

## СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭФИРОВ 4-ГАЛОИДОФЕНОКСИУКСУСНЫХ КИСЛОТ

А. А. АРОЯН и В. В. ДАРБИНЯН

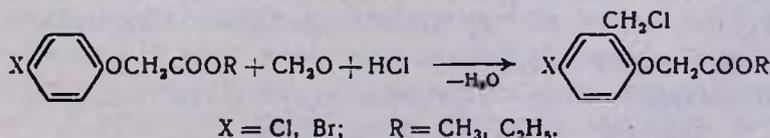
заимдействием эфиров 2-хлорметил-4-галойдофеноксисукусных кислот с некоторыми вторичными аминами синтезированы соответствующие аминпроизводные, которые действием гидразина переведены в гидразиды. Эфиры 2-хлорметил-4-галойдофеноксисукусных кислот использованы также для синтеза солей уротропина и S-замещенных производных изотиомочевины.

Ранее был синтезирован ряд аминоэфиров, гидразидов, замещенных гидразидов моно- и дибромфеноксисукусных кислот, и исследована реакция хлорметилирования некоторых эфиров феноксиуксусной и β-феноксипропионовой кислот. Установлено, что наличие карбалк-оксильной группы в алифатической части фениловых эфиров в некоторой степени затрудняет введение хлорметильной группы, но такое действие снижается с удалением карбоксильной группы от ароматического ядра. Было установлено также, что они хлорметилируются значительно легче, чем эфиры 4-алкоксибензойных кислот и при проведении реакции в условиях, описанных для последних, осмоляются [1].

В настоящей работе приведены данные, полученные при хлорметилировании эфиров 4-галойдзамещенных феноксиуксусных кислот.

Известно, что наличие галогена в ароматическом ядре затрудняет введение хлорметильной группы. Сопоставляя данные, полученные нами при хлорметилировании фениловых эфиров [2] и их *o*- и *p*-бромированных производных [3], можно было предположить, что эфиры 4-галойдзамещенных феноксиуксусных кислот будут хлорметилироваться труднее, чем соответствующие негалойдированные эфиры.

Действительно, опыты показали, что в условиях, описанных для эфиров феноксиуксусной кислоты (формалин, соляная кислота в среде бензола, без катализатора), из эфиров галойдзамещенных феноксиуксусных кислот получают только следы соответствующих хлорметил-производных. Хорошие результаты получают только при проведении реакции в безводной среде действием хлористого водорода в присутствии катализатора:

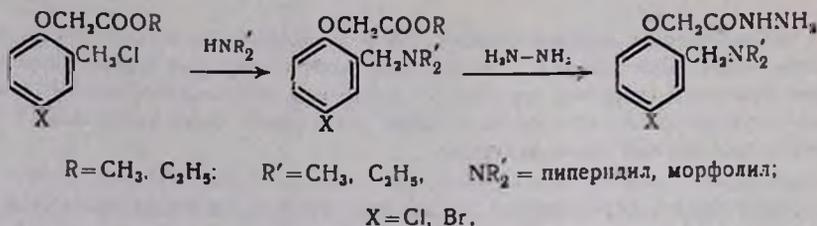


В этих условиях соответствующие хлорметилпроизводные получают с выходами 85—90%. Характер галогена и величина алкильной

группы эфира не влияют заметным образом на выход продукта реакции.

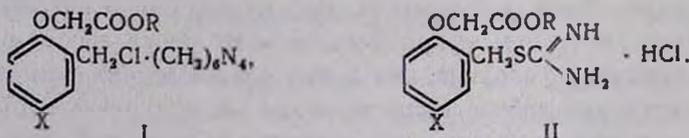
Исходные эфиры 4-хлор- и 4-бромфеноксиуксусных кислот получены галондированием соответствующих эфиров феноксиуксусной кислоты при температуре 15—20° в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии йода в качестве катализатора.

Взаимодействием эфиров 2-хлорметил-4-бром-феноксиуксусной кислоты с некоторыми вторичными аминами синтезированы соответствующие аминопроизводные, которые действием гидразина переведены в гидразиды:



Первые из них представляют интерес для испытания симпатолитических, а вторые — антибактериальных свойств.

Эфиры 2-хлорметил-4-галоидофеноксиуксусных кислот использованы также для синтеза солей уротропина (I) и S-замещенных производных изотиомочевины (II):



### Экспериментальная часть

*Эфиры 4-галоидофеноксиуксусных кислот.* Получались по общей прописи Хаскельберга [4] хлорированием и бромированием эфиров феноксиуксусной кислоты в ледяной уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств йода.

*Метилловый эфир 4-хлорфеноксиуксусной кислоты,* выход 65,5%, т. кип. 129—130°/1 мм,  $d_4^{20}$  1,3233;  $n_D^{20}$  1,5385;  $MR_D$  найдено 47,46.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_3$ . Вычислено 48,21.

*Этиловый эфир 4-хлорфеноксиуксусной кислоты,* выход 66,3%, т. кип. 133—135°/1 мм,  $d_4^{20}$  1,2597,  $n_D^{20}$  1,5257,  $MR_D$  найдено 52,23.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ . Вычислено 52,82.

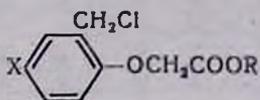
*Метилловый эфир 4-бромфеноксиуксусной кислоты,* выход 78,5%. т. кип. 140—142°/1 мм, т. пл. 45—46°.

*Этиловый эфир 4-бромфеноксиуксусной кислоты,* выход 77,5% т. пл. 58—59° (из спирта).

*Эфиры 2-хлорметил-4-галоидфеноксиуксусных кислот.* Смесь 0,1 моля эфира 4-галоидфеноксиуксусной кислоты, 4,5 г (0,15 моля) параформальдегида, 5 г безводного хлористого цинка и 70 мл хлороформа при энергичном перемешивании насыщают сухим хлористым водородом. После насыщения (15—20 минут) реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3—4 часов. Затем содержимое колбы 2—3 раза промывают ледяной водой, высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1



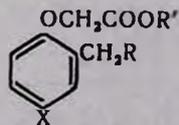
R	X	Молекулярная формула	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Т. пл. в °С	Анализ в %	
						Cl (бензильный)	
						найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	85,2	150—151/1	46—47	14,39	14,17
*C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	83,2	152—154/1	—	13,75	13,47
CH <sub>3</sub>	Br	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrClO <sub>3</sub>	87,7	160—162/1	58—59	12,40	12,06
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrClO <sub>3</sub>	85,9	168—170/1	44—45	11,73	11,51

\*  $d_4^{20}$  1,3108;  $n_D^{20}$  1,5354;  $MR_D$  найдено 62,53, вычислено 62,31.

*Алкиловые эфиры 4-галоид-2-диалкиламинометилфеноксиуксусных кислот.* Смесь 0,03 моля хлорметилпроизводного, 0,07 моля вторичного амина и 40 мл абсолютного бензола оставляют на ночь, а затем нагревают на водяной бане 10—12 часов. По охлаждении приливают 10%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго, отделяют бензол, водный слой насыщают поташом, приливают несколько мл 15%-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 2.

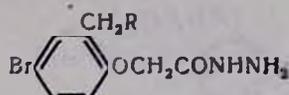
*Гидразиды 2-диалкиламинометил-4-бромфеноксиуксусных кислот.* Смесь 0,01 моля метилового эфира 2-диалкиламинометил-4-бромфеноксиуксусной кислоты и 0,1 моля гидразина кипятят на колбонагревателе в течение 1,5—2 часов. После охлаждения реакционной смеси образовавшиеся кристаллы промывают абсолютным эфиром и перекристаллизовывают из 10—12 мл метанола (таблица 3).

Таблица 2



R	R'	X	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MR <sub>D</sub>		Анализ в %						Т. пл. солей в °С		
								найдено	вычислено	C		H		N		йод-метилаты	йод-этилаты	хлор-гидраты
										найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	CH <sub>3</sub>	Br	76,6	147—149/1	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>3</sub>	1,3804	1,5336	68,34	68,89	48,24	47,69	5,44	5,33	4,37	4,63	208—209	172—173	165—166
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	CH <sub>3</sub>	Br	83,8	160—161/1	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>3</sub>	1,2825	1,5322	80,01	79,76	50,36	50,91	6,14	6,10	4,50	4,24	161—162	157—158	138—139
	CH <sub>3</sub>	Br	77,4	178—180/1	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>3</sub>	1,3573	1,5517	80,54	80,35	52,42	52,64	5,72	5,89	3,90	4,09	163—164	156—157	154—154
	CH <sub>3</sub>	Br	79,6	190—192/1	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>4</sub>	плавится при 55—56°			48,63	48,85	5,38	5,27	4,62	4,06	168—169	164—165	172—173	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	77,0	153—156/1	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>3</sub>	1,3253	1,5342	74,33	75,01	49,02	49,37	5,34	5,73	4,32	4,42	145—146	86—87	165—166
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	82,5	165—166/1	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>3</sub>	1,2482	1,5227	85,01	83,30	51,99	52,33	6,20	6,44	4,21	4,06	122—123	100—101	118—119
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	76,6	185—187/1	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>3</sub>	1,3194	1,5410	84,85	85,60	53,90	53,94	6,40	6,22	3,76	3,93	154—155	148—149	188—189
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	82,2	200—202/1	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>3</sub>	1,3590	1,5458	83,44	82,57	50,12	50,29	5,91	5,62	3,57	3,91	125—126	120—121	142—143
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	CH <sub>3</sub>	Cl	74,2	152—154/1	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	1,1386	1,5186	76,23	75,34	59,16	58,84	7,22	7,05	4,68	4,89	170—171	146—147	74—75
	CH <sub>3</sub>	Cl	73,2	170—172/1	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	1,1918	1,5375	78,10	79,07	60,24	60,50	6,51	6,76	4,33	4,70	170—171	152—153	120—121

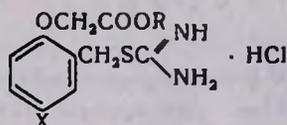
Таблица 3



R	Выход в %	Молекулярная формула	Т. пл. в °С	Анализ N в %	
				найдено	вычислено
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	83,3	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	132—133	14,30	13,89
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	84,8	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	70—71	12,73	12,71
	85,3	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	99—100	11,96	12,27
	82,2	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	138—139	12,57	12,20

*Хлоргидраты S-(2-карбалкоксиметилокси-5-галоида)бензил-изотиомочевин.* Смесь 0,02 моля эфира 2-хлорметил-4-галовидфеноксисукусной кислоты, 0,02 моля тиомочевин и 30 мл абсолютного этанола нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов. Затем отгоняют часть этанола и по охлаждению к остатку приливают 50—60 мл абсолютного эфира. Полученные кристаллы отсасывают, промывают абсолютным эфиром и сушат на воздухе (таблица 4).

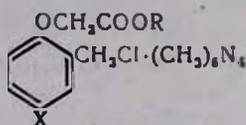
Таблица 4



R	X	Выход в %	Молекулярная формула	Т. пл. в °С	Анализ в %	
					Cl (ионный)	
					найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	Cl	96,5	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	145—147	11,31	10,90
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	97,2	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	144—145	10,63	10,45
CH <sub>3</sub>	Br	96,7	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	169—170	9,69	9,59
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	95,5	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	160—161	9,53	9,25

*Уротропиновые соли эфиров 2-хлорметил-4-галовидфеноксисукусных кислот.* Смесь 0,02 моля эфира 2-хлорметил-4-галовидфеноксисукусной кислоты, 0,02 моля уротропина и 30 мл хлороформа нагревают на водяной бане в течение 6—7 часов. Выпавшие кристаллы отсасывают и промывают абсолютным эфиром (таблица 5).

Таблица 5



R	X	Выход в %	Молекулярная формула	Т. пл. в °С	Анализ в %	
					Cl (ионный)	
					найдепо	вычислено
CH <sub>3</sub>	Cl	76,3	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	194—195	9,00	9,11
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	74,4	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	123—124	8,95	8,79
CH <sub>3</sub>	Br	77,2	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	184—185	7,83	8,17
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	75,8	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	124—125	8,30	7,92

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 13 V 1956

#### 4 - ՀԱՆՈԳԵՆՏԵՆՈՔՍԻՔԱՅԱԽԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԿՆԵՐԻ ՄԵՆՏԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Վ. Վ. ԴԱՐԲԻՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

2-Քլորմեթիլ-4-հալոգենֆենօքսիքացախաթթուների էսթերների և մի քանի երկրորդային ամինների փոխազդեցության միջոցով ստացված են համապատասխան ամինաածանցյալներ, որոնք հիդրազինի ազդեցությամբ փոխարկված են ամինահիդրազիդների:

2-Քլորմեթիլ-4-հալոգենֆենօքսիքացախաթթուներն օգտագործված են նաև ուրոտրոպինի աղերի և 5-տեղակալված իզոթիոմիդանյութի ածանցյալների սինթեզի համար:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, В. В. Дарбинян, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 59 (1963); А. А. Ароян, Л. А. Восканян, В. В. Дарбинян, Арм. хим. ж., 19, (1966).
2. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Труды ЕГУ, (хим. серия) 36, 21 (1952); А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН, 13, 275 (1960).
3. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН, 17, 532 (1964); 19, 226 (1966).
4. E. Fritsche, J. Pr. Chem., 20, 276 (1879); L. Haskelberg, J. Org. Chem., 12, 428 (1947).