

ГИДРАЗИДЫ, 4-МЕТИЛТИАЗОЛИЛ-2-ГИДРАЗИДЫ,
 ТИОСЕМИКАРБАЗИДЫ И 4-АЛКОКСИБЕНЗАЛГИДРАЗИДЫ
 2-АЛКОКСИ-5-БРОМБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

А. А. АРОЯН и Н. С. БОЛЬШАКОВА

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 3 VII 1968

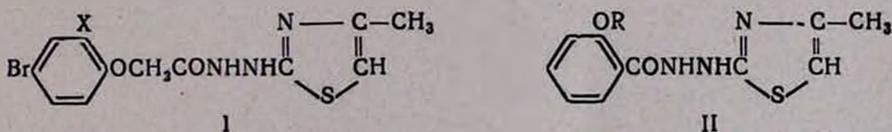
С целью испытания антибактериальных свойств синтезированы гидразиды, тиосемикарбазиды, 4-метилтиазолил-2-гидразиды и 4-алкоксибензалгидразиды 2-алкокси-5-бромбензойных кислот. Бромированием эфиров 2-алкоксибензойных кислот получены их 5-бромпроизводные, взаимодействие которых с гидратом гидразина приводит к соответствующим гидразидам. Гидрохлориды последних при нагревании с роданистым аммонием образуют тиосемикарбазиды.

4-Метилтиазолил-2-гидразиды синтезированы взаимодействием тиосемикарбазидов с хлорацетоном, а 4-алкоксибензалгидразиды—действием 4-алкоксибензальдегидов на гидразиды кислот.

Рис. 1, табл. 5, библиографические ссылки 6.

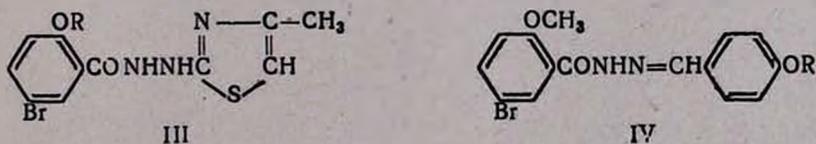
Биологические испытания тиазолилгидразидов различных ароматических и гетероциклических кислот [1] и других аналогичных соединений показали, что они проявляют антибактериальное действие [2].

Исходя из этих данных, ранее были синтезированы тиазолилгидразиды галоидзамещенных феноксиуксусных (I) и 2-алкоксибензойных кислот (II) [3].



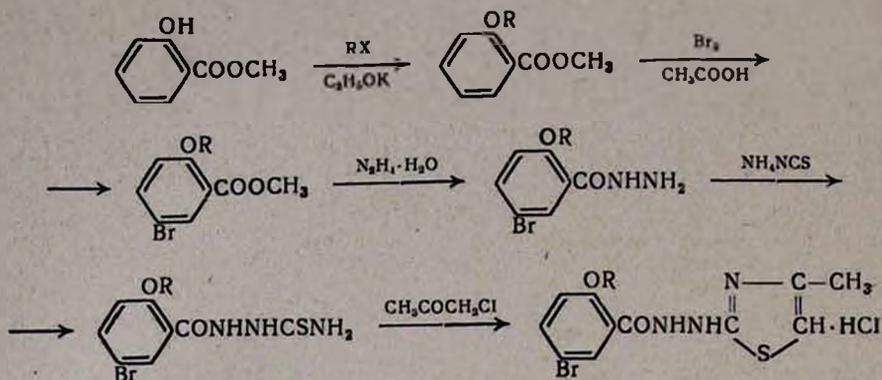
X=H, Br; R=алкил C₁—C₅.

В настоящей работе описывается синтез 4-метилтиазолил-2-гидразидов (III) и 4-алкоксибензалгидразидов (IV) 2-алкокси-5-бромбензойных кислот и ряда промежуточных гидразидов и тиосемикарбазидов,



R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *изо*-C₃H₇, C₄H₉, *изо*-C₄H₉, C₅H₁₁, *изо*-C₅H₁₁

представляющих также самостоятельный интерес для биологических испытаний. Синтез произведен по следующей схеме:



Некоторые эфиры 2-алкокси-5-бромбензойных кислот описаны в литературе [4]. Они синтезированы бромированием 2-алкоксибензойных кислот с дальнейшей эстерификацией полученных 5-бромпроизводных. Мы синтезировали их бромированием метиловых эфиров 2-алкоксибензойных кислот в среде ледяной уксусной кислоты при 10—15°. Физико-химические константы полученных эфиров 2-алкокси-5-бромбензойных кислот совпадают с литературными данными. Чистота продуктов проверялась хроматографированием в тонком слое окиси алюминия (активность II, подвижная фаза петролейный эфир: этиловый эфир 3:1, проявление йодом).

При бромировании эфира 2-изопропоксibenзойной кислоты действием выделившегося бромистого водорода происходит отщепление изопропилового радикала и получается эфир 5-бромсалициловой кислоты, идентифицированный сравнением физико-химических констант и ИК спектров (см. рис**) с продуктом, полученным бромированием эфира салициловой кислоты*.

Поэтому метиловый эфир 2-изопропокси-5-бромбензойной кислоты синтезирован бромированием эфира салициловой кислоты с последующим алкилированием полученного 5-бромпроизводного бромистым изопропилом в присутствии этилата калия.

Гидразиды 2-алкокси-5-бромбензойных кислот представляют собой белые кристаллические вещества с четкими температурами плавления. Гидразиды высших гомологов (начиная с C₃) перегоняются в вакууме без разложения. Действием эфирного раствора хлористого водорода в среде абсолютного эфира они переведены в гидрохлориды, хорошо растворимые в воде.

При действии избытка монохлорацетона в среде этанола на тио-семикарбазиды получены гидрохлориды 4-метилтиазолил-2-гидразидов

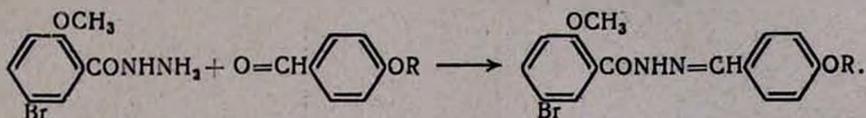
* Аналогичное явление наблюдается и при некоторых других реакциях [5].

** Аппарат UR-10. Спектр снят канд. хим. наук Л. В. Хажакяном.

2-алкокси-5-бромбензойных кислот с выходами 75—80%. Они представляют собой устойчивые кристаллические вещества с высокими температурами плавления; плохо растворяются в воде.

Попытка получения свободных тиазолилгидразидов из гидрохлоридов действием водного раствора ацетата натрия не дала удовлетворительных результатов вследствие плохой растворимости гидрохлорида в воде и неустойчивости свободного гидразида. При действии спиртового раствора едкого кали продукт осмоляется.

4-Алкоксибензалгидразиды 2-метокси-5-бромбензойных кислот синтезированы нагреванием гидразида кислоты с 4-алкоксибензальдегидами в среде метанола.



Экспериментальная часть

Метилловые эфиры 2-алкокси-5-бромбензойных кислот. К смеси 0,2 моля метилового эфира 2-алкоксибензойной кислоты, 120 мл ледяной уксусной кислоты и нескольких кристаллов йода при охлаждении ледяной водой и перемешивании прикапывают 32 г (0,2 моля) брома с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси оставалась в пределах 10—15°. Затем перемешивают при комнатной температуре 2—3 часа и содержимое колбы вливают в 250 мл ледяной воды. Выделившееся масло экстрагируют эфиром, экстракт промывают 10%-ным раствором поташа, 5%-ным раствором гипосульфита натрия, сушат над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Так получают метилловые эфиры 2-алкокси-5-бромбензойных кислот с алкоксильными радикалами от C₁ до C₅, кроме изопропильного. Первые члены этого ряда описаны в литературе [4]. Остальные приведены в таблице 1.

Метилловый эфир 5-бромсалициловой кислоты. Получен бромированием метилового эфира салициловой кислоты, как описано выше. При вливании реакционной смеси в ледяную воду продукт кристаллизуется; его отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из метанола. Выход 86%; т. пл. 59—60°. По литературным данным [6], т. пл. 61°.

Метилловый эфир 2-изопропокси-5-бромбензойной кислоты. К раствору этилата калия, приготовленному из 4,7 г (0,12 г-ат.) калия и 60 мл абсолютного этанола прибавляют 30 г (0,13 моля) метилового эфира 5-бромсалициловой кислоты, а затем—22,1 г (0,18 моля) бромистого изопропила. Смесь нагревают на водяной бане в течение 20 часов, отфильтровывают бромистый калий и отгоняют спирт. К остатку приливают 100—120 мл воды, экстрагируют эфиром, последний промывают 10%-ным раствором едкого натра, сушат над прока-

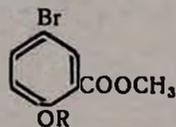
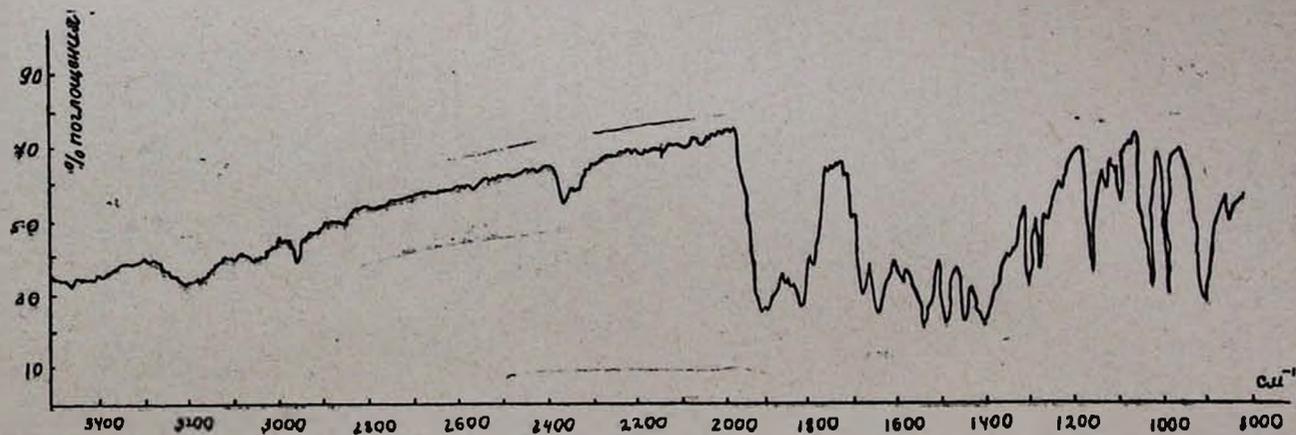


Таблица 1

R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Т. пл., °С	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ, %					
							найдено	вычислено	С		Н		Br	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
C ₈ H ₉	69,7	150—151/1	—	C ₁₃ H ₁₅ BrO ₃	1,3103	1,5332	67,04	65,08	50,47	50,19	5,11	5,26	27,54	27,82
изо-C ₈ H ₉	58,0	143—145/1	32—33	C ₁₃ H ₁₅ BrO ₃	1,3014	1,5328	66,25	65,08	50,04	50,19	5,18	5,26	27,61	27,82
C ₉ H ₁₁	75,6	168—170/2	—	C ₁₃ H ₁₇ BrO ₃	1,2927	1,5311	72,09	69,70	51,62	51,84	5,93	5,68	26,17	26,45
изо-C ₉ H ₁₁	72,7	162—164/1	—	C ₁₃ H ₁₇ BrO ₃	1,2875	1,5314	72,00	69,70	51,94	51,84	5,41	5,68	26,67	26,45

ленным сернистым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 16,8 г (48%); т. кип. 134—136°/1 мм; d_4^{20} 1,3990; n_D^{20} 1,5461. M_{R_D} найдено 61,83; вычислено 60,46. По литературным данным [4], т. кип. 303—305° (с разложением).

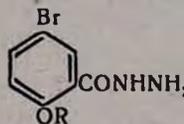
Гидразиды 2-алкокси-5-бромбензойных кислот. Смесь 0,4 моля эфира 2-алкокси-5-бромбензойной кислоты и 37,5 г 80%-ного (30 г, 0,6 моля) гидрата гидразина кипятят в течение 4—6 часов. Затем добавляют воду, экстрагируют эфиром. Последний высушивают сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Исключение составляют гидразиды 2-метокси- и 2-этокси-5-бромбензойных кислот, при охлаждении выпадающие в виде кристаллов; их отсасывают и перекристаллизовывают из метанола. Для получения гидрохлоридов их растворяют в эфире и осаждают эфирным раствором хлористого водорода. Полученные кристаллы отсасывают и промывают абсолютным эфиром.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы гидразидов и их гидрохлоридов приведены в таблице 2.

Тиосемикарбазиды 2-алкокси-5-бромбензойных кислот. Смесь 0,1 моля гидрохлорида гидразида 2-алкокси-5-бромбензойной кислоты, 10 г (0,13 моля) роданистого аммония и 100 мл этанола нагревают на водяной бане до исчезновения розовой окраски и выделения белых кристаллов (3—4 часа). Затем осадок отсасывают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты (табл. 3).

4-Метилтиазолил-2-гидразиды-2-алкокси-5-бромбензойных кислот (гидрохлориды). Смесь 0,03 моля тиосемикарбазиды 2-алкокси-5-бромбензойной кислоты, 3,7 г (0,04 моля) монохлорацетона и 50 мл этанола нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. Отгоняют этанол и избыток хлорацетона, продукт осаждают абсолютным эфиром, отсасывают и перекристаллизовывают из смеси эфира и хлороформа или эфира и этанола (табл. 4).

4-Алкоксибензалгидразиды 2-метокси-5-бромбензойной кислоты. Смесь 2,45 г (0,01 моля) гидразида 2-метокси-5-бромбензойной кислоты, 0,011 моля 4-алкоксибензальдегида и 50 мл абсолютного метанола нагревают на водяной бане в течение трех часов. Затем отгоняют метанол, приливают 20—30 мл эфира, полученный гидразидо-гидразон отсасывают и перекристаллизовывают из метанола (табл. 5).

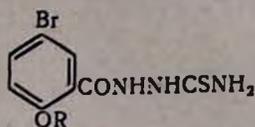


R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	С
					найдено
CH_3	86,6	—	189—190	$\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$	39,47
C_2H_5	85,0	—	112—113	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$	41,48
C_3H_7	71,6	198—200/1	76—77	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$	43,70
<i>изо</i> - C_3H_7	84,6	194—196/1	71—72	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$	44,21
C_4H_9	74,0	205—207/1	75—76	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$	46,25
<i>изо</i> - C_4H_9	60,0	203—205/1	64—65	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$	46,21
C_5H_{11}	70,1	210—212/1	43—44	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$	47,64
<i>изо</i> - C_5H_{11}	80,0	207—209/1	49—50	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$	47,72

Таблица 2

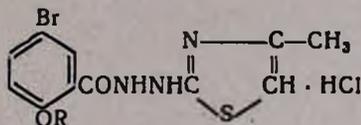
А н а л и з, %					Т. пл. гидро- хлорида, °С
С	Н		N		
	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
39,20	3,96	3,70	11,62	11,42	228—229
41,72	4,21	4,27	11,11	10,91	202—203
43,97	4,91	4,79	10,49	10,25	193--194
43,97	4,67	4,79	10,03	10,25	199—200
46,00	5,11	5,26	9,76	9,75	189—190
46,00	5,34	5,26	10,03	9,75	197—198
47,85	5,81	5,68	9,52	9,30	169—170
47,85	5,52	5,68	9,07	9,30	179—180

Таблица 3

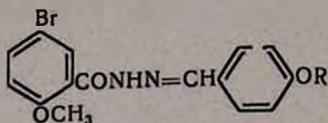


R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
				C		H		N		S	
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	86,5	229—230	C ₉ H ₁₀ BrN ₃ O ₂ S	35,62	35,53	3,18	3,31	13,62	13,81	10,23	10,54
C ₂ H ₅	81,7	231—232	C ₁₀ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ S	37,50	37,74	3,61	3,80	13,04	13,20	10,20	10,39
C ₃ H ₇	60,1	213—214	C ₁₁ H ₁₄ BrN ₃ O ₂ S	39,51	39,76	4,31	4,24	12,42	12,64	9,98	9,65
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	90,3	195—196	C ₁₁ H ₁₄ BrN ₃ O ₂ S	39,83	39,76	4,18	4,24	12,85	12,64	9,37	9,65
C ₄ H ₉	73,5	187—188	C ₁₂ H ₁₆ BrN ₃ O ₂ S	41,74	41,62	4,53	4,65	12,26	12,13	9,51	9,26
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	68,0	201—202	C ₁₂ H ₁₆ BrN ₃ O ₂ S	41,49	41,62	4,81	4,65	12,09	12,13	9,59	9,26
C ₅ H ₁₁	83,3	164—165	C ₁₃ H ₁₈ BrN ₃ O ₂ S	43,53	43,34	5,22	5,03	11,70	11,66	8,61	8,90
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁	80,2	170—171	C ₁₃ H ₁₈ BrN ₃ O ₂ S	43,50	43,34	4,97	5,03	11,55	11,66	8,57	8,90

Таблица 4.



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
				C		H		N		S	
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	91,7	214—215	C ₁₂ H ₁₃ BrClN ₃ O ₂ S	37,97	38,06	3,32	3,45	10,94	11,09	8,71	8,46
C ₂ H ₅	90,8	203—204	C ₁₃ H ₁₅ BrClN ₃ O ₂ S	39,52	39,75	3,91	3,84	10,37	10,70	7,98	8,16
C ₃ H ₇	86,0	200—201	C ₁₄ H ₁₇ BrClN ₃ O ₂ S	41,19	41,34	4,28	4,21	10,20	10,33	7,70	7,88
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	88,8	134—135	C ₁₄ H ₁₇ BrClN ₃ O ₂ S	41,48	41,34	4,11	4,21	10,07	10,33	7,96	7,88
C ₄ H ₉	89,1	194—195	C ₁₅ H ₁₉ BrClN ₃ O ₂ S	42,66	42,81	4,71	4,55	9,87	9,98	7,46	7,62
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	83,3	205—206	C ₁₅ H ₁₉ BrClN ₃ O ₂ S	42,59	42,81	4,42	4,55	9,92	9,98	7,87	7,62
C ₅ H ₁₁	79,2	167—168	C ₁₆ H ₂₁ BrClN ₃ O ₂ S	44,26	44,19	4,96	4,86	9,54	9,66	7,38	7,37
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁	88,9	164—165	C ₁₆ H ₂₁ BrClN ₃ O ₂ S	44,31	44,19	4,72	4,86	9,50	9,66	7,69	7,37



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		Cl	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	95,4	156—157	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	53,11	52,90	3,91	4,16	7,58	7,71
C ₂ H ₅	95,3	146—147	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₃	54,32	54,12	4,67	4,54	7,14	7,42
C ₃ H ₇	70,0	154—155	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	55,51	55,25	4,86	4,89	7,11	7,16
<i>u</i> 30-C ₃ H ₇	54,5	160—161	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	55,07	55,25	4,60	4,89	7,24	7,16
C ₄ H ₉	60,0	143—144	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₃	56,36	56,30	5,43	5,22	6,64	6,91
<i>u</i> 30-C ₄ H ₉	83,3	148—149	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₃	56,57	56,30	5,52	5,22	6,89	6,91
C ₆ H ₁₁	76,1	133—134	C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₃	57,43	57,28	5,71	5,52	6,92	6,68
<i>u</i> 30-C ₆ H ₁₁	52,0	155—156	C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₃	57,01	57,28	5,70	5,52	6,52	6,68

2-ԱԼԿՕՔՍԻ-5-ԲՐՈՄԲԵՆԶՈՅԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ՀԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐ,
4-ՄԵԹԻԼՔԻԱԶՈՂԻԼ-2-ՀԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐ, ԹԻՈՍԵՄԻԱԿԱՐԱԶԻԴՆԵՐ
եվ 4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԱԼՀԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ և Ն. Ս. ԲՈՂՇԱԿՈՎԱ

Ա մ փ ո փ ո ռ մ

Հակաբակտերիալ հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են 2-ալկոքսի-5-բրոմբենզոլաթթուների հիդրազիդներ, թիոսեմիկարբազիդներ, 4-մեթիլթիազոլիլ-2-հիդրազիդներ և 4-ալկոքսիբենզիլհիդրազիդներ: 2-Ալկոքսիբենզոլաթթուների էսթերների բրոմումով ստացված են նրանց 5-բրոմածանցյալները, որոնց փոխազդումը հիդրազինհիդրատի հետ հանգեցնում է համապատասխան հիդրազիդների: Վերջիններիս հիդրոքլորիդներն ամոնիումի ռոզանիդի հետ տաքացնելիս առաջացնում են թիոսեմիկարբազիդներ:

4-Մեթիլթիազոլիլ-2-հիդրազիդները սինթեզված են թիոսեմիկարբազիդների և քլորացետոնի, իսկ 4-ալկոքսիբենզոլալհիդրազիդները՝ 4-ալկոքսիբենզոլալենհիդրիդների և թթուների հիդրազիդների փոխազդմամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. M. L. Tamayo, G. Alonso, R. Madranero, Bull. Soc. Chim. France, 1020 (1962); 1024 (1962); G. Alonso, Rev. Real. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat. (Madrid), 57, 293 (1963); [C. A., 60, 9259d (1964)].

2. E. Bulka, H. D. Dinse, Z. Chem., 5 (10), 376 (1965) [C. A., 64, 3514g (1966)]; P. M. Parikh, C. V. Dellivoll, Indian J. Chem., 3 (1), 45 (1965); [C. A., 62, 14651b (1965)]; H. Taniyama, Y. Tanaka, H. Uchida, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 382 (1955); [C. A., 50, 2549d (1956)]; Испанский пат., 277.155 (1962); [C. A., 60, 1761d (1964)].
3. А. А. Ароян, Л. А. Восканян, В. В. Дарбинян, Арм. хим. ж., 20, 114 (1967). А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Н. С. Большакова, А. В. Арутюнян, там же, 21, 328 (1968).
4. Peratoner, Gazz. chim. Ital., 16, 403, 407, 414, 415 (1886); [Bl., 10, 109].
5. А. А. Ароян, Л. В. Хажакян, А. В. Арутюнян, Г. Л. Григорян, Изв. АН АрмССР, ХН, 17, 176 (1964).
6. Peratoner, Gazz. chim. Ital., 16, 405 (1886); [Bl., 10, 108].