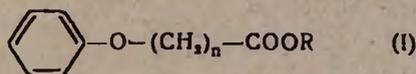


А. А. Ароян и В. В. Дарбинян

Хлорметилирование эфиров феноксиуксусной и 3-(фенокси)-пропионовой кислот

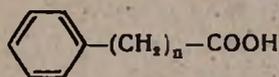
Ранее были сообщены результаты, полученные при хлорметилировании феноловых эфиров и их производных, содержащих различные радикалы как в алифатической, так и в ароматической части молекулы [1—3].

В настоящем сообщении приводятся данные, полученные при хлорметилировании соединений с общей формулой (I):



R = CH₃; C₂H₅. n = 1, 2

Известно, что карбоксильная группа и некоторые другие электроотрицательные радикалы: галогены, нитрогруппа и др.—значительно затрудняют проведение реакции хлорметилирования. Так, при хлорметилировании бензойной кислоты удовлетворительные результаты получаются только при проведении реакции с дихлорметилловым эфиром в смеси серной кислоты и 24%-ного олеума [4]. Богданов [5] хлорметилировал ряд производных бензола с общей формулой:



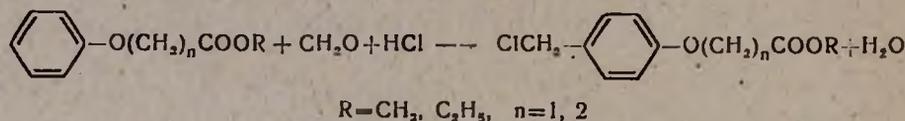
n = 1, 2, 3, 4

Несмотря на то, что при этом он не соблюдал постоянных условий реакции, тем не менее, исходя из его данных, можно предполагать, что эти кислоты хлорметилируются легче, чем бензойная кислота, причем увеличение количества метиленовых групп между карбоксильной и фенольной группами заметным образом облегчает введение хлорметильной группы.

Исследование реакции хлорметилирования соединений (I) позволило бы дополнить данные, полученные нами при хлорметилировании эфиров 4-алкоксибензойных кислот [6] и эфиров фенола, содержащих различные радикалы. Согласно этим данным, первые из них хлорметилируются легче, чем бензойная кислота, а введение алкоксильного радикала в алифатическую цепь феноловых эфиров в некоторой степени облегчает реакцию, тогда как введение галогена (Cl, Br) значительно затрудняет ее [7, 8].

Первоначальные опыты по хлорметилированию соединений (I) мы проводили в условиях, описанных для эфиров 4-алкоксибензойных кислот—действием параформальдегида и хлористого водорода в среде хлороформа с применением в качестве катализатора безводного хлористого цинка [6]. Однако наши опыты, проведенные с этиловым эфиром феноксиуксусной кислоты, показали, что в указанных условиях реакционная смесь окрашивается в розоватый цвет, а при перегонке продукт реакции осмоляется с выделением хлористого водорода.

Поэтому в дальнейшем хлорметилирование нами проведено при более мягких условиях, без применения катализатора, действием хлористого водорода и формалина в среде бензола:

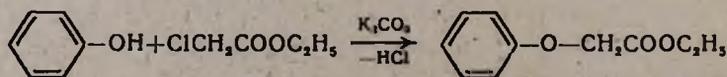


Выяснилось, что, если хлорметилирование этилового эфира феноксиуксусной кислоты проводить в условиях, описанных для анизола, выход хлорметилпроизводного составляет 42,7%, а в условиях, описанных для фенотола, выход увеличивается до 55,7%. Это на 28% и 20% ниже, чем выход соответствующего алкоксибензилхлорида в тех же условиях [1]. Метилвый эфир β-феноксипропионовой кислоты при этом хлорметилируется с выходами 59,2 и 70% соответственно. Примерно с таким же выходом хлорметилируется и этиловый эфир β-феноксипропионовой кислоты. Эти данные показывают, что, несмотря на наличие карбалкоксильной группы, соединения (I) хлорметилируются значительно легче, чем эфиры 4-алкоксибензойной кислоты и аралкилкарбоновые кислоты. Это несомненно является результатом наличия эфирного кислорода между карбоксильной и фенильной группами.

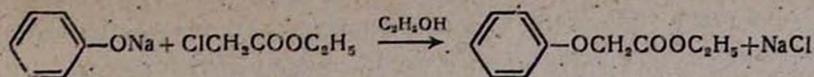
Эти результаты показывают также, что введение карбалкоксильной группы в алифатическую часть фениловых эфиров в некоторой степени затрудняет введение хлорметильной группы, но такое действие снижается с удалением карбалкоксильной группы от ароматического ядра.

Некоторые изменения в условиях проведения реакции, указанные в экспериментальной части, позволили увеличить выход этилового эфира 4-хлорметилфеноксиуксусной кислоты до 70–72%.

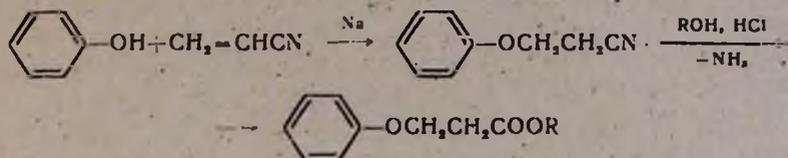
Этиловый эфир феноксиуксусной кислоты синтезирован взаимодействием фенола с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в среде абсолютного ацетона в присутствии сухого поташа:



а также взаимодействием фенолята натрия с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в среде абсолютного этанола:



Эфиры β -феноксипропионовой кислоты синтезированы по следующей схеме:

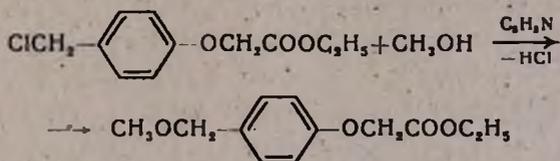


Для установления положения хлорметильной группы этиловый эфир хлорметилфеноксиуксусной кислоты подвергали окислению перманганатом калия в щелочной среде.

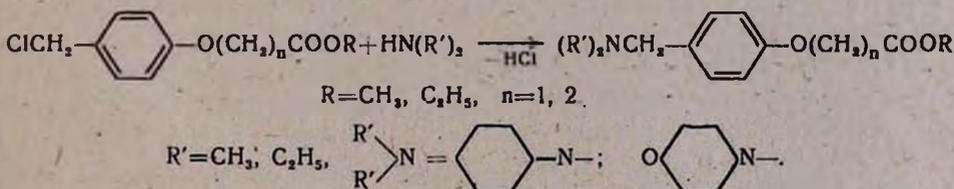
Основным продуктом реакции при этом оказалась 4-карбоксифеноксиуксусная кислота с т. пл. 284—285° (70,4%).

Из реакционной среды удалось выделить также некоторое количество 2-карбоксифеноксиуксусной кислоты (т. пл. 188—189°, выход 5,3%). Эти данные позволяют заключить, что продукт реакции хлорметилирования этилового эфира феноксиуксусной кислоты представляет собой смесь этиловых эфиров: около 93% 4- и 7% 2-хлорметилфеноксиуксусных кислот.

20-часовым нагреванием этилового эфира 4-хлорметилфеноксиуксусной кислоты в среде абсолютного метанола в присутствии небольших количеств пиридина получается этиловый эфир 4-метоксиметилфеноксиуксусной кислоты:



Взаимодействием полученных хлорметилпроизводных с вторичными аминами синтезированы алкиловые эфиры замещенных 4-аминометилфеноксиалкановых кислот:



Для испытания гипотензивных свойств получены хлоргидраты, йодметилаты и йодэтиллаты этих соединений.

Экспериментальная часть

Этиловый эфир феноксиуксусной кислоты. А. Смесь 94 г (1 моль) фенола, 122,5 г (1 моль) этилового эфира монохлоруксусной

кислоты, 276,4 г (2 моля) сухого, хорошо измельченного поташа и 300 мл абсолютного ацетона кипятят на водяной бане с обратным холодильником в течение 20 часов. По охлаждении добавляют воду до растворения осадка, отделяют выделившийся маслянистый слой, а водный несколько раз экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты присоединяют к основному продукту, промывают 10%-ным раствором едкого натра, затем водой, сушат над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме. Выход этилового эфира феноксиуксусной кислоты с т. кип. 100—103°/3 мм составляет 87,3 г (48,3% теоретического количества), d_4^{20} 1,1029; n_D^{20} 1,5048.

Б. Из фенолята натрия и этилового эфира хлоруксусной кислоты аналогично методу Фуско и Мазуци [16] с небольшими изменениями в деталях.

К раствору фенолята натрия, полученному из 47 г (0,5 моля) фенола и 11,5 г (0,5 г-ат.) металлического натрия в среде 180 мл абсолютного этанола, приливают 73,5 г (0,6 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты и смесь кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 10—12 часов. Затем отгоняют растворитель, приливают 100—120 мл воды и экстрагируют маслянистый слой эфиром. Эфирный экстракт промывают 10%-ным раствором едкого натра, затем водой, сушат над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 118—120°/6 мм. Выход 68,8 г, или 76,4% теоретического количества, d_4^{20} 1,1027; n_D^{20} 1,5044. M_{R_D} найдено 48,66, вычислено 48,07.

По литературным данным [9], т. кип. 145—150°/30 мм, $d^{17,5}$ 1,104.

β-Феноксипропионитрил получен в основном согласно прописи Колонжа и Гуйо [10] с небольшими изменениями в деталях.

К 94 г (1 моль) расплавленного фенола маленькими кусками вносят 1,15 г (0,05 г-ат.) металлического натрия и нагревают до растворения. Затем приливают 69 г (1,2 моля) свежеперегнанного акрилонитрила и кипятят на колбонагревателе в течение 14—15 часов.

По охлаждении добавляют 20 мл уксусной кислоты, отгоняют избыток акрилонитрила, приливают 80—100 мл воды и экстрагируют бензолом. Бензольный экстракт промывают водой, сушат над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. *β-Феноксипропионитрил* перегоняется при 135—137°/3 мм. Выход 93,5 г, или 63,6% теоретического количества. Т. пл. 59° (из эфира). По литературным данным, т. пл. 59° [10].

Метилловый эфир β-феноксипропионовой кислоты. Смесь 73,5 г (0,5 моля) *β-феноксипропионитрила* и 200 мл абсолютного метанола при охлаждении водой насыщают сухим хлористым водородом и кипятят на водяной бане в течение 5—6 часов. Фильтруют образовавшийся осадок хлористого аммония, из фильтрата отгоняют метанол до половины первоначального объема и добавляют 100 мл воды. Отде-

ляют маслянистый слой, а водный несколько раз экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, сушат над прокаленным сернистым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Продукт перегоняется при $109-112^{\circ}/3$ мм. Выход 68,9 г (76,5%), d_4^{20} 1,1082; n_D^{20} 1,5080. M_{R_D} найдено 48,42; вычислено 48,07. По литературным данным [11], т. кип. $85^{\circ}/0,4$ мм, d_4^{20} 1,1076; n_D^{20} 1,5071.

Этиловый эфир β -феноксипропионовой кислоты получен аналогичным образом из β -феноксипропионитрила и абсолютного этанола. Выход 76,8%. Т. кип. $120-122^{\circ}/3$ мм, d_4^{20} 1,0762; n_D^{20} 1,5020. M_{R_D} найдено 53,41, вычислено 52, 69. По литературным данным, т. кип. $92^{\circ}/0,7$ мм, d_4^{20} 1,0745; n_D^{20} 1,5002 [11]; n_D^{18} 1,5007 [12].

Этиловый эфир 4-хлорметилфеноксиуксусной кислоты. Смесь 36,0 г (0,2 моля) этилового эфира феноксиуксусной кислоты, 30 г (0,4 моля) 40%-ного формалина, 50 мл соляной кислоты и 50 мл бензола охлаждают до $0-2^{\circ}$ и, поддерживая эту температуру, при энергичном перемешивании пропускают быстрый ток хлористого водорода до насыщения (около 1—1,5 часа). Затем удаляют охлаждающую смесь и содержимое колбы перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Отделяют бензольный слой, 2—3 раза промывают ледяной водой, сушат прокаленным сернистым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Этиловый эфир 4-хлорметилфеноксиуксусной кислоты перегоняется при $164-166^{\circ}/5$ мм. Выход 31,5—33,0 г, или 68,9—72,2% теоретического количества, d_4^{20} 1,2122; n_D^{20} 1,5300. M_{R_D} найдено 58,27, вычислено 57,56.

Найдено %: Cl 15,38

$C_{11}H_{13}ClO_3$. Вычислено %: Cl 15,50.

Окисление этилового эфира хлорметилфеноксиуксусной кислоты. Смесь 11,4 г (0,05 моля) этилового эфира хлорметилфеноксиуксусной кислоты, 8,4 г (0,15 моля) едкого кали и 150 мл воды при перемешивании нагревают на водяной бане 20—30 минут, затем в течение 2 часов маленькими порциями вносят 21 г тонкоизмельченного перманганата калия. Нагревание на водяной бане и перемешивание реакционной смеси продолжают еще 4 часа, затем фильтруют и приливают 20%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго. Еще горячую смесь фильтруют и полученные кристаллы перекристаллизовывают из 50%-ной уксусной кислоты. Выход 6,9 г (70,4%), т. пл. $284-285^{\circ}$ (с разложением). По литературным данным [13], 4-карбоксихлорфеноксиуксусная кислота плавится при 278° (из воды).

Найдено %: C 55,10; H 4,29

$C_8H_8O_5$. Вычислено %: C 55,11; H 4,11.

Из фильтрата по охлаждению выпадает белое кристаллическое вещество, которое фильтруют и перекристаллизовывают из небольшого количества воды. Выход 0,52 г (5,3%), т. пл. $188-189^{\circ}$. По ли-

тературным данным, 2-карбоксифеноксиуксусная кислота плавится при 186—187° [14], 191—192° [15].

Найдено %: С 54,96; Н 3,95
 $C_9H_8O_5$. Вычислено %: С 55,11; Н 4,11.

Этиловый эфир 4-метоксиметилфеноксиуксусной кислоты. Смесь 11,4 г (0,05 моля) свежеперегнанного этилового эфира 4-хлорметилфеноксиуксусной кислоты, 1 мл пиридина и 40 мл абсолютного метанола при перемешивании кипятят на водяной бане в течение 20 часов. Затем отгоняют растворитель, охлаждают льдом и приливают 10%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго. Полученное маслообразное вещество экстрагируют эфиром, эфирный экстракт сушат над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 135—138°/2 мм. Выход 7,3 г (65,2% теоретического количества), d_4^{20} 1,1444; n_D^{20} 1,5121. MR_D найдено 58,81, вычислено 58,95.

Найдено %: С 64,00; Н 6,93
 $C_{12}H_{16}O_4$. Вычислено %: С 64,27; Н 7,19.

Метиловый эфир β-(4-хлорметилфенокси)-пропионовой кислоты. Смесь 36,0 г (0,2 моля) метилового эфира β-феноксипропионовой кислоты, 60 мл соляной кислоты и 60 мл бензола при энергичном перемешивании и охлаждении при 0—1° насыщают хлористым водородом. Затем к ней прибавляют 30 г (0,4 моля) 40%-ного формалина, 90 мл концентрированной соляной кислоты, пропускают ток хлористого водорода еще 5—10 минут и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 2 часов. Дальнейшую обработку проводят так, как описано при хлорметилировании этилового эфира феноксиуксусной кислоты.

Метиловый эфир β-(4-хлорметилфенокси)-пропионовой кислоты перегоняется при 160—163°/5 мм. Выход 31,0—32,0 г, или 68,0—70,2% теоретического количества, d_4^{20} 1,2118; n_D^{20} 1,5314. MR_D найдено 58,43, вычислено 57,56.

Найдено %: Сl 15,38
 $C_{11}H_{13}ClO_3$. Вычислено %: Сl 15,50.

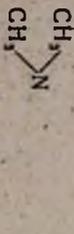
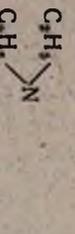
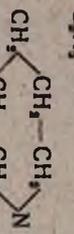
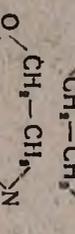
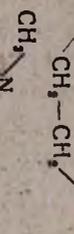
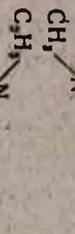
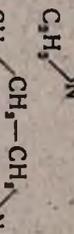
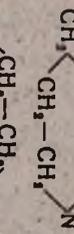
Этиловый эфир β-(4-хлорметилфенокси)-пропионовой кислоты. Хлорметилирование проведено, как описано для метилового эфира β-феноксипропионовой кислоты. Продукт реакции перегоняется при 151—153°/1 мм. Выход 66,7—68,6 теоретического количества, d_4^{20} 1,1696; n_D^{20} 1,5240. MR_D найдено 63,49, вычислено 62,18.

Найдено %: Сl 14,32
 $C_{12}H_{15}ClO_3$. Вычислено %: Сl 14,60.

Конденсация хлорметилпроизводных с вторичными аминами. Смесь 0,05 моля хлорметилпроизводного, 0,11 моля вторичного амина



Таблица

R	R'	n	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Т. пл. в °С	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD						Т. пл. солей в °С			
								C		H		N		хлор-гидратов	водные гидратов		
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено				
	CH ₃	1	81,5	143-144/1,5	43-44	1,0567	1,5051	66,61	65,87	65,83	65,80	8,29	8,07	6,14	5,90	120-121	94-95
	C ₂ H ₅	1	84,7	159-161/2	—	1,0280	1,5001	74,82	75,11	68,09	67,89	8,66	8,74	5,17	5,28	—	—
	C ₃ H ₇	1	85,5	182-185/3	—	1,0772	1,5211	78,42	77,52	69,52	69,28	8,55	8,36	5,03	5,05	125-126	130-132
	C ₄ H ₉	1	80,2	190-192 2,5	69-70	1,1383	1,5235	75,00	74,55	64,68	64,49	7,60	7,58	5,24	5,01	166-167	—
	CH ₃	2	82,4	150-152/2	—	1,0608	1,5130	67,23	65,87	65,62	65,80	8,11	8,07	6,13	5,90	115-117	171-172
	C ₂ H ₅	2	86,2	161-163/2	—	1,0376	1,5040	75,73	75,11	67,99	67,89	8,78	8,74	5,28	5,28	80-81	85-86
	CH ₃	2	87,1	185-187/3	34-35	1,0799	1,5265	78,90	77,52	68,94	69,28	8,37	8,36	4,85	5,05	—	—
	CH ₃	2	82,5	198-200/3	59-60	—	—	—	—	64,52	64,49	7,62	7,58	5,16	5,01	148-150	—

и 30 мл абсолютного бензола нагревают на водяной бане в течение 10—12 часов (в случае диметиламина лучше нагревание проводить в запаянной трубке). Затем приливают 10%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго, отделяют бензол, водный слой насыщают углекислым калием, приливают несколько мл 20%-ного раствора едкого натра и экстрагируют эфиром.

Эфирный экстракт высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выходы и некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в таблице.

В ы в о д ы

1. Исследована реакция хлорметилирования некоторых эфиров феноксиуксусной и β -феноксипропионовой кислот. Установлено, что введение карбалкоксильной группы в алифатическую часть феноловых эфиров в некоторой степени затрудняет введение хлорметильной группы, но такое действие снижается с удалением карбалкоксильной группы от ароматического ядра. Исследованные соединения хлорметилируются значительно легче чем 4-алкоксибензойные кислоты и аралкилкарбоновые кислоты.

2. Разработан метод получения 4-хлорметилпроизводных эфиров феноксиуксусной и β -феноксипропионовой кислот с выходами 70—72%.

3. С целью испытания гипотензивных свойств синтезированы алкиловые эфиры 4-аминометилфеноксиалкановых кислот.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 27 XII 1962

Հ. Ա. Հարոյան և Վ. Վ. Դարբինյան

ՖԵՆՕՔՍԻՔԱՑԱԽԱԹԹՎԻ ԵՎ β -(ՖԵՆՕՔՍԻ)-ՊՐՈՊԻՈՆԱԹԹՎԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՔԼՈՐՄԵԹԻԼՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախկինում հաղորդված էին ֆենոլի էթերների և նրանց տարբեր ածանցյալների քլորմեթիլման ուսումնասիրության մասին փոքր օրինաչափ ուսումնասիրությունները:

Ներկա հաղորդման մեջ բերված են այն տվյալները, որոնք ստացված են ֆենօքսիքացախաթթվի և β -ֆենօքսիպրոպիոնաթթվի մի քանի էսթերների քլորմեթիլման ուսումնասիրության ընթացքում: Պարզվեց, որ 4-ալկօքսիբենզոլաթթուների էսթերների համար նկարագրված պայմաններում այդ էսթերներից հնարավոր չէ ստանալ համապատասխան քլորմեթիլածանցյալներ: Պարզվեց նաև, որ եթե ֆենօքսիքացախաթթվի էթիլէսթերը քլորմեթիլել անիզոլի համար նկարագրված պայմաններում, ապա ուսակցիալի պրոպիլատի հիջը կազմում է 42,7%, իսկ ֆենետոլի համար նկարագրված պար-

մաննիրում ելքը մեծանում է մինչև 55,7% Այդ 28% և 20% ցածր է քան համապատասխան արկղախրենդիլքլորիդների ելքը նույն պայմաններում:

Յ-Ֆենօքսիպրոպիոնաթթվի մեթիլէսթերը արչ պայմաններում քլորմեթիլանում է համապատասխանաբար 59,2% և 70% ելքերով: Մոտավորապես նույն ելքերով քլորմեթիլանում է նաև Յ-ֆենօքսիպրոպիոնաթթվի էթիլէսթերը:

Այդ ուլլաները ցույց են տալիս, որ ֆենօքսիճարպաթթուների էսթերները քլորմեթիլում են ավելի մեղմ պայմաններում, քան 4-արկղաքսիթենդոլաթթուների էսթերները և արիլալիլկարբոնաթթուները: Այդ անկասկած կարրարկօքսի և ֆենիլ խմբերի միջև եթերալին թթվածնի ներկալուծյան հետևանքն է:

Այս ուլլաները ցույց են տալիս նաև, որ կարրարկօքսի խմբի մուտքը ֆենոլալին եթերի ալիֆատիկ մասում որոշ չափով դժվարացնում է քլորմեթիլ խմբի մուտքը, սակայն այդ ազդեցութլունը նվազում է արոմատիկ օղակի նկատմամբ կարրարկօքսի խմբի հեռացման հետ միասին:

Ֆենօքսիքացալաթթվի էթիլէսթերը ստացել ենք ֆենոլի և քլորքացալաթթվի էսթերի վոլսազդեցութլան միջոցով անշուր պոտաշի ներկալուծյամբ, ացետոնի միջավալում, ինչպես նաև նատրիումի ֆենոլատի և քլորքացալաթթվի էթիլէսթերի վոլսազդեցութլամբ արսոլլուս էթիլ սպիրտի միջավալում:

Յ-Ֆենօքսիպրոպիոնաթթվի էսթերներն ստացել ենք ցիանէթիլացնելով ֆենոլը և արկահոլիդելով ստացված նիտրիլը համապատասխան սպիրտի միջավալում քլորաշրածնի ազդեցութլամբ:

4-Քլորմեթիլֆենօքսիճարպաթթուների էսթերներն օգտագործել ենք մի քանի սինթեզներում, մասնավորապես տեղակալված 4-ամինոմեթիլֆենօքսիճարպաթթուների էսթերների ստացման համար, որոնց չորրորդական աղերը հետաքրքրութլուն են ներկալացնում բիոլոգիական որոշ հատկութլունների ուսումնասիրման տեսակետից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научные труды ЕГУ (хим. серия) **36**, 21 (1952).
2. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ФМЕТ **8**, 29 (1955); А. А. Ароян, С. Г. Титанян, Г. А. Азроян, Научные труды ЕГУ (хим. серия) **53**, 45 (1956); А. А. Ароян, С. Г. Титанян, М. Г. Геворкян, там же **53**, 53 (1956).
3. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН **10**, 203 (1957).
4. Пат. ФРГ 951, 927 (1956) [С. А. **53**, 2161 (1959)].
5. М. Н. Богданов, ЖОХ **28**, 1621 (1958).
6. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН **15**, 157 (1962).
7. А. А. Ароян, Научные труды ЕГУ (хим. серия) **44**, 55 (1954).
8. А. А. Ароян, С. Г. Титанян, Изв. АН АрмССР, ХН **10**, 283 (1957).
9. Fritzsche, J. pr. Chem. (2) **20**, 276 (1879).
10. J. Colonge, A. Guyot, Bull. Soc. Chim. France **1957**, 1228.
11. С. E. Rehberg, M. C. Dixon, J. Am. Chem. Soc. **72**, 2205 (1950).
12. R. H. Hall, E. S. Stern, J. Chem. Soc. **1949**, 2035.
13. Elkan, Ber. **19**, 3044 (1886).
14. Rosing, Ber. **17**, 2995 (1884).
15. Auwers, Haymann, Ber. **27**, 2802 (1894).
16. R. Fusco, F. Mazzuci, Gazz. chim. ital. **71**, 406 (1941).