

ХЛОРМЕТИЛИРОВАНИЕ *o*-ХЛОРАЛКОКСИБЕНЗОЛОВ И СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ *бис*-(β -ХЛОРЭТИЛ)АМИНОВ

А. А. АРОЯН, Т. Р. ОВСЕПЯН, Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН и В. В. ЛЕДЯЕВ

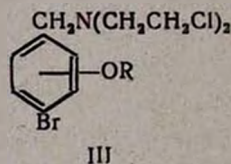
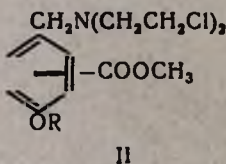
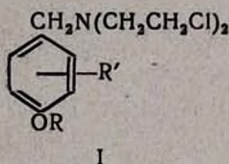
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 2 VII 1968

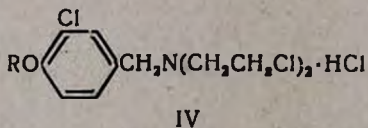
С целью изучения противоопухолевых свойств синтезирован ряд *N*-(3-хлор-4-алкоксибензил)-*N-бис*-(β -хлорэтил)аминов. Проведена и изучена реакция хлорметилирования *o*-хлоралкоксибензолов.

Табл. 4, библи. ссылок 5.

Биологическое испытание синтезированных ранее *бис*-(β -хлорэтил)аминов со структурой I, II, III показало, что многие из них проявляют канцеролитическую активность, причем отдельные представители задерживают рост саркомы 45 на 60—79%, а асцита Эрлиха—более чем на 95% [1].



В настоящем сообщении описывается синтез бензил-*бис*-(β -хлорэтил)аминов, содержащих в ароматическом ядре алкоксильный радикал и хлор:



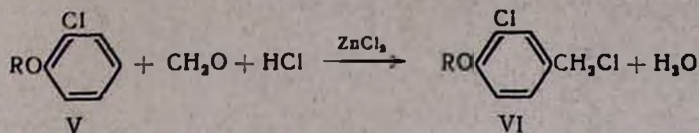
$\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}$.

В качестве исходных соединений мы применяли 3-хлор-4-алкоксибензилхлориды. Синтез последних осуществлялся хлорметилированием *o*-хлоралкоксибензолов.

В литературе описано хлорметилирование *п*-бромалкоксибензолов [2], а также имеются данные относительно хлорметилирования *o*-хлоранизола [3]. Хлорметилирование последнего проведено нагреванием при 96° в водной среде с применением 40%-ного формалина и хлористого цинка. Для хлорметилирования *o*-хлоралкоксибензолов нами сначала были применены условия хлорметилирования анизола, а затем и бутоксибензола [4]. Проведенные опыты показали, что в первом случае — действием

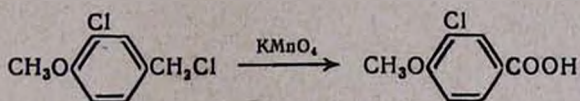
формалина и соляной кислоты в среде бензола—образуются только следы 3-хлор-4-метоксибензилхлорида, а при увеличении количества формалина, хлористого водорода и продолжительности реакции выход составляет 8,5—90%.

Удовлетворительные выходы (65—70%) *о*-метокси- и *о*-этоксипроизводных хлорбензола получались, когда хлорметилирование проводили в безводной среде с применением параформа и хлористого цинка.

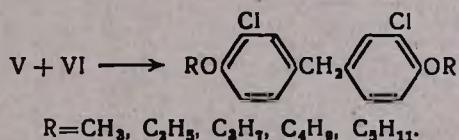


Однако с увеличением алкоксильного радикала выходы продуктов реакции понижаются. Увеличение количества параформа и хлористого цинка не привело к заметному увеличению выхода, а повышение температуры до 80—90° привело к увеличению высококипящей фракции. Выходы остальных гомологов относительно улучшились при увеличении количества параформа, уменьшении количества хлористого цинка и поддержании температуры реакции при 35—40°.

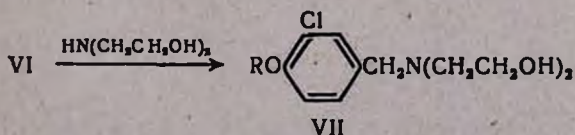
Положение хлорметильной группы в синтезированных соединениях установлено на примере 3-хлор-4-метоксибензилхлорида окислением в известную 3-хлор-4-метоксибензойную кислоту. При хлорметилировании *о*-алкоксибензолов



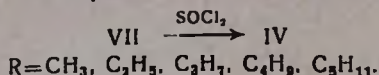
образуется также некоторое количество высококипящей фракции, состоящей из ди-(3-хлор-4-алкоксифенил)метана. Выходы этих соединений зависят от количества хлористого цинка и температуры реакции. Как показано ранее на примере хлорметилирования эфиров *о*-бромфенола, эти соединения образуются вследствие реакции, происходящей между образовавшимся хлорметилпроизводным и не вступившим в реакцию *о*-алкоксихлорбензолом.



Полученные 3-хлор-4-алкоксибензилхлориды были введены в реакцию с диэаноламином в среде безводного диоксана.



Эти соединения представляют собой густые желтоватые высококипящие жидкости. Взаимодействием их с хлористым тионилем были получены соответствующие производные *бис*-(β -хлорэтил)амин.



Чистота и индивидуальность полученных соединений подтверждена тонкослойной хроматографией на окиси алюминия II степени активности.

Экспериментальная часть

3-Хлор-4-алкоксибензилхлориды. Смесь 0,4 моля 2-алкокси-хлорбензола, 18 г (0,6 моля) параформа, 20 г безводного хлористого цинка и 150 мл сухого хлороформа при энергичном перемешивании насыщают сухим хлористым водородом и продолжают перемешивать еще 3—3,5 часа. Затем содержимое колбы 2—3 раза промывают ледяной водой, высушивают над сернокислым натрием и после отгонки хлороформа остаток перегоняют в вакууме. Так были получены 4-метокси- и 4-этоксипроизводные, а при хлорметилировании 2-пропокси-, 2-бутокси- и 2-амилоксихлорбензолов было взято 0,4 моля 2-алкоксибензилхлорида, 0,65 моля параформа, 15 г безводного хлористого цинка, 150 мл сухого хлороформа, и температура реакции поддерживалась при 35—40°. Обработка проведена, как описано выше.

В случае метокси- и этоксипроизводных сначала перегоняется 3-хлор-4-алкоксибензилхлорид, а затем соответствующий ди-(3-бром-4-алкоксифенил)метан, в случае же остальных производных перед указанными фракциями перегоняется исходный 2-алкоксихлорбензол.

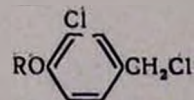
Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические свойства приведены в таблицах 1 и 2.

Окисление 3-хлор-4-метоксибензилхлорида. Смесь 2,9 г (0,015 моля) 3-хлор-4-метоксибензилхлорида, 1,5 г карбоната натрия и 50 мл воды при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 15 минут. Затем небольшими порциями вносят 3,7 г тонкоизмельченного перманганата калия и продолжают нагревание еще 5—6 часов. Горячую реакционную смесь отсасывают и по охлаждении фильтрат подкисляют 20%-ным раствором соляной кислоты. Выход 2,6 г (92,9%). После перекристаллизации из уксусной кислоты полученный продукт плавится при 213—214°. 3-Хлор-4-метоксибензойная кислота, по литературным данным [5], плавится при 213°.

N-(3-Хлор-4-алкоксибензил) - N-бис-(β -оксизтил)амины. Смесь 0,05 моля 3-хлор-4-алкоксибензилхлорида, 10,5 г (0,1 моля) диэтанол-амина и 50 мл диоксана нагревают при температуре 90—100° в течение 8 часов. Раствор диоксана сливают с образовавшегося хлоргидрата диэтанол-амина, отгоняют диоксан и остаток перегоняют в вакууме.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические свойства приведены в таблице 3.

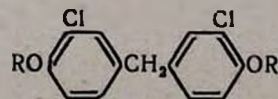
Таблица 1



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з, %						R _f [*]
						найденo	вычислено	C		H		Cl		
								найденo	вычис- лено	найденo	вычис- лено	найденo	вычис- лено	
CH ₃	70,5	130—131/3	C ₈ H ₉ Cl ₂ O	1,2897	1,5658	48,31	46,92	50,31	50,29	4,19	4,22	36,89	37,11	0,68
C ₂ H ₅	66,3	129—130/1	C ₉ H ₁₀ Cl ₂ O	1,2417	1,5543	52,96	51,54	52,36	52,70	5,11	4,92	34,21	34,57	0,74
C ₂ H ₇	31,5	158—160/3	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂ O	1,1951	1,5432	57,36	56,16	55,01	54,81	5,21	5,52	32,41	32,37	0,77
C ₄ H ₉	28,9	175—178/3	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ O	1,1954	1,5503	62,16	60,77	56,39	56,66	5,93	6,05	30,56	30,42	0,78
C ₅ H ₁₁	20,6	190—192/3	C ₁₂ H ₁₆ Cl ₂ O	1,1483	1,5320	66,70	65,39	58,35	58,02	6,79	6,52	28,52	28,68	0,79

* Хроматограмма на пластинке с окисью алюминия II степени активности в системе эфир — петролейный эфир (1:1).

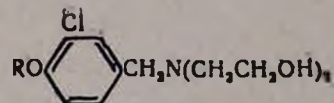
Таблица 2



R	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з, %						R _f [*]
						найде- но	вычис- лено	С		Н		Cl		
								найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
CH ₃	—	78—79	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ O ₂	—	—	—	—	60,32	60,62	4,50	4,75	23,80	23,85	0,70
C ₂ H ₅	216—218/1	66—67	C ₁₇ H ₁₆ Cl ₂ O ₂	—	—	—	—	62,58	62,77	5,47	5,59	21,52	21,80	0,76
C ₃ H ₇	228—230/1	—	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ O ₂	1,1451	1,5485	98,14	95,76	64,41	64,59	6,18	6,28	20,37	20,05	0,85
C ₄ H ₉	240—241/1	—	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ O ₂	1,1399	1,5558	107,51	105,00	66,36	66,12	7,15	6,88	18,30	18,60	0,88
C ₅ H ₁₁	252—253/1	—	C ₂₃ H ₃₀ Cl ₂ O ₂	1,1513	1,5468	112,76	114,23	67,19	67,48	7,11	7,30	17,47	17,30	0,89

* Хроматограмма на пластинке с окисью алюминия II степени активности в системе эфир — петролейный эфир (1:1).

Таблица 3



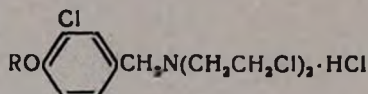
R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з, %				R _f [*]
						найде- но	вычисле- но	N		Cl		
								найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
CH ₃	88,8	222—224/1	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₃	1,2599	1,5652	67,12	67,52	5,70	5,39	13,51	13,66	0,41
C ₂ H ₅	89,7	230—232/1	C ₁₃ H ₂₀ ClNO ₃	1,2032	1,5551	73,04	72,13	5,04	5,12	12,60	12,95	0,44
C ₃ H ₇	93,5	246—248/3	C ₁₄ H ₂₂ ClNO ₃	1,1631	1,5498	78,80	76,75	4,97	4,87	12,57	12,32	0,48
C ₄ H ₉	88,2	226—228/0,5	C ₁₅ H ₂₄ ClNO ₃	1,1637	1,5502	82,65	81,37	4,36	4,64	11,56	11,75	0,51
C ₈ H ₁₁	85,6	243—245/1	C ₁₈ H ₂₈ ClNO ₃	1,1210	1,5396	88,24	85,99	4,31	4,44	11,09	11,23	0,53

* Хроматограмма на пластинке с оксидом алюминия II степени активности в системе эфир — метанол (40:1).

N-(3-Хлор-4-алкоксибензил) - N-бис(β-хлорэтил) амин. К раствору 0,05 моля 3-хлор-4-алкоксибензил-бис(β-оксиэтил)-амина в 50 мл сухого бензола при перемешивании и охлаждении прикапывают 23,8 г (0,2 моля) хлористого тионила. Продолжая перемешивание, смесь нагревают при 70—80° в течение 12 часов. После остывания до комнатной температуры из смеси при растирании выпадает обильный осадок. Фильтруют, дважды промывают безводным эфиром и перекристаллизовывают из этанола.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические свойства приведены в таблице 4.

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
				N		Cl	
				най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
CH ₃	91,5	134—135	C ₁₂ H ₁₇ Cl ₄ NO	4,12	4,21	42,60	42,58
C ₂ H ₅	70,6	154—155	C ₁₃ H ₁₉ Cl ₄ NO	4,18	4,04	40,73	40,86
C ₃ H ₇	96,2	109—110	C ₁₄ H ₂₁ Cl ₄ NO	4,21	3,99	40,11	40,38
C ₄ H ₉	93,6	138—139	C ₁₅ H ₂₃ Cl ₄ NO	3,93	3,84	38,50	38,84
C ₅ H ₁₁	90,7	120—121	C ₁₆ H ₂₅ Cl ₄ NO	3,74	3,69	37,16	37,41

0-ՔԼՈՐԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶՈՒՆԵՐԻ ՔԼՈՐՄԵԹԻԼՈՒՄ ԵՎ ՄԻ ՔԱՆԻ ԵՐԿ-(β-ՔԼՈՐԷԹԻԼ) ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Թ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆՋՅԱՆ Ե Վ. Վ. ԼԵԴՅԱՆՎ

Ա մ փ ն փ ու մ

Հակառակացքային հատկությունների փորձարկման նպատակով սինթեզված են երկ-(β-քլորէթիլ)ամինի մի շարք ածանցյալներ, իբրև ելանյութեր օգտագործված են 3-քլոր-4-ալկոքսիբենզիլքլորիդները, Հետազոտված է վերջիններիս ստացման ռեակցիան 0-քլորբենզոլների քլորմեթիլման միջոցով անշուր միջավայրում պարաֆորմիլ, քլորաջրածնի և չոր ցինկի քլորիդի կիրառմամբ, ծուլց է տրված, որ նշված պայմաններում մեթօքսի և էթօքսի ռադիկալ ունեցող ածանցյալներն ստացվում են բավարար ելքերով, իսկ ավելի բարձր ալկոքսի խմբերով միացությունների ելքերը համեմատաբար նվազում են, Ըստ երևույթին, ալկոքսի ռադիկալի մեծացումը դժվարացնում է բենզոլի օդակի մեջ քլորմեթիլ խմբի մուտքը: 3-Մեթիլ-4-ալկոքսիբենզիլքլորիդի և դիէթանոլամինի փոխադրմամբ ստացված են երկ-(β-օքսիէթիլ)ամինի համապատասխան ածանցյալներ: Վերջիններս թիոնիլքլորիդի հետ տաքացնելու ճանապարհով սինթեզված են N-(3-քլոր-4-ալկոքսիբենզիլ)-N-երկ-(β-քլորէթիլ)ամիններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, С. А. Сарксян, Р. Ш. Аршакаян, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 491 (1963); А. А. Ароян, С. А. Сарксян, Н. Х. Хачатрян, там же, 18, 390 (1965); А. А. Ароян, Б. Т. Гарибджанян, С. А. Сарксян, Г. М. Степанян, Арм. хим. ж., 20, 908 (1967).
2. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, 17, 532 (1964); 19, 226 (1966).
3. О. Нготатка, Ber., 75, 123 (1942).
4. А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, Научные труды ЕГУ (хим. серия), 36, 21 (1952); А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН, 13, 275 (1960).
5. Bellst., 10, 176.