

ХЛОРМЕТИЛИРОВАНИЕ ЭФИРОВ  
 4-АЛКОКСИФЕНИЛАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

А. А. АРОЯН и В. В. ДАРБИНЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

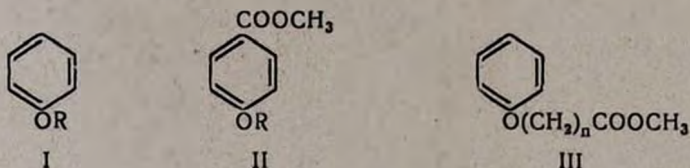
Поступило 28 III 1969

Исследовано хлорметилирование эфиров 4-алкоксифенилалканкарбоновых кислот. Показано, что они хлорметируются значительно легче, чем эфиры 4-алкоксибензойных кислот, но труднее, чем соответствующие алкоксибензолы. С увеличением алкильного радикала затрудняется введение хлорметильной группы.

Замещенные бензилхлориды применены в синтезах различных эфиров и гидразидов 3-диалкиламинометил-4-алкоксифенилалканкарбоновых кислот.

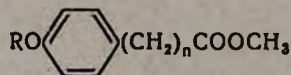
Табл. 4, библиограф. ссылок 7.

Исследования, проведенные по хлорметилированию соединений структуры II и III, которые можно рассматривать, как карбоксилированные



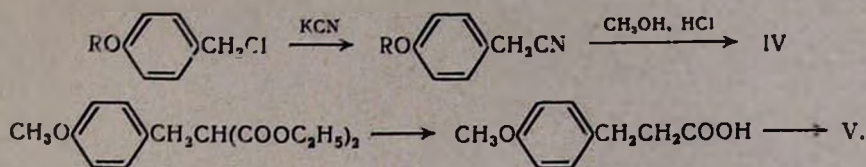
производные алкоксибензолов I, показали, что присутствие карбоксильной группы непосредственно у ароматического углерода II значительно затрудняет введение хлорметильной группы, тогда как ее наличие в алифатической части молекулы III влияет сравнительно меньше [1, 2].

В настоящем сообщении приводятся данные, полученные при хлорметилировании эфиров 4-алкоксифенилалканкарбоновых кислот IV, V.

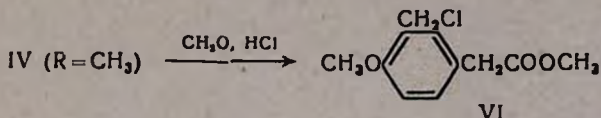


IV R=CH<sub>3</sub>...C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, n=1; V R=CH<sub>3</sub>, n=2.

Исходные IV получены алкоголизом соответствующих нитрилов, а V—из этилового эфира 4-метоксибензилмалоновой кислоты—гидролизом, декарбоксилированием и этерификацией:

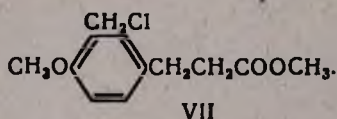


С целью получения сравнительных данных в первоначальных опытах хлорметилирование метилового эфира 4-метоксифенилуксусной кислоты IV ( $R=\text{CH}_3$ ) проводили в условиях, описанных для анизол и метилового эфира *l*-крезола [3] (в бензольной среде действием формалина и хлористого водорода без катализатора). Выход VI



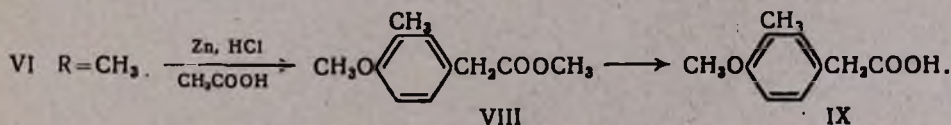
при этом составляет 64–65%, что на 4–5% ниже, чем для вышеуказанных эфиров. В тех же условиях из соединения II ( $R=\text{CH}_3$ ), где карбоксильная группа непосредственно присоединена к бензольному циклу, соответствующее хлорметилпроизводное практически не получается [1]. Это указывает на незначительное влияние на ход реакции карбметоксильной группы, удаленной от бензольного ядра метиленовой группой. При проведении реакции с IV в условиях, описанных для II (действие параформальдегида и хлористого водорода в присутствии безводного хлористого цинка), продукт реакции, в основном, осмоляется и из реакционной среды удаётся выделить только 10–15% VI. Некоторые изменения в условиях реакции, в частности, небольшое увеличение количества формалина и продолжительности реакции позволили повысить выход VI до 79–80%.

В тех же условиях эфир V хлорметилируется с образованием VII с выходом, превышающим выход VI в среднем на 3–4%. Выход хлорметильного производного из III примерно в тех же условиях составляет 69–72% [2].



В ряду эфиров IV также с увеличением алкоксильного радикала затрудняется замещение водорода на хлорметильную группу; в результате выходы продуктов реакции последовательно снижаются от 80% для  $R=\text{CH}_3$  до 40% для  $R=\text{C}_4\text{H}_9$  и 28% для  $R=\text{C}_7\text{H}_{11}$ .

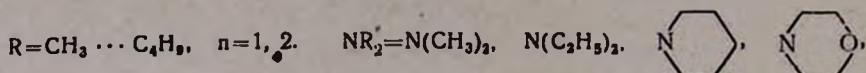
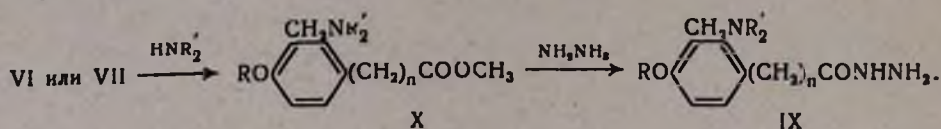
Положение хлорметильной группы установлено на примере VI ( $R=\text{CH}_3$ ) восстановлением до метилового эфира 3-метил-4-метоксифенилуксусной кислоты (VIII) и дальнейшим омылением до известной в литературе кислоты IX.



Замещенные бензилхлориды применены в синтезах различных эфирсв и гидразидов 3-диалкиламинометил-4-алкоксифенилалканкарбоновых кислот, представляющих интерес для биологических испытаний. С этой целью VI и VII введены в реакцию с вторичными ами-



нами в среде бензола и полученные эфиры X действием гидразина переведены в гидразиды XI.

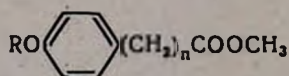


Эфиры X и гидразиды XI представляют собой светло-желтые жидкости, перегоняющиеся в вакууме без разложения. Первые из них хорошо растворяются в эфире, бензоле, этаноле, вторые — только в этаноле. Гидрохлориды и четвертичные соли эфиров X, полученные в абсолютном эфире или ацетоне, представляют собой белые, негигроскопичные и хорошо растворимые в воде кристаллические вещества (кроме R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n = 1).

### Экспериментальная часть

*Метилловые эфиры 4-алкоксифенилуксусных кислот IV.* Через смесь 0,5 моля 4-алкоксибензилцианида и 200 мл абсолютного метанола пропускают быстрый ток сухого хлористого водорода (20—25 минут) и кипятят на водяной бане в течение 4—5 часов. Затем отфильтровывают осадок хлористого аммония, отгоняют избыток метанола, добавляют 100—150 мл воды и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, сушат сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

Таблица 1

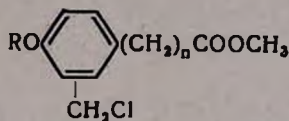


R	n	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MR <sub>D</sub>		Анализ, %			
							найдено	вычислено	С		Н	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	1	79,2	110—111/1*	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	1,1000	1,5188	49,70	48,07	66,54	66,65	6,61	6,71
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	75,5	118—120/1	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	1,0807	1,5108	53,52	52,69	68,37	68,02	7,36	7,26
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1	76,3	130—132/1	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	1,0577	1,5062	58,41	57,31	69,45	69,20	7,82	7,74
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1	77,1	126—128/1	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	1,0582	1,5071	58,57	57,31	69,01	69,20	7,58	7,74
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1	71,2	142—143/1	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	1,0379	1,5018	63,18	61,93	70,58	70,24	8,23	8,16
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	1	72,0	150—152/1	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	1,0254	1,5024	68,05	66,54	71,26	71,15	8,78	8,53
CH <sub>3</sub>	2	272,6	120—121/1	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	1,0964	1,5121	53,25	52,69	68,00	68,02	7,11	7,26

\* По литературным данным [7], т. кип. 143°/20 мм.

*Метилловые эфиры 3-хлорметил-4-алкоксифенилуксусных кислот VI.* Смесь 0,1 моля метилового эфира 4-алкоксифенилуксусной кислоты, 15 г (0,2 моля) 40%-ного формалина, 30 мл соляной кислоты и 30 мл бензола охлаждают до  $-4 - 0^{\circ}$  и, поддерживая эту температуру, при энергичном перемешивании, пропускают быстрый ток хлористого водорода до насыщения (25—30 минут). Затем удаляют охлаждающую смесь и содержимое колбы перемешивают при комнатной температуре в течение 3—3,5 часов. Отделяют бензольный слой, 2 раза промывают ледяной водой, сушат прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

Таблица 2



R	n	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>D</sub>		Анализ, %	
							найдено	вычислено	Cl	
									найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	1	80,0	153—155/1	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>3</sub>	1,2221	1,5399	58,70	57,56	15,92	15,50
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	72,3	158—160/1	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>3</sub>	1,1780	1,5278	63,42	62,18	14,48	14,60
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1	65,6	162—164/1	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>3</sub>	1,1464	1,5252	68,65	66,80	13,47	13,81
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1	66,0	161—163/1	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>3</sub>	1,0582	1,5252	68,87	66,80	13,51	13,81
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1	41,8	166—168/1	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> ClO <sub>3</sub>	1,1296	1,5221	73,12	71,42	13,29	13,09
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	1	28,7	169—171/1	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>3</sub>	1,1036	1,5179	78,19	76,04	12,66	12,45
CH <sub>3</sub>	2	83,4	155—156/1	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>3</sub>	1,1944	1,5334	63,10	62,18	14,52	14,60

*Метилловый эфир 3-метил-4-метоксифенилуксусной кислоты VIII.* В смесь 15,9 г (0,07 моля) метилового эфира 3-хлорметил-4-метоксифенилуксусной кислоты и 70 мл ледяной уксусной кислоты при энергичном перемешивании порциями вносят 13,6 г (0,21 моля) цинковой пыли и пропускают ток сухого хлористого водорода с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 55—60°. После растворения цинковой пыли содержимое колбы вливают в смесь воды со льдом, маслянистый слой отделяют, а водный несколько раз экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой, сушат сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 114—116°/1 мм; выход 8,9 г (65,9%);  $d_4^{20}$  1,0948;  $n_D^{20}$  1,5162. MR<sub>D</sub> найдено 53,60, вычислено 52,69. Найдено %: С 68,22, Н 7,17. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено %: С 68,02, Н 7,26.

*3-Метил-4-метоксифенилуксусная кислота IX.* Смесь 7,8 г (0,04 моля) метилового эфира 3-метил-4-метоксифенилуксусной кис-



лоты и 40 мл 10%-ного водного раствора едкого натра при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. По охлаждении приливают 20%-ную соляную кислоту до кислой реакции на конго. Выпавшие кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 5,2 г (72,7%); т. пл. 87—88°. По литературным данным [4], т. пл. 3-метил-4-метоксифенилуксусной кислоты 87°.

*4-Метоксифенилпропионовая кислота.* Получена по описанному в литературе [5] методу—гидролизом и дальнейшим декарбоксилированием эфира 4-алкоксибензилмалоновой кислоты. Выход 75%; т. пл. 101—102°, 150—152°/1 мм.

*Метиловый эфир 4-метоксифенилпропионовой кислоты V.* Через смесь 64,8 г (0,35 моля) 4-метоксифенилпропионовой кислоты и 200 мл абсолютного метанола пропускают ток хлористого водорода (20—25 минут) и кипятят на водяной бане в течение 5—6 часов. Затем отгоняют избыток метанола, приливают 100—150 мл воды, выделившееся масло экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 62,3 г (80,3%); т. кип. 116—118°/1 мм; т. пл. 37—38°. По литературным данным [6], т. пл. 38°.

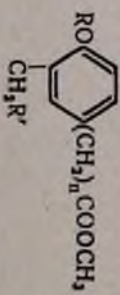
*Метиловый эфир 3-хлорметил-4-метоксифенилпропионовой кислоты VII.* Получен хлорметилированием метилового эфира 4-метоксифенилпропионовой кислоты описанным выше методом. Данные приведены в таблице 2.

*Метиловые эфиры 3-диалкиламинометил-4-алкоксифенилуксусных кислот X (n=1).* Смесь 0,03 моля 3-хлорметил-4-алкоксифенилуксусной кислоты, 0,07 моля вторичного амина и 50 мл абсолютного бензола оставляют на ночь, а затем нагревают на водяной бане 10—12 часов. По охлаждении приливают 10%-ную соляную кислоту 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 сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

*Метиловые эфиры 3-диалкиламинометил-4-метоксифенилпропионовых кислот X (n=2).* Получены аналогичным образом из соответствующих хлорметилпроизводных (табл. 3).

*Гидразиды 3-диалкиламинометил-4-алкоксифенилуксусных кислот XI (n=1).* Смесь 0,01 моля метилового эфира 3-диалкиламинометил-4-алкоксифенилуксусной кислоты и 0,07 моля гидразина кипятят в течение 2 часов. Затем отгоняют избыток гидразина в вакууме водоструйного насоса и остаток перегоняют в вакууме (табл. 4).

*Гидразиды 3-диалкиламинометил-4-метоксифенилпропионовых кислот XI (n=2).* Получены аналогичным образом из эфиров 3-диалкиламинометил-4-метоксифенилпропионовых кислот (табл. 4).



R	R'	n	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MRD		Анализ, %				Т. пл. солей, °С				
								найдено	вычислено	C		H		N		гидро-хлоридов	йодид-тилатов	йод-этилатов
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	72,3	152—154/1	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>2</sub>	1,0831	1,5200	66,60	65,87	66,02	65,79	8,00	8,08	6,42	5,90	118—120	144—146	135—137
CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	77,1	156—158/1	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub>	1,0431	1,5110	76,21	75,10	66,01	67,89	9,45	8,74	5,40	5,27	150—151	126—128	118—120
CH <sub>3</sub>		1	75,4	162—164/1	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	1,0845	1,5276	78,70	77,52	69,44	69,28	8,29	8,35	5,22	5,05	141—143	131—133	159—160
CH <sub>3</sub>		1	72,7	170—172/1	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	1,1391	1,5303	75,78	74,54	64,68	64,49	7,28	7,57	5,37	5,01	160—161	144—145	173—175
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	80,2	160—162/1	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	1,0233	1,5042	80,77	79,72	68,95	68,78	9,07	9,01	5,00	5,01	103—105	158—159	148—150
C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	70,7	164—165/1	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	1,0079	1,5003	85,66	84,34	69,83	69,59	9,32	9,27	4,39	4,77	77—78	110—112	138—140
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	73,1	162—164/1	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	1,0001	1,4989	86,12	84,34	69,63	69,59	9,61	9,27	4,42	4,77	159—161	123—125	155—156
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	70,7	175—176/1	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	0,9984	1,4988	90,38	88,96	70,21	70,32	9,73	9,50	4,48	4,58	—	—	—
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	70,2	155—156/1	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	1,0520	1,5108	71,54	70,49	67,13	66,90	8,32	8,42	5,93	5,57	115—117	106—108	123—125
CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	78,4	158—160/1	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	1,0342	1,5082	80,55	79,72	69,42	68,78	9,01	9,01	5,31	5,01	142—143	100—102	91—92
CH <sub>3</sub>		2	73,7	169—170/1	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	1,0746	1,5258	83,20	82,14	69,95	70,07	8,37	8,64	5,12	4,80	117—119	139—141	133—134
CH <sub>3</sub>		2	76,2	176—178/1	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub>	1,1240	1,5269	80,22	79,16	65,28	65,50	7,73	7,90	5,10	4,77	146—147	172—174	190—192



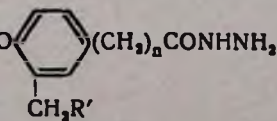
R	R'	n	Выход, %	Т. кип., °C/мм
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	67,5	185—186/1
CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	75,4	189—190/1
CH <sub>3</sub>		1	64,9	206—208/1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	71,6	205—206/1
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	64,8	218—220/1
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	61,4	217—219/1
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	69,0	225—226/1
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	76,3	188—190/1
CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	71,6	207—208/1
CH <sub>3</sub>		2	61,8	218—220/1



Таблица 4



Молекулярная формула	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	$MR_D$		Анализ, %	
			найдено	вычислено	N	
					найдено	вычислено
$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	1,0780	1,5185	66,76	66,63	17,61	17,70
$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	1,0730	1,5370	77,23	75,86	15,72	15,84
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	1,1320	1,5670	80,04	78,28	15,43	15,15
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	1,0720	1,5378	81,49	80,48	14,83	15,04
$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$	1,0601	1,5318	85,74	85,10	14,21	14,32
$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$	1,0490	1,5298	86,37	85,10	14,02	14,32
$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$	1,0450	1,5292	90,76	89,72	13,87	13,66
$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	1,1200	1,5503	71,52	71,25	16,62	16,72
$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	1,0780	1,5398	81,29	80,48	14,86	15,04
$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	1,1340	1,5572	82,75	82,90	14,78	14,42



## 4-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼԱԿԱՆԿԱՐՐՈՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՔԼՈՐՄԵԹԻԼՈՒՄ

Հ. Ա. ՉԱՐՈՑԱՆ Լ Վ. Վ. ԴԱՐՐԻՆՅԱՆ

## Ա մ փ ո փ ու մ

Հետազոտված է 4-ալկոքսիֆենիլականկարրոնաթթուների էսթերների քլորմեթիլումը: Ցույց է տրված, որ նրանք ավելի հեշտ են քլորմեթիլում, քան 4-ալկոքսիբենզոլաթթուների էսթերները, սակայն որոշ չափով ավելի դժվար, քան համապատասխան ալկոքսիբենզոլները: Այս շարքում ևս ավելի ուղիղալի մեծացման հետ մեկտեղ դժվարանում է արոմատիկ ջրածնի փոխարինումը քլորմեթիլ խմբով:

Ստացված բենզիլքլորիդները օգտագործված են 3-դիալկիլամինամեթիլ-4-ալկոքսիֆենիլականկարրոնաթթուների տարբեր էսթերների և հիդրազիդների սինթեզի համար:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН, 15, 157 (1962).
2. А. А. Ароян, В. В. Дарбинян, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 59 (1963).
3. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Труды ЕГУ (хим. серия), 36, 21 (1952); А. А. Ароян, С. Г. Титанян, Г. А. Арзоян, там же, 53, 45 (1956).
4. W. Wenner, J. Org. Chem., 16, 457 (1951).
5. А. Л. Мнджоян, В. В. Довлатян, Изв. АН АрмССР, ХН, 8, 37 (1955).
6. G. Eigel, Ber., 20, 2527 (1887).
7. L. Novak, M. Borovicka, M. Protiva, Coll., 27, 1261 (1962).