

*М. Јанчевска, В. Присаѓанец и М. Лазаревиќ*

### СИНТЕЗА НА НЕКОИ 5-БРОМСАЛИЦИЛТИОБЕНЗАНИЛИДИ

Во проолжение на испитувањата од редот на амидите и тиаамидите<sup>(1-3)</sup>, а имајќи го во предвид значението на халогенираните салициланилиди како средства од фунгицидно и бактерицидно дејство сметавме дека од интерес ќе биде и синтезата на некои тиобензанилиди на 5-бромсалицилната киселина.

Синтезата е одвивана во неколку фази: добиената 5-бром-2-ацетил-салицилна киселина преведена е прво во 5-бром-2-ацетил-салицил хлорид<sup>4</sup>, кој во реакција со некои амински компоненти (р-толуидин, р-хлоранилин, р-броманилин, п-јоданилин, 1-нафтиламин, метиламин-хидрохлорид) поминува во 5-бром-2-ацетилсалицил-(R)-бензанилиди (Табела I). Од нив со хидролиза добиени се соодветни 5-бромсалицил-(R)-бензанилиди (Табела II). Од 5-бром-2-ацетилсалицил-(R)-бензанилидите при тирање со фосфор (V) сулфид во сув органски растворувач<sup>5</sup> добиени се 5-бром-2-ацетилсалицил-(R)-тиобензанилиди (табела III) кои со умерена алкална хидролиза (In KOH) поминуваат во 5-бромсалицил-(R)-тиобензанилиди<sup>(6-11)</sup> (табела IV.)

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ

(Точките на топење не се корегирани)

#### 5-БРОМ-2-АЦЕТИЛСАЛИЦИЛНА КИСЕЛИНА

Смеса од 5 г (0,023 Мол) 5-бромсалицилна киселина, 11,9 мл. (0,125 Мол) анхидрид на оцетна киселина и 2-3 капки конц. сулфурна киселина се заголпува на водена бања во текот на 15 минути на  $t^{\circ}$  од 50—60°C. Потоа реакционата смеса се излива во ледена вода, пришто кристализира безбоен продукт, кој се филтрира мие со вода и суши на воздух. Со прекристализација од алкохол дава безбојни иглици со т.т. 160°C.

### 5-БРОМ-2-АЦЕТИЛСАЛИЦИЛ ХЛОРИД

5 г (0,019 Мол) 5-бром-2-ацетилсалицилна киселина се рефлуksiра 1,5—2 часа со 20 мл. тионил хлорид. По завршувањето на реакцијата вишокот од тионилхлоридот се отстанува на вакуум.

5-Бром-2-ацетилсалицил хлоридот е безбојна кристална супстанца со т.т. 122—123°C.

### 5-БРОМ-2-АЦЕТИЛАЛИЦИЛ-(R)-БЕНЗАНИЛИДИ (Табела I)

Во смеса од 0,3 Мола калиумкарбонат и 0,2 Мола соодветен амин сув етер, предходно рефлуksiрана, при ладење и постојано мешање се докапува во текот на 30 минути 5-бром-2-ацетилсалицилхлорид. Мешањето продолжува сè додека се издвојува хлороводород. По изливањето на реакционата смеса во ледена вода кристализира продукт, кој се филтрира, мие со вода, суши на воздух и пречистува со прекристализација од соодветен растворувач.

### 5-БРОМ-САЛИЦИЛ-(R)-БЕНЗАНИЛИДИ (Табела II)

0,01 Мол од соодветен 5-бром-2-ацетилсалицил-(R)-бензанилид се рефлуksiра 30 минути со 30 мл. алкохлен калиумхидроксид (1,5 г КОН во 30 мл. апсолутен алкохол). Потоа растворот се филтрира, и по оладувањето до собна температура се неутрализира со разредена HCl до pH 3—4. Потоа се одделуваат светло бели кристали, кои се филтрираат, мијат и сушат.

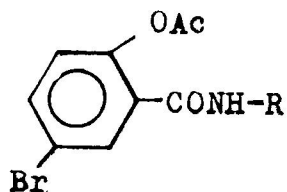
### 5-БРОМ-2-АЦЕТИЛСАЛИЦИЛ-(R)-ТИБЕНЗАНИЛИДИ (Табела III)

Во 0,02 Мол 5-бром-2-ацетилсалицил-(R)-бензанилид во 5 мл сув диоксан или пиридин на топло се додаваат порции од 0,02 Мол фосфор (V) сулфид. При затоплувањето реакционата смеса ја променува бојата од жолта во портокалова и на крајот во црвена. При изливање во вода таа кристализира. Кристалниот продукт се филтрира, мие со вода и прекристализира од соодветен растворувач.

### 5-БРОМ-САЛИЦИЛ-(R)-ТИБЕНЗАНИЛИДИ (Табела IV)

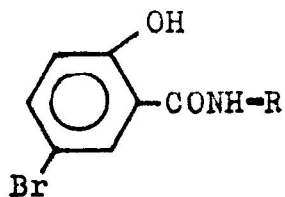
0,002 Мол од соодветен 5-бром-2-ацетилсалицил-(R)-тиобензанилид се раствора при умерено затоплување во 10 мл. In воден раствор од калиумхидроксид. Растворот се филтрира, лади на собна температура и се неутрализира со In HCl до pH 3—4. Истражижениот продукт се филтрира, мие со вода и суши на воздух. Прекристализација се врши од соодветен растворувач.





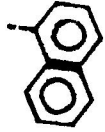
Табела I  
5-БРОМ-2-АЦЕТИЛСАЛИЦИЛ-(R)-БЕНЗАНИЛИДИ



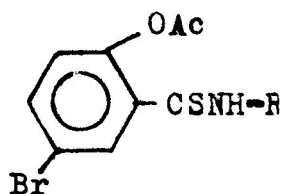
No	R	Принос %	Т. т. °C	Формула	Анализа прес. најд.		
					%C	%H	%N
1.		93	183—184	$C_{16}H_{17}BrNO_3$	54,75 54,63	4,88 4,90	3,99 4,10
2.		46	237—238	$C_{16}H_{11}BrClNO_3$	50,57 50,70	2,92 2,78	3,69 3,67
3.		99	153—154	$C_{15}H_{11}Br_2NO_3$	43,62 43,71	2,68 2,59	3,39 4,05
4.		90	204—205	$C_{16}H_{11}BrINO_3$	39,16 39,11	2,41 2,48	3,05 3,11
5.		99	187—188	$C_{19}H_{14}BrNO_3$	59,42 59,34	3,68 3,70	3,65 3,67
6.	$-CH_3$	92	157—158	$C_{10}H_{10}BrNO_3$	44,15 44,23	3,71 3,78	5,15 5,17






Табела II  
5-БРОМ-САЛИЦИЛ-(R)-БЕНЗАНИЛИДИ



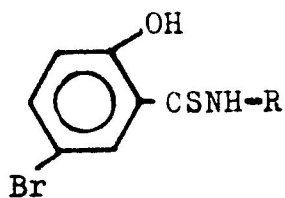
No	R	Принос %	Т. т. °С	Формула	Анализа прес. најд.		
					%C	%H	%N
7.	 -CH <sub>3</sub>	92	240—241	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>	54,95 55,07	3,95 3,99	4,58 4,60
8.	 -Cl	91	238—239	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrClNO <sub>2</sub>	47,89 47,72	2,73 2,73	3,30 4,24
9.	 -Br	90	235—236	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	42,08 41,99	2,45 2,49	3,78 3,86
10.	 -J	93	245—246	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrJNO <sub>2</sub>	49,10 49,19	2,83 2,78	4,41 4,51
11.		95	212—213	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>	58,84 58,97	3,49 3,60	4,04 4,15
12.	-CH <sub>3</sub>	90	164—165	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrNO <sub>2</sub>	51,77 41,65	3,51 3,63	6,09 5,98






Табела III  
5-БРОМ-2-АЦЕТИЛСАЛИЦИЛ-(R)-ТИБЕНЗАНИЛИДИ



No	R	Принос %	Т. т. °C	Формула	Анализа		
					%C	прес. најд. %H	%N
13.	 -CH <sub>3</sub>	94	115—116	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrNO <sub>2</sub> S	52,36 52,58	4,67 4,70	3,82 3,82
14.	 -Cl	95	179—180	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrClNO <sub>2</sub> S	48,53 48,68	2,80 2,91	3,54 3,64
15.	 -Br	90	114—115	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	41,99 41,78	2,58 2,69	3,27 3,19
16.	 -J	90	144—145	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrJNO <sub>2</sub> S	37,85 37,95	2,33 2,47	2,94 3,02
17.		87	129—130	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>2</sub> S	57,05 56,96	3,53 3,70	3,50 3,54
18.	-CH <sub>3</sub>	92	95—96	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>2</sub> S	41,70 41,67	3,38 3,45	4,86 4,78

Табела IV  
5-БРОМ-САЛИЦИЛ-(R)-ТИОБЕНЗАНИЛИДИ



No	R	Принос %	Т.т. °C	Формула	Анализа		
					%C	прес. најд. %H	%N
19.		-CH <sub>3</sub> 90	204—205	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrNOS	52,22 52,35	3,76 3,90	4,35 4,31
20.		-Cl 91	249—250	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrClNOS	45,65 45,53	2,36 2,40	4,10 4,11
21.		-Br 87	195—196	C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> NOS	40,34 40,44	2,35 2,32	3,62 3,69
22.		-J 86	223—224	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrJNOS	35,97 35,79	2,10 2,27	3,13 3,19
23.		92	202—203	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrNOS	57,03 57,17	3,38 3,33	3,91 3,94
24.	-CH <sub>3</sub>	91	158—159	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> BrNOS	39,06 38,97	3,28 3,40	5,69 5,79

## LITERATURA

1. M. Jančevska, Buletin de la société chimique — Beograd 32 (1967) 225.
2. M. Jančevska, K. Jakopčić and V. Hahn, Croat. Chem. Acta 37 (1965) 67.
3. M. Jančevska, V. Prisaganeć and M. Lazarević, Macedonian Academy of Sciences and Arts, Contributions IV (1972) 19—23.
4. Anschutz und Bertrem, Ber., 37 (1904) 3975.
5. E. Klingsberg and D. Papa, J. Am. Chem. Soc., 76 (1954) 127.
6. Knoll AG, Ludwigshafen/Rh., Erf. L. Schuler, D. R. P. 920790 Kl. 120; rf.: Chem. Zbl. 1955, 7731.
7. G. Wagner, D. Singer, W. Weuffen und M. Petermann, Pharmazie, 21 (1966) 613.
8. W. Weuffen, G. Wagner und D. Singer, Pharmazie, 23 (1968) 308.
9. W. Weuffen, G. Wagner, D. Singer und L. Hellwuth, Pharmazie, 21 (1966) 477.
10. G. Wagner, D. Singer und W. Weuffen, Pharmazie, 21 (1966), 161; Pharmazie, 21 (1966) (1966) 459.
11. Ciampa, Guiseppa, Grieco, Ciro, Rend. Accad. Sci. Fis. Nat. (cos. Naz. Sci. Lett. Arti Napoli) 33 (1966) 396.

## IZVOD

*M. Jančevska, B. Prisaganeć i M. Lazarević*

## SYNTHESIS OF SOME 5-BROMOSALICYLTHIOBENZANILIDES

## (SUMMARY)

5-Bromo-2-acetylsalicyl-(R)-benzanilides (Table I) obtained from 5-bromo-2-acetylsalicyl chloride in reaction with p-chloro, bromo, iodo-aniline, p-toluidine, 1-naphthylamine, and methylaminhydrochloride, have been converted to corresponding 5-bromosalicyl-(R)-benzanilides by alkaline hydrolysis (Table II) and to 5-bromo-2-acetylsalicyl-(R)-thiobenzanilides by thiation with phosphorus pentasulfide in dry organic solvent (Table III). By alkaline hydrolysis (1n KOH) the acetyl group was eliminated and 5-bromosalicyl-(R)-thiobenzanilides were obtained (Table IV).

Hemiski Institut — Prirodno-matematički fakultet Skopje  
Zavod za Organska hemija — Tehnološko-metalurški fakultet Skopje