

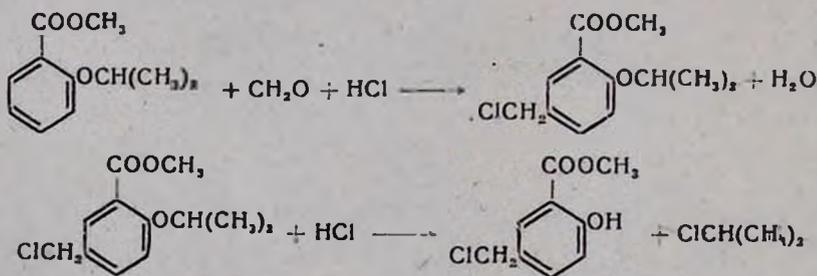
А. А. Ароян, Л. В. Хажакян, А. В. Арутюнян и Г. Л. Григорян

Об аномальном хлорметилировании метилового эфира *o*-изопропоксибензойной кислоты

Исследование хлорметилирования эфиров *o*-алкоксибензойных кислот [1] показало, что они хлорметируются нормально и в результате реакции образуют эфиры 2-алкокси-5-хлорметилбензойных кислот. Выяснилось, что реакция в этом ряду протекает легче, чем у соответствующих *p*-алкоксиизомеров [2], и затрудняется с увеличением алкоксильного радикала.

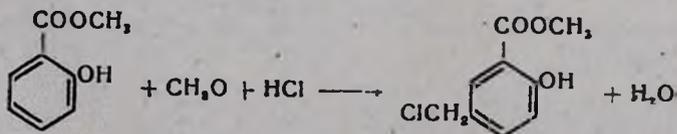
Однако некоторая аномалия наблюдалась в случае метилового эфира *o*-изопропоксибензойной кислоты. Продукт, полученный при хлорметилировании этого эфира действием хлористого водорода и параформальдегида в присутствии хлористого цинка, имел более низкую температуру кипения, чем следовало ожидать, и содержал хлора на 3—3,5% больше, чем в ожидаемом при нормальной реакции метилового эфира 2-изопропокси-5-хлорметилбензойной кислоты.

Исходя из этих данных, мы предполагали, что при этом одновременно с хлорметилированием происходит отщепление изопропилового радикала, в результате чего образуется метиловый эфир 2-окси-5-хлорметилбензойной кислоты:



Данные элементарного анализа соответствовали данным, вычисленным для этого продукта, однако в ИК-спектре, снятом на аппарате ИКС-11 с призмой хлористого натрия, отсутствовало характерное для гидроксильной группы поглощение в области 2700—3500 cm^{-1} .

Вопреки этому, мы решили проверить наше предположение другим путем. С этой целью метиловый эфир салициловой кислоты хлорметилировался в тех же условиях:



ИК-спектр синтезированного метилового эфира 2-окси-5-хлорметилбензойной кислоты полностью совпадал со спектром продукта, полученного при хлорметилировании метилового эфира 2-изопропоксibenзойной кислоты, и также не показал характерного поглощения гидроксильной группы (рис. 1).

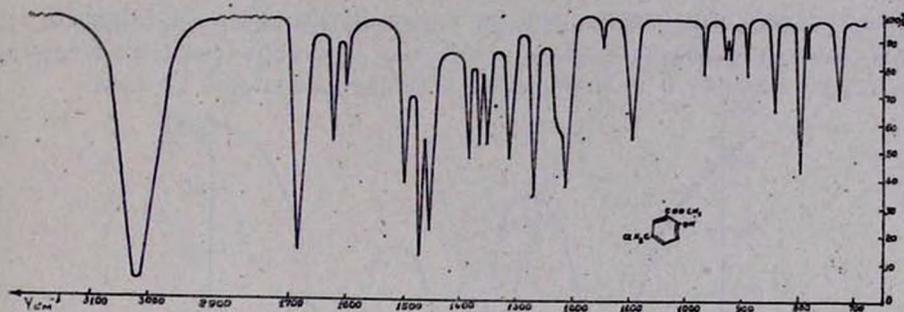


Рис. 1.

Чтобы убедиться, не является ли такое расщепление изопропилового радикала результатом проведения реакции в абсолютно сухой среде в присутствии катализатора, мы проводили хлорметилирование также в среде бензола соляной кислотой и формалином без катализатора. Продукт при этом образовался с 15—20%-ным выходом и имел тот же спектр поглощения. Отсутствие метилового эфира салициловой кислоты в исходном эфире *o*-изопропоксibenзойной кислоты мы установили сравнением ИК-спектров этих двух соединений.

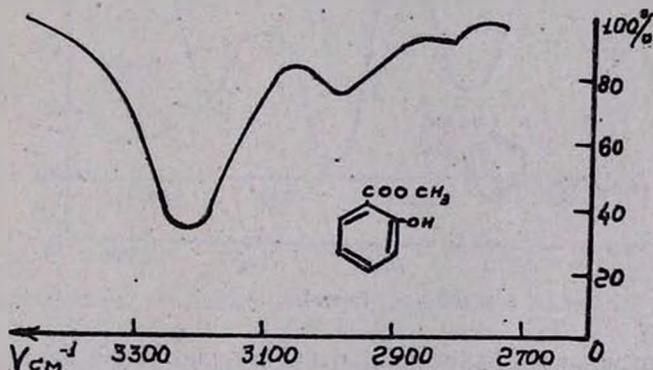
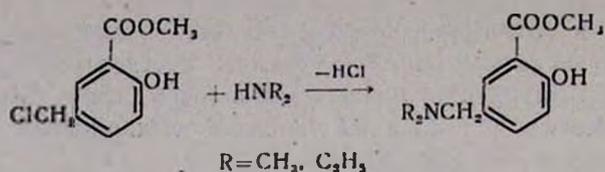


Рис. 2.

Как и следовало ожидать, в ИК-спектре метилового эфира *o*-изопропоксibenзойной кислоты отсутствовало характерное для гидроксильной группы поглощение, тогда как метиловый эфир салициловой кислоты имел весьма четкое поглощение в области 3215 см^{-1} (рис. 2).

Интересно отметить, что метиловые эфиры 2-окси-5-диалкиламинотилбензойных кислот, полученные взаимодействием метилового эфира 2-окси-5-хлорметилбензойной кислоты с вторичными аминами:



также показали характерное поглощение в области 3215 см⁻¹ (рис. 3, 4). Эти вещества растворяются в холодных растворах водной щелочи, что также говорит о наличии фенольно-гидроксильной группы.

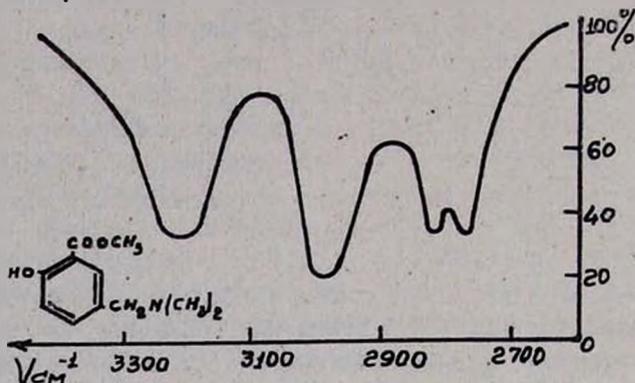


Рис. 3.

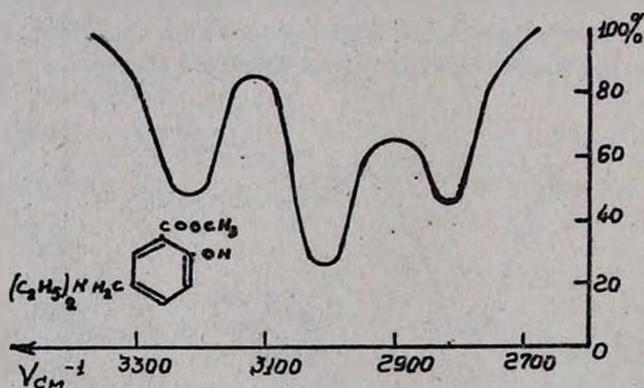
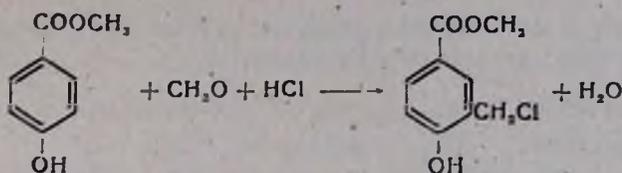


Рис. 4.

Обоснованного объяснения относительно такой аномалии в ИК-спектре метилового эфира 2-окси-5-хлорметилбензойной кислоты пока мы не в состоянии привести.

Было интересно иметь сравнительные данные для соответствующих *п*-оксиизомеров. С этой целью мы повторили наши опыты с метиловым эфиром *п*-изопропоксibenзойной кислоты [2], а также провели хлорметилирование метилового эфира *п*-оксибензойной кислоты:



и синтезировали соответствующее аминометилпроизводное. При проверке их ИК-спектров никаких аномалий мы не наблюдали (рис. 5, 6).

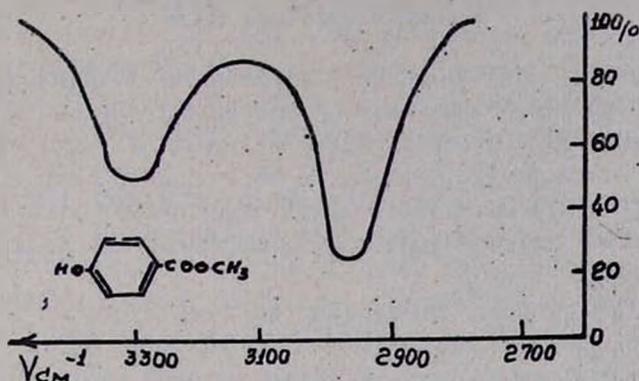


Рис. 5.

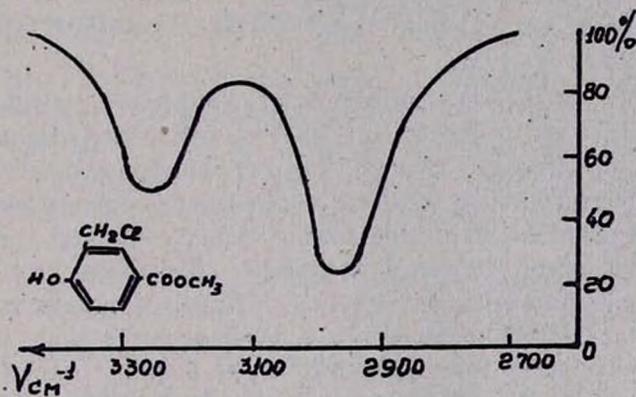
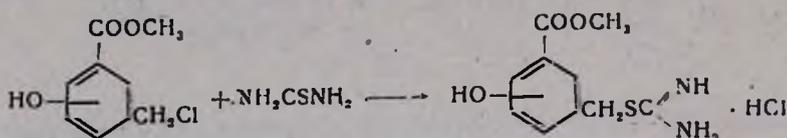


Рис. 6.

Таким образом, отщепление изопропилового радикала в условиях реакции хлорметилирования характерно только для *o*-изомера и, по-видимому, является результатом некоторых пространственных затруднений, возникающих у *o*-замещенного производного, и вторичного характера изопропилового радикала.

Интересно отметить, что эти факторы проявляются и при синтезе метилового эфира *o*-изопропоксибензойной кислоты. Этот эфир всего с 26%-ным выходом образуется при взаимодействии калиевого производного метилового эфира салициловой кислоты, тогда как эфиры остальных *o*-алкоксибензойных кислот в тех же условиях получают с 55–60%-ными выходами.

Полученные хлорметилпроизводные использованы в синтезе S-замещенных производных изотномочевины:



Экспериментальная часть

Метилловый эфир *o*-изопропоксibenзойной кислоты. В колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 400 мл абсолютного метанола и постепенно вносят 39 г (1 г-ат.) металлического калия. К полученному алкоголяту приливают 152 г (1 моль) метилового эфира салициловой кислоты, а затем 172 г (1,4 моля) изопропилбромида и нагревают на водяной бане в течение 20 часов.

Отгоняют метанол, добавляют воду и экстрагируют эфиром. Последний дважды промывают 10%-ным раствором едкого натра, сушат над сернистым натрием и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 118—120°/5 мм. Выход 50,5 г (26%); d_4^{20} 1,0716; n_D^{20} 1,5110. По литературным данным [3], т. кип. 250°; d_4^{20} 1,062.

Хлорметилирование метилового эфира *o*-изопропоксibenзойной кислоты. Смесь 19,4 г (0,1 моля) метилового эфира *o*-изопропоксibenзойной кислоты, 3,7 г (0,12 моля) параформальдегида, 5 г безводного хлористого цинка и 50 мл абсолютного хлороформа насыщают хлористым водородом и перемешивают при комнатной температуре в течение 2—2,5 часов. Затем содержимое колбы три раза промывают ледяной водой, высушивают над прокаленным сернистым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Продукт реакции перегоняется при 130—132°/3 мм и при стоянии кристаллизуется. Выход 9 г. Перекристаллизованный из абсолютного метанола продукт плавится при 65—66°.

Найдено %: Cl 18,02. Вычислено для метилового эфира 2-изопропокси-5-хлорметилбензойной кислоты %: Cl 14,61.

Метилловый эфир 2-окси-5-хлорметилбензойной кислоты. Смесь 30,4 г (0,2 моля) метилового эфира салициловой кислоты, 7,5 г (0,25 моля) параформальдегида, 5 г безводного хлористого цинка и 100 мл абсолютного хлороформа хлорметилируется как описано выше. Продукт реакции перегоняется при 134—137°/4 мм. Выход 24,5 г (60,1%).

Перекристаллизованный из абсолютного метанола метилловый эфир 2-окси-5-хлорметилбензойной кислоты плавится при 65—66° и не дает депрессии температуры плавления с продуктом предыдущего опыта. По литературным данным [4,5], т. пл. 65—66°; 68°.

Найдено %: С 54,01; Н 4,73; Cl 17,71

$C_9H_9ClO_2$. Вычислено %: С 53,88; Н 4,52; Cl 17,67.

Метилловый эфир 4-окси-3-хлорметилбензойной кислоты. Через смесь 30,4 г (0,2 моля) метилового эфира *п*-оксибензойной кислоты, 7,5 г (0,15 моля) параформальдегида, 5 г безводного хлористого цинка и 150 мл абсолютного хлороформа при энергичном перемешивании пропускают быстрый ток хлористого водорода. Вначале температура реакционной смеси повышается до 35—40° и параформальдегид, а также метилловый эфир *п*-оксибензойной кислоты переходят в раствор, а затем начинается выделение образовавшегося метилового эфира 4-окси-3-хлорметилбензойной кислоты. После насыщения реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 3,5—4 часа и оставляют на ночь.

Отсасывают образовавшиеся кристаллы, растворяют в эфире, эфирный раствор промывают водой, высушивают над сернистым натрием и отгоняют растворитель; продукт не перегоняется (разложение). Полученные белые кристаллы перекристаллизовывают из абсолютного метанола. Выход 31,5 г (78,7%); т. пл. 146°. По литературным данным, т. пл. 139° [5].

Найдено %: С 53,92; Н 4,55; Cl 17,51

$C_9H_9ClO_2$. Вычислено %: С 53,88; Н 4,52; Cl 17,67.

Конденсация хлорметилпроизводных с аминами. Смесь 0,05 моля соответствующего хлорметилпроизводного и 0,11 моля вторичного амина, растворенного в 50 мл абсолютного бензола, нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Затем отфильтровывают хлоргидрат вторичного амина, отгоняют от фильтрата растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Метилловый эфир 2-окси-5-диметиламинометилбензойной кислоты. Выход 80,5%; т. кип. 114—116°/2 мм; d_4^{20} 1,1093; n_D^{20} 1,5305. MR_D найдено 58,52, вычислено 56,52.

Найдено %: С 63,31; Н 7,23; N 6,73

$C_{11}H_{15}NO_2$. Вычислено %: С 63,14; Н 7,22; N 6,69.

Хлоргидрат, т. пл. 160—161°; *йодметилат*, т. пл. 175—176°.

Метилловый эфир 2-окси-5-диэтиламинометилбензойной кислоты. Выход 87%; т. кип. 128—130°/2 мм; d_4^{20} 1,0835; n_D^{20} 1,5221. MR_D найдено 66,80, вычислено 65,75.

Найдено %: С 65,58; Н 8,22; N 6,11

$C_{13}H_{19}NO_2$. Вычислено %: С 65,80; Н 8,07; N 5,90.

Хлоргидрат, т. пл. 102—103°.

Метилловый эфир 4-окси-3-диэтиламинометилбензойной кислоты. Выход 82%; т. кип. 165—167°/7 мм; d_4^{20} 1,1085; n_D^{20} 1,5339. MR_D найдено 66,63, вычислено 65,75.

Найдено %: С 65,67; Н 7,86; N 6,25
 $C_{13}H_{19}NO_3$. Вычислено %: С 65,80; Н 8,07; N 5,90.

Хлоргидрат, т. пл. 160—161°; *йодметилат*, т. пл. 145—146°.

Получение S-замещенных производных тиомочевины. Смесь 0,05 моля соответствующего хлорметилпроизводного, 0,05 моля тиомочевины и 50 мл абсолютного метанола нагревают на водяной бане в течение 4 часов, затем отгоняют 30—40 мл метанола и к остатку приливают 50—70 мл абсолютного эфира. Продукт обычно выделяется в виде масла, которое при охлаждении кристаллизуется.

Хлоргидрат S-(2-окси-5-карбметоксибензил)-тиомочевины. Выход 91%; т. пл. 147—149°.

Найдено %: Cl 12,65; S 11,64
 $C_{19}H_{23}ClN_2O_3S$. Вычислено %: Cl 12,81; S 11,59.

Хлоргидрат S-(4-окси-3-карбметоксибензил)-тиомочевины. Выход 93%; т. пл. 162—163°.

Найдено %: Cl 12,93; S 11,65
 $C_{19}H_{23}ClN_2O_3S$. Вычислено %: Cl 12,81; S 11,59.

В ы в о д

Исследована реакция хлорметилирования метиловых эфиров *о*-изопропокси-, *о*-окси- и *п*-оксibenзойных кислот. Установлено, что при хлорметилировании метилового эфира *о*-изопропоксибензойной кислоты происходит отщепление изопропилового радикала и в результате получается метиловый эфир 2-окси-5-хлорметилбензойной кислоты. Метиловые эфиры *о*-окси- и *п*-оксibenзойных кислот хлорметилируются нормально.

Институт тонкой органической химии
 АН АрмССР

Поступило 11 VII 1963

Զ. Ս. Հառոյան, Լ. Վ. Խաժակյան, Ա. Վ. Հարությունյան և Գ. Լ. Գրիգորյան

Օ-ԻԶՈՊՐՈՊՈՔՍԻԲԵՆԶՈՅԱԹՅԻ ՄԵԹԻԼԵՍԹԵՐԻ ԱՆՈՍԱԼ ՔԼՈՐՄԵԹԻԼՍԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Օ-Ալիլօքսիբենզոլաթթուների էսթերների քլորմեթիլման ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ այդ սեպերան ընթանում է նորմալ և ստացվում են 2-ալիլօքսի-5-քլորմեթիլբենզոլաթթուների էսթերներ:

Սակայն, որոշ աննորմալությունն նկատվեց օ-իզոպրոպօքսիբենզոլաթթվի էսթերների քլորմեթիլման ժամանակ: Ստացված պրոդուկտը թորվում է ալիլի ցածր շերմաստիճանում և քլոր պարունակում է 3—3,5%-ով ալիլի պակաս քան պետք էր սպասել:

Նշենլով ալդ տվլալներից մենք ենթադրեցինք որ ալս դեպքում քլորմիթիլման հետ միաժամանակ, քլորաչրածնի ազդեցութլամբ տեղի է ունենում իզոպրոպիլ ռադիկալի անջատում և ստացվում է 2-օքսի-5-քլորմեթիլբենզոլաթթվի մեթիլէսթեր: Ալդ ենթադրութլունը հաստատելու նպատակով մենք քլորմեթիլեցինք նաև սալիցիլաթթվի մեթիլէսթերը և համեմատեցինք ալդ երկու տարբեր ելանլութերից ստացված միացութլունների ֆիզիկա-քիմիական հատատունները և նրանց ինֆրակարմիր սպեկտրները: Պարզվեց որ երկու դեպքում էլ ստացվում է 2-օքսի-5-քլորմեթիլբենզոլաթթվի մեթիլէսթեր:

Համեմատական տվլալներ ստանալու նպատակով մենք քլորմեթիլեցինք 4-օքսի- և 4-իզոպրոպօքսիբենզոլաթթվի մեթիլէսթերները:

2-Օքսի-5-քլորմեթիլ- և 4-օքսի-3-քլորմեթիլբենզոլաթթվի մեթիլէսթերներն օգտագործել ենք մի քանի երրորդալին ամիններ և S-տեղակալված թիոմիզանլութի ածանցլալներ ստանալու նպատակով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 16, 373 (1963).
2. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 15, 157 (1962).
3. E. Kraut, Lieb. Ann. 150, 8 (1869).
4. Auwers, Huber, Ber. 35, 130 (1902).
5. Германский патент 113723 [Chem. Zbl. 1900, II, 796].