

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

VI. ХЛОРМЕТИЛИРОВАНИЕ ЭФИРОВ *o*-НИТРОФЕНОЛА И ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ БЕНЗИЛХЛОРИДОВ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ИМИДАЗОЛИНА

А. А. АРОЯН, М. А. ИРАДЯН и Р. А. АРОЯН

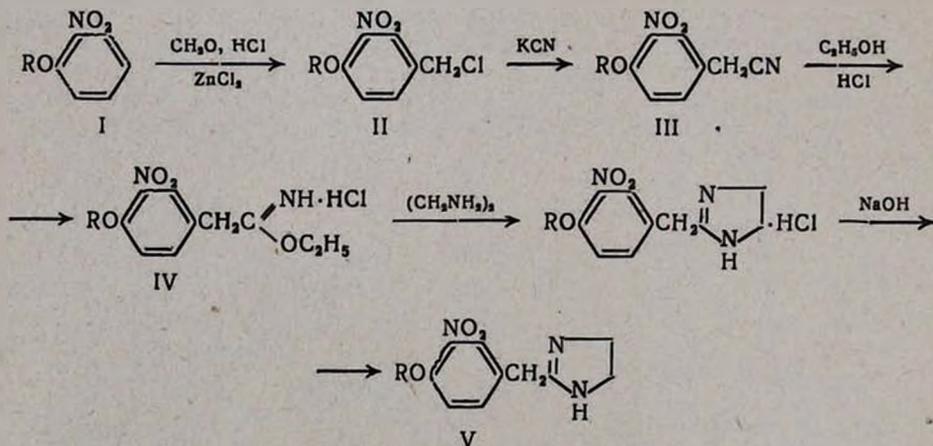
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миндзоян  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 31 VII 1973

Исследовано хлорметилование *o*-алкоксинитробензолов. Полученные 4-алкокси-3-нитробензилхлориды применены для синтеза 2(4-алкокси-3-нитробензил)-2-имидазолинов.

Табл. 4, библиограф. ссылок 8.

В предыдущих работах описаны производные 2-бензилимидазолина, содержащие алкоксильные и галогенные заместители в бензильном радикале [1,2]. В настоящем исследовании с целью выяснения влияния нитрогруппы на гипотензивную активность нами получены 2(4-алкокси-3-нитробензил)-2-имидазолины по схеме



Условия реакции хлорметилования обеспечивают высокие выходы для метокси- и этоксипроизводных (92—95%); выход заметно понижается для 4-бутоксид- и 4-изобутоксид-3-нитробензилхлоридов.

Этим путем получить 4-изопропокси-3-нитробензилхлорид не удается; вместо него образуется 4-окси-3-нитробензилхлорид II (R=H). Об-

разование последнего может быть объяснено отщеплением изопропильной группы или в продукте реакции, или в исходном соединении. Специально поставленным опытом нами показано, что частичное отщепление (50—55%) изопропильной группы имеет место при насыщении смеси хлороформа и I ( $R = \text{изо-C}_3\text{H}_7$ ) хлористым водородом в присутствии хлористого цинка. Факт исключительного образования II ( $R = \text{H}$ ) при хлорметилировании говорит о том, что отщепление изопропильного остатка происходит и из продукта хлорметилирования II ( $R = \text{изо-C}_3\text{H}_7$ ). Отщепление изопропильного радикала наблюдалось ранее при хлорметилировании метилового эфира 2-изопропоксibenзойной кислоты [3,4] и кислотном гидролизе N-ацетил-4-изопропоксианилина [5].

Арилацетонитрилы III получены взаимодействием II с цианистым калием в водно-спиртовой среде. В абс. ацетоне в присутствии каталитических количеств йодистого натрия выходы III низкие (40—45%).

### Экспериментальная часть

Чистота соединений I, II, III проверена ТСХ на окиси алюминия II степени активности (проявление—парами йода).

*о-Алкоксинитробензолы.* Получены взаимодействием *о*-нитрофенолята калия с избытком соответствующего алкилгалогенида в абс. этаноле.

*4-Алкокси-3-нитробензилхлориды (II).* Смесь 0,111 моля *о*-алкоксинитробензола, 8,1 г (0,27 моля) параформа, 9 г безводного хлористого цинка и 100 мл абс. хлороформа при энергичном перемешивании насыщают сухим хлористым водородом, затем смесь перемешивают при комнатной температуре 3 часа. Содержимое колбы 2 раза промывают ледяной водой, высушивают над прокаленным серноокислым натрием и после отгонки растворителя перегоняют в вакууме (табл. 1).

Таблица 1

Нитробензилхлориды II

R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Т. пл., °C	$R_f^{**}$	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	Анализ, %	
							C1	
							найде- но	вычис- лено
$\text{CH}_3^*$	92,4	151—153	87—88	0,61	—	—	17,30	17,59
$\text{C}_2\text{H}_5$	95,0	155—157	78—79	0,72	—	—	16,24	16,47
$\text{C}_3\text{H}_7$	82,9	157—159	45—46	0,80	—	—	15,16	15,43
$\text{C}_4\text{H}_9$	52,5	164—166	19—20	0,82	1,1968	1,5448	14,28	14,55
<i>изо</i> - $\text{C}_4\text{H}_9$	50,8	160—162	24—25	0,85	1,1422	1,5288	14,74	14,55

\* Т. пл. совпадает с данными [6].

\*\* ТСХ в системе абс. эфир—петролейный эфир, 1:1.

**Хлорметилирование 4-изопропокси-3-нитробензола.** Смесь 19,9 г (0,11 моля) I ( $R = \text{изо-C}_3\text{H}_7$ ), 8,1 г (0,27 моля) параформа, 9 г безводного хлористого цинка и 100 мл абс. хлороформа при перемешивании насыщают сухим хлористым водородом. Обработка аналогична предыдущей. Выход 4-окси-3-нитробензилхлорида 11 г (53,5%). Т. кип. 104—106°/1 мм, т. пл. 71—72° (из петролейного эфира) [8].

**4-Окси-3-нитробензилхлорид.** Смесь 15,3 г (0,11 моля) I ( $R = \text{H}$ ), 8,1 г (0,27 моля) параформа, 9 г хлористого цинка и 100 мл абс. хлороформа хлорметилировалась аналогично II. Выход II ( $R = \text{H}$ ) 11,5 г (55,8%).

**4-Метокси-3-нитробензилэтилэфир.** К алкоголяту натрия, полученному из 0,7 г (0,03 г-ат) натрия и 25 мл абс. этанола, добавляют 6 г (0,03 моля) II ( $R = \text{CH}_3$ ). Смесь нагревают на водяной бане 4—5 час. Затем отфильтровывают осадок, отгоняют этанол, добавляют 30 мл воды и экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 5,4 г (86,0%). Т. кип. 156—158°/2 мм,  $d_4^{20}$  1,1386,  $n_D^{20}$  1,5298. Найдено %: С 56,66; Н 6,05; N 6,43.  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ . Вычислено %: С 56,87; Н 6,20; N 6,63. Хроматографировался эфир («Цвет»—1-84) на хроматоне силанизированном ДМЦС и пропитанном 5% силиконом ХЕ-60. Газ-носитель—гелий. Температура колонки 200°, длина—100 см.

**4-Алкокси-3-нитрофенилацетонитрилы (III).** Смесь 0,1 моля II, 125 мл этанола, 9,7 г (0,15 моля) цианистого калия, растворенного в 21 мл воды, кипятят 2 часа. После охлаждения раствор выливают в 500 мл воды, экстрагируют эфиром (этилацетатом в случае  $R = \text{CH}_3$ ). Эфирные экстракты сушат над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Перекристаллизовывают III из этанола (табл. 2).

Таблица 2

Нитрофенилацетонитрилы III

R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Т. пл., °C	$R_f^{**}$	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	Анализ, %					
							найдено			вычислено		
							С	Н	N	С	Н	N
$\text{CH}_3^*$	60,7	179—182	87—88	0,55	—	—	56,20	4,17	15,00	56,20	4,19	14,58
$\text{C}_2\text{H}_5$	70,6	183—185	67—68	0,60	—	—	58,01	5,15	13,23	58,25	4,89	13,59
$\text{C}_3\text{H}_7$	65,5	186—188	40—41	0,67	—	—	60,27	5,62	12,95	60,00	5,49	12,72
$\text{C}_4\text{H}_9$	69,5	190—192	34—35	0,67	1,1326	1,5369	61,84	5,80	12,21	61,53	6,02	11,96
изо- $\text{C}_4\text{H}_9$	63,4	189—191	25—26	0,70	1,1793	1,5428	61,66	5,63	12,04	61,53	6,02	11,96

\* По данным [7], т. пл. 86—87°.

\*\* ТСХ в системе абс. эфир—петролейный эфир, 4:1.

**Гидрохлориды этиловых иминоэфиров 4-алкокси-3-нитрофенилуксусных кислот (IV).** В смесь 0,1 моля III, 4,6 г (0,1 моля) абс. этанола и 60 мл абс. эфира пропускают сухой хлористый водород до насыщения.

Раствор оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре абс. эфиром (табл. 3).

Таблица 3

Гидрохлориды иминоэфиров IV

R	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %					
			най д е н о			в ы ч и с л е н о		
			C	H	N	C	H	N
CH <sub>3</sub>	75,6	133—134	48,28	5,79	10,38	48,00	5,50	10,19
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78,5	120—121	49,67	5,66	9,85	49,92	5,93	9,70
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	81,0	102—103	51,33	6,60	9,55	51,57	6,32	9,25
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	73,4	105—106	52,86	6,43	8,67	53,08	6,68	8,84

\* С разложением.

2-(4-Аллокси-3-нитробензил)-2-имидазолины (V). Смесь 0,05 моля IV, 3,3 г (0,055 моля) безводного этилендиамина и 50 мл абс. этанола нагревают на водяной бане 6—8 час. Затем этанол отгоняют, осадок гидрохлоридов V отсасывают и очищают кипячением в метилэтилкетоне. С целью получения свободных оснований V гидрохлориды растворяют в 35 мл воды и приливают к 60 мл 15—20% раствора едкого натра. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат на воздухе (табл. 4).

Таблица 4

Имидазолины V

R	Выход, %	Т. пл., °C	R <sub>f</sub> <sup>o</sup>	А н а л и з, %						Т. пл. гидрохлоридов, °C
				най д е н о			в ы ч и с л е н о			
				C	H	N	C	H	N	
CH <sub>3</sub>	49,5	148—149	0,46	55,88	5,60	18,15	56,16	5,57	17,86	238—239
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	48,6	99—100	0,51	58,01	6,01	16,88	57,82	6,06	16,86	217—218
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	43,8	89—90	0,57	59,10	6,22	15,74	59,30	6,51	15,96	194—195
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	42,4	50—51	0,61	60,41	6,82	15,03	60,63	6,91	15,15	168—169

\* ТСХ в системе абс. метанол—абс. ацетон, 1:6.

ԻՄԻԴԱԶՈՒԻ ԱԾԱՆՑԱԼՆԵՐ

VI. օ-ՆԻՏՐՈՅԵՆՈՒԻ ԵԹԵՐՆԵՐԻ ՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻՆՈՒՄԸ ԵՎ ՍՍԱՑՎԱԾ ԲԵՆԶԻԼՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ 2-ԻՄԻԴԱԶՈՒԻՆԻ ԱԾԱՆՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՀԱՄԱՐ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ Ե Հ. Հ. ՀԱՐՈՅԱՆ

Հետազոտված է օ-ալկոքսինիտրոբենզոլների քլորմիթիլումը: Ստացված 4-ալկոքսի-3-նիտրոբենզիլքլորիդները կիրառված են 2-(4-ալկոքսի-3-նիտրոբենզիլ)-2-իմիդազոլինների սինթեզի համար:

## IMIDAZOLE DERIVATIVES

VI. CHLOROMETHYLATION OF *o*-NITROPHENOL ETHERS AND APPLICATION OF PREPARED BENZYLCHLORIDES IN THE SYNTHESIS OF 2-IMIDAZOLINE DERIVATIVES

H. A. HAROYAN, M. A. IRADIAN and H. H. HAROYAN

The chloromethylation of *o*-alkoxynitrobenzenes has been performed. The products have been used for the synthesis of 2-(4-alkoxy-3-nitrobenzyl)-2-imidazolines.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Арм. хим. ж., 23, 185 (1970).
2. М. А. Ирадян, Р. А. Ароян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 26, 850 (1973).
3. А. А. Ароян, Л. В. Хажакян, А. В. Арутюнян, Т. Л. Григорян, Арм. хим. ж., 17, 177 (1964).
4. А. А. Ароян, Н. С. Большакова, Арм. хим. ж., 22, 601 (1969).
5. А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Арм. хим. ж., 22, 140 (1969).
6. Пат США, 1, 887, 396 [С. А., 27, 1359<sup>с</sup> (1933)].
7. Richard, H. F. Manske, M. Kulka, Can. J. Research, 28B, 443 (1950); [С. А., 45, 2469a (1951)].
8. K. Auwers, B., 39, 3163 (1906).