

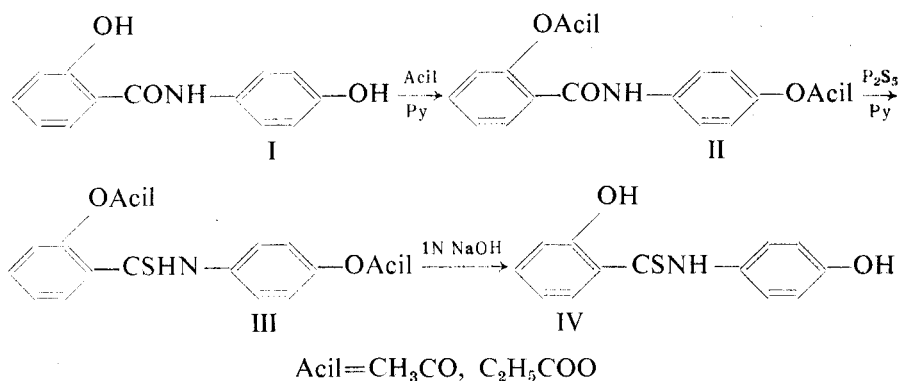
М. Јанчевска, В. Присаѓанец и М. Лазаревиќ

СИНТЕЗА НА *p*-ХИДРОКСИТИОСАЛИЦИЛАНИЛИД

Во продолжение на испитувањата од областа на тивоамидите ^{1, 2, 3} имаме за цел да синтетизираме *p*-хидроксиалицилтиоанилид (IV) преку титрирање на соодветниот анилид (II) со P_2S_5 (III)⁴ со предходно заштитени хидроксилни групи во *p*-хидроксиалициланилидот (I)⁵ со ацил радикали.

Блокирањето е постигнато преку ацилирање со помоќ на анхидрид на оцетна киселина или со етилхлороформат.

Реакцијата е прикажана со следната шема:



Бидејќи *p*-хидроксиалициланилидот кој е познат под комерцијалното име „Oksafenamid“⁶ има терапевтско значење, претпоставуваме дека и неговите дисулфитиуирани ациланилиди како и тиодериватот ќе покажат слични својства чии што испитувања се во тек.

ЕКСПЕРИМЕНТКЛЕН ДЕЛ

p-Хидроксиалициланилид I⁽⁵⁾

Смеса од 5g (0,02 Мол) фенилсалицилат и 2,6g (0,02 Мол) *p*-аминофенол се загрева 5 часа на маслена бања на температура од 200—250°C.

По оладувањето на реакционата смеса на 60—80°C се додаваат 6 ml апсолутен етилалкохол и смесата се рефлуксира 30 минути на водена бања. Исталожувањето на анилидот се постигнува со додавање на вода на реакционата смеса, а неговото издвојување се врши преку преведување во растворливо натриумово содинение и таложење со минерална киселина. Се добива 4,5 g (85%) сиров продукт со Т.т. 170—175°C. Со прекристализација од вода или од етанол-вода (1:5) се добиваат безбојни кристали со Т.т. 179—180°C.

0,0-диацетил-2,4'-дихидрокси-бензанилид (II)

1,145 g (0,005 Мол) р-хидроксисалициланилид се растворува во смеса од 6 ml сув пиридин и 6 ml. анхидрид на оцетна киселина. Реакционата смеса се остава неколку саати на собна температура, а потоа се излива во сса 400 ml ледена вода. Се одделува бел кристален продукт. По филтрирање и сушење на собна температура се добива 1,4 g (90%) сиров продукт со Т.т. 138—142°C. Со прекристализација од етанол-вода (2:1) се добиваат безбојни иглички со Т.т. 146—147°C.

0,0-дикарбетокси-2,4'-дихидрокси-бензанилид (II')

На раствор од 2,29 g (0,01 Мол) р-хидроксисалициланилид во 10 ml сув пиридин се докапува при ладење и мешање 2,16 g (0,02 Мол) етилхлороформат во тек на 15 минути. Потоа реакционата смеса се излива во доволно ледена вода при што се издвојува безбоен кристален продукт. Тој се филтрира, мие со вода закислена со малку HCl, повторно со вода и се суши. Се добива 3,4 g (99%) сиров продукт со Т.т. 190—197°C. Со прекристализација од апсолутен етанол се добиваат безбојни кристали со Т.т. 206—207°C.

0,0-диацетил-2,4'-дихидрокси-тиобензанилид (III)

0,78 g (0,0025 Мол) 0,0-диацетил-2,4'-дихидрокси-бензанилид се растворуваат на топло во 5 ml сув диоксан. Во врелиот раствор се додава 0,56 g (0,0025 Мол) P₂S₅ и се загрева околу 30 минути. Темноцрвената реакциона смеса се излива во 150 ml вода. Исталожува портокалово-обоен продукт, кој после стоењето преку ноќ на собна температура, се филтрира, мие со вода и суши на воздух. Се добива 0,65 g (80,3%) сиров продукт со Т.т. 119—120°. Со прекристализација од етанол се добиваат жолто-портокалови кристали со Т.т. 121—122°C.

Анализа: C₁₇H₁₅O₄NS (329, 364)

Прес: С 62,06 Н 4,60 N 4,26%

Најд: С 61,90 Н 4,52 N 4,15%

0,0-дикарбетокси-2,4'-дихидрокси-тиобензанилид (III')

1,2 g (0,0032 Мол) 0,0-дикарбетокси-2,4'-дихидрокси-бензанилид се растворува во 10 ml сув диоксан. Потоа се работи на горе опишаниот начин. Црвено-портокаловиот раствор по изливањето во 200 ml вода дава портокалово обоен кристален продукт. Се добива 1 g (83,3%) сиров продукт со Т. т. 150—151°C. Со прекристализација од етанол-вода (1:1) се добиваат портокалови долги иглици со Т. т. 151-152°C.

Анализа: $C_{19}H_{19}O_5NS$ (373, 416)

Прес: С 61,18 Н 5,53 N 3,76%

Најд: С 61,02 Н 5,35 N 3,70%

p-Хидрокси-тиосалициланилид (IV)

1,03 g (0,0033 Мол) 0,0-диацетил-2,4'-дихидрокси-тиобензанилид се растворуваат во 10 ml 1N воден раствор од NaOH со умерено загревање на водена бања. Растворот се филтрира, а по оладувањето се закислува со 1N HCl до р-Н 6—7. Одделениот талог се филтрира, мие со вода и суши на воздух. Се добива 0,8 g (99%) сиров продукт со Т. т. 68—70°C. По прекристализација од етанол се добиваат жолто-кафени кристали со Т. т. 71—72°C.

Истото соединение се добива и со хидролиза на горенаведениот карбетокси тиодериват (III').

Анализа: $C_{13}H_{11}NO_2S$ (245, 292)

Прес: С 63,73 Н 4,53 N 5,72%

Најд: С 63,58 Н 4,35 N 5,61%

LITERATURA

1. M. Jančevska, *Annuaire de la Faculté des Sciences de l'Université de Skopje* 15, 157 (1964)
2. M. Jančevska, *Гласник Хемиског друштва — Београд*, 31 75 (1966)
3. M. Jančevska, K. Jakopčič i V. Hahn, *Croat. Chem. Acta* 37, 67 (1965)
4. E. Klingsberg i D. Papa, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 127 (1954)
5. Hismar S. L., *Span.* 240, 410 1958

M. Jančevska, V. Prisaganec and M. Lazarević

SYNTHESIS OF p-HYDROXYTHIOSALICYLANILID

(SUMMARY)

p-Hydroxythiosacylanilid was prepared using p-hydroxysalicylanilid. Acyl radicals were inserted in order to block free hydroxy groups which are present in p-hydroxysalicylanilid. The obtained 0,0-diacyl-2,4'-dihydroxy-benzanilid in reaction with phosphorus pentasulfide in dry dioxane gives appropriate thio-derivate, which further hydrolyses with 1N NaOH in order to obtain p-hydroxythiosalicylanilid.

Хемиски Институт — Природно-математички факултет — Скопје
Завод за Органска хемија — Технолошко-металуршки факултет — Скопје