

ХЛОРМЕТИЛИРОВАНИЕ 4-АЛКОКСИБЕНЗИЛМАЛОНОВЫХ  
 ЭФИРОВ

А. А. АРОЯН и В. В. ДАРБИНЯН

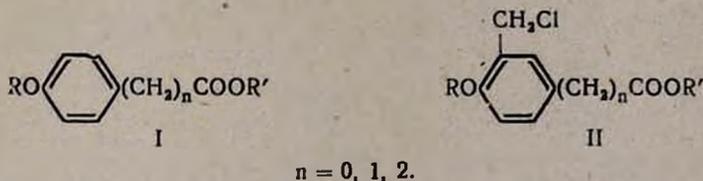
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 26 III 1970

Исследовано хлорметилирование 4-алкоксибензилмалоновых эфиров. Полученные 3-хлорметил-4-алкоксибензилмалоновые эфиры применены в синтезе аминопроизводных, диамидов и дигидразидов.

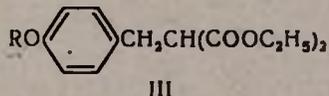
Табл. 3, библиограф. ссылок 6.

Исследование хлорметилирования эфиров I показало, что наличие карбалкоксильной группы значительно затрудняет замещение ароматического водорода на хлорметильную группу.

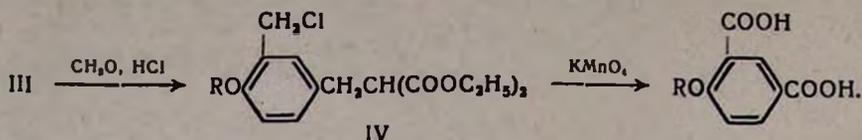


При проведении реакции с эфирами 4-алкоксибензойных кислот (I, n=0) в условиях, описанных для соответствующих алкоксибензолов, хлорметилпроизводные II (n=0) практически не получаются [1]. Было показано также, что с удалением карбалкоксильной группы от ароматического кольца I (n=1,2) такое влияние указанной группы быстро уменьшается, в результате чего в тех же условиях II (n=1,2) получают с выходами 60—65% [2].

В настоящем сообщении приводятся данные хлорметилирования 4-алкоксибензилмалоновых эфиров III, отличающихся от I (n=2) наличием второй карбоксильной группы.



Как и следовало ожидать, введение второй карбоксильной группы еще больше снижает подвижность ароматического водорода и хлорметилирование эфиров III в условиях, описанных для эфира I, n=2 (выход II n=2, 80—83%) приводит к эфиру IV с выходом всего 19—20%.

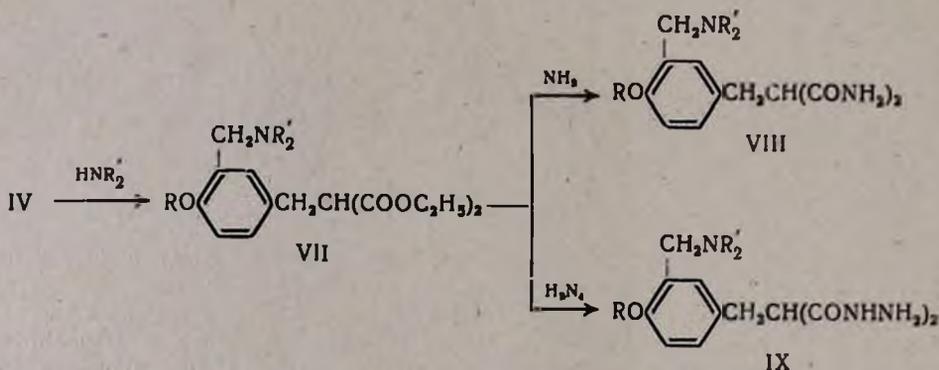


При хлорметилировании тех же эфиров III в условиях применявшихся в случае эфиров 4-алкоксибензойных кислот (хлористый водород, параформальдегид и безводный хлористый цинк в среде хлороформа) продукт реакции осмояется. Некоторые изменения в условиях реакции, которые приведены в экспериментальной части, позволили повысить выход эфиров IV до 75—85%.

Согласно данным Довлатяна [3], при хлорметилировании соединений с активной метиленовой группой, в частности моноалкилацетоуксусных эфиров,  $\alpha$ -водородный атом замещается на  $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2$ -группу.

Можно было ожидать, что и при хлорметилировании эфиров III будет происходить замещение  $\alpha$ -водорода.

Однако окисление продукта хлорметилирования эфира III ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ), приводит к 4-метоксиизофталевой кислоте, что подтверждает структуру IV. 3-Хлорметил-4-алкоксибензилмалоновые эфиры IV применены в синтезе аминокпроизводных VII, диамидов VIII и дигидразидов IX, представляющих интерес для биологических испытаний.



### Экспериментальная часть

Диэтиловый эфир 3-хлорметил-4-метоксибензилмалоновой кислоты (III,  $\text{R}=\text{CH}_3$ ). Смесь 28,0 г (0,1 моля) диэтилового эфира 4-метоксибензилмалоновой кислоты [4], 18—19 мл 40%-ного формалина (7,5 г, 0,25 моля), 9 г безводного хлористого цинка и 70 мл бензола при энергичном перемешивании насыщают хлористым водородом; температура реакционной смеси повышается до 45—50°. После насыщения (20—25 минут) смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5—3 часов. Отделяют водный слой от бензольного, последний 2—3 раза промывают ледяной водой, высушивают сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 27,4 г (83,5%);

т. кип. 186—188°/1 мм;  $d_4^{20}$  1,1736;  $n_D^{20}$  1,5038;  $MR_D$  найдено 82,93, вычислено 82,30. Найдено %: С 58,36; Н 6,22; Cl 11,02.  $C_{18}H_{21}ClO_5$ . Вычислено %: С 58,44; Н 6,43; Cl 10,78.

*Диэтиловый эфир 3-хлорметил-4-этоксibenзилмалоновой кислоты (III, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).* Получен аналогичным образом. Выход 76,6%; т. кип. 192—194°/1 мм;  $d_4^{20}$  1,1417;  $n_D^{20}$  1,5041;  $MR_D$  найдено 88,93, вычислено 86,92. Найдено %: С 59,62; Н 6,85; Cl 10,74.  $C_{17}H_{22}ClO_5$ . Вычислено %: С 59,55; Н 6,76; Cl 10,38.

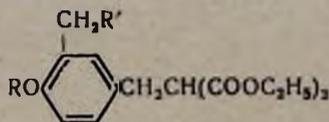
*Окисление диэтилового эфира 3-хлорметил-4-метоксибензилмалоновой кислоты.* Смесь 9,8 г (0,03 моля) диэтилового эфира 3-хлорметил-4-метоксибензилмалоновой кислоты, 4,5 г (0,08 моля) едкого кали и 50 мл воды при перемешивании нагревают на водяной бане 20—30 минут, затем в течение 2 часов вносят 20 г тонкоизмельченного перманганата калия. Нагревание на водяной бане и перемешивание продолжают еще 6 часов, отсасывают осадок двуокиси марганца и фильтрат подкисляют 20%-ной соляной кислотой. Отсасывают полученную 4-метоксиизофталевую кислоту и перекристаллизовывают из 50%-ной уксусной кислоты. Выход 24 г (40,8%); т. пл. 269—271°. По литературным данным, т. пл. 272—273° [5].

*Диэтиловые эфиры 3-диалкиламинометил-4-алкоксибензилмалоновых кислот (VII).* Смесь 0,03 моля диэтилового эфира 3-хлорметил-4-алкоксибензилмалоновой кислоты, 0,07 моля вторичного амина в 60 мл абсолютного бензола оставляют на ночь, затем нагревают на водяной бане 10—12 часов. По охлаждении приливают 20%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго, отделяют бензол, водный слой насыщают поташом, приливают несколько миллилитров 15%-ного раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

*Диамиды 3-диалкиламинометил-4-алкоксибензилмалоновых кислот (VIII).* К смеси 0,01 моля диэтилового эфира 3-диалкиламинометил-4-алкоксибензилмалоновой кислоты и 25 мл насыщенного этанольного раствора аммиака приливают раствор метилата натрия, приготовленного из 0,02 г натрия и 10 мл абсолютного метанола. Смесь оставляют при комнатной температуре в течение 110—120 часов. Отсасывают полученные диамиды и перекристаллизовывают из метанола (табл. 2).

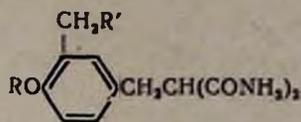
*Дигидразиды 3-диалкиламинометил-4-алкоксибензилмалоновых кислот (IX).* 0,01 моля диэтилового эфира 3-диалкиламинометил-4-алкоксибензилмалоновой кислоты и 0,04 моля гидрата гидразина кипятят в течение 3 часов, отсасывают полученные дигидразиды и перекристаллизовывают из метанола (табл. 3).

Таблица 1



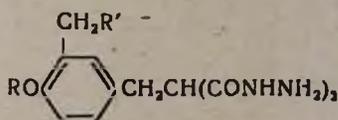
R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>D</sub>		А н а л и з, %					
							найдено	вычислено	С		Н		N	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	66,9	188—190/1	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub>	1,0665	1,4908	91,59	90,61	64,12	64,07	8,37	8,06	4,52	4,15
CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	75,6	193—195/1	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub>	1,0637	1,4958	100,33	99,85	65,78	65,73	8,32	8,54	4,13	3,83
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	64,0	190 - 193/1	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>	1,0458	1,4918	94,10	95,23	64,73	64,93	8,00	8,34	4,21	3,98
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	75,9	201—203/1	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub>	1,0461	1,4911	105,08	104,46	66,19	66,46	8,49	8,76	3,99	3,69

Таблица 2



R	R'	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	64,4	216-217	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	59,93	60,19	7,77	7,57	14,96	15,04
CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	68,4	168-169	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	62,50	62,52	8,13	8,19	13,71	13,67
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	64,8	191-192	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	61,17	61,41	7,78	7,90	14,69	14,32
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	62,3	162-163	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	63,85	63,52	8,21	8,46	13,39	13,07

Таблица 3



R	R'	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	67,9	175-176	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	54,57	54,35	7,68	7,49	22,49	22,64
CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	65,2	142-143	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	56,69	56,95	7,70	8,06	20,63	20,76
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	71,2	173-174	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	55,79	55,71	7,43	7,79	21,28	21,65
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	65,5	137-138	C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	57,87	58,09	8,65	8,31	19,87	19,92

4-ԱԿՕՔՍԻՐԵՆՋԻՄԱԼՈՆԱԹՔՎԱԿԱՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՔԼՈՐՄԵԹԻԼՈՒՄ

2. Ա. ՉԱՐՈՑԱՆ և Վ. Վ. ԴԱՐԲԵՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է 4-ակօքսիբենզիլմալոնաթթվական էսթերների քլորմեթիլումր: Ստացված 3-քլորմեթիլ-4-ակօքսիբենզիլմալոնաթթվական էսթերներն օգտագործված են ամինաածացյալների, դիամիդների և դիհիդրադիդների սինթեզի համար:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 15, 157 (1962); 16, 373 (1963).
2. А. А. Ароян, В. В. Дарбинян, Арм. хим. ж., 23 (1970).
3. В. В. Довлатян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 10, 47 (1957).
4. А. Л. Мнджоян, В. В. Довлатян, Изв. АН Арм. ССР, сер. физ.-мат., естест. и техн. наук, 8, 37 (1955).
5. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Изв. АН Арм. ССР, сер. физ.-мат., естест. и техн. наук, 8, 29 (1955).