

НЕКОТОРЫЕ СИНТЕЗЫ НА БАЗЕ  
 3-ХЛОР-4-АЛКОКСИБЕНЗИЛХЛОРИДОВ

А. А. АРОЯН, Т. Р. ОВСЕПЯН и В. В. ЛЕДЯЕВ

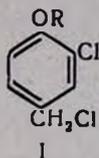
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 27 XI 1969

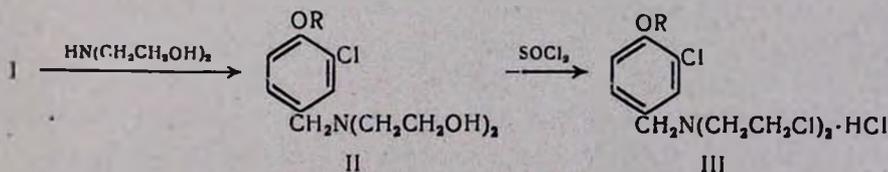
Изучена реакция хлорметилирования *o*-хлоралкоксибензолов в уксусноуксусной среде. Полученные 3-хлор-4-алкоксибензилхлориды использованы для синтеза некоторых производных бис-(β-хлорэтил)аминия и ряда третичных аминов.

Табл. 3, библиограф. ссылок 2

В предыдущей работе сообщалось о хлорметилировании *o*-хлоралкоксибензолов в безводном хлороформе с применением параформа и хлористого цинка [1]. Этот метод обеспечивал хорошие выходы 3-хлор-4-алкоксибензилхлоридов (I) (65—70%) для первых двух представителей: метокси- и этоксипроизводных.

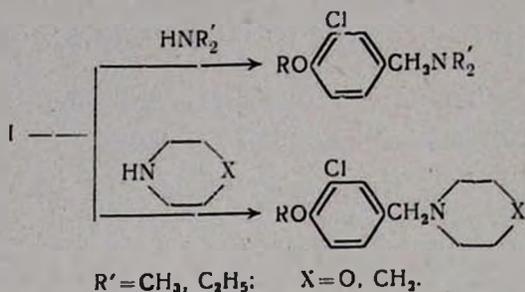


С увеличением алкоксильного радикала выходы резко снижались до 30—20%. С целью обеспечения хороших выходов и для остальных 3-хлор-4-алкоксибензилхлоридов реакция хлорметилирования проводилась в среде ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре с последующим нагреванием при 100° [2]. Согласно этой методике, были получены 3-хлор-4-алкоксибензилхлориды (I), из которых в настоящем сообщении впервые описываются производные с R = *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *изо*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>. При взаимодействии последних с диэтаноломином получены соответствующие производные бис-(β-оксиэтил)аминия (II), которые далее обработкой хлористым тионилем были переведены в гидрохлориды N-(3-хлор-4-алкоксибензил)-N-бис-(β-хлорэтил)аминов (III).



Синтез этих соединений преследовал цель испытания их канцерогенных свойств.

3-Хлор-4-алкоксибензилхлориды были использованы также для получения ряда других третичных аминов и их гидрохлоридов. С этой целью они были введены в реакцию с диметил- и диэтиламинами, пиперидином и морфолином:



С целью испытания биологических свойств обработкой аминов насыщенным эфирным раствором хлористого водорода получены их кристаллические гидрохлориды.

#### Экспериментальная часть

**3-Хлор-4-изопропоксibenзилхлорид.** Через перемешиваемую смесь 77,3 г (0,5 моля) 2-изопропоксхлорбензола, 67,5 г (0,9 моля) формалина и 200 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения. Перемешивание продолжают еще 4 часа с нагреванием при 100—110°. По охлаждении смесь выливают в ледяную воду, экстрагируют бензолом и экстракт высушивают над сернистым натрием. После отгонки растворителя 3-хлор-4-изопропоксibenзилхлорид перегоняют в вакууме. Выход 94,5 г (71,9%); т. кип. 135—137°/2 мм;  $d_4^{20}$  1,1918;  $n_D^{20}$  1,5402;  $M_{R_D}$  57,70, вычислено 56,16. Найдено %: С 55,11; Н 5,24; Cl 32,53.  $C_{10}H_{13}Cl_2O$ . Вычислено %: С 54,72; Н 5,52; Cl 32,30.

**3-Хлор-4-изобутоксibenзилхлорид.** Получен аналогично из 92 г (0,5 моля) 2-изобутоксхлорбензола, 67,5 г (0,9 моля) формалина и 200 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 85,4 г (73,3%); т. кип. 145—147°/1 мм;  $d_4^{20}$  1,1519;  $n_D^{20}$  1,5321;  $M_{R_D}$  62,73, вычислено 60,77. Найдено %: С 57,40; Н 5,82; Cl 30,61.  $C_{11}H_{14}Cl_2O$ . Вычислено %: С 57,22; Н 5,93; Cl 30,32.

**3-Хлор-4-изоамилоксibenзилхлорид.** Получен вышеописанным методом из 99 г (0,5 моля) 2-изоамилоксхлорбензола и 67,5 г (0,9 моля) формалина в 200 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 79,3 г (64,2%); т. кип. 153—155°/1 мм;  $d_4^{20}$  1,1188;  $n_D^{20}$  1,5262;  $M_{R_D}$  67,84, вычислено 65,39. Найдено %: С 58,09; Н 6,81; Cl 28,45.  $C_{12}H_{16}Cl_2O$ . Вычислено %: С 58,02; Н 6,52; Cl 28,68.

*N*-(3-Хлор-4-изопропоксибензил)-*N*-бис-( $\beta$ -оксиэтил)амин. Смесь 10,9 г (0,05 моля) 3-хлор-4-изопропоксибензилхлорида, 10,5 г (0,1 моля) диэтанолamina и 50 мл диоксана нагревают при 90—100° в течение 3 часов. Раствор диоксана сливают с образовавшегося гидрохлорида диэтанолamina, отгоняют диоксан и остаток перегоняют в вакууме. Выход 25,8 г (75,7%); т. кип. 216—218°/1 мм; т. пл. 76—77°. Найдено %: N 4,56; Cl 12,11.  $C_{14}H_{22}ClNO_3$ . Вычислено %: N 4,87; Cl 12,32.

*N*-(3-Хлор-4-изобутоксибензил)-*N*-бис-(3-оксиэтил)амин. Получен аналогично из 11,6 г (0,05 моля) 3-хлор-4-изобутоксибензилхлорида и 10,5 г (0,1 моля) диэтанолamina в 50 мл диоксана. Выход 9,7 г (64,2%); т. кип. 224—226°/1 мм;  $d_4^{20}$  1,1680;  $n_D^{20}$  1,5340;  $M_{rD}$  80,27, вычислено 81,37. Найдено %: N 4,91; Cl 11,85.  $C_{15}H_{24}ClNO_3$ . Вычислено %: N 4,64; Cl 11,75.

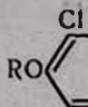
*N*-(3-Хлор-4-изоамилоксибензил)-*N*-бис-( $\beta$ -оксиэтил)амин. Получен вышеописанным способом из 12,4 г (0,05 моля) 3-хлор-4-изоамилоксибензилхлорида и 10,5 г (0,1 моля) диэтанолamina в 50 мл диоксана. Выход 12,5 г (79,1%); т. кип. 228—230°/1 мм;  $d_4^{20}$  1,1215;  $n_D^{20}$  1,5282;  $M_{rD}$  86,75, вычислено 85,98. Найдено %: N 4,28; Cl 11,31.  $C_{16}H_{26}ClNO_3$ . Вычислено %: N 4,44; Cl 11,23.

Гидрохлорид *N*-(3-хлор-4-изопропоксибензил)-*N*-бис-( $\beta$ -хлорэтил)-аминa. К раствору 7,2 г (0,025 моля) II ( $R=iso-C_3H_7$ ) в 100 мл сухого бензола при перемешивании и охлаждении прикапывают 37,6 г (0,32 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. Его фильтруют, промывают безводным эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Выход 6,2 г (70,4%); т. пл. 126—128°. Найдено %: N 4,11; Cl 40,62.  $C_{14}H_{21}Cl_4NO$ . Вычислено %: N 3,99; Cl 40,38.

Гидрохлорид *N*-(3-хлор-4-изобутоксибензил)-*N*-бис-( $\beta$ -хлорэтил)-аминa. Получен аналогично из 7,7 г (0,025 моля) II ( $R=iso-C_4H_9$ ) и 11,9 г (0,1 моля) хлористого тионила в 50 мл безводного бензола. Выход 6,5 г (68,4%); т. пл. 106—107°. Найдено %: N 3,58; Cl 38,63.  $C_{15}H_{23}Cl_4NO$ . Вычислено %: N 3,84; Cl 38,84.

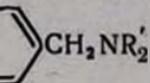
Гидрохлорид *N*-(3-хлор-4-изоамилоксибензил)-*N*-бис-( $\beta$ -хлорэтил)-аминa. Получен вышеописанным методом из 7,9 г (0,025 моля) II ( $R=iso-C_5H_{11}$ ) и 11,9 г (0,1 моля) хлористого тионила в 50 мл бензола. Выход 8,3 г (87,6%); т. пл. 137—138°. Найдено %: N 3,54; Cl 37,29.  $C_{16}H_{25}Cl_4NO$ . Вычислено %: N 3,69; Cl 37,41.

*N*-(3-хлор-4-алкоксибензил)-*N,N*-диалкиламины. В колбу помещают 0,1 моля 3-хлор-4-алкоксибензилхлорида, 30 мл безводного бензола и при охлаждении приливают 0,25 моля вторичного амина. Смесь оставляют на ночь, затем нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов, обрабатывают 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции на конго и отделяют бензольный слой. К водному слою при перемешивании и охлаждении приливают концентрированный раствор едкого натра до ще-



R	R'	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	$n_D^{20}$
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	73,4	107—108/3	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> ClNO	1,1174
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	74,6	103—105/1	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> ClNO	1,0705
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	73,1	128—130/1	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO	1,0502
<i>н.зо.</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	78,0	130—131/1	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO	1,0420
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	80,5	134—136/1	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ClNO	1,0689
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	71,6	148—150/1	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> ClNO	1,0244
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	84,2	130—131/2	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO	1,0577
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	67,8	120—121/1	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ClNO	1,0393
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66,5	141—142/1	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> ClNO	1,0205
<i>н.зо.</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72,5	142—144/1	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> ClNO	1,0176
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	67,1	170—172/3	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> ClNO	1,0114
<i>н.зо.</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	87,2	134—135/0,5	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> ClNO	1,0043
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63,4	165—167/1	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> ClNO	1,0138

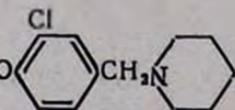
Таблица 1



$d_4^{20}$	$M_{RD}$		А н а л и з, %						Т. пл. гидро-хлорида, °С
	найде-но	вычис-лено	С		Н		N		
			найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	
1,5348	55,62	55,23	60,20	60,12	7,25	7,06	7,32	7,01	197—198
1,5731	65,79	59,85	61,53	61,82	7,80	7,54	6,74	6,54	184—185
1,5172	65,63	64,46	63,25	63,29	7,85	7,97	6,28	6,15	156—158
1,5161	66,03	64,46	62,97	63,29	7,61	7,97	5,88	6,15	182—184
1,5208	68,85	69,08	64,81	64,58	8,46	8,34	5,85	5,79	154—156
1,5148	75,27	73,70	65,84	65,75	8,89	8,67	5,41	5,48	169—170
1,5228	64,82	64,47	63,15	63,28	8,01	7,96	6,33	6,15	206—207
1,5451	73,55	69,08	64,86	64,58	8,07	8,34	5,65	5,70	189—190
1,5112	74,39	73,70	65,42	65,75	8,36	8,66	5,33	5,47	167—168
1,5108	75,29	73,70	66,11	65,75	8,91	8,66	5,79	5,47	177—179
1,5098	79,76	78,32	66,72	66,79	8,77	8,96	4,98	5,19	136—138
1,5072	79,98	78,32	67,13	66,79	9,29	8,96	5,45	5,19	175—176
1,5082	83,49	82,94	67,98	67,72	9,28	9,23	4,82	4,93	163—165

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	$d_4^{20}$
CH <sub>3</sub>	73,5	133—135/1	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO	1,1283
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78,2	140—141/1	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClHO	1,0861
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	75,6	152—153/1	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ClNO	1,0722
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	79,1	148—152,1	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ClNO	1,0656
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	80,3	163—165/1	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ClNO	1,0389
<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	83,3	167—169/1	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ClNO	1,0498
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	84,8	175—177/1	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> ClNO	1,0455

Таблица 2

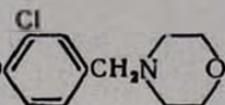


n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MR <sub>D</sub>		А н а л и з, %						Т. пл. гидро-хлорида, °С
	найде-но	вычис-лено	С		Н		N		
			найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	
1,5481	67,51	66,88	65,24	65,09	7,48	7,56	5,49	5,84	232—233
1,5642	75,10	71,50	66,60	66,27	7,90	7,94	5,33	5,52	198—199
1,5311	77,29	76,12	66,99	67,30	7,96	8,28	4,92	5,23	178—180
1,5310	77,76	76,12	67,35	67,30	8,11	8,28	5,53	5,23	199—201
1,5002	79,82	80,74	68,13	68,21	8,50	8,58	4,69	4,97	172—174
1,5258	82,38	80,74	68,38	68,21	9,06	8,58	4,94	4,97	203—205
1,5236	86,52	85,36	69,17	69,01	9,00	8,86	4,42	4,73	166—167

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	$d_4^{20}$
$C_1H_3$	77,8	*	$C_{12}H_{16}ClNO_2$	—
$C_2H_5$	67,5	153—155/1	$C_{13}H_{18}ClNO_2$	**
$C_3H_7$	74,5	161—162/1	$C_{14}H_{20}ClNO_2$	1,1243
<i>изо</i> - $C_3H_7$	77,8	163—165/1	$C_{14}H_{20}ClNO_2$	1,1212
$C_4H_9$	80,8	168—170/1	$C_{15}H_{22}ClNO_2$	1,1121
<i>изо</i> - $C_4H_9$	83,9	176—177/1	$C_{15}H_{22}ClNO_2$	1,0995
$C_5H_{11}$	89,7	178—180/1	$C_{16}H_{24}ClNO_2$	1,0886

\* Т. пл. 75—76°; \*\* Т. пл. 45—46°.

Таблица 3



№	MR <sub>D</sub>		А н а л и з, %						Т. пл. гидрoхлoдa, °С
	найдеho	вычислено	С		Н		N		
			найдеho	вычислено	найдеho	вычислено	найдеho	вычислено	
—	—	—	59,49	59,64	6,79	6,67	5,44	5,79	241—242
—	—	—	61,06	61,02	7,28	7,09	5,40	5,47	215—216
1,5330	74,47	73,14	62,65	62,33	7,90	7,47	5,42	5,19	193—195
1,5317	74,53	73,14	62,49	62,33	7,17	7,47	5,31	5,19	220—221
1,5262	78,36	77,76	63,40	63,51	7,60	7,81	4,58	4,94	173—175
1,5278	79,46	77,76	63,34	63,51	7,91	7,81	5,02	4,94	212—214
1,5249	83,83	82,38	64,81	64,52	7,87	8,12	4,63	4,70	185—186

лочной реакции и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над сернохлоридом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

N-(3-Хлор-4-алкоксибензил)пиперидины и N-(3-хлор-4-алкоксибензил)морфолины получены аналогичным образом (табл. 2,3).

ՄԻ ՔԱՆԻ ՍԻՆԹԵԶՆԵՐ 3-ՔԼՈՐ-4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Հ. Հ. ՀԱՐՈՅԱՆ, Բ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ Ե Վ. Վ. ԼԵՂՏԱՆՎ

Ա Վ Փ Ն Փ Ն Ի Վ

Ուսումնասիրված է 0-քլորալկոքսիբենզոլների քլորմեթիլման ռեակցիան քացախաթթվային միջավայրում: Ստացված 3-քլոր-4-ալկոքսիբենզիլքլորիդներն օգտագործված են բիս-(β-քլորէթիլ)ամինի մի քանի ածանցյալների, ինչպես նաև մի շարք ուրիշ երրորդային ամինների սինթեզի համար:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. A. Ароян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджян, В. В. Ледяев, Арм. хим. ж., 22, 406 (1969).
2. N. P. Вuu-Hoi, G. Gillet, M. Gautler, J. Thriaux, G. Lambell, G. Mees, Chim. Ther., 2, 39 (1967) [С. А., 67, 3054, 32435 (1967)].