

7. Машковский М. Д. Лекарственные средства (хлодитан) / М. Д. Машковский. – Москва: ООО Новая волна, 2005. – 1200 с.
8. Спосіб одержання ін'єкційного розчину 1-(*орто*-феніл)-1-(*пара*-феніл)-2,2-дихлоретану (хлодитану), який є інгібітором функції кори надниркових залоз / Я. Г. Бальон, А. Г. Резников, М. Д. Тронько [та ін.] // Пат. України на винахід. – № 94543; Опубл. 10.05.2011, Бюл. № 9.
9. Бальон Я. Г. Дослідження гострої токсичності парентеральної форми о,п'-ДДД (хлодитану) / Я. Г. Бальон, В. В. Ховака, О. В. Сімуров // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 3 (16). – С. 12–16.
10. Інгібіція адренкортикальної функції розчином о,п'-ДДД (хлодитану) в досліджах *in vitro* та *in vivo* / Я. Г. Бальон, О. Г. Резников, М. Д. Тронько [та ін.] // ДАН України. – 2011. – № 11. – С. 154–159.
11. Державна фармакопея України. 1-е видання. – Харків: РИРЕГ, 2001. – 556 с.
12. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В. П. Георгиевского. – Харьков: РИРЕГ, 2005. – 779 с.
13. XII Государственная фармакопея Российской Федерации. Часть I. – Москва: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 704 с.

Поступило до редакції 02.11.2012 р.

Б. М. Петрушка, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук
Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка

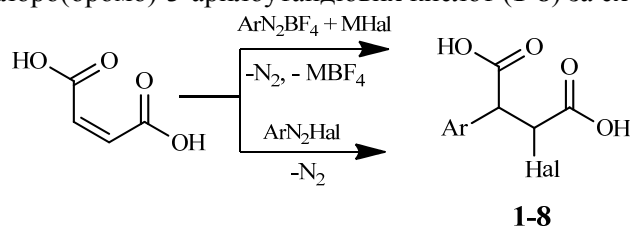
УДК 547.53:311.37

СИНТЕЗ 2-ХЛОРО(БРОМО)-3-АРИЛБУТАНДІОВИХ КИСЛОТ

В реакції аніонарилювання двоосновні ненасичені дикарбонові кислоти практично не досліджені [1, 2]. Нещодавно нами показано, що тетрафлуороборати арилдіазонію реагують з ітаконовою кислотою в умовах купрокаталізу з утворенням продуктів хлоро- і тіоціанатоарилювання [3, 4].

З метою розширення синтетичних можливостей реакції аніонарилювання представляло інтерес введення в неї двоосновних ненасичених кислот, в яких кратний карбон-карбоновий зв'язок безпосередньо активований двома карбоксильними групами, зокрема малеїнової кислоти.

Нами встановлено, що тетрафлуороборати арилдіазонію взаємодіють з малеїновою кислотою в присутності хлорид- і бромід-аніонів з виділенням азоту діазогрупи і утворенням продуктів галогеноарилювання – 2-хлоро(бромо)-3-арилбутандіових кислот (**1-8**) за схемою:



Ar = Ph (**1, 5**), 4-MeC₆H₄ (**2, 6**), 4-MeOC₆H₄ (**3, 7**), 4-BrC₆H₄ (**4, 8**);

Hal = Cl (**1-4**), Br (**5-8**); M = Na, K

Схема 1

Реакції відбуваються при 10 ± 22 °С, у присутності каталізатора – купрум (II) тетрафлуороборату. Оптимальне співвідношення реагентів: сіль арилдіазонію – малеїнова кислота – натрій хлорид (калій бромід) – купрум (II) тетрафлуороборат складає 1,1 : 1 : 1,1 : 0,1. Виходи продуктів галогеноарилювання в досліджених умовах становлять 50-59% в розрахунку на малеїнову кислоту.

2-Хлоро(бромо)-3-арилбутандіові кислоти (**1-8**) також одержані з практично такими ж виходами в умовах реакції Мерсвейна взаємодією хлоридів (бромідів) арилдіазонію з малеїновою кислотою (схема 1).

Конкуруючим процесом до реакцій галогеноарилювання малеїнової кислоти є утворення хлоро(бромо)аренів в кількості 10-20% за маршрутом реакції Зандмейера.

2-Галогено-3-арилбутандіові кислоти (**1-8**) – кристалічні речовини, з температурами плавлення 211-245⁰С, нерозчинні у воді, добре розчинні у метанолі, етанолі і ацетоні. Виходи, константи і дані елементного аналізу синтезованих сполук (**1-8**) подані в табл. 1.

В знайдених нами умовах реакції аніонарилювання не спостерігається процесів елімінування галогеноводнів та декарбоксілування однієї COOH-групи, що узгоджується з даними елементного аналізу, ІЧ та мас-спектрів сполук (**1-8**).

Структура синтезованих сполук узгоджується з даними ІЧ та ЯМР ¹Н спектроскопії (табл. 2). Зокрема, в ІЧ спектрах сполук (**1-8**) спостерігаються характеристичні смуги поглинання карбонільної (1702-1734 см⁻¹) груп. Спектри ЯМР ¹Н містять сигнали протонів ароматичних ядер: мультиплети або дублети в ділянці 7.57-6.90 м.ч. Протони карбоксильних груп резонують в слабкому полі (13.32-12.95 м.ч), а протони метинових груп, зв'язаних з атомом галогену, утворюють дублети при 4.81-4.69 м.ч. з

константами спин-спінової взаємодії 11.6-10.8 Гц. Протони СН-груп, зв'язаних з ароматичними ядрами, утворюють дублети при 4.08-3.95 м.ч. з константами спин-спінової взаємодії 10.8-12.0 Гц.

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементного аналізу 2-хлоро(бромо)-3-арилбутандіових кислот (1-8)

№	Вихід, %		Т.пл., °С*	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
	А	Б		С	Н	Hal		С	Н	Hal
1	53	54	231-232	52.62	4.08	15.59	C ₁₀ H ₉ O ₄ Cl	52.53	3.97	15.51
2	57	55	244-245	54.54	4.69	14.72	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ Cl	54.45	4.57	14.61
3	58	60	218-219	51.18	4.37	13.80	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ Cl	51.08	4.29	13.71
4	59	59	219-220	39.18	2.74	37.71**	C ₁₀ H ₈ BrO ₄ Cl	39.06	2.62	37.51**
5	55	54	216-217	44.09	3.44	29.37	C ₁₀ H ₉ O ₄ Br	43.98	3.32	29.26
6	56	54	232-233	46.13	3.95	27.93	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ Br	46.02	3.86	27.83
7	50	52	233-234	43.71	3.78	26.45	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ Br	43.59	3.66	26.36
8	52	50	211-213	34.31	2.47	45.59	C ₁₀ H ₈ Br ₂ O ₄	34.12	2.29	45.40

Примітка: А – в умовах реакції аніонарилювання, Б – в умовах реакції Меєрвейна;

* – речовини перекристалізовані з дихлорметану;

** – Cl + Br

Таблиця 2

Характеристика ІЧ та ЯМР ¹Н спектрів 2-хлоро(бромо)-2-арилбутандіових кислот (1-8)

№	ІЧ спектр ν (C=O), см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м.ч.
1	1728, 1712	13.32 ш.с, 13.13 ш.с (2Н, COOH); 7.42-7.28 м (5Н, C ₆ H ₅); 4.81 д (J _{HH} 10,8 Гц) (1Н, СН(Cl)); 4.02 д (J _{HH} 10,8 Гц) (1Н, СН-Ph).
2	1724, 1704	13.27 ш.с, 13.06 ш.с (2Н, COOH); 7.24 д, 7.15 д (4Н, C ₆ H ₄); 4.76 д (J _{HH} 10,8 Гц) (1Н, СН(Cl)); 3.96 д (J _{HH} 10,8 Гц) (1Н, СН-C ₆ H ₄ -); 2.27 с (3Н, CH ₃).
3	1734, 1718	13.25 ш.с, 13.01 ш.с (2Н, COOH); 7.28 д, 6.90 д (4Н, C ₆ H ₄); 4.74 д (J _{HH} 10,8 Гц) (1Н, СН(Cl)); 3.95 д (J _{HH} 11,2 Гц) (1Н, СН-C ₆ H ₄ -); 3.73 с (3Н, CH ₃ O).
4	1728, 1706	13.28 ш.с (2Н, COOH); 7.57 д, 7.35 д (4Н, C ₆ H ₄); 4.77 д (J _{HH} 11,6 Гц) (1Н, СН(Cl)); 4.02 д (J _{HH} 12,0 Гц) (1Н, СН-C ₆ H ₄ -).
5	1726, 1710	13.16 ш.с, 13.13 ш.с (2Н, COOH); 7.37-7.33 м (5Н, C ₆ H ₅); 4.78 д (J _{HH} 11,6 Гц) (1Н, СН(Br)); 4.08 д (J _{HH} 11,2 Гц) (1Н, СН-Ph).
6	1722, 1702	13.15 ш.с, 13.05 ш.с (2Н, COOH); 7.24 д, 7.15 д (4Н, C ₆ H ₄); 4.72 д (J _{HH} 11,6 Гц) (1Н, СН(Br)); 4.02 д (J _{HH} 11,6 Гц) (1Н, СН-C ₆ H ₄ -); 2.26 с (3Н, CH ₃).
7	1730, 1714	13.22 ш.с, 12.95 ш.с (2Н, COOH); 7.28 д, 6.90 д (4Н, C ₆ H ₄); 4.69 д (J _{HH} 11,6 Гц) (1Н, СН(Br)); 4.00 д (J _{HH} 11,6 Гц) (1Н, СН-C ₆ H ₄ -); 3.73 с (3Н, CH ₃ O).
8	1724, 1712	13.23 ш.с (2Н, COOH); 7.61 д, 7.42 д (4Н, C ₆ H ₄); 4.73 д (J _{HH} 11,2 Гц) (1Н, СН(Br)); 4.04 д (J _{HH} 12,0 Гц) (1Н, СН-C ₆ H ₄ -).

Ідентичність сполуки (2) також доведена методом хромато-мас-спектроскопії.

Одержані результати суперечать даним роботи [5], в якій стверджується, що взаємодія хлоридів арилдіазонію з малеїновою кислотою супроводжується елімуванням хлороводню і декарбоксілюванням однієї карбоксильної групи, з утворенням заміщених коричних кислот. Нами встановлено, що ці процеси відбуваються не під час реакції, а при виділенні цільових продуктів з реакційної суміші, яке в роботі [5] проводили методом вакуумної дистиляції з подальшою кристалізацією залишку.

Таким чином, взаємодія солей арилдіазонію з малеїновою кислотою в умовах реакцій Меєрвейна і галогенарилування відбувається з утворенням хлоро- та бромоарильованих похідних зі збереженням в їх структурі обох карбоксильних груп.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук (1-8) записані у вигляді суспензії у вазеліновій олії на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 см⁻¹. Спектри ЯМР ¹Н отримані в ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury (400 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Мас-спектри зареєстровані на хромато-мас-спектрометрі Agilent 6850/5973 N. Елементний аналіз проводили за стандартними методиками. Дані елементного аналізу відповідають брутто-формулам.

Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Silufol UV-254 (елюенти - бензол : дихлорометан : метанол (3:3:1), бензол : дихлорометан : ацетон (4:3:1)).

2-Хлоро-3-фенілбутандіова кислота (1)

Метод А. До 5.8 г (0.05 моль) малеїнової кислоти, 1.73 г (0.005 моль) гексагідрату купрум (II) тетрафлуороборату, 3.21 г (0.055 моль) натрій хлориду у 120 мл водно-ацетонової (1:2) суміші додавали

впродовж 30 хв. 10.55 г (0.055 моль) тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при $20 \div 22^{\circ}\text{C}$ впродовж 3 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 50 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою. Після упарювання етеру залишок витримували при -25°C впродовж доби, в результаті чого проходила його кристалізація. Одержану тверду фазу перекристалізовували з дихлорометану і одержали 6.05 г (53%) сполуки (**1**) у вигляді безбарвних кристалів з $T_{\text{пл.}} = 231\text{-}232^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1728, 1712 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 13.32 ш.с, 13.13 ш.с (2H, COOH); 7.42-7.28 м (5H, C_6H_5); 4.81 д (J_{HH} 10,8 Гц) (1H, CH(Cl)); 4.02 д (J_{HH} 10,8 Гц) (1H, CH-Ph). Знайдено, %: C 52.62, H 4.08, Cl 15.59. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{Br}$. Обчислено, %: C 52.53, H 3.97, Br 15.51.

Метод Б. До 5.8 г (0.05 моль) малеїнової кислоти, 0.85 г (0.005 моль) дигідрату купрум (II) хлориду у 100 мл ацетону додавали впродовж 30 хв. розчин, що містив 7.73 г (0.055 моль) фенілдіазоній хлориду. Азот виділявся при $17\div 20^{\circ}\text{C}$ впродовж 4 год. Виділення сполуки (**1**) з реакційної суміші проводили аналогічно методу А. Одержали 5.83 г (51%) сполуки (**1**).

Аналогічно одержували сполуки **2-4**.

2-Бromo-3-фенілбутандіова кислота (5)

Метод А. До 5.8 г (0.05 моль) малеїнової кислоти, 1.73 г (0.005 моль) гексагідрату купрум (II) тетрафлуороборату, 6.54 г (0.055 моль) калій броміду у 120 мл водно-ацетонової (1:2) суміші додавали впродовж 30 хв. 10.55 г (0.055 моль) тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при $15 \div 18^{\circ}\text{C}$ впродовж 3.5 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 50 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою. Після упарювання етеру залишок витримували при -25°C впродовж доби, в результаті чого проходила його кристалізація. Одержану тверду фазу перекристалізовували з дихлорометану і одержали 7.51 г (55%) сполуки (**5**) у вигляді безбарвних кристалів з $T_{\text{пл.}} = 211\text{-}213^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1726, 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 13.16 ш.с, 13.13 ш.с (2H, COOH); 7.37-7.33 м (5H, C_6H_5); 4.78 д (J_{HH} 11,6 Гц) (1H, CH(Br)); 4.08 д (J_{HH} 11,2 Гц) (1H, CH-Ph). Знайдено, %: C 44.09, H 3.44, Br 29.37. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl}$. Обчислено, %: C 43.98, H 3.32, Cl 29.26.

Метод Б. До 5.8 г (0.05 моль) малеїнової кислоти, 0.72 г (0.005 моль) купрум (I) броміду у 100 мл ацетону додавали впродовж 30 хв. розчин, що містив 10.17 г (0.055 моль) фенілдіазоній броміду. Азот виділявся при $10\div 12^{\circ}\text{C}$ впродовж 4 год. Виділення сполуки (**5**) з реакційної суміші проводили аналогічно методу А. Одержали 7.10 г (52%) сполуки (**5**).

Аналогічно одержували сполуки **6-8**.

РЕЗЮМЕ

Досліджено взаємодію ароматичних солей діазонію з малеїновою кислотою в умовах реакцій аніонарилювання та Меєрвейна. Встановлено, що основним напрямком перебігу цих реакцій є утворення продуктів хлоро- та бромарилування малеїнової кислоти зі збереженням в їх структурі обох карбоксильних груп.

РЕЗЮМЕ

Исследовано взаимодействие ароматических солей диазония с малеиновой кислотой в условиях реакций анионарирования и Меервейна. Установлено, что основным направлением протекания этих реакций является образование продуктов хлор- и бромарилування малеиновой кислоты с сохранением в их структуре обеих карбоксильных групп.

SUMMARY

The interaction of aromatic diazonium salts with maleic acid under conditions of Meerwein and anionic arylation reaction was studied. It was established that the main direction of the reaction is the formation of chloro- and bromoarylation products of maleic acid with maintaining in their structure two carboxyl groups.

ЛІТЕРАТУРА

1. Домбровский А. В. Развитие и синтетическое использование реакции Меервейна / А. В. Домбровский // Усп. химии. – 1984. – Т. 53. – Вып. 10. – С. 1625–1645.
2. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 3(23). – С. 16–32.
3. Хлор- и тиоцианатоарилування итаконовой кислоты / В. С. Барановский, Б. М. Петрушка, А. Ю. Фесак, Б. Д. Гришук // Журн. общей химии. – 2013. – Т. 83, № 2. – С. 271–274.
4. Синтез та антимікробна активність 2-хлоро(тіоціанато)-2-бензилбутандіових кислот / Б. М. Петрушка, Г. М. Тулайдан, О. В. Покришко [та ін.] // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2011. – Вип. 18. – С. 27–31.
5. Krishnamurti M. Coupling of aconitic and itaconic acid with certain diazonium chlorides / M. Krishnamurti, K. B. L. Mathur // J. Ind. Chem. Soc. – 1951. – V. 28. – P. 507.

Поступило до редакції 22.03.2013 р.