одделуваат безбојни кристали, кои се филтрираат
миат со вода закиселена со HCl (за отстранување на вишок на анилиниот)
и па со вода и се сушат. Се добива 2,3 г. (91%) сиров продукт со Т. т.
132—133°C. Со прекристализација од етанол дава безбојни иглици со Т. т.
135—136. Соединението може лесно да се добие и со ацетилирање на О-хидро-
ксибензанилид.

О-ацетил-3-хидрокси-бензанилид (VIII) ⁽¹⁾

Етерски раствор од 1,98 г. (0,01 мол) м-ацетонки бензоил хлорид се
докапува во ладен етерски раствор од 2,04 г. (0,022 мол) анилин за 15

минути. Притоа се одделуваат безбојни кристали со Т. т. 125—126°C. (94% искористување на сировиот продукт). Со прекристализација од етанол дава безбојни иглици со Т. т. 126—127°C.

О-ацетил-4-хидрокси-бензанилид (IX) (4)

Раствор од 1,98 г. (0,01 мол) п-ацетоксибензоил хлорид и 50 мл етер се докапува со мешање и ладење во етерски раствор од 2,04 г. (0,01 мол) анилин 15 минути. Растворот се заматува и се одделуваат кристали заедно со ослободување на HCl во вид на бел дим. Се добива 2,8 г. (98%) сиров продукт со Т. т. 158—159°C. Со преристализација до етанол дава безбојни иглици со Т. т. 160—161°C.

О-карбобензокси-2-хидрокси-бензанилид (X)

Во раствор од 2,13 г. (0,01 мол) салицил анилид (о-хидрокси безанилид и 10 мл. пиридин се докапува со мешање и ладење 2,2 г. (0,01 мол) безилхлороформат (85%) 15 минути. Со изливање на реакционата смеша во ледена вода се одделува безбојен кристален продукт кој се филтрира мие со вода закиселена со HCl и потоа со вода и се суши. Се добива 3,2 г. (92%) сиров продукт со Т. т. 230—231°C. Со прекристализација од етанол претставува безбојни иглици со Т. т. 235—236°C.

Анализа: 3,561 мг супст. 9,481 мг. CO₂, 1,512 мг H₂O
 4,755 мг супст. 0,1813 мл N₂ (25°C 748 мм)
 C₂₁H₁₇NO₄ (347,37) Рач: С 72,68 Н 4,94 N 4,04%
 Најд: С 72,65 Н 4,75 N 4,29%

О-ацетил-2-хидрокси-џиобензанилид (XI)

Во топлиот раствор од 2,55 г. (0,01 мол) О-ацетил-2-хидрокси безанилид и 15 мл. сув бензол се додава 2,22 г. (0,01 мол) P₂S₅ (во три порции) во текот од 10 минути. Реакционата смеша се загрева на маслена бања до вриење еден саат. При тоа бојата преминува од жолта, оранжова и на крајот темно црвена. Врелит темно црвен раствор брзо се филтрира од вишокот на фосфорниот пентасулфид и се остава постепено да се лади. Со додаток на петролетер од растворот се одделуваат жолти кристали, кои се филтрираат миаг со петролетер и сушат. Се добива 2,2 г (83,7%) сиров продукт со Т. т. 106—107°C. Со прекристализација од етанол дава жолти призмици со Т. т. 109—110°C. Обидот со успех се изведува и во сув ксилол.

Анализа: 1,985 мг супст. 4,845 мг CO₂, 0,815 мг H₂O
 4,125 мг супст. 0,196 мл. N₂ (20°C 740 мм)
 C₁₅H₁₃NO₂S (271,34) Рач: С 66,48 Н 4,84 N 5,17
 Најд: С 66,47 Н 4,58 N 5,39%

О-ацетил-3-хидрокси-џиобензанилид (XII)

2,55 г. (0,01 мол) О-ацетил-3-хидрокси бензанилид се раствара со слабо загревање на маслена бања во 10 мл сув диоксан. Во топлиот раствор се додава на два пати 0,88 г. (0,004 мол) P_2S_5 . Загревањето се продолжува на маслена бања 30 минути. Со изливање на темноцрвената реакциона смеша во вода се одделува жолто масло кое со стоене преку ноќ кристализира. Кристалите се филтрираат миат со вода и сушат. Се добива 2,5 г. (92%) сиров продукт со Т. т. 136—138°C × Со прекристализација од етанол дава жолти призми со Т. т. 140—141°C.

Анализа: 3,728 мг супст. 9,040 мг CO_2 , 1,709 мг H_2O
 3,86 мг супст. 0,1862 мл. N_2 (20°C. 740 мм)
 $C_{15}H_{13}NO_2S$ (271,34) Рач: С 66,48 Н 4,84 Н 5,17%
 Најд: С 66,19 Н 5,13 Н 5,47

О ацетил-4-хидрокси-џиобензанилид (XIII)

Во раствор од 1,25 г (0,005 мол) О-ацетил-4-хидрокси-бензанилид и 5 мл. сув пиридин се додава 0,44 г. (0,002 мол) P_2S_5 . Реакционата смеша се загрева на маслена бања 45 минути на температура 120—130°C. Со изливање на темноцрвениот раствор во вода се одделува кафеава кристална маса која се остава преку ноќ. Кристалите се филтрираат миат со вода закиселена со HCl па со вода и се сушат. Се добива 1,3 г. (96,3%) сиров продукт со Т. т. 148—149°C. Со прекристализација од етанол претставува жолти призмици со Т. т. 153—155°C. Процесот се врши успешно и во сув диоксан по веќе порано опишаниот начин.

Анализа: 4,933 мг супст. 12,011 мг. CO_2 , 2,090 мг H_2O
 4,399 мг супст. 0,21364 мл. N_2 (29°C 745 мм)
 $C_{15}H_{13}NO_2S$ (271,34) Рач: С 66,48 Н 4,84 Н 5,17%
 Најд: С 66,45 Н 4,74 Н 5,38%

О-карбобензокси-2-хидрокси-џиобензанилид (XIV)

Во топол раствор од 3,5 г. (0,01 мл) О - карбобензокси - 2-хидрокси бензанилид и 12 мл. сув диоксан се додава на два пати 1,6 г. (0,008 мол P_2S_5). Реакционата смеша се загрева на маслена бања 30 минути на температура 100—110°C. Врелиот темно црвен раствор се излива во ладна вода. При тоа се одделува жолт кристален продукт кој се остава преку ноќ. Се добива 3,3 г. (90,9%) сиров продукт со Т. т. 223—224°C. Со прекристализација од етанол претставува жолти иглици со Т. т. 226—227°C.

Анализа: 3,425 мг. супст. 8,699 мг CO_2 , 1,462 мг H_2O
 3,989 мг. супст. 0,147 мл. N_2 (25°C 748 мм)
 $C_{21}H_{17}NO_3S$ (363,44) Рач: С 69,48 Н 4,72 Н 3,86%
 Најд. С 69,31 Н 4,47 Н 4,85%

2-хидрокси-џиобензанилид (XV)

2,71 г. (0,01 мол) О-ацетил-2-хидрокси-џиобензанилид се раствара во 10 мл. In NaOH при слабо загревање на водена бања во текот од 10 минути. Во жолтиот алкален раствор (pH 8—9) се додава постепено со мешање и ладење околу 20 мл In HCl до кисела реакција (pH 3—4). При тоа се одделува жолт волуминозен талог кој со ладење кристализира. Се добива 2,1 г. (91,5%) сиров продукт со Т. т. 103—104°C. Со прекристализација од 50% етанол се добива во вид на жолти ливчина со Т. т. 105—106°C.

Анализа:	3,288 мг.	супст.	88,2257 мг CO ₂ ,	1,352 мг H ₂ O	
	3,079 мг.	супст.	0,1666 мл. N ₂	(20°C. 742 мм)	
C ₁₃ H ₁₁ NOS (229,3)	Рач:		С 68,09	Н 4,84	Н 6,11%
	Најд:		С 68,36	Н 4,60	Н 6,15%

Ова соединение се добива и со парцијална хидролиза на О-карбобензскиси-2-хидрокси-џиобензанилид (XIV) со помош на In NaOH по веќе порано опишаниот начин. Смеша од двете супстанции не дава депресија во точките на топењето.

3-хидрокси-џиобензанилид (XVI)

Раствор од 2,71 г. (0,01 мол) О-ацетил-3-хидрокси-џиобензанилид и 10 мл. In NaOH се загрева на умерена водена бања 10—15 минути. Во жолтиот базен раствор се додава со мешање и ладење In HCl до кисела реакција. При тоа се ослободува жолт волуминозен талог кој со ладење кристализира. Се добива 2,15 г. (93,7%) сиров продукт со Т.т. 143—144°C. Со прекристализација од етанол вода (2:1) се добиваат жолти ливчина со Т.т. 147—148°C.

Анализа:	2,570 мг.	супст.	6,434 мг CO ₂	1,112 мг H ₂ O	
	2,660 мг.	супст.	0,1372 мл. N ₂		
C ₁₃ H ₁₁ NOS (229,3)	Рач:		С 68,09	Н 4,84	Н 6,11%
	Најд:		С 68,32	Н 4,84	Н 5,81%

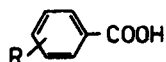
4-хидрокси џиобензанилид ^(12,13) (XVII)

Ривер и Кунц ⁽¹²⁾ го добиле ова соединение со кондензација на фенил-сенф уље со фенол во присуство на безводен AlCl₃ со 80% искористување. Меуер и Mombour ⁽¹³⁾ го добиле соединението на исти начин како горните автори само во раствор од CS₂ или уште со ZnCl₂ и HCl во апсолутен етер со 35% искористување. По добри резултати се добиваат со парцијална хидролиза со разредени алкалии на О-ацетил-4-хидрокси-џиобензанилид.

Раствор од 2,71 г. (0,01 мол) О-ацетил-4-хидрокси-џиобензанилид и 10 мл. In NaOH се загрева на умерена водена бања 10—15 минути. Обработката се продолжува по горе опишаниот начин. Се добива 2,2 г. (95,9%) сиров продукт со Т.т. 162—163°C. Со прекристализација од етанол или оцетна

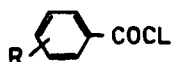
киселина дава жолти иглици со Т. т. 163—164°C. Соединението е идентично со тоа добиено од горните автори (12,13). Мешана проба од двете супстанции не дава депресија во точката на топењето.

ТАБЛИЦА (I)



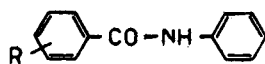
бр.	R	Т. т.	Принос (%)
I	2-ОСОСН ₃	132—133	97,8
II	3-ОСОСН ₃	126—127	98
III	4-ОСОСН ₃	184—185	98

ТАБЛИЦА (II)



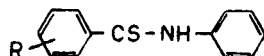
бр.	R	Т. вр.	Принос (%)
IV	2-ОСОСН ₃	131—132	92,5
V	3-ОСОСН ₃	153—154	94
VI	4-ОСОСН ₃	147—148	93

ТАБЛИЦА (III)



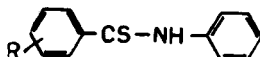
бр.	R	Т. т.	Принос (%)
VII	2-ОСОСН	135—136	91
VIII	3-ОСОСН	126—127	94
IX	4-ОСОСН	160—161	98
X	2-ОСОСН ₂ С ₆ Н ₅	235—236	92

ТАБЛИЦА (IV)



XI	2-OCOCH ₃	109—110	83,7
XII	3-OCOCH ₃	140—141	92
XIII	4-OCOCH ₃	153—154	96,3
XIV	2-OCOOCCH ₂ C ₆ H ₅	226—227	90,9

ТАБЛИЦА (V)



бр.	R	Т. т.	Разлика (%)
XV	2 OH	105—106	91,5
XVI	3-OH	147—148	92,7
XVII	4-OH	163—164	95,9

Точките на топење се однесуваат на чести супстанции.

Приносот е према сировиот продукт.

Хемијски Институт
Природно-математички факултет
Скопје

LITERATURA

1. Anschutz i Bertrem: Ber. 37 (1904) 3975.
2. Anschutz i sorabot., Ann 442 (1922) 39.
3. H. Rivier i J. Zeltner: Helv. Chim. Acta 20 (1937) 691.
4. C. C. Price i B. H. Velzen: J. Org. Chem. 12 (1947) 386.
5. E. Klingsberg i D. Pappa, J. Am. Chem. Soc. 76 (1954) 127.
6. K. Jakopčić i V. Hahn: Naturwissenschaften 51 (1964) 482.
7. Wolgemuth, Chem Zent. I (1899) 1249.
8. Heintz, Ann 153 (1883) 342.
9. Roberts i Robinson: J. Am. Chem. Soc. (1962) 1714.
10. Wolfenstein, Chem. Zent. II (1914) 1081.
11. E. Fischer i Kadisade Ber. 52 (1919) 73.
12. Rivier H. i Kunz S., Helv. Chim. Acta 15 (1932) 376.
13. F. Mayer i A. Mombour: Ber. 62 (1929) 1921.

M. Jančevska

SYNTHESIS OF AN ANILIDES OF HYDROXYTHIOBENZOIC ACIDS

SUMMARÄ

In continuance of the research from field of Hydroxythioamides a effort is made to obtain anilides of hydroxythiobenzoic acid, too. The same are obtained with sulphurising corresponding Hydroxyanilides with the help of phosphorus pentasulfide only with previous protection of the hydroxy group with acetyl group. Besides that, the hydroxy group in the anilide of the O-hydroxy benzoic acid was protected using benzyl ester of chloro carbonic acid (carbobenzoxy group). The The obtained O-carbobenzoxy-hydroxy benzanilide in reaction with phosphorus pentasulfide in dry dioxan, gives O-carbobenzoxy-ohydroxy thiobenzanilide. This compound hydrolises very easily with 1-n sodium hidroxyd, under mild conditions, and there appears anilide of O-hydroxy thiobenzoic acid. The three isomeres are obtained from anilides of hydroxythiobenzoic acid, are light yellow crystals with very good yield.