

Хемиски институт, Природноматематички факултет Скопје

СИНТЕЗА НА ДЕРИВАТИ НА 2-ХИДРОКСИ-5-ХЛОРБЕНЗОЕВА КИСЕЛИНА

Присаѓанец-Алексиќ В., Јанчевска-Николовска М. и Јовевска Л.

ИЗВАДОК

Присаѓанец-Алексиќ В., Јанчевска-Николовска М. и Јовевска Л.
Синтеза на деривати на 2-хидрокси-5-хлорбензоева киселина (1986/87)
Год. зб. Фарм. фак. Скопје

Од 2-хидрокси-5-хлорбензоева киселина и анхидрид на оцетна киселина се добива 2-ацетокси-5-хлорбензоева киселина, која со тионил хлорид е преведена во 2-ацетокси-5-хлорбензоил хлорид. Во реакција со ароматични амини во сув пиридин 2-ацетокси-5-хлорбензоил хлоридот дава соодветни ацетокси анилиди, кои при третирање со тетрафосфордекасулфид во сув органски растворувач поминуваат во соодветни ацетокси тиоанилиди. При затоплување со воден раствор од натривмхидроксид ацетокси-тиоанилидите хидролизираат во соодветни 2-хидрокси-5-хлортиобензоил-*R*-анилиди.

ABSTRACT

Prisiganec-Aleksich V., Janchevska-Nikolovska M., Jovevska L. Synthesis of some derivates of 2-hydroxy-5-chlorbenzoic acid (1986/87) God. zb. Farm. fak. Skopje

Institut of Chemistry, Faculty of Science, Skopje

The thioanilide of 2-acetoxy-5-chlorbenzoic acid was prepared by treating the corresponding anilide with tetraphosphordecasulphide, using the pyridin as solvent. The thioanilide of 2-acetoxy-5-chlorbenzoic acid were treated with 10% NaOH to gives the correspoding 2-hydroxy-5-chlorthiobenzoic-*R*-analine.

Во продолжение на нашите испитувања на дериватите на супституирани 2-хидроксибензоєви киселини (1-5), а имајќи го во вид нивното терапевтско, бактерицидно и фунгицидно дејство (6-8), сметавме дека од интерес ќе биде синтезата на некои деривати на 2-хидрокси-5-хлорбензоєвата киселина.

За полесно добивање на соединенијата од 2-хидрокси-5-хлорбензоевата киселина е потребно блокирање (заштита) на хидроксилната група, која е многу активна, бидејќи директно е сврзана за бензенското јадро (9, 10). Блокирањето на хидроксилната група се врши со ацилна група, бидејќи таа е доста отпорна при понатамошните реакции. На тој начин се добива естер кој по извршените реакции на карбоксилната група може да се хидролизира, добивајќи ја на тој начин повторно првобитната хидроксилна група, која е непроменета.

Ацилирањето на 2-хидрокси-5-хлорбензоевата киселина се врши на умерена температура со анхидрид на оцетна киселина во кисела или базна средина.

Од инфрацрвениот спектар на 2-ацетокси-5-хлорбензоевата киселина може да се види естерификацијата на хидроксилната група. На подрачјето од 1665cm^{-1} се јавува лента која припаѓа на CO групата од карбоксилната група, а на 1740cm^{-1} се јавува лента која веројатно и припаѓа на естерската CO група, врзана за хидроксилната група.

На овој начин блокираната 2-ацетокси-5-хлорбензоева киселина ако се третира со тионилхлорид (11, 12) дава нејзин хлорид. Од 2-ацетокси-5-хлорбензоил хлорид и примарни ароматични амини во сув пиридин добиени се соодветни анилиди (табела 1).

Структурата на добиените анилиди е потврдена со микроанализа и инфрацрвени спектри. Во IR-спектрите лентата од NH групата се јавува на подрачјето од 3280^{-1} до 3400 cm^{-1} , а лентата на CO групата на подрачјето од 1636 cm^{-1} до 1660 cm^{-1} .

Од анилидите, користејќи го тетрафосфордекасулфидот и сув органски растворувач, по познатата метода на Klingsberg Papp (13), добиени се соодветни 2-ацетокси-5-хлортиобензоил-R-анилини, кои се идентифицирани со микроанализа и спектри (табела 2)

Во IR-спектрите на ацетокси тиоанилидите карактеристичните групи за тиоамидната групација (-CSNH) даваат ленти на определени фреквенции и тоа: групата дава вибрации на подрачјето од 3160 cm^{-1} , а CS групата на 740 cm^{-1} до 760 cm^{-1} .

Направен е обид за отстранување на ацилната група од заштителна хидроксилна група (13,4). Затоа е дејствувано со 10% воден раствор од натриумхидроксид. При тоа не е извршена промена на тиоамидната група, а се добиени соодветни 2-хидрокси-5-хлортиобензоил-R-анилини (табела 3).

Експериментален дел

(Точките на топење (г. т.) не се коригирани)

2-ацетокси-5-хлорбензоева киселина

10 г 2-хидрокси-5-хлорбензоева киселина се затоплува на водена бања со 30 см анхидрид на оцетна киселина, вклучувајќи и 1 см пиридин, до избистрување на растворот. Со ладење на реакционата смеса се одделуваат безбојни кристали, кои се филтрираат, мијат со вода и сушат.

Ацтилирањето е извршено и во присуство на концентрирана сулфурна киселина.

Смеса од 10 г 2-хидрокси-5-хлорбензоева киселина, 30 см³ анхидрид на оцетна киселина и 5-6 капки концентрирана сулфурна киселина се затоплуваат на температура од 50°C во текот на 15 минути, при постојано мешање. После оладувањето до собна температура реакционата смеса се излива во ледена вода. Одделениот суров продукт се филтрира, мие со вода и суши на воздух.

2-ацетокси-5-хлорбензоил хлорид

0,02 мола 2-ацетокси-5-хлорбензоева киселина се суспензираат во четириструко количество (22 см³) свежо предестилиран тионилхлорид и се рефлуксираат на водена бања во текот на 3-4 саати. Вишокот од тионилхлоридот се отстранува на вакуум, а остатокот се употребува за добивање на анилид.

2-ацетокси-хлорбензоил-анилин (табела 1)

ТАБЕЛА 1

2-ацетокси-5-хлорбензоил — R анилин

	R	t. t. °C	Формула	Анализа		№%
				C	H	
1.	C ₆ N ₅ —	126—127	C ₁₅ H ₁₂ CLNO ₃	62,15 62,21	4,18 4,11	4,84 4,71
2.	C ₆ H ₄ —CH ₃	169—170	C ₁₆ H ₁₄ CLNO ₃	63,25 63,30	4,25 4,17	4,62 4,80
3.	C ₆ H ₄ —OCH ₃	134—135	C ₁₆ H ₁₄ CLNO ₄	60,05 59,96	4,42 4,35	4,39 4,47
4.	C ₆ H ₄ —Cl	168—169	C ₁₅ H ₁₁ CL ₂ NO ₃	55,58 55,65	3,42 3,34	4,32 4,27
5.	C ₆ N ₄ —Br	164—165	C ₁₅ H ₁₁ CLBrNO ₃	48,85 48,90	3,00 2,95	3,81 3,77
6.	C ₆ N ₄ —J	176—177	C ₁₅ H ₁₁ CLJNO ₃	43,35 43,41	2,67 2,78	3,38 3,45

Во колба од 250 см³ снабдена со механичка мешалка, одделителна инка и повратен ладилник, се растворуваат 0,02 мола-анилин во 10 см³ сув пиридин. Кон растворот се додава капка по капка, при постојано мешање и ладење, етарска суспензија од 0,2 мола 2-ацетокси-5-хлорбензоилхлорид. Реакционата смеса се меша уште 40 минути после докапувањето на хлоридот и се излива во 400 см³ вода. Кристалниот продукт се филтрира, мие со вода, суши на воздух и прочистува со прекристализација од оцетна киселина.

2-ацетокси-5-хлортиобензоил-анилин (табела 2)

ТАБЕЛА 2

2—ацетокеи—5—хлортиобензоил — R — анилин

br.	R	t. t. °C	Формула	Анализа		
				C	H	N ^o / _o
7.	C ₆ H ₅	52—53	C ₁₅ H ₁₂ CLNO ₂ S	59,07 59,13	3,97 3,85	4,59 4,61
8.	C ₆ H ₅ —CH ₃	122—123	C ₁₆ H ₁₄ CLNO ₂ S	60,24 60,17	4,42 4,44	4,39 4,50
9.	C ₆ H ₅ —OCH ₃	111—112	C ₁₆ H ₁₄ CLNO ₃ S	57,36 57,42	4,21 4,18	4,18 4,27
10.	C ₆ H ₅ —Cl	64—65	C ₁₅ H ₁₁ CL ₂ NO ₂ S	52,99 52,94	3,26 3,37	4,14 4,06
11.	C ₆ H ₅ —Br	128—129	C ₁₅ H ₁₁ Br ₂ CLNO ₂ S	46,91 46,98	2,89 2,95	3,36 3,25
12.	C ₆ H ₅ —J	136—137	C ₁₅ H ₁₁ JCLNO ₂ S	41,80 41,72	2,58 2,67	3,25 3,38

Кон раствор од 0,01 мола 2-ацетокси-5-хлорбензоил-анилин во 10 см³ сув пиридин се додаваат порции од тетрафосфордекасулфид. Реакционата смеса се затоплува во текот на 50 минути до слабо вриење. Малку се лади и излива во вода. Издвоениот продукт се филтрира, мие со вода, суши и пречистува со повеќе патна прекристализација од оцетна киселина.

2-хидрокси-5-хлортиобензоил-анилин (табела 3)

ТАБЕЛА 3

2—хидрокси—5—хлортиобензоил — R — анилин

br.	R	t. t. °C	Формула	Анализа		
				C	H	N ^o / _o
13.	C ₆ H ₅	95—96	C ₁₃ H ₁₀ CLNOS	59,37 59,44	3,83 3,74	5,33 5,40
14.	C ₆ H ₅ —CH ₃	145—146	C ₁₄ H ₁₂ CLNOS	60,70 60,63	4,37 4,42	5,06 5,11
15.	C ₆ H ₅ —OCH ₃	123—124	C ₁₄ H ₁₂ CLNO ₂ S	57,39 57,27	4,13 4,11	4,78 4,80
16.	C ₆ H ₅ —Cl	189—109	C ₁₃ H ₉ CL ₂ NOS	52,39 52,31	3,04 3,12	4,70 4,71

17.	C_6H_5-Br	192-193	$C_{13}H_9BrCLNOS$	45,65 45,58	2,67 2,60	4,10 4,17
18.	C_6H_5-J	201-202	$C_{13}H_9JCLNOS$	40,14 40,20	2,33 2,26	3,60 3,63

0,002 мола 2-ацетокси-5-хлортиобензоил-анилин се додаваат во алкохолен раствор од 10% натриумхидроксид. Реакцијата смеша се затоплува слабо на водена бања околу 2 саати. Потоа се лади на собна температура. Оладениот алкален раствор се филтрира. Во филтратот, при постојано мешање, се додава 1 см³ хлороводородна киселина до рН 3-4. Одделениот жолто обоен талог се филтрира, мие со вода и суши.

ЛИТЕРАТУРА:

1. М. Јанчевска, Год. зб. на ПМФ, 17-18, 109 (1966/67)
2. М. Јанчевска, В. Присаѓанец, М. Лазаревиќ, Год. зб. на ПМФ, 21, 55 (1971)
3. М. Јанчевска, Гласник хем. друштва, Београд, 32, 25 (1967)
4. М. Јанчевска, В. Присаѓанец, М. Лазаревиќ, Год. зб. на ПМФ, 26, 65 (1974)
5. М. Јанчевска, В. Присаѓанец, М. Лазаревиќ, Прилози на МАНУ, IV/1, 19 (1972)
6. A. Kraushaar, *Arzneimittel-Forsch.*, 4, 548 (1955)
7. G. Korgner und G. Neemann, *Arzneimittel-forsch.*, 10 104 (1960)
8. H. Schöneberg, J. Holzhenn-Eckardt, E. Bamhn und B. Mehnert, *Arzneimittel-Forsch.*, 12, 1162 (1962)
9. M. Jančevska, K. Jakopčić i V. Hahn, *Croat. Chem Acta*, 37 (1965)
10. М. Јанчевска, Гласник хем. друштва, Београд, 31, 146 (1966)
11. Parret, *J. Am. Chem. Soc.*, 48, 782 (1962)
12. L. K. Reiford, W. G. Huey, *J. Org. Chem.*, 6, 858 (1963)
13. E. Klingsberg and Papa, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4988 (1951)
14. М. Јанчевска, В. Присаѓанец, К. Ристеска, Год. зб. на ПМФ, 22, 225 (1972)