

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 278–280 (1986)

Lactone, 8. Mitt.¹⁾

Umsetzung von 2-(4-Chlorphenoxy)-, 2-[(4-Chlorphenyl)thio]- und 2-[(4-Chlorphenyl)sulfinyl]-propansäuremethylester mit Oxiran

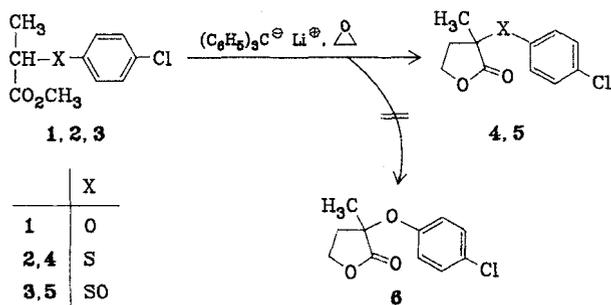
Lactones, VIII: Reactions of Methyl 2-(4-Chlorphenoxy)-, 2-[(4-chlorophenyl)thio]- and 2-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]propionates with Oxirane

Jochen Lehmann^{*)} und Fred Latanowicz

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1
Eingegangen am 17. Oktober 1985

Die basenkatalysierte Umsetzung stark CH-acider Verbindungen mit Oxiranen ist eine vielseitige Methode zur Darstellung von γ -Lactonen²⁾. Carbonsäureester geringerer Acidität konnten mit Triphenylmethyl-Na zur Reaktion gebracht werden³⁾. Erfolgreiche Lactonsynthesen ausgehend von α -Alkoxy-, α -Aryloxy-estern oder vergleichbaren Schwefelverbindungen sind uns nicht bekannt.

Im Rahmen unserer Bemühungen zur Synthese „lactonisierter“ Wirkstoffe untersuchen wir die Reaktivität der Propansäureester 1–3 gegenüber Oxiran. Durch Natriumethanolat und Natriumhydrid konnte keine Umsetzung eingeleitet werden. In Gegenwart von Triphenylmethyl-Li lassen sich 5 und das „lactonisierte“ Thioclofibrat 4 in mäßigen Ausbeuten darstellen. 1 ist offensichtlich weniger reaktiv und wird trotz ähnlichem Reaktionsverhalten (Entfärbung der roten Katalysator-Lösung bei Zugabe von 1, Erwärmung bei Zugabe des Oxirans) nach Aufarbeitung als Carbonsäure zurückerhalten. Über eine alternative Möglichkeit zur Synthese des „lactonisierten“ Clofibrats 6 werden wir in Kürze berichten.



¹⁾ Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, D-2000 Hamburg 13

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾

2-(4-Chlorphenoxy)-propansäuremethylester (1)

Zu einer Lösung von 5.7 g (0.105 mol) Natriumethanolat in 100 ml trockenem Dioxan gibt man 12.9 g (0.1 mol) 4-Chlorphenol und dann tropfenweise 18.4 g (0.11 mol) 2-Brompropansäuremethylester. Man rührt 12 h bei Raumtemp., 1 h bei 60°, entfernt das Lösungsmittel i. Vak., nimmt in 200 ml Wasser auf, extrahiert mit 4 × 100 ml Ether, wäscht die organischen Phasen neutral, trocknet sie über Natriumsulfat, entfernt wiederum das Lösungsmittel und fraktioniert den Rückstand. 13.7 g (64 %) farblose Flüssigkeit, Sdp. 98–103°/0.2 Torr. IR(KBr): 1730 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR(DMSO-d⁶): δ (ppm) = 1.63 (d, 3H, H₃C-C), 3.74 (s, 3H, H₃C-O), 4.81 (q, 1H, CH), 6.60–7.34 (dd, 4H, arom.). C₁₀H₁₁ClO₃ (214.7) Ber. C 55.9 H 5.17 Gef. C 55.6 H 4.96.

2-[(4-Chlorphenyl)thio]-propansäuremethylester (2)

Analog 1 durch Umsetzung mit 15.9 g (0.11 mol) 4-Chlorthiophenol. 16.4 g (71 %) farblose Flüssigkeit, Sdp. 109–110°/0.2 Torr. IR(KBr): 1730 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (DMSO-d⁶): δ(ppm) = 1.53 (d, 3H, H₃C-C), 3.70 (s, 3H, H₃C-O), 3.58–4.25 (m, 1H, CH), 7.21–7.56 (m, 4H, arom.). C₁₀H₁₁ClO₂S (230.8) Ber. C 52.0 H 4.81 Gef. C 52.1 H 4.69.

2-[(4-Chlorphenyl)sulfinyl]-propansäuremethylester (3)

Zu einer Lösung von 5.8 g (0.025 mol) 2 in 3.0 ml Acetanhydrid tropft man unter Eiskühlung 3.0 ml Perhydrol, rührt 1 h bei 30°, nimmt in 50 ml Methylchlorid auf, wäscht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und fraktioniert den Rückstand. 4.3 g (70 %) farblose Flüssigkeit, Sdp. 127–129°/0.05–0.07 Torr. IR(KBr): 1735 (C=O), 1055 cm⁻¹ (S=O). ¹H-NMR (DMSO-d⁶): δ (ppm) = 1,68 (d, 3H, H₃C-C), 3.80 (s, 3H, H₃C-O), 4.01–4.43 (m, 1H, CH), 7.69–8.10 (m, 4H, arom.). C₁₀H₁₁ClO₃S (246.7) Ber. C 48.7 H 4.50 Gef. C 48.5 H 4.36.

3-[(4-Chlorphenyl)thio]-3-methyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (4)

Bis zur Aufarbeitung wird in trockener Stickstoff-Atmosphäre umgesetzt. Zu einer Lösung von 6.6 g (0.027 mol) getrocknetem Triphenylmethan in 100 ml absol. Dioxan gibt man bei ca. -15° zunächst 0.027 mol n-Butyllithium in Form der handelsüblichen 1.6 M Lösung in Hexan, dann tropfenweise 5.8 g (0.025 mol) 2 und schließlich auf einmal 1.45 g (0.033 mol) kondensiertes Ethylenoxid. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, rührt 1 h bei 20°, 8 h bei 80° und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Zur Lactonisierung wird der Rückstand bei pH 2 mit 0.5 M-H₂SO₄ 1 h gerührt. Man extrahiert mehrfach mit Methylchlorid, trocknet die organischen Phasen über Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Der halb feste Rückstand wird in wenig heißem Methanol gelöst, das nach Abkühlen auskristallisierte Triphenylmethan abfiltriert, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 5 ml Chloroform gelöst und so über Kieselgel (Kieselgel 60, Korngr. 0.063–0.2, Macherey und Nagel) mit Chloroform als Fließmittel aufgetrennt. Den festen Rückstand der Lactonfraktion (Identifizierung über IR) kristallisiert man aus Toluol um. 0.8 g (13 %) farblose Kristalle, Schmp. 69–70°. IR(KBr): 1760 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR(DMSO-d⁶): δ (ppm) = 1,49 (s, 3H, CH₃), 2.18–2.64 (m, 2H, C-CH₂-C), 3.97–4.42 (m, 2H, O-CH₂), 7.50 (mc, 4H, arom.). C₁₁H₁₁ClO₂S(242.7) Ber. C 54.4 H 4.58 Gef. C 54.4 H 4.55.

3-[(4-Chlorphenyl)-sulfinyl]-3-methyl-4,5-dihydro-2(3H)-furanon (5)

Analog 4 aus 6.2 g (0.025 mol) 3. 1.4 g (33 %) farblose Kristalle, Schmp. 86–87°. IR(KBr): 1765 (C=O), 1055 cm⁻¹ (S=O). ¹H-NMR(DMSO-d⁶): δ (ppm) = 1.54 (s, 3H, CH₃), 2.15–3.24 (m, 2H, C-CH₂-C), 4.00–4.49 (m, 2H, O-CH₂), 7.74–7.93 (m, 4H, arom.). C₁₁H₁₁ClO₃S(258.7) Ber. C 51.1 H 4.29 Gef. C 50.9 H 4.01.

Literatur

- 1 7. Mitt.: J. Lehmann und Th. Rasche, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 763 (1985).
- 2 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie Bd. 6/2, S. 660, 700 (1963) und Bd. E5, S. 728 (1985), G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- 3 B.E. Hudson und C.R. Hauser, J. Am. Chem. Soc. 63, 3156 (1941).

[KPh 386]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 280–282 (1986)

Zur Umsetzung von 4-Hydroxyphenylelessigsäure mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Peroxidase**Reaction of 4-Hydroxyphenylacetic Acid with Hydrogen Peroxide in the Presence of Peroxidase**Karl-Artur Kovar* und Mohamed N. El-Bolkiny¹⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen
Eingegangen am 30. Oktober 1985

4-Hydroxyphenylelessigsäure wird zur fluorimetrischen Bestimmung von Cholesterol²⁾ und zur quantitativen Erfassung von Harnsäure³⁾ und Glucose⁴⁾ im Serum verwendet. Die Substanz setzt sich mit dem durch eine vorgeschaltete enzymatische Reaktion entstandenen Wasserstoffperoxid zu einem Fluoreszenzstoff um, für den analog der Homovanillinsäure⁵⁾ oder von Tyramin und Tyrosin⁶⁾ eine dimere Struktur diskutiert wird⁷⁾. Da wir uns für den Einsatz dieser Substanz als Substrat in der klinischen Chemie interessierten, wollten wir das postulierte Umsetzungsprodukt, die 4,4'-Dihydroxy-3,3'-biphenylelessigsäure (6) synthetisieren und mit dem Reaktionsprodukt vergleichen.