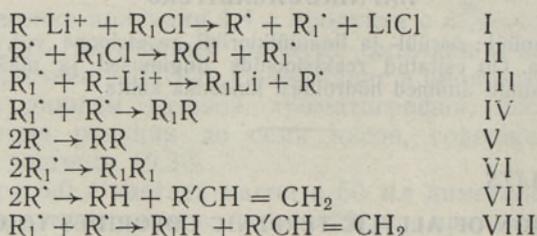


Ю. ЛИЛЛЕ, Л. БИТТЕР, А. МУРД, В. ВЫСОЦКАЯ

О РЕАКЦИИ СОЧЕТАНИЯ АЛКИЛОВ ЛИТИЯ С 3,5-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛХЛОРИДОМ

На основе изучения реакции алкилов лития (RLi) с алкил- и алкенгалогенидами [1-4] можно представить взаимодействие первых с 3,5-диметоксибензилхлоридом (R₁Cl) следующими реакциями:



Для обеспечения достаточной концентрации свободных радикалов реакцию проводят в присутствии диэтилового эфира или тетраметилэтилендиамина, которые, благодаря комплексообразованию, разрушают полимерные агрегаты (RLi)_n, существующие в углеводородных растворителях. Дальнейшие превращения образовавшихся радикалов зависят от соотношения скоростей указанных реакций и их трудно предвидеть заранее. Известно, что при взаимодействии бутиллития с четырехкратным количеством бензилхлорида в диэтиловом эфире образовалось 21% амилбензена, 31% 1,2-дифенилэтана и небольшое количество *n*-октана [5]. Высокая подвижность протонов ароматического ядра, стоящих в *o*-положениях к метоксильной группе, общеизвестно [1, 6]. Это обстоятельство может усложнить картину реакции в случае 3,5-диметоксибензилхлорида.

Мы подходили к этой проблеме с точки зрения синтеза 3,5-диметоксиалкилбенzenов и поэтому в первую очередь интересовались распределением 3,5-диметоксибензилхлорида между продуктами реакции. Ввиду сложности комплекса реакции, применялось математическое планирование эксперимента [7]. Опыты проводились в полумикромасштабе. Для разделения и определения выходов продуктов реакции использовался метод газовой хроматографии (ГХ) с применением внутреннего стандарта.

Первая серия опытов проводилась по плану дробного реплика 2⁴⁻¹. Изучалось влияние мольного соотношения дециллития и 3,5-диметоксибензилхлорида (*c*₁/*c*₂), концентрации последнего (*c*₂, моль/л), температуры (*T*, °C) и времени реакции (*τ*, мин) на выход 3,5-диметоксиундецилбензена (*y*', %), а также на соотношение выходов последнего и 1,2-ди-(3,5-диметоксифенил)-этана (*y*''; табл. 1). Реакция проводилась в смеси диэтилового и петролейного эфира (объемное соотношение 0,3).

Таблица 1

Условия и результаты первой серии опытов изучения реакции дециллития с 3,5-диметоксibenзилхлоридом

	x_0	c_1/c_2	c_2	T, °C	τ	Взаимодействия факторов		y'	y''
Основной уровень		2	0,06	10	25				
Интервал варьирования, ti		1	0,02	10	15				
Нижний уровень (-)		1	0,04	0	10				
Верхний уровень (+)		3	0,08	20	40				
Опыты: 1	+	-	-	-	-	+	+	34,9	0,808
2	+	+	-	-	+	-	+	41,1	0,902
3	+	-	+	-	+	+	-	42,7	0,797
4	+	+	+	-	-	-	-	39,4	1,016
5	+	+	-	+	+	-	-	41,3	0,839
6	+	+	-	+	-	+	+	42,4	1,266
7	+	+	+	+	-	-	-	47,2	0,822
8	+	+	+	+	+	+	+	47,3	1,232
$\Sigma y_j'$	336,3	4,1	16,9	20,1	8,5	-10,5	-1,7	4,7	
Эффекты ($\Sigma y_j/4$)		1,02	4,23	5,03	2,13				
Коэффициенты**	42,04	0,512	105,62	0,251	0,071				по y'
Варьируемости**		2,10	35,70	50,50	9,03	13,78	0,36	2,76	
$\Sigma y_j''$	7,682	1,150	0,052	0,636	-0,142	0,108	0,524	-0,154	
Эффекты		0,287	0,013	0,159	-0,035				
Коэффициенты	0,96	0,144	0,325	0,008	-0,001				по y''
Варьируемости		0,165	0,0003	0,051	0,0025	0,0015	0,0343	0,0030	

* $\Sigma y_j/8ti$. ** $(\Sigma y_j)^2/8$.

Таблица 2

Условия и результаты второй серии опытов изучения реакции дециллития с 3,5-диметоксibenзилхлоридом (фактор А относится к присутствию или отсутствию хлористого тионилла)

	x_0	c_1/c_2	c_2	A	Взаимодействия факторов	y''
Основной уровень		2	0,06	+		1,34
Интервал варьирования		1	0,02	-		0,824
Нижний уровень (-)		1	0,04	A нет		1,787
Верхний уровень (+)		3	0,08	A есть		0,905
Опыт: 1	+	-	-	-	+	1,236
2	+	+	-	-	+	5,81
3	+	-	+	-	-	1,978
4	+	+	+	-	-	2,51
5	+	-	-	+	-	2,04
6	+	+	-	+	+	
7	+	-	+	+	+	
8	+	+	+	+	+	
Σy_j	17,09	-3,008	-3,708	7,586	2,730	-2,768
Эффекты		-0,752	-0,927	1,896		
Коэффициенты	2,136	-0,376	-23,17	1,896		
Варьируемости		1,131	1,719	7,193	0,932	3,914
				1,994	3,914	0,958

По данным титрования остатка литийорганических соединений, в конце опыта (по желтому цвету раствора можно было предполагать содержание 3,5-диметоксибензиллития) количество прореагировавшего 3,5-диметоксибензилхлорида составляло 80—90%.

На основе трех предварительных опытов значения оценки дисперсии для y' и y'' составляли соответственно 2,37 и 0,0035. Поэтому значения критической варьированности равнялись соответственно 43,9 и 0,065. Следовательно, моделями процесса являлись уравнения:

$$y' = 42,04 + 0,251(T - 10), \quad (1)$$

$$y'' = 0,96 + 0,144(c_1/c_2 - 2). \quad (2)$$

Коэффициенты для нахождения линейных уравнений, описывающих результаты опытов с учетом всех факторов, приведены в табл. 1.

Реагент — раствор дециллития в петролейном эфире — содержал некоторое количество остаточного хлористого децила. Для выявления влияния последнего был проведен опыт с добавлением к реакционной смеси эквивалентного количества хлористого децила. Однако эта добавка не изменила выход 3,5-диметоксиундецилбензена.

При хлорировании 3,5-диметоксибензильного спирта хлористым тионилом выделение продукта из реакционной смеси и его очистка связаны со значительными потерями. За процессом хлорирования удобно следить по исчезновению полосы гидроксильной группы в ИК-спектре и поэтому при препаративной работе целесообразно проводить последующую реакцию сочетания без промежуточного выделения хлорида, т. е. в присутствии избытка хлористого тионила. Для выявления влияния последнего была проведена вторая серия опытов по плану полного реплика 2³. В качестве выходного параметра было выбрано соотношение y'' , обозначаемое в данном случае y_0'' (табл. 2).

Результаты второй серии опытов описывались следующим уравнением:

$$y_0'' = 2,136 - 0,376(c_1/c_2 - 2) - 23,17(c_2 - 0,06) + 1,896 A, \quad (3)$$

где $A = 1$ в присутствии хлористого тионила и $A = 0$ в отсутствии его.

Эта серия опытов (а также следующая серия) была проведена без контроля температуры и, вероятно, из-за этого характеризовалась большим разбросом результатов по сравнению с результатами первой серии. Предполагая линейность процесса, значение критической варьированности составляло 15 (по сумме варьированностей формальных взаимодействий между факторами) и поэтому было статистически невозможно отличить факторы от шума. Однако из табл. 2 вытекает, что присутствие хлористого тионила, по всей вероятности, повышает соотношение y_0'' , т. е. увеличивает долю 3,5-диметоксиундецилбензена.

В первых двух сериях опытов 3,5-диметокситолуен образовался в количествах ниже 10% (на исходный хлорид). Однако газохроматографическое определение первого в присутствии некоторого количества хлористого децила и продукта его гидролиза — *n*-деканола — недостаточно точное. Поэтому для выявления факторов, влияющих на соотношение выходов 3,5-диметоксикалбензена (продукта реакции сочетания IV) и 3,5-диметокситолуена (продукта реакции диспропорционирования VIII, а также реакции $R_1Li + H_2O$), обозначаемое y''' , была проведена серия опытов с бутиллитием по плану дробного реплика 2⁴⁻¹. Наряду с другими факторами изучалось влияние объемного соотношения диэтилового и петролейного эфиров (обозначаемое D), используемых в качестве реакционной среды (табл. 3). Значение критической варьированности

Таблица 3

Условия и результаты опытов изучения реакции бутиллигита с 3,5-диметоксибензилхлоридом

	x_0	c_1/c_2	c_2	D	τ	Взаимодействия факторов	y'''
Основной уровень			0,03	0,8	3		5,27
Интервал варьирования		2	0,02	0,5	2		1,71
Нижний уровень (-)		1	0,01	0,3	1		10,6
Верхний уровень (+)		3	0,05	1,3	5		2,86
Опыт: 1	+	-	-	-	-	+	4,27
2	+	+	+	-	+	-	1,09
3	+	-	+	-	+	-	7,66
4	+	+	-	+	-	+	2,20
5	+	-	-	+	-	-	
6	+	+	+	-	+	-	
7	+	-	-	+	-	+	
8	+	+	+	+	+	+	
Σy_j	35,66	-19,94	10,98	-5,22	1,9	-6,46	
Эффекты		4,98	2,75	-1,3	0,47	2,66	-1,98
Коэффициенты	4,46	-	68,63	-1,3	0,119	0,88	0,49
Варьрусности		49,7	15,07	3,41	0,45		

оценивалось, как в предыдущей серии, и составляло 22,3. Поэтому моделью процесса являлось уравнение:

$$y''' = 4,46 - 2,49 (c_1/c_2 - 2). \quad (4)$$

В общем распределение 3,5-диметоксибензилхлорида между продуктами в реакции с бутиллитием было примерно такое же, как в реакции с дециллитием. Можно предположить, что нуклеофильности анионов $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2^-$ и $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2^-$ являются близкими. Отметим, что при взаимодействии бензилбромиды с фениллитием образовался почти количественно только 1,2-дифенилэтан [6].

Данные исследования показали, что при реакции алкилов лития с 3,5-диметоксибензилхлоридом образовались примерно в равных количествах два продукта сочетания — 3,5-диметоксиалкилбензены и 1,2-ди(3,5-диметоксифенил)-этан. Это говорит о том, что средние скорости образования и рекомбинации соответствующих радикалов примерно одинаковые (реакции II, III, IV и VI). Реакция диспропорционирования VIII протекала в значительно меньшей степени. Возможно также, что весь образовавшийся 3,5-диметокситолуен получался в результате реакции 3,5-диметоксибензиллития с водой (в ходе обработки реакционной смеси после завершения реакции). Реакции V и VII имели, очевидно, подчиненное значение.

На хроматограммах, снятых на более длинной колонке, были замечены небольшие пики между 3,5-диметоксиалкилбензеном и 1,2-ди(3,5-диметоксифенил)-этаном. Эти пики могли быть обусловлены алкилированием в ядро. Случаи переноса реакционного центра в металлических производных бензила отмечены ранее [8].

Наибольшее влияние на выход 3,5-диметоксиундецилбензена оказывала температура. При ее повышении на 20°C выход увеличивался на 5%, т. е. 10—15% от фактического выхода. Избыток алкила лития не оказывал влияния на выход 3,5-диметоксиундецилбензена. Хотя ускорение реакции III приводит к предпочтительному образованию последнего (уравнение (2)), увеличивается также и доля 3,5-диметокситолуена (уравнение (4)).

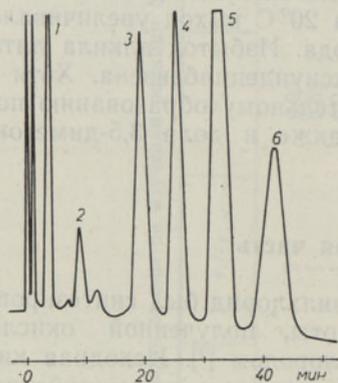
Экспериментальная часть

Исходные вещества. 3,5-диметоксибензилхлорид был синтезирован из 3,5-диметоксибензенкарбоксильной кислоты, полученной окислением 3,5-диметокситолуена молекулярным кислородом [9]. Исходная кислота в количестве 24,0 г (т. пл. 180°) восстанавливалась алюминийгидридом лития в диэтиловом эфире общеизвестным способом в течение 28 ч с применением трех аппаратов Сокслета (по 8 г в каждом) до соответствующего спирта. После перекристаллизации из *n*-гексана получено 15,9 г (71,9%) 3,5-диметоксибензилового спирта (т. пл. $49,4^\circ$, в CCl_4 около 3600 см^{-1} наблюдалось поглощение гидроксильной группы, около 1700 см^{-1} поглощения нет, содержание основного вещества, по данным ГХ, 95%). Отметим, что восстановление в тех же условиях 3,5-диметоксибензенкарбоксильной кислоты в виде метилового эфира протекало значительно быстрее (в течение часа). Полученный спирт небольшими порциями (до 5 г) хлорировался хлористым тиоилом по [10] (без прибавления пиридина). Избыток реагента удалялся в вакууме, и сырой продукт перегонялся при 0,2 мм рт. ст. (температура бани до 160°). Выход 50—60%, содержание в продукте исходного алкоголя, по ИК-спектру, 0—3%.

Алкилы лития получены из соответствующих хлоридов и металлического лития по [11] в виде растворов в петролейном эфире (40—70°) с выходом 60%. Их содержание в растворе определялось по разнице между общей и остаточной щелочностью, оставшейся после реакции с хлористым бензилом [11]. Кроме алкилов лития, в полученных растворах содержались остаточные хлориды и некоторое количество продукта сочетания RR (по данным ГХ, 10—15% на дециллитий).

3,5-диметоксигептилбензен получен, как описано в [9].

Проведение реакции алкилов лития с 3,5-диметоксибензилхлоридом и анализ продуктов. В четырехгорлую колбу объемом 20 мл, снабженную термометром, брали 55—75 мг 3,5-диметоксибензилхлорида и 10—30 мг 3,5-диметоксигептилбензена (внутренний стандарт для ГХ). Затем добавляли из бюретки нужное количество растворителей, продували колбу гелием и добавляли из бюретки в противотоке гелия раствор алкиллития. В случае необходимости колбу охлаждали на ледяной бане. После проведения реакции добавлялось 5 мл воды и определялось содержание остаточного литийорганического соединения путем титрования 0,1 н. раствором соляной кислоты. Затем водный слой подкисляли и кипятили при перемешивании в течение 20 мин на водяной бане для гидролиза остаточного 3,5-диметоксибензилхлорида. После этого водный слой экстрагировали эфиром и экстракт анализировали на хроматографе GC-1C. Для анализа применялась колонка 10% апиезона L на шималите F, 0,3 × 30 см (для разделения хлористого децила, *n*-деканола и 3,5-диметокситолуена применялась колонка длиной 1,4 м). Температура колонки программировалась от 145 до 260° со скоростью 4° в минуту. Скорость гелия 60 мл/мин (см. рисунок).



Хроматограмма разделения одной реакционной смеси на колонке длиной 30 см.

1 — *n*-Деканол, децил хлористый и 3,5-диметокситолуен, 2 — 3,5-диметоксибензиловый спирт, 3 — стандарт, 4 — эйкозан, 5 — 3,5-диметоксиундецилбензен, 6 — 1,2-ди(3,5-диметоксифенил)-этан.

Воспроизводимость результатов всего цикла проведения реакции и анализа в трех параллельных опытах была следующей:

$$y' = 42,1; 43,0; 40,0; y'' = 1,025; 1,034; 1,036.$$

Продукты реакции улавливались за хроматографом: 1) на бромистый калий (и снимались ИК-спектры на приборе ИКС-14) и 2) на этиловый спирт (и снимались УФ-спектры на приборе СФ-4А).

3,5-диметоксиалкилбензены идентифицировались на основе следующих характерных линий в ИК-спектре: сильное поглощение около 1600 см^{-1} , три линии в области $1050\text{—}1220 \text{ см}^{-1}$ и линии около 830 и 690 см^{-1} . В УФ-спектре максимумы наблюдались при $272\text{—}273$ и $279\text{—}280 \text{ нм}$. Эйкозан — поглощение обнаружено около 720 и 1465 см^{-1} . В УФ-спектре поглощения не наблюдалось. Спектры 1,2-ди(3,5-диметоксифенил)-этана свидетельствовали о присутствии 1,3,5-тризамещенного бензенового ядра (максимумы около $690\text{—}700$, $800\text{—}830 \text{ см}^{-1}$ и $272\text{—}274$, $278\text{—}280 \text{ нм}$).

Выводы

1. Исследовано влияние концентрации реагентов, температуры, времени и состава реакционной среды на взаимодействие 3,5-диметоксибензилхлорида с алкилами лития и найдены соответствующие математические модели.

2. Главными продуктами вышеуказанного взаимодействия являются 3,5-диметоксикалкилбензен и 1,2-ди(3,5-диметоксифенил)-этан, образовавшиеся примерно в равных количествах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mallan J. M., Bebb R. L., Chem. Revs. **69**, 693 (1969).
2. Айрис Д. К., Карбанионы в органическом синтезе, Л., 1969.
3. Russell G. A., Lawson D. W., J. Am. Chem. Soc., **91**, 3967 (1969).
4. Lepley A. R., Landau R. L., J. Am. Chem. Soc., **91**, 746 (1969).
5. Gilman H., Hanlein A., J. Am. Chem. Soc., **66**, 1515 (1944).
6. Wittig G., Angew. Chem., **66**, 10 (1954).
7. Налимов В. В., Чернова Н. А., Статистические методы планирования экстремальных экспериментов, М., 1965.
8. Бундель Ю. Т., Антонова Н. Д., Реутов О. А., Докл. АН СССР, **166**, 1103 (1966).
9. Лилле Ю., Биттер Л., Мурд А., ТПИ, серия А, № 311, 1971.
10. Adams R., MacKenzie S., Loewe S., J. Am. Chem. Soc., **70**, 664 (1948).
11. Кочешков К. А., Талалаева Т. В., Синтетические методы в области металлоорганических соединений лития, натрия, калия, рубидия и цезия, М.-Л., 1949.

Институт сланцев (г. Кохтла-Ярве)

Поступила в редакцию
14/XII 1970

Ü. LILLE, L. BITTER, A. MURD, V. VOSOTSKAJA

LIITIUMALKÜÜLIDE KONDENSATSIOON 3,5-DIMETOKSÜBENSÜÜL-KLORIIDIGA

Uuriti butüül- ja detsüüllitiumi reaktsioonil 3,5-dimetoksübensüülkloriidiga tekkivate produktide koostist sõltuvalt reagentide kogusest, kontsentratsioonist, temperatuurist ja reaktsiooni keskkonnast. Reaktsiooni peamisteks produktideks olid 3,5-dimetoksüalküül-*benseen* ja 1,2-di-(3,5-dimetoksüfenüül)-etaan ligikaudu võrdseis koguseis.

Ü. LILLE, L. BITTER, A. MURD, V. VYSOTSKAYA

CONDENSATION OF LITHIUM ALKYLIES WITH 3,5-DIMETHOXYBENZYLCHLORIDE

The content of products obtained from the reaction of butyl- and decyl-lithium with 3,5-dimethoxybenzylchloride was studied depending on the proportion of reagents, their concentration, temperature and reaction conditions. It was indicated that the main products of said reaction were 3,5-dimethoxyalkylbenzene and 1,2-di(3,5-dimethoxyphenyl)-ethane that are recovered in approximately equal quantities.