

Katedra i Zakład Chemii Organicznej. Wydział Farmaceutyczny.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr Tadeusz Bany

Tadeusz BANY i Irena BOBRYK

Synteza 4'-chlorowcopochodnych kwasu 4-bifenyliloetylooctowego

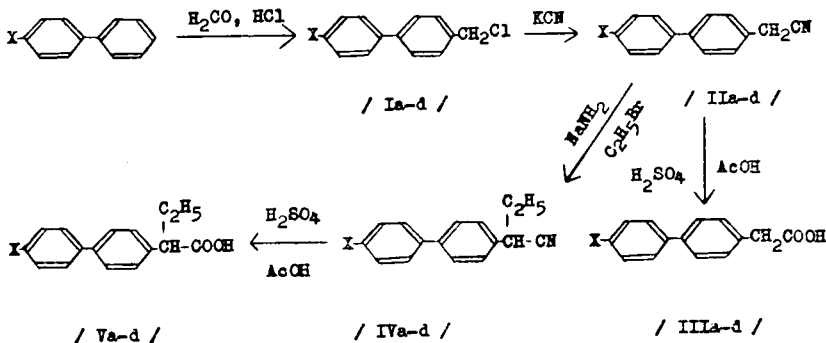
Синтез 4'-галогенопроизводных 4-бифениленэтилукусной кислоты

Synthesis of 4'-halogen Derivatives of 4-diphenyllethylacetic Acid

S. Garattini, C. Morpurgo i N. Passerini stwierdzili, że kwas 4-bifenyliloetylooctowy podawany doustnie i pozajelitowo obniżał poziom cholesterolu we krwi prawdopodobnie przez hamowanie jego syntezy w początkowych etapach powstawania (3). Związek ten pod nazwą lyosolu podawany przez 20—30 dni w dawkach 300—500 mg dziennie obniżał poziom cholesterolu u ludzi, przy czym obniżki dochodziły do 40% (4). Syntezę kwasu 4-bifenyliloetylooctowego wykonali pierwsi F. F. Bliche i N. Grier (1), działając chlorkiem monoestru etylowego kwasu szczawiowego na bifenyl w obecności chlorku glinu. Otrzymany ester etylowy kwasu 4-bifenyliloszczawiowego przeprowadzili działaniem bromku etylmagnezowego w kwas 4-bifenyliloetyloglikolowy, który redukowany wodorem przeprowadzony został w kwas 4-bifenyliloetylooctowy. G. Cavallini i E. Massarini podali prostszą syntezę tego związku (2). Chlorometylowanie bifenylu dało 4-chlorometylową pochodną, która poprzez 4-cyjanometylobifenyl przeprowadzona została działaniem bromku etylu w obecności amidku sodowego w nityryl kwasu 4-bifenyliloetylooctowego, ten ostatni zmydlony został do kwasu 4-bifenyliloetylooctowego.

W naszej pracy przedstawiamy syntezę 4'-chlorowcopochodnych kwasu 4-bifenyliloetylooctowego, celem późniejszego zbadania tych związków pod względem farmakologicznym.

Syntezę tych związków przeprowadziliśmy wg następującego schematu:



dla X: a = F, b = Cl, c = Br, d = J

Produkty wyjściowe do tej syntezy, 4-chlorowcobifenyl (chlorowiec = F, Cl, Br, J) otrzymaliśmy wg metod znanych z literatury (6—10). Chlorometylowanie 4-chlorowcobifenylu przeprowadziliśmy metodą opisaną przez I. N. Nazarowa i A. W. Semienowskiego (5), otrzymując z wydajnością 57% 4'-fluoro-4-chlorometylobifenyl (Ia) o t. t. 71—72,6°, z 75% wydajnością 4'-chloro-4-chlorometylobifenyl (Ib) o t. t. 72°, 4'-bromo-4-chlorometylobifenyl (Ic) o t. t. 96—96,8° (wyd. 40%), oraz 4'-jodo-4-chlorometylobifenyl (Id) o t. t. 134—134,8° (wyd. 33%). Otrzymane związki (Ia—d) scharakteryzowaliśmy jako sole odpowiednich połączeń S-izotiuironiowych z kwasem pikrynowym.

4'-chlorowco-4-chlorometylowe pochodne bifenylu (Ia—d) ogrzewając z cyjankiem potasowym przeprowadziliśmy w odpowiednie 4-cyjanometylowe pochodne 4'-chlorowcobifenylu (IIa—d) otrzymując z wydajnością 88% 4'-fluoro-4-cyjanometylobifenyl (IIa) o t. t. 99,8°, 4'-chloro-4-cyjanometylobifenyl (IIb) o t. t. 82—83° (wyd. 55%), 4'-bromo-4-cyjanometylobifenyl (IIc) o t. t. 99—100° (wyd. 66%) i 4'-jodo-4-cyjanometylobifenyl (IId) o t. t. 102° (wyd. 76%). Związki te (IIa—d) scharakteryzowaliśmy zmydlając je do odpowiednich kwasów (IIIa—d), które z kolei scharakteryzowaliśmy jako estry p-bromofenacylowe.

Stosując metodę Cavalliniego i Massariniego (2) związki (IIa—d) przeprowadziliśmy w nityle kwasu 4'-chlorowco-4-bifenylenoetylooctowego (IV—d) otrzymując 4'-fluorową pochodną (IVa) o t. t. 99° (73%), 4'-chlorową pochodną (IVb) o t. wrz. 185°/0,2 mm Hg (32%), 4'-bromową pochodną (IVc) o t. wrz. 165°/0,5 mm Hg (32%) i 4'-jodową pochodną (IVd) o t. t. 95—97° (35%).

Związki te (IVa—d) zmydlaliśmy mieszaniną kwasu siarkowego i octowego przeprowadzając je w 4'-chlorowcopochodne kwasu 4-bifenyliloetylooctowego (Va—d) otrzymując odpowiednią 4'-fluoropochodną (Va) o t. t. 163—4°, 4'-chloropochodną (Vb) o t. t. 160—1°, 4'-bromopochodną (Vc) o t. t. 153—4° i 4'-jodopochodną (Vd) o t. t. 178—9°. Kwasy te (Va—d) scharakteryzowaliśmy jako estry p-bromofenacylowe. Dane eksperymentalne ujęliśmy w tabelach.

BADANIA WŁASNE

Otrzymanie 4'-chlorowco-4-chlorometylobifenylu (Ia—d). Przepis ogólny

Do mieszaniny 30 g paraformaldehydu i 50 g bezwodnego sproszkowanego chlorku cynku w 200 ml czterochlorku węgla wpuszczano przez 2 godziny podczas mieszania suchy chlorowódor. Następnie dodano 1 Mol 4-chlorowcobifenylu i podczas mieszania ogrzewano całość przez 4 go-

dziny w temp. 50—55°. Po tym czasie dodano jeszcze 10 g bezwodnego sproszkowanego chlorku cynku i mieszając ogrzewano przez dalsze 2 godziny. Pozostawioną na noc w temp. pokojowej mieszaninę wylano następnego dnia do wody, oddzielono warstwę niewodną, przemyto ją kolejno: wodą, 5% amoniakiem, 5% kwasem solnym i wreszcie wodą i po wysuszeniu i oddestylowaniu rozpuszczalnika destylowano pozostałość


Tabela 1

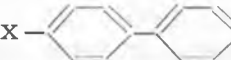
$\text{X} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2\text{Cl} \quad (\text{Ia-d})$										
X	Nr	Wzór sumaryczny	T. t. (wrz.)°	Wyd. %	A n a l i z y %					
					Obliczono			Otrzymano		
					C	H	Cl*	C	H	Cl*
F	I a	C ₁₃ H ₁₀ Cl F	71—72.6 183/10	57	70,75	4,57	15,97	71,01	4,72	16,11
Cl	I b	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂	72° 160/2	75	65,85	4,25	14,95	66,15	4,52	14,75
Br	I c	C ₁₃ H ₁₀ BrCl	96—96.8° 188—190/08	40	55,44	3,58	12,60	56,00	3,75	12,53
J	I d	C ₁₃ H ₁₀ Cl J	134—135°	33	47,51	3,07	10,80	48,05	3,50	10,22

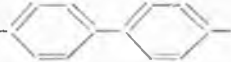

$\left[\text{X} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{S} - \overset{+}{\text{C}} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \parallel \\ \text{NH}_2 \end{matrix} \right] \quad \text{O} - \text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$								
X	Wzór sumaryczny	T. t.°	A n a l i z y %					
			Obliczono			Otrzymano		
			C	H	N	C	H	N
F	C ₂₀ H ₁₆ N ₃ O ₇ SF	195—6°	49,08	3,30	14,31	49,48	3,64	14,51
Cl	C ₂₀ H ₁₆ N ₃ O ₇ SCl	212° rozkł.	47,49	3,19	13,85	47,64	3,68	13,59
Br	C ₂₀ H ₁₆ N ₃ O ₇ SBr	221° rozkł.	43,65	2,93	12,73	43,50	2,62	12,52
J	C ₂₀ H ₁₆ N ₃ O ₇ SJ	228° rozkł.	40,20	2,70	11,72	40,28	2,95	12,02

* % Cl — z grupy — CH₂Cl

Tabela 2

X—  —CH ₂ CN (IIa—d)										
X	Nr	Wzór sumaryczny	T.t. (wrz.)°	Wyd. %	Analizy %					
					Obliczono			Otrzymano		
					C	H	N	C	H	N
F	IIa	C ₁₄ H ₁₀ NF	99.8° 170/2	88	79,60	4,77	6,63	79,20	4,92	6,80
Cl	IIb	C ₁₄ H ₁₀ NCl	82—3°	55	73,66	4,41	6,03	74,00	4,60	6,33
Br	IIc	C ₁₄ H ₁₀ NBr	99—100°	66	61,78	3,70	5,14	62,02	3,75	5,70
J	IIId	C ₁₄ H ₁₀ NJ	102°	76	52,70	3,16	4,39	52,65	3,20	4,60

X—  —CH ₂ —COOH (IIIa—d)							
X	Nr	Wzór sumaryczny	T.t.	Analizy %			
				Obliczono		Otrzymano	
				C	H	C	H
F	IIIa	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ F	153	73,03	4,81	73,28	5,08
Cl	IIIb	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ Cl	165—6°	68,15	4,49	68,40	4,80
Br	IIIc	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ Br	177—8°	57,75	3,72	57,92	4,01
J	IIIId	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ J	195.5°	49,72	3,27	49,65	3,60

X—  —CH ₂ —COOCH ₂ —CO—  —Br					
X	T.t.	Analizy %			
		Obliczono		Otrzymano	
		C	H	C	H
F	105—6	61,84	3,77	62,12	3,99
Cl	155—6	59,55	3,63	59,95	3,92
Br	170—1	54,12	3,30	54,30	3,52
J	189—90	49,46	3,02	49,80	3,42

pod zmniejszonym ciśnieniem wzgl. krystalizowano z etanolu. Dane eksperymentalne zamieszczono w tab. 1.

Związki te scharakteryzowano przeprowadzając je zwykłym sposobem poprzez sole S-izotiuroniove w połączenia z kwasem pikrynowym. Temperatury topnienia i wyniki analiz zamieszczono również w tab. 1.

Otrzymanie 4'-chlorowco-4-cyjanometylobifenylu (IIa—d). Przepis ogólny

Do wrzącego roztworu 0,1 M 4'-chlorowco-4-cyjanometylobifenylu (Ia—d) w 100 ml bezwodnego etanolu wkroplono powoli podczas mieszania roztwór 0,1 M cyjanku potasu (lub sodu) w najmniejszej ilości wody. Całość ogrzewano podczas mieszania 4 godziny w łaźni olejnej w temp. 125—130°. Po ostudzeniu wypadły osad odsączono, przemyto bezwodnym etanolem, z połączonych przesączów oddestylowano etanol. Z suchej pozostałości wyekstrahowano właściwy związek benzenem i, po oddestylowaniu z wysuszonego roztworu benzenu, pozostałość krystalizowano z etanolu, względnie destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Dane eksperymentalne zamieszczono w tab. 2.

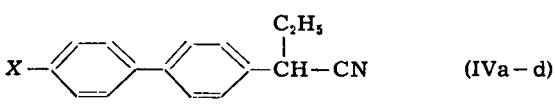
Otrzymanie kwasu 4'-chlorowco-4-bifenyleno- octowego (IIIa—d)

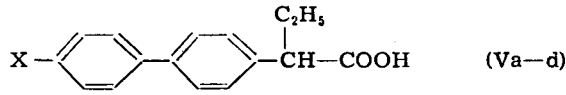
0,01 M 4'-chlorowco-4-cyjanometylobifenylu (IIa—d) zadano mieszaniną 4-krotnej ilości wody, kwasu siarkowego i kwasu octowego i całość ogrzewano do wrzenia podczas mieszania przez 36 godzin. Po tym czasie wylano do wody, zalkalizowano 30% NaOH (na fenoloftaleinę) i odsączono części nierozpuszczalne. Przesącz zakwaszono 10% kwasem solnym (na kongo), powstały osad odsączono i wysuszono w próżni na CaCl₂. Krystalizowano z ligroiny. Dane eksperymentalne zamieszczono w tab. 2. Otrzymane związki (IIIa—d) scharakteryzowano zwykłym sposobem jako estry p-bromofenacylowe. Krystalizowano z etanolu. Otrzymane temperatury topnienia i wyniki analiz ujęto również w tab. 2.

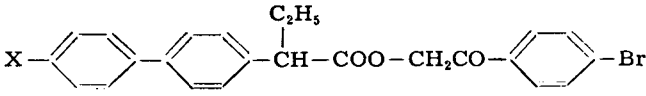
Otrzymanie nitryli kwasu 4'-chlorowco-4-bifenylenoetylooctowego (IVa—d)

Do roztworu 0,01 M 4'-chlorowco-4-cyjanometylooctowego (IIa—d) w 10 ml bezwodnego eteru dodano 0,02 M sproszkowanego amidku sodowego i podczas mieszania wkroplono 0,02 M bromku etylu, po czym mieszano jeszcze przez 9 godzin i pozostawiono na noc. Następnie chłodząc lodem rozłożyło produkt reakcji wkraplając kolejno 4 ml wody i kwas solny do reakcji kwaśnej na kongo (około 3 ml). Po oddzieleniu warstwy ete-

Tabela 3

										
X	Nr	Wzór sumar.	T.t. (wrz.)°	Wyd. %	A n a l i z y %					
					Obliczono			Otrzymano		
					C	H	N	C	H	N
F	IVa	C ₁₆ H ₁₄ NF	99°	72,8	80,30	5,89	5,85	80,25	6,00	6,15
Cl	IVb	C ₁₆ H ₁₄ NCl	185/0,2	65,0	75,14	5,53	5,47	75,32	5,45	6,00
Br	IVc	C ₁₆ H ₁₄ NBr	165/0,5	32,0	64,00	4,70	4,66	64,25	4,90	5,00
J	IVd	C ₁₆ H ₁₄ NJ	95-7°	35,0	55,35	4,06	4,03	55,45	4,20	4,50

							
X	Nr	Wzór sumar.	T. t.	A n a l i z y %			
				Obliczono		Otrzymano	
				C	H	C	H
F	Va	C ₁₆ H ₁₅ FO ₂	163-4°	74,40	5,85	74,02	5,92
Cl	Vb	C ₁₆ H ₁₅ ClO ₂	160-1°	69,95	5,50	69,74	5,94
Br	Vc	C ₁₆ H ₁₅ BrO ₂	153-4°	60,20	4,73	60,42	5,02
J	Vd	C ₁₆ H ₁₅ JO ₂	178-9°	52,60	4,13	52,10	3,91

					
X	T.t.	A n a l i z y %			
		Obliczono		Otrzymano	
		C	H	C	H
F	148.2°	63,30	4,42	63,15	4,72
Cl	146-7°	61,10	4,27	61,50	4,35
Br	174°	55,84	3,90	55,52	4,14
J	185-6°	51,19	3,58	50,85	3,82

ровой варствѣ воднѣ выетеровано, поѣчзоне розтворы етерове мыто kolejno 10% розтворем соды, potem водѣ, по wysuszeniu i oddestylowaniu eteru pozostałość krystalizowano z etanolu. Dane eksperymentalne zamieszczono w tab. 3.

Otrzymanie kwasu 4'-chlorowco-4-bifenyleno-etylooctowego (Va—d)

Związki te otrzymano zmydlając odpowiednie nitryle ((IVa—d) wg przepisu podanego dla związków (IIIa—d). Dane eksperymentalne krystalizowanych z etanolu związków zamieszczono w tab. 3. Otrzymane kwasy scharakteryzowano jako estry p-bromofenacylowe, które krystalizowano z etanolu. Otrzymane temperatury topnienia i wyniki analiz podano również w tab. 3.

PIŚMIENNICTWO

1. Bliche F. F., Grier N.: J. Am. Chem. Soc. 65, 1725, 1943.
2. Cavallini G., Massarini E.: Il Farmaco, Ed. Sci. 11, 169, 1956.
3. Garattini S., Morpurgo C., Passerini N.: Gazz. ital. chemot., 2, 60, 1955.
4. Garattini S., Morpurgo C.: Experientia 12, 347, 1956.
5. Nazarow I. N., Semienowski A. W.: Ref. Żur. 17, 121, 1957.
6. Schiemann G., Roselius W.: Chem. Ber. 62. 1805. 1929.
7. Elks, Haworth, Hey: J. Chem. Soc. 1285, 1940.
8. Morgan, Walls: J. Soc. Chem. Ind. 49, 15, 1930.
9. Gomberg M., Bachmann W. E.: J. Am. Chem. Soc. 46, 2339, 1924.
10. Pfeiffer, Schmitz, Inoue: J. für prakt. Chem. 121, 73, 1929.

Otrzymano 20 XI 1968.

РЕЗЮМЕ

Авторы получили 4'-галогенопроизводных 4-бифениленэтилукусной кислоты сначала хлорметилированием 4-галогенбифенилена (как исходного продукта) с последующим конденсированием хлорметилированных производных с цианистым калием.

Этирование бромидом этила в присутствии амида натрия 4'-галоидно-4-цианометибифенилена и последующее омыление нитрогруппы дало титульные кислоты. Эти кислоты охарактеризованы как п-бромфенациловые эфиры.

SUMMARY

The authors obtained 4'-halogen derivatives of 4-diphenyllethylacetic acid by chloromethylation of 4-halogenodiphenyl; as a starting material, followed by condensation with potassium cyanide. The ethylation of 4'-halogen-4-cyanomethyldiphenyl with ethyl bromide and sodium amide, following saponification of the nitrile group, gives the compounds, mentioned in the title, which were characterized as p-bromophenylacylesters.