

М. Лазаревиќ и М. Јанчевска

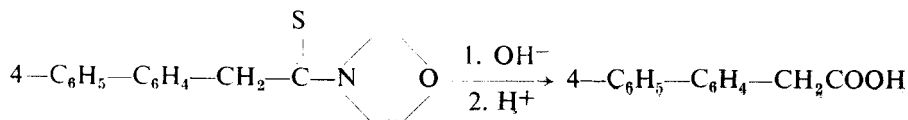
СИНТЕЗА НА β -4-БИФЕНИЛИЛПРОПИОНСКА КИСЕЛИНА

Користејќи ја Kindler-овата варијанта⁽¹⁾ на Willgerodt-овата реакција за синтеза на арилсупституирани ацетотиоморфолиди, успешно се добиени 4-циклохексилфенил- и 4-бифенилилацетотиоморфолиди. Преку нивна хидролиза изолирани се соодветните 4-циклохексилфенил- и 4-бифенилил оцетни киселини. Со Wolff-ово преместување⁽²⁾ на 4-бифенилилдиазоацетон добиени се повисоките хомолози на 4-бифенилилоцетната киселина односно β -4-бифенилилпропионската киселина како и нејзиниот амид.

4-Циклохексилфенил- и 4-бифенилилацетотиоморфолид употребени во оваа работа беа успешно добиени при користење на Kindler-овата варијанта на Willgerodt-овата реакција. Бидејќи имавме литературен преглед за добивањето на поголем број арилсупституирани ацетотиоморфолиди, забележавме дека нема поголеми разидувања што се однесува до моларните односи меѓу појдовните компоненти — метиларил кетонот, морфолинот и сулфурот. Затоа работата ја насочивме кон менување на температурата и времетраењето на реакцијата. На тој начин успеавме со многу добар принос да ги изолираме горенаведените ацетотиоморфолиди.

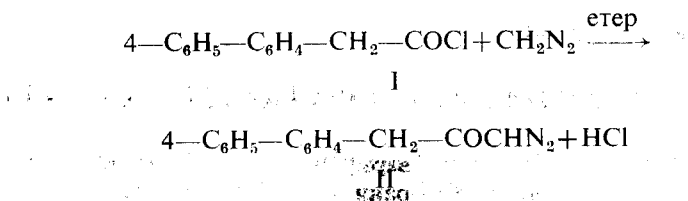
Во понатамошната работа беа испитувани условите за хидролиза на добиените арилсупституирани ацетотиоморфолиди при што тие треба да бидат преведени во соодветните 4-циклохексилфенил- и 4-бифенилил оцетни киселини. Алкалната како и киселата хидролиза на 4-циклохексилфенилацетотиоморфолидот се одвиваше многу тешко, така што и 72-часовен рефлукс со 25% алкохолен раствор на калиум хидроксид не даде задоволителни резултати. При сите обиди можеа да се изолираат само мали количини од 4-циклохексилфенолоцетната киселина која е идентифицирана преку микроанализа и ИР-спектар.

Бидејќи хидролизата на 4-бифенилилацетотиоморфолидот се одвиваше сосема добро, затоа понатамошните предвидени испитувања се продолжени со него.



4-Бифенилилоцетната киселина беше преведена во неколку свои деривати како хлорид, diaзокетон, метил и етил есер и амид.

4-Бифенилилацетил хлоридот (I) беше добиен со реакција на 4-бифенилилоцетната киселина со фосфорен пентахлорид во сув бензол, додека 4-бифенилидаизоацетонот (II) беше изолиран при третирање на киселинскиот хлорид со вишок од етерски раствор на diaзометан.

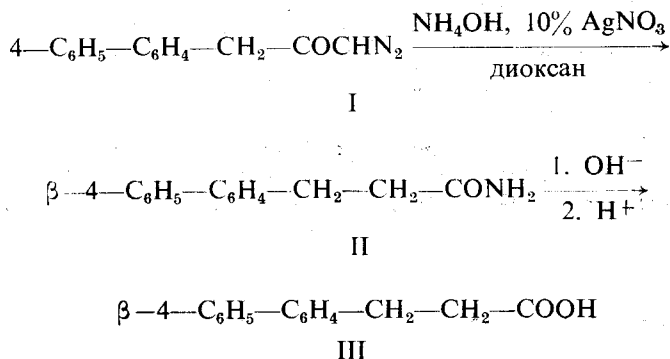


Метил-4-бифенилилацетатот беше добиен при реакција на киселината со етерски раствор и diaзометан, а етил-4-бифенилилацетатот со етанолиза на хлоридот во присуство на пиридин.

4-Бифенилилацетамидот е добиен при реакција на диоксански раствор на хлорид со вишок од концентриран воден раство на амонијак.

Применувајќи ја реакцијата на Wolff-овото премстивање врз 4-бифенилилдаизоацетонот изведена во средина на диоксан, концентриран воден раствор на амонијак и 10% воден раствор на сребрен нитрат успешно е изолиран β -4-бифенилилпропионамид којшто по прекристализација од етанол претставува безбојна супстанца со точка на топење пониска од таа на понискиот хомолог, 4-бифенилилацетамидот. Конверзијата на 4-бифенилилдаизоацетонот (I) во β -4-бифенилилпропионмид се одвиваше сосема добро така што последниот е добиен со принос од 85—90%.

Хидролизата на β -4-бифенилилпропионамидот (II) со цел да се добие β -4-бифенилилпропионска киселина (III) беше изведена со неколку часовен рефлукс на овој амид со 10% алкохолен раствор на калиумхидроксид.



Како резултат на проучувањето на ИР-спектрите на добиените соединенија може да се изведе следниот заклучок. Во спектрите на, 4-бифенилилацетамидот (А) и β -4-бифенилпропионамидот (Б) покрај лентите што му припаѓаат на бензоловиот прстен се јавува интензивна лента на околу 1640 cm^{-1} која и припаѓа на карбонилната асорпција (амид I лента). NH валентните вибрации се покажуваат во вид на две средно интензивни ленти на 3170 и 3360 cm^{-1} за А и 2300 и 3400 cm^{-1} за Б кои ќе одговараат на асиметричната и симетричната вибрација на водородните атоми во NH_2 -групата. Поред овие на 2915 и 2845 cm^{-1} за А и за Б се јавуваат две интензивни ленти за кои претпоставивме дека водат потекло од асиметричната и симетричната вибрација на CH_2 -групата.

Во спектарот на 4-бифенилилоцетната (В) и β -4-бифенилпропионската киселина (Г) киселата функција своето присуство го покажува во форма на една интензивна лента на 1685 cm^{-1} за В и Г карактеристична за $\text{C}=\text{O}$ валентната вибрација. На околу 3000 cm^{-1} и за обата хомолога се јавува широка лента која се должи на OH-групата од карбоксилот.

Спектрите се снимени на спектрофотометар Perkin-Elmer модел 521, во подрачје од $4000\text{--}300\text{ cm}^{-1}$ при употреба на техника со таблети од калиум бромид.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ

Точките на топење не се корегирани.

4-Бифенилилацетотиоморфолид. — Во колба со округло дно поврзана со повратно ладило се става смеса од $19,6\text{ g}$ ($0,1\text{ mol}$) п-фенилацетофенон, $5,12\text{ g}$ убаво спрашен сулфур и 32 ml морфолин. Реакционата смеса се остава да рефлуира $6\text{--}7$ часа на $t\text{-ра}$ од $150\text{--}160^\circ$, после што уште топла се влива во 125 ml топол метанол при мешање на раст. орот по кратко време се забележува негова кристализација. По завршената кристализација, настанатиот тиоморфолид се филтрира, мие со малку метанол и суши. Се добива 90% од суров 4-бифенилилацетотиоморфолид со т.т. $138\text{--}140^\circ$. Со прекристализација од етанол или метанол се добива супстанца со т.т. $142\text{--}143^\circ$ (Лит³, $142\text{--}3^\circ$)

Слично, третирањето на 4-циклохексилацетофенонот со сулфур и морфолин на $140\text{--}150^\circ$ дава 4-циклохексилфенилацетотиоморфолид, кој по прекристализација од етанол или метанол има т.т. $110\text{--}111^\circ$.

4-Бифенилилоцетна киселина. — Смеса составена од $29,7\text{ g}$ ($0,1\text{ mol}$) 4-бифенилилацетотиоморфолид, 40 ml 50% воден раствор на натриум хидроксид и 190 ml 70% етанол се рефлуира $8\text{--}9$ часа. За ова време хидролизата е завршена, после што поголемиот дел од алкохолот се отпарува, а реакциониот остаток се разблажува со вода. Сировата 4-бифенилилоцетна киселина се исталожува при закиселување со солна

киселина до силно кисела реакција. Настанатиот продукт се филтрира, мие со вода до неутрална реакција и суши. Приносот е 95%. Со неколкукратна прекристализација од разблагена оцетна киселина се добива аналитички чиста супстанца со т.т. 150—160° (Лит⁴. 156—90, 160—1°, 164—5°).

Успешна алтернативна хидролиза може да се изведе при рефлуксирање на 4-бифенилилацетотиоморфолид со 25% алкохолан калиум хидроксид.

4-Бифенилилацетил хлорид. — На смеса од 5,3 г (0,025 мола) 4-бифенилилацетна киселина во 15—20 мл сув бензол внимателно во мали порции се додава 5,4 г фосфорен пентахлорид. Сместа се остава благо да рефлуксира 1 час после што ибензолот и настанатиот фосфорен-оксихлорид се дестилираат во вакуум. Сировиот хлорид има т.т. 48—50°, а пречистен со вакуум дестилација има т. вр. 164—166°/2,5 мм Hg и т.т. 50—52°.

4-Бифенилилацетамид. — 4,6 г (0,02 мола) сиров 4-бифенилилацетилхлорид со т.т. 48—50° се растворуваат со 20 мл. диоксан и оваа смеса внимателно при ладење и мешање се влива во вишок од концентриран воден раствор на амонијак. По стоење на реакционата смеса од 2—3 часа, настанатиот амид се филтрира, мие со вода до неутрална реакција и суши. Приносот е скоро квантитативен. Сировиот 4-бифенилилацетамид има т.т. 230—235°. По неколкукратната прекристализација од 96% етанол се добива чиста супстанца со т.т. 241—242° (Лит. 242—242, 5°)

4-Бифенилилдиазоацетон. — 4-Бифенилилацетил хлорид добиен при реакција од 5,3 г 4-бифенилилацетна киселина и фосфорен пентахлорид, се растворува во 10 мл сув етер и овој раствор капка по капка во тек на 45 мин. се додава во етерски раствор на диазометан (припремен од 17,77 г нитрозометилуреа во 189 мл етер) при ладење од 0—5° и мешање на реакционата смеса со механичка мешалка. По давањето на сиот хлорид реакционата смеса се остава уште извесно време на ниска температура (1—2 часа), а потоа реакцијата се завршува со стоење преку ноќ на собна температура. На другиот ден етерскиот раствор се филтрира и етерот отпарува при што заостанува сиров диазоацетон односно 4-бифенилилдиазоацетон со т.т. 82—84° и принос 86%. Тој претставува портокалово-жолта супстанца која како сувова се употребува во понатамошната реакција за изведување на Wolff-овото преместување.

β-4-Бифенилилпропионамид (tWolff-ово преместување на 4-бифенилилдиазоацетон). — На раствор од 2,36 г (0,01 мол) сиров 4-бифенилилдиазоацетон во 60 мл диоксан загреан на 60—70° постепено се додаваат 40 мл концентриран раствор на амонијак и 10—12 мл 10% воден раствор на сребрен нитрат. Смесата се остава благо да рефлуксира 2½—3 часа после што се филтрира и лади. Филтарот се разблагува со вода при што веднаш се јавува обилен талог од сиров продукт кој по филтрирање, миење, со вода до неутрална реакција и сушење дава при-

нос од 85% и т.т. 170—182°. Со неколкукратна прекристализација од етанол се добива аналитички чиста супстанца со т.т. 188—189°.

Анализа: прес. C 79,97 H 6,71 M 6,22%

(C₁₅H₁₅OM) најд. C 79,76 H 6,55 M 6,14%

β-4-Бифенилилпропионска киселина. — Смеса од 2,25 г (0,01 мол) 4-бифенилилпропионамид и 10 мл 10% алкохолен раствор на калиум хидроксид се остава да рефлуksiра се додека има развивање на амонијак (обично е пторебно околу 8—9 часа). По дестилацијата на дел од алкохолот, остатокот се разблажува со вода, а 4-бифенилилпропионската киселина се исталожува со вода, а 4-бифенилилпропионската киселина. Се истлжува со зачиселување на онколиниот раствој со солна киселина. Се добива 95% сирова киселина со т.т. 146—148°. По прекристализација од разблагена оцетна киселина т.т. е 147—148°.

Анализа: прес. C 79,62 H 6,24%

(C₁₅H₁₃O₂) најд. C 79,34 H 6,07%

L I T E R A T U R A

1. a) C. Willgeredt, J. Prac. Chem., (2) 80, 192 (1909).
b) C. Willgerodt, J. Prac. Chem., (2) 84, 987 (1911).
c) K. Kindler, Arch. Pharm., 265, 389 (1927).
d) K. Kindler, Ann., 431, 207 (1923).
2. a) L. Wolff, Ann., 394, 25 (1912).
b) R. Adams, „Organic Reactions”, John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y., 1942, Vol. I, Chapter 2.
3. E. Schwenk, D. Papa, J. Org. Chem., 11, 798 (1946).
4. a) I. P. Tsukorvanik, I. M. Kovina, Akad. Nauk. Uz. SSR, Inst. Khim., 224 (1962).
b) F. F. Blicke, N. Grier, J. Am. Chem. Soc., 65, 1725 (1943).
c) I. M. Kovina, I. P. Tsukervanik, Uzbek. Khim. Zh., 8 (2). 33 (1964).

Marija Lazarević and Miroslav Jančevska

SYNTHESIS OF β-4-BIPHENYLYLACETIC ACID

S U M M A R Y

Under Willgerodt-Kindler reaction conditions for arylsubstituted acetothiomorpholides, 4-cyclohexylphenyl- and 4-biphenyl acetothiomorpholides were obtained, successfully, in good yield. Through their hydrolysis the corresponding 4-cyclohexylphenyl- and 4-biphenylacetic acids were isolated. The silver nitrate catalized decomposition (Wolffs rearrangement) of 4-biphenyldiazoacetone, next higher homologs of 4-biphenylacetic acid e. g. β-4- biphenylpropionic acid and its amide were obtained.