

СИНТЕЗА НА НЕКОИ АНИЛИДНИ И ТИОАНИЛИДИ НА p-АМИНОСАЛИЦИЛНА КИСЕЛИНА

Л. Јовевска, М. Николовска, В. Алексиќ

Хемиски факултет, Скопје

Опишана е синтезата на некои анилиди и тиоанилиди на p-аминосалицилната киселина, кои се добиени со претходна заштита на хидроксилната и amino групата (1,2).

p-аминосалицилната киселина, поради нејзината антимицробна активност, здружена со други туберкулостатици, се користи како лек за лекување на туберкулозата (3,4). Долготрајното лекување на туберкулозата со p-аминосалицилната киселина ги натерало многу научници да им посветат внимание и на споредните ефекти на ова терапевтско својство. Констатирано е дека настануваат физиолошки промени во функцијата на штитната жлезда. Затоа биле приготвувани нејзини деривати и аналози (5,6), но ниеден од нив не бил толку активен како и самата киселина.

Следејќи ги известувањата за активноста на дериватите на p-аминосалицилната киселина кај туберкулозата (8, 9, 10) сметаме дека од научен и терапевтски интерес ќе биде синтезата на некои нејзини нови деривати, добиени со конверзија на карбоксилната група.

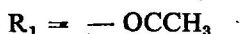
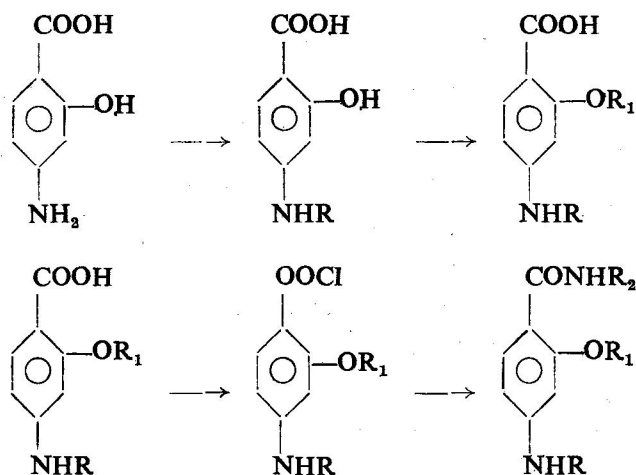
За добивање на дериватите на p-аминосалицилната киселина извршено е претходно блокирање на amino групата со употреба на етилестер на хлормравја киселина во алкална средина. На тој начин се добиваат 4-карбетсоксиамино-2-хидроксибензоева киселина (11).

Блокирањето на хидроксилната група се врши со ацетилна група, бидејќи при понатамошни реакции таа се покажа доста отпорна. Како реагенс за блокирање се користи анхидрид на оцетна киселина на умерена температура во кисела средина (сулфурна киселина) или базна средина (пиридин). И во двата случаи се добиваат убави бели кристали од 2 ацетокси-4-карбетсоксиаминобензсева киселина.

Со анхидрид на оцетна киселина истовремено можат да се блокираат и amino и хидроксилната група. Тогаш се добива 4-ацетамино-2-ацетоксибензоева киселина.

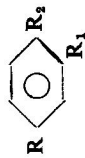
Вака блокираната p-аминосалицилната киселина во реакција со тионилхлорид (12—15), дава соодветен хлорид, кој во вода е тешко растворлив. Со него се ацилираат примарните амини во средина на 10% натриум хидроксид или пиридин и дава соодветни анилиди (шема I; табела I). Структурата на синтетизираните соединенија е потврдена со микроанализа и инфрацрвени спектри.

Во спектрите на анилидите (табела I) во OH валентната област исчезнува широката лента на OH вибрацијата од COOH групата, а се јавуваат две ленти: една на 3280 cm^{-1} и друга на 3340 cm^{-1} што припаѓаат на двете NH групи (од амидната и естерската група). Во областа на C=O валентната вибрација има појава на три ленти, од кои едната е интензивна на 1650 cm^{-1} , која припаѓа на C=O групата од амидната група, а другите две на 1705 cm^{-1} и дублет од $1730/1745\text{ cm}^{-1}$ кои, веројатно, припаѓаат на C=O од естерските групи.



шема I

Табела 1



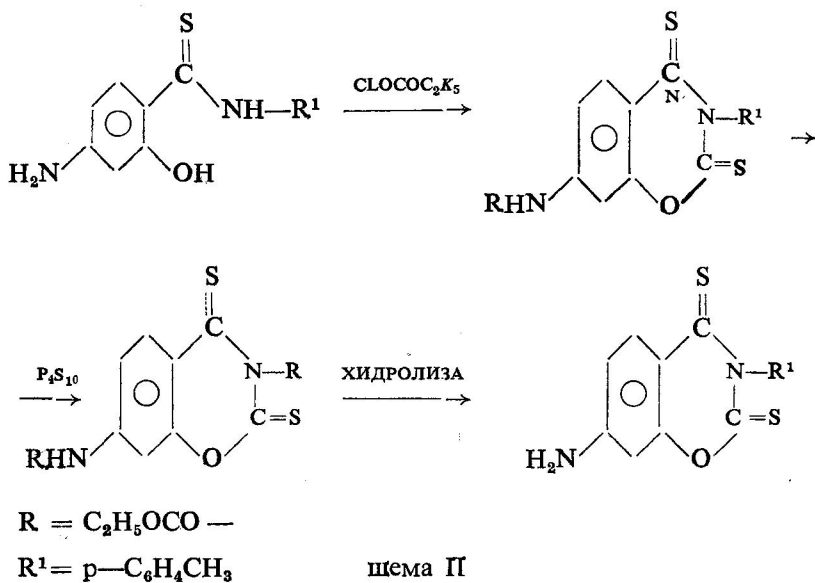
бр.	R	R ₁	R ₂	формула	Т.т.	%C прес.	најд.	прес.	% најд.	прес.	% најд.
1.	C ₄ H ₆ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CONHC ₆ H ₅	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅		250	63,13	62,62	5,31	5,51	8,19
2.	C ₂ H ₆ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CONHC ₆ H ₄ CH ₃	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅	145—147		64,10	64,50	5,66	5,64	7,76
3.	C ₄ H ₆ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CONHC ₆ H ₄ OCH ₃	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆	240—143		61,29	60,84	5,41	5,48	7,53
4.	C ₂ H ₆ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CONHC ₆ H ₄ Cl	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₆	228—230		57,30	57,73	4,56	4,54	7,43
5.	C ₄ H ₆ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CONHC ₆ H ₄ Br	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₂ O ₆	250—152		51,11	51,41	4,07	4,49	6,65
6.	C ₂ H ₆ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CONHC ₆ H ₄ J	C ₁₈ H ₁₇ JN ₂ O ₆	203—205		46,17	46,50	3,66	4,02	5,99
7.	CH ₃ CO ₂	CH ₃ CO ₂	CONHC ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	207—109		66,64	66,06	5,16	4,91	7,96
8.	CH ₃ CO ₂	CH ₃ CO ₂	CONHC ₆ H ₄ J	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ JO ₄	226—228		45,06	45,82	3,48	3,25	6,40

Анилидите во реакција со фосфор (V) сулфид во присуство на сув органски растворувач (16) (најчесто сув пиридин), поминуваат во соодветни тиаанилиди (II), кои се идентификувани со микроанализа и инфрацрвени спектри.

Од инфрацрвените спектри на тиаамидите (табела II) може да се види дека исчезнуваат лентите од валентните вибрации на C=O групите од амидната група на 1660 cm^{-1} , бидејќи C=O групите се преведени во C=S. На околу 1530 cm^{-1} лежи силна лента, а на 1395 cm^{-1} и 1377 cm^{-1} лежат лентите на секундарните амини, кои се мошне силни. Лентите на 1704 cm^{-1} и 1730 cm^{-1} /1745 cm^{-1} припаѓаат на C=O од естерските групи.

Направен е обид за отстранување на ацилните групи од блокираната хидроксилна односно amino група. За таа цел се дејствува со 20% алкохолан раствор од натриумхидроксид при умерена температура. При тоа не е извршена промена на тиаамидната група, туку е настанато соединението 2-хидрокси-4-аминотиобензоиланилин.

Во реакција со етилестер на хлормравја киселина во моларен однос 1 : 2 во средина на пиридин и умерено затоплување тиаанилидот на р-аминосилицилната киселина минува во соодветен тиао-1, 3-бензоказин кој има жолта боја и висока точка на топење. (17). шема II.



Табела II



бр.	R	R ₁	R ₂	формула	Т.Т.	%C		%H		дејн.	
						прес.	најд.	прес.	дејн.		
1.	C ₃ H ₅ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CSNHCO ₂ N ₅	C ₁₈ H ₁₈ N ₅ O ₄ S	126 128	69,31	60,45	5,06	5,51	7,82	8,30
2.	C ₃ H ₅ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CSNHCO ₂ H ₄ CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	135—137	69,25	60,96	5,42	5,47	7,52	7,72
3.	C ₃ H ₅ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CSNHCO ₂ H ₄ OCH ₃	C ₁₉ H ₂₀ N ₅ O ₅ S	123—124	58,63	58,18	5,20	5,42	7,22	7,30
4.	C ₃ H ₅ CO ₂ NH	CH ₃ CO ₂	CSNHCO ₂ H ₄ Cl	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₅ O ₄ S	195—197	55,01	54,65	4,36	4,09	7,13	7,47

Експериментален дел
(Точките ан топење (т т) не се корегирани)

2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-толуидин

15,5 гр (0,1 М) од р-аминосалицилна киселина се суспендираат во 60 мл вода. Се додаваат 8 гр натриумхидроксид растворен во 40 мл вода. Растворот се лади на 278°К и се додаваат 21,7 гр (0,2 М) етилхлороформат со истовремено додавање на 10 N ратвор од натриум хидроксид до рН 7—8. Температурата на реакционата смеса не смее да е повисока од 283°К. Реакционата смеса се разредува со 200 мл вода и се затоплува на 303°К. Потоа се закиселува со хлороводородна киселина 1 : 1 при што се исталожува бел талог, кој се филтрира, мие со вода и се суши. Се добиваат 18 гр (99%) суров продукт со т.т 475—477°К.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-анизидин

11,25 гр (0,05 М) 4-карбетоксиамино-2-хидроксибензова киселина се затоплува на водена бања со 51 гр (0,5 М) анхидрид на оцетна киселина, вклучувајќи и 1 мл пиридин, до избистрување на растворот. Со ладење на реакционата смеса се одделуваат безбојни кристали, кои се филтрираат, мијат со вода и се сушат. Се добива 17 гр (99,8%) суров продукт со т.т 437—438°К.

Ацетилирањето е изведено и во присуство на концентрирана сулфурна киселина.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-хлоранилин

5,3 гр (0,02 М) од 2-ацетокси -4-карбетоксиаминобензоева киселина се суспендираат во четирикратно количество свежо предестилиран тионилхлорид се и рефлуксира на водена бања во тек на 3—4 саати. Вишокот од тионилхлоридот се отстранува на вакуум, а остатокот се употребува за добивање на анидид. Се добива 5,2 гр (96%) суров продукт со т.т. 404°К.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-броманилин

Кон пиридински раствор од 1,676 гр анилин при енергично механичко мешање и ладење се додаваат 5,14 гр (0,19 М) 2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоилхлорид. Потоа се излива во 500 мл ледена вода. Кристалниот продукт се филтрира, мие со вода и се суши на воздух. Се добива 5,5 гр (90%) суров продукт, со жолт а боја и т.т. 493°К. Со прекристализација од алкохол се добиваат ситни бели иглички со т.т 523°К (со распаѓање).

2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-толуидин

4,28 гр (0,015 М) 2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоилхлорид се додаваат на пиридински раствор од 1,6 гр (0,015 М) р-толуидин. Се добива 5,34 гр (93%) суров продукт со т.т. 495—498°K. Со прекристализација од оцетната киселина се добиваат бели кристали со т.т. 518—520°K.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-анизидин

5,71 гр (0,02 М) 2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоилхлорид се додава во пиридински раствор од 2,45 гр (0,02 М) р-анизидин за време од триесет минути со мешање и ладење. Се добива 6,5 гр (82%) суров продукт со т.т. 511—513°K. Со прекристализација од оцетна киселина се добиваат безбојни кристали со т.т. 513—516°K.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-хлоранилин

Етарска емулзија од 9,99 гр (0,035 М) од 2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоилхлорид се додава во пиридински раствор од 4,46 гр (0,035 М) р-хлоранилин. Се добива 12 гр (92%) суров продукт со т.т. 495—500°K. Со прекристализација од оцетна киселина се добиваат безбојни кристали со т.т. 501—503°K.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-броманилин

На 3,4 гр (0,02 М) р-броманилин се додаваат 5,71 гр (0,02 М) 2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоилхлорид емулгиран во сув етер. Се добива 7,8 гр (93%) суров продукт. Со прекристализација од оцетна киселина се добиваат кристали со т.т. 523—525°K.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-јоданилин

Во пиридински раствор од 5,47 гр (0,025 М) р-јоданилин на ладно се додава етерски раствор од 7,14 гр (0,025 М) 2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоилхлорид. Со прекристализација од оцетна киселина се добиваат бледо жолти кристали со т.т. 476—478°K.

4-ацетамино-2-ацетоксибензоил-р-јоданилин

На 2,79 гр (0,03 М) анилин се докапува етерски раствор од 7,67 гр (0,03 М) 4-ацетамино-2-ацетоксибензоилхлорид. Се добиваат бели кристали 7,5 гр (87,6%) со т.т. 480—482°K.

4-ацетамино-2-ацетоксибензоил анилин

5,11 гр (0,02 М) од 4-ацетамино-2-ацетоксибензоилхлорид во етер се докапува на пиридински раствор од 4,38 гр (0,02 М) р-јоданилин. Се добива 8 гр (93%) суров продукт од кој прекристализација од оцетна киселина се добиваат бели кристали со т.т. 454—456°K.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминотиобензоил анилин

Во пиридински раствор од 3,41 гр (0,0M) од 2-ацетокси-4-карбетокс и аминобензоиланилин се додава 2,22 гр (0,0M) фосфор (X) сулфид. Реакционата смеса се загрева до слабо вриење за време од 30 минути. Потоа се внесува во ладна вода, при што со стоење на собна температура за 24 часа се ослободува кристален талог кој се филтрира мие со вода и суши. Се добива 2 гр. (81%) суров продукт со т.т. 395—398°K. Со прекристализација од оцетна киселина се добиваат црвени призми со т.т. 399—401°K.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминотиобензоил-р-толуидин

Синтезиран е на веќе опишаниот начин. Од 3,56 гр (0,01 M) 2-ацетокси 4-карбетоксиаминобензоил-р-толуидин и 2,22 гр (0,01 M) фосфор (X) сулфид се добива црвена кристален продукт со т.т. 408—409°K.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминотиобензоил-р-анизидин

При рефлуksрана 1,86 гр (0,005 M) 2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-анизидин и 1,11 гр (0,005 M) фосфор (X) сулфид во пиридин во тек од 30 минути, се добива продукт кој со прекристализација од оцетната киселина дава т.т. 396—397°K.

2-ацетокси-4-карбетоксиаминотиобензоил-р-хлоранилин

Од 1,88 гр (0,005 M) 2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоил-р-хлоранилин во пиридин и рефлуks од 40 минути се добива продукт кој по прекристализација од алкохол има т.т. 468—470°K.

2-хидрокси-4-аминотиобензоил анилин

20% алкохолен раствор на натриумхидроксид и 2 гр (0,008M) 2-ацетокси-4-карбетоксиаминобензоиланилин се рефлуksiраат на водена бања. На оладениот алкален раствор со постепено мешање се додава 1. N. HCl до pH 3-4. Изоддвоениот жолт талог со прекристализација од алкохол се добиваат светло жолти кристали со т.т. 401—403°K.

Анализа;	$C_{13}H_{12}N_2OS$	(244,308)
пресметано:	C 63,75	H 4,95 N 11,46%
најдено:	C 62,921	H 4,19 N 10,88%

7-карбетокси-амино-2-оксо-4-тиодихидро-1,3-бензоксазин

На ладно се мешаат 0,545 гр (0,0025 M) 2-хидрокси-4-аминотиобензоил-р-толуидин и 1,085 гр (0,01 M) етилестер на хлормравна киселина. Реакционата смеса се затоплува на водена бања во тек на еден саат. Потоа се излива во ледена вода закиселена со хлороводород-

на киселина Се добива жолт обоен продукт, кој се прекристализација од етилалкохол дава жолти листовидни кристали со т.т. 391—392°K.

Анализа: $C_{18}H_{15}O_4N_2S$ (356,390)

Пресметано: C 60,70 H 4,53 N 7,886%

Најдено: C 61,32 H 5,05 N 7,86%

LITERATURAR

1. M. Jančevska. K. Jakopčić, V. Hahn, Croat. Chem. Acta. 37,67 (1965).
2. M. Jančevska, Glasnik hem. društva-Beograd 31, 146 (1966).
3. L. Berman,, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 59,670 (1945).
4. J. F. Godwih, H. Miller, F. Weyne. Lancet 11, 1211 (1949).
5. Rosdahl. Svensk Kem. Tid 60, 12 (1948).
6. Jensen, Rosdahl. Ingvorsen, Acta Chem, Scand. 2, 220 (1948).
7. L. Doub, J. Schafer, L. Bambas, G. Walker, J. Am. Chem. Soc. 73, 903 (1951).
8. J. Saydel, E. Wampw, H. J. Nestler, Arzneimittel. Forsch 18, 362 (1968).
9. W. Wenffen. G. Wagner, D. Singer, L. Hellmuth, Pharmazie 21, 613 (1966).
10. W. Wenffen, G. Wagner, D. Singer, L. Hellmuth, Pharmazie 21, 653 (1966).
11. Drain, KJ. Chem, Soc. 1498 (1949).
12. Parret, J. Am. Chem. Soc 48, 782 (1926).
13. L. K. Reiford. W. G. Huey, J. Org. Chem., 6, 858 (1943)
14. I. R. Willard, C. S. Hamilton, J. Am. Chem. Soc. 75. 2370 (1953).
15. A. L. Mudzgon, Ž. O ,H. 16, 751 (1945).
16. E. Klingsberg, D. Papa, J. Am. chem. Coc. 73, 4889 (1951).
17. G. Wagner, D. Singer, Z. Chem. 2, 306 (1962)

R E Z I M E

SYNTHESE EINIGER ANILIDE UND THIOANILIDE VON p-AMINO-SALICYL SAURE

L. Jovevska, M. Niholovska und V. Aleksić

*Chemisches Fakultat, Universitat
Skopje*

Das Zeilj der vorliegender Arbeit war, Vertreter einer bisher vollig unerforschenen Klasse von Aniliden und Thioaniliden, der p-aminosalicy saure, die von chemischen und biologischem Imnteresse sind. Die Synthese wurde nach der vorherigen Blockierung der freien Hydroxylgruppe mit Acetyl und Aminogruppe mit Carboetoxygruppe durchgeföhrt.

ИЗВОД

Целта на оваа работа беше да се синтетизираат, досега непознати во литературата анилиди и тиаанилиди на р-аминосалицилната киселина, кои се од хемиски и биолошки интерес. Синтезите се извршени со претходна заштита на хидроксила на амино групата. За таа цел хидроксилната група е блокирана со ацетил, а амино групата со карбостокси група.