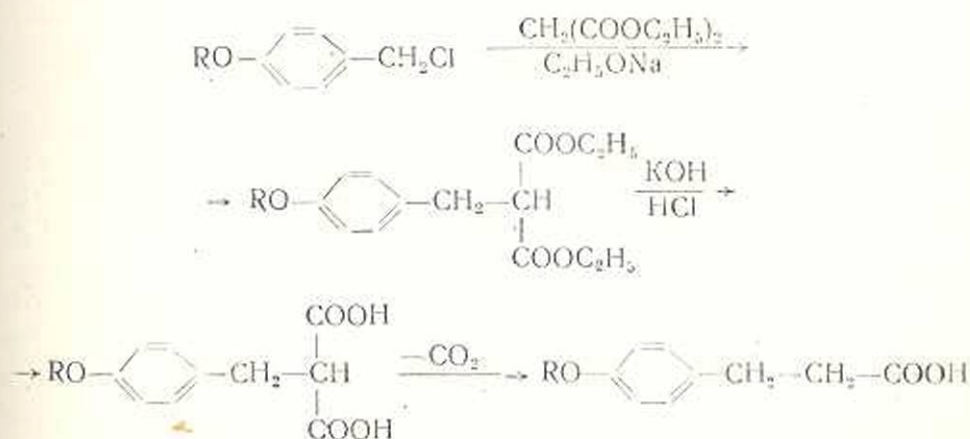


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Миджоян, В. В. Довлатян

О некоторых превращениях 4-алкоксибензилхлоридов

С целью синтеза некоторых биологически активных соединений, нам необходимо было получить β -(4-алкоксифенил)-пропионовые кислоты. Имея легкодоступные 4-алкоксибензилхлориды, мы сочли интересным использовать их в качестве исходных продуктов для синтеза замещенных пропионовых кислот в соответствии со следующей схемой:



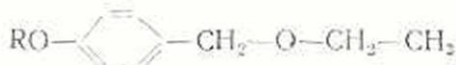
Получение 4-алкоксибензилхлоридов, необходимых для синтеза, осуществлялось путем хлорметилирования алкоксибензолов по способу, предложенному ранее [1]:



Из описанных в литературе методов получения алкоксифенилпропионовых кислот [2—8] заслуживает внимания метод, основанный на реакции восстановления β -(4-алкоксифенил)-акриловых кислот, обычно получаемых реакцией Перкина [6—8].

В результате проведенного исследования нам удалось, согласно намеченной схеме, осуществить синтез алкоксифенилпропионовых кислот.

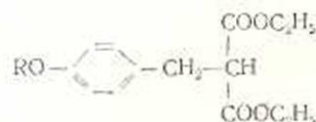
Выходы диэтиловых эфиров 4-алкоксибензилмалоновых кислот, как показано в экспериментальной части, зависят от наличия в реакционной среде большого избытка малонового эфира, а также от применения тщательно абсолютированного спирта. Применение недостаточно абсолютированного спирта ведет к образованию 4-алкоксибензидиэтиловых



эфиров, получающихся, повидимому, в результате частичной этерификации 4-алкоксибензилхлоридов под действием спиртовой щелочи.

Синтезированные нами, не описанные в литературе, диэтиловые эфиры 4-алкоксибензилмалоновых кислот, их физикохимические константы и выходы приведены в таблице 1.

Таблица 1



R	Выход в %	Т кип.	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		Анализ в %			
						найдено	вычислено	C		H	
								найдено	вычислено	найдено	вычислено
C ₂ H ₅	75	174—177°/3 мм	294	1,0384	1,4867	77,62	77,44	65,39	65,30	7,94	7,48
C ₄ H ₉	73,9	175—180°/3 мм	308	1,0306	1,4845	81,70	82,06	66,31	66,23	7,83	7,79
i-C ₄ H ₉	71,8	180—181°/3 мм	308	1,0767	1,4833	81,82	82,06	66,35	66,23	7,71	7,79
C ₆ H ₅	73,8	198—201°/3 мм	322	1,0616	1,4809	86,31	86,68	67,02	67,08	8,01	8,07
i-C ₆ H ₅	77	215—220°/4 мм	322	1,0627	1,4819	86,45	86,68	66,82	67,03	7,90	8,07
i-C ₈ H ₁₇	79,4	210—215°/3 мм	336	1,0577	1,4837	90,91	91,30	67,68	67,85	8,15	8,83

Диэтиловый эфир диметоксибензилмалоновой кислоты описан в литературе [9] и получен путем восстановления диэтилового эфира анизилиденмалоновой кислоты.

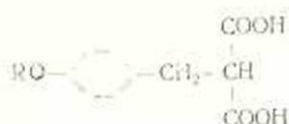
Омылением диэтиловых эфиров 4-алкоксибензилмалоновых кислот концентрированным едким кали получены не описанные в литературе 4-алкоксибензилмалоновые кислоты. Данные о них приведены в таблице 2.

Декарбоксилированием 4-алкоксибензилмалоновых кислот впервые нами были получены β-(4-алкоксифенил)-пропионовые кислоты, где R = i-C₃H₇, i-C₄H₉, i-C₆H₁₁.

Физикохимические константы даны в таблице 3.

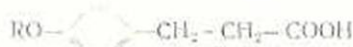
Наряду с изучением взаимодействия 4-алкоксибензилхлоридов с натрмалоновым эфиром исследовалось также влияние алкоксигруппы

Таблица 2



R	Выход в %	Т. пл.	M	Анализ в %			
				C		H	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	70,2	127—124°	224	58,72	58,92	5,52	5,35
C ₂ H ₅	89,5	133—134°	238	60,55	60,50	5,74	5,88
C ₃ H ₇	81,4	132—133°	252	61,61	61,90	6,57	6,34
i-C ₄ H ₉	82,5	124—126°	252	62,03	61,90	6,71	6,34
C ₆ H ₅	61,0	119—120°	266	63,22	63,08	6,69	6,76
i-C ₈ H ₉	80,7	129—130°	266	62,95	63,08	7,00	6,76
i-C ₁₀ H ₁₁	67,5	156°*	280	64,34	64,28	7,16	7,14

Таблица 3



R	Выход в %	Т. пл.	M	Анализ в %			
				C		H	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
i-C ₃ H ₇	73,3	72—73°	298	69,37	69,23	7,98	7,69
i-C ₄ H ₉	79,2	77—78°	222	70,48	70,27	7,87	8,10
i-C ₈ H ₁₁	76,3	74—75°	236	71,16	71,18	8,58	8,47

на подвижность галоида. Установлено, что алкоксибензилирование малонового эфира протекает примерно в два раза быстрее, чем бензилирование. Гидролиз алкоксибензилхлоридов наступает в течение 5—10 минут, в то время как гидролиз бензилхлорида требует нескольких часов. Согласно литературным данным [10] бензилхлорид в спиртовой среде с цианистым натрием образует бензилцианид с 80—90% выходом.

* Плавится с разложением.

дом. На основании проведенных опытов показано, что 4-метоксибензилхлорид в тех же условиях дает 4-метоксибензилэтиловый эфир. При этом нитрил, судя по выходу 4-метоксифенилуксусной кислоты (4,7%), получается в незначительном количестве.

Хлорметилирование анизоль [11], проведенное в условиях реакции хлорметилирования бензола, ведет к образованию 4,4-диметоксидифенилметана, что объясняется высокой активностью анизилхлорида, который легко вступает в реакцию с аниолом, образуя при этом производное дифенилметана. В случае же хлорметилирования бензола — дифенилметан образуется в незначительном количестве [12]. Получение 4,4-диметокси-дифенилэтана [13] из 4-метоксибензилхлорида, вместо ожидаемого по реакции Гриньяра вторичного спирта, объясняется, по-видимому, также высокой активностью 4-метоксибензилмагнийбромида, легко вступающего в реакцию с 4-метоксибензилхлоридом с образованием соответствующего производного дифенилэтана. В случае бензилхлорида, как известно, можно остановить реакцию на стадии образования бензилмагнийбромида и использовать ее для синтеза спиртов и других органических соединений.

Экспериментальная часть

Диэтиловый эфир 4-пропоксибензилмалоновой кислоты. В 0,5 л круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 300 мл абс. этилового спирта и постепенно вносят 9 г мет. натрия.

По растворении натрия обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют спирт в 0,5 л трехшхубную колбу, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой.

К отогнанному спирту медленно вносят 7,82 г (0,34 г ат.) свеженарезанного, очищенного от корки металлического натрия. После полного растворения натрия реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и, при энергичном перемешивании, быстрой струей проливают 108,8 г (0,68 мол.) малонового эфира. Через 15 минут, при охлаждении колбы холодной водой, по каплям добавляют 62,73 г (0,34 мол.) свеженарезанного 4-пропоксибензилхлорида, с т. кип. 130—135°/8 мм. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в продолжение 5 часов.

По окончании реакции обратный холодильник заменяют нисходящим и при перемешивании отгоняют этиловый спирт. Содержимое колбы обрабатывают 150 мл воды и 150 мл эфира. Смесь хорошо встряхивают и отделяют эфирный слой, водный — экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивают над обезвоженным сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 175—180° при 3 мм (173—178° при 2 мм). Выход 75—77 г. 71,6—73,5% теории.

$$d_4^{20} - 1,0806; \quad d_4^{20} - 1,4845$$

Найдено MR_b 81,70

$C_{17}H_{21}O_5$ Вычислено MR_D 82,06

0,1256 г вещ.: 0,3054 г CO_2 ; 0,0886 г H_2O

Найдено %: С 66,31; Н 7,83;

$C_{17}H_{21}O_5$ Вычислено %: С 66,23; Н 7,79

Диэтиловый эфир 4-пропоксибензилмалоновой кислоты представляет собой слегка желтоватую маслообразную жидкость с эфирным запахом, растворимую в органических растворителях и нерастворимую в воде.

Аналогичным методом были получены диэтиловые эфиры 4-метокси-, 4-этокси-, 4-изопропокси-, 4-бутокси-, 4-изобутокси-, 4-изоамилоксибензилмалоновой кислоты.

4-пропоксибензилмалоновая кислота. В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 12 г (0,2 моля) едкого кали, растворенного в 12 мл воды. К щелочному раствору, при непрерывном помешивании, мелкими порциями, в течение 15—20 минут прибавляют 26 г (0,084 моля) диэтилового эфира 4-пропоксибензилмалоновой кислоты. Образующаяся вначале эмульсия исчезает после разогревания и вспенивания смеси. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 8 часов. К образовавшейся густой прозрачной соломенно-желтой жидкости приливают 10 мл воды. Содержимое колбы переносят в делительную воронку и экстрагируют дважды с 25 мл бензола для удаления неомыленного диэтилового эфира 4-пропоксибензилмалоновой кислоты. Водный слой подкисляют 15% соляной кислотой — до кислой реакции на Конго. Отделившуюся в виде желтого масла кислоту экстрагируют тремя порциями эфира по 25 мл каждая. Соединенные эфирные экстракты высушивают прокаленным сульфатом натрия. После отгонки эфира кристаллизовавшийся остаток перекристаллизовывают из горячего бензола.

Т. пл. полученной 4-пропоксибензилмалоновой кислоты соответствует 132—133°, выход 16,8—17,4 г, 79—81,1% теории, считая на диэтиловый эфир 4-пропоксибензилмалоновой кислоты.

0,1160 г вещ.: 0,2622 г CO_2 ; 0,0686 г H_2O

Найдено %: С 61,64 Н 6,57

$C_{17}H_{19}O_5$ Вычислено %: С 61,90; Н 6,34

4-пропоксибензилмалоновая кислота представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в эфире, спирте, горячем бензоле, трудно растворимое в воде и лигнине.

β -(4-пропоксибензил)-пропионовая кислота. В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную воздушным холодильником, помещают 16 г 4-пропоксибензилмалоновой кислоты и нагревают на масляной бане. При температуре 155—160° начинается выделение углекислого газа. Постепенно повышая температуру бани до 170—175°, поддерживают ее до прекращения выделения пузырьков углекислого газа. По охлаждении реакционный продукт затвердевает.

Сырую кислоту перекристаллизовывают из горячего бензина (фр. кип. при 70—80°), т. пл. $95 \times 96^\circ$, выход 9.8—10.5 г, 75.3—80.7% теории.

0.1138 г вещ.: 0.2836 г CO_2 ; 0.0770 г H_2O

Найдено %: С 69.16; Н 7.51

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6$. Вычислено %: С 69.23; Н 7.69

β -(4-пропоксифенил)-пропионовая кислота представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в спирте, эфире, горячем бензоле, нерастворимое в воде.

Выводы

1. Разработан новый метод получения β -(4-алкоксифенил)-пропионовых кислот, исходя из алкоксибензилхлоридов.

2. Впервые получены и описаны некоторые 4-алкоксибензилмалоновые кислоты, диэтиловые эфиры-4-алкоксибензилмалоновых кислот.

3. На основании наших опытов и обобщения некоторых литературных данных установлено, что 4-алкоксибензилхлориды в химическом отношении более активны, чем бензилхлорид.

Лаборатория фармацевтической
химии АН Армянской ССР

Поступило 16 VII 1954

ЛИТЕРАТУРА

1. Миджоян А. Л., Ароян А. А. Научные труды Ереванского государственного университета имени В. М. Молотова, 1, 21 (1952).
2. Айгель У. Ber. 20, 2525 (1887).
3. Бого Ж. Ann. Chem. Phys. 7, 25, 557.
4. Дюфрези М. Ann. Chem. Phys. 8, 13, 423.
5. Корнер Н., Горбета Г. Ber. 7, 173 (1874).
6. Перкин В. I, 10, 245, 298 (1927).
7. Грицкевич-Трохимовский Е. Kron. Farm. 36, 270 (1937). Chem. Abstr. 33, 7761² (1939).
8. Пирс и сотрудники. Y Am. Chem. Soc. 70, 255 (1948).
9. Гиро А., Жак Г. Compt. Rend. 228, 1873 (1949). Chem. Abstr. 44, 3955 (1950).
10. Синтез органических реагентов, сб. 1, 502 (1949).
11. Келе Р. Compt. Rend. 198, 102 (1934).
12. Адамс Р. Органические реакции, сб. 1, 88 (1948).
13. Соса. Ann. 14, 5 (1949). Chem. Abstr. 35, 8390⁶ (1941).

Ա. Լ. ՄԵՋՅԱՆ, Վ. Վ. ԴՈՎԼԱՏՅԱՆ

4-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆԻԼՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Ա. Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Նկատի ունենալով 4-ալկօքսիբենզիլքլորիդների մատչելիությունը նրանց բազայի վրա մշակված է β -(4-ալկօքսիֆենիլ)-պրոպիոնաթթվի և ների ստացման նոր եղանակ: Ուսումնասիրված է 4-ալկօքսիբենզիլքլորիդների և մալոնաթթվի էսթերի նախադրական ածանցյալի փոխադր-

