

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌԻ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

ՆՈՒՐԲ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԶԵՄԻԱՅԻ ԲՆԱՏԻՏՈՒՏ

ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ
ՄԻԸՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՄԻՆՓԵԶՆԵՐ

տրււչ

IV

ԳԼԽԱՎՈՐ ԽՆԱԿԳԻՐ

Ա.Լ.ՄՆԶՈՅԱՆ

АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

ИНСТИТУТ ТОНКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

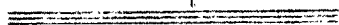
СИНТЕЗЫ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

ВЫПУСК

IV

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.А.МНДЖОЯН

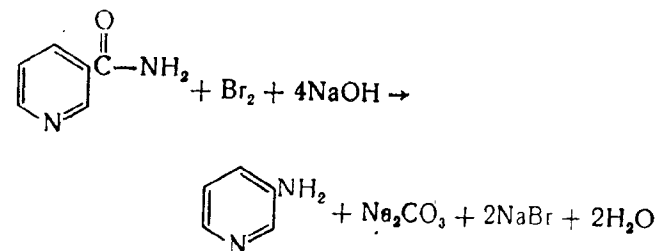
ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌԻ ԳԱ ՀՐԱՏԱՐԱՎՉՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆ  1959

ИЗДАТЕЛЬСТВО АН АРМЯНСКОЙ ССР
ЕРЕВАН  1959

СО Д Е Р Ж А Н И Е

	Стр.
3-Аминопиридин	9
2-Ацетамидо-3-[фурил-(2')]-акриловая кислота	12
5-Бензил-2-ацетилфуран	15
5-Бензилсульфометилфуран-2-карбоновая кислота	16
5-Бензилфурфуральацетон	18
2,3-Бензофуран (Кумарон)	19
Бензофурфурилметиламин	21
2,3-Диметилиидол-5-карбоновая кислота	26
2,5-Ди-(оксиметил)-тетрагидрофуран	30
Диэтилтетрагидрофурфуриламин	32
И н д а з о л	33
Индол-3-альдегид	38
N-(γ-Индолил-3-пропил)-пиперидин	42
Индолил-3-уксусная кислота (Гетероауксин)	46
Кумариловая кислота (Кумарон-2-карбоновая кислота)	49
2-Метил-2,3-дигидробензофуран (2-Метилкумаран)	52
5-М е т и л з а т и н	54
β-(2-Метилиндолил-3)-пропионовая кислота	58
N-(β-Оксиэтил)-изоиндолин	61
2-(Пиперидил-1')-пропанол	65
Пиридин-4-карбоновая кислота (Изоникотиновая кислота)	68
Солянокислый 3-(β-аминоэтил)-индол (Хлоргидрат триптамина)	72
Тетрагидрофурил-2-пропилкарбинол	75
Тетрагидрофурфурил-бензил-уксусная кислота	77
1,2,3,4-Тетрагидрохинолин	80
(1,2,3,4-Тетрагидрохинолил-1)-этанол	85
Фуран-3,4-дикарбоновая кислота	86
Хинолин	92
5-Цианэтилмеркаптометилфуран-2-карбоновая кислота	95
Этиловый эфир бензофуран-2-карбоновой кислоты	98

3-АМИНОПИРИДИН



Проверили: В. Г. Африкян, А. А. Дохикян.

П о л у ч е н и е

В литровый стакан, снабженный мешалкой и погруженный в баню со смесью льда и соли, помещают раствор 37,5 г (0,935 моля) едкого натра в 400 мл воды. К этому раствору прибавляют при перемешивании 47,9 г (15,1 мл, 0,3 моля) брома. Когда температура смеси достигает 0°, к ней прибавляют в один прием, при сильном перемешивании, 30,0 г (0,245 моля) никотинамида (примечание 1). После 15-минутного перемешивания раствор становится прозрачным.

Баню со льдом и солью заменяют баней с водой, нагретой до 75°, и раствор перемешивают при этой температуре в течение 45 минут, после чего охлаждают до комнатной температуры, насыщают хлористым натрием (на что

требуется около 85 г) и экстрагируют эфиром в экстракторе непрерывного действия (примечание 2). Экстрагирование занимает от 15 до 20 часов. Объем эфирных вытяжек доводят до 0,5 л, сушат над гранулированным едким натром, фильтруют и отгоняют растворитель на водяной бане при уменьшенном давлении. Остаток при охлаждении закристаллизовывается. Выход темно-красных кристаллов с т. пл. 62° составляет 20–21,5 г (85–93,6% теорин).

Для очистки сырое вещество растворяют в смеси 160 мл бензола и 40 мл петролейного эфира (т. кип. 60–90°) и нагревают в течение 30 минут на водяной бане в колбе, снабженной обратным холодильником, с 2,5 г активированного угля и 1,0 г гидросульфита натрия. Раствор фильтруют в горячем состоянии без отсасывания и фильтр дважды промывают той же смесью растворителей, порциями по 25–30 мл (примечание 3). Дают раствору охладиться до комнатной температуры, а затем в течение ночи оставляют в холодильном шкафу. Выделившееся вещество отфильтровывают без отсасывания, промывают на фильтре 25–30 мл петролейного эфира и сушат в вакуум-эксикаторе.

Выход бесцветных кристаллов с т. пл. 63–64° составляет 14,1–15,2 г (61,4–65,8% теорин). При выпаривании соединенных вместе фильтрата и промывных жидкостей до объема 150 мл можно дополнительно получить 1–1,7 г бледно-желтых кристаллов с т. п. 62–64°. Общий выход 3-аминопиридина составляет 15,1–16,9 г (65,3–73,1% теорин) (примечание 4).

3-Аминопиридин, $C_5H_6N_2$, мол. вес 94,11,—бесцветное гигроскопическое вещество, растворимое в воде и обычных органических растворителях.

П р и м е ч а н и я

1. Никотинамид следует растереть в мелкий порошок, чтобы облегчить его быстрое растворение.

2. Был применен экстрактор непрерывного действия, емкостью в 1,5 л, описанный в сборнике „Синтезы гетероциклических соединений“, 1, стр. 55.

3. Промывную жидкость отделяют и высушивают вместе с фильтратом и промывными жидкостями после отделения чистого продукта.

4. Настоящая пропись разработана Ч. Аллен и К. Вольфом⁹.

Другие способы получения

3-Аминопиридин был получен нагреванием никотинамида со щелочным раствором бромноватистокислого калия до 70°^{1,2}, гидролизом 3-пиридилуретана дымящей серной кислотой³, декарбокислированием 3-аминопиридин-2-карбоновой кислоты при 250°⁴, восстановлением 3-нитропиридина цинком и соляной кислотой⁵ и нагреванием 3-бромпиридина с аммиаком и сернокислой медью в запаянной трубке^{6,7}; он был получен также гидролизом бензильного эфира пиридил-3-карбаминовой кислоты⁸.

¹ R. Camps, Arch. Pharm. **240**, 354 (1902).

² A. Phillips, A. **288**, 263 (1895).

³ Th. Curtius, E. Mohr, Ber. **31**, 2494 (1898).

⁴ S. Gabriel, J. Colman, Ber. **35**, 2833 (1902).

⁵ A. Binz, C. Röh, A. **486**, 95 (1931).

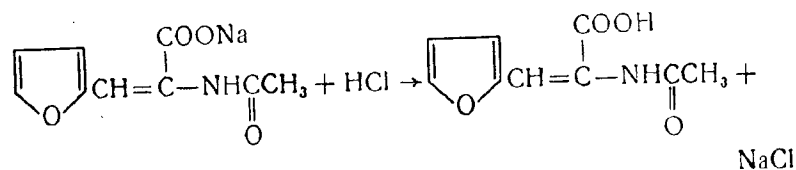
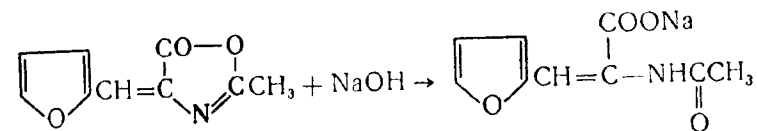
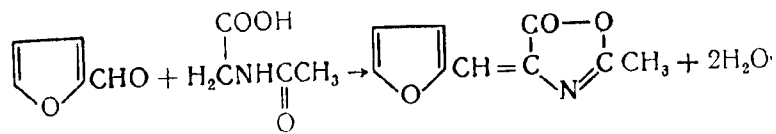
⁶ H. Maier-Bode, Ber. **69**, 1534 (1936).

⁷ H. P. L. Gitsels, J. P. Wibaut, Rec. trav. chim. **60**, 176 (1941).

⁸ Sh. Sugawara, S. Akahoshi, S. Toda, H. Tomisawa, J. Pharm. Soc. Japan, **72**, 192 (1952) [C. A. **47**, 6418d (1953)].

⁹ Ч. Аллен, К. Вольф, „Синтезы органических препаратов“, т. 4, стр. 44, ИЛ, Москва, 1953.

2-АЦЕТАМИДО-3-[ФУРИЛ-(2')]-АКРИЛОВАЯ КИСЛОТА



Предложил: О. Мольденгауер.
Проверили: А. А. Ароян, С. Г. Агбалян.

П о л у ч е н и е

2-Метил-4-фурфурилиден-5-оксазолон. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную механической мешалкой с затвором, термометром, доходящим почти до дна колбы, и холодильником, помещают 14,4 г (0,15 моля) свежеперегнанного фурфура, растворенного в 45 г (0,45 моля) уксусного ангидрида (примечание 1), и хорошо растертую смесь 24,6 г (0,3 моля) плавленого ацетата натрия с 17,4 г (0,15 моля) ацетуровой кислоты с т. пл. 206° (примечание 2). Смесь осторожно нагревают на водяной бане до 50°, а затем выдерживают при 50–60° три ча-

са при непрерывном перемешивании (примечание 3). Реакционная масса приобретает вид оранжево-красной жидкости, в которой взвешены частички ацетата натрия. Убрав водяную баню, дают смеси охладиться до комнатной температуры, затем охлаждают ее проточной водой. Образовавшуюся кристаллическую массу оранжевого цвета для растворения ацетата натрия растирают со 100 мл холодной воды, осадок отфильтровывают с отсасыванием и промывают на фильтре четыре раза водой (порциями по 25 мл каждая). Сырой продукт высушивают при 30–40°. Сухой 2-метил-4-фурфурилиден-5-оксазолон представляет собою желтые легкие кристаллы, плавящиеся при 93° (примечание 4). Выход 7,4–8,0 г или 28,0–30,2% теоретического количества (примечание 5).

Гидролиз. 8 г (0,045 моля) свежеприготовленного 2-метил-4-фурфурилиден-5-оксазолонa с т. пл. 93° растворяют при 50° в 110 мл 1 N раствора едкого натра и отфильтровывают. Фильтрат охлаждают смесью льда и соли, затем добавляют разбавленную соляную кислоту (1 : 2) до кислой реакции на конго. На следующий день отфильтровывают выпавшую кислоту и высушивают ее при 110° для разрушения кристаллогидрата. Сухая кислота представляет собою твердые кристаллы песочного цвета с т. пл. 186°. Выход 7,8–7,9 г или 88,5–89,6% теоретического количества. После перекристаллизации из 30 мл воды получают 6,9–7,1 г кислоты с т. пл. 188° (78,5–80,6%). После повторных перекристаллизаций из воды температура плавления повышается до 189,5°. Цвет изменяется от песочного до светло-кремового (примечание 6).

2-Ацетамидо-3-[фурил-(2')]-акриловая кислота, C₉H₉NO₄, мол. вес 195,1, — мелкокристаллическое вещество светло-кремового цвета, хорошо растворимое в воде и метиловом спирте, гораздо хуже — в бензоле и эфире.

Примечания

1. При применении перегнанного над плавленым ацетатом натрия уксусного ангидрида, вместо продажного 97%-ного, выход замещенного оксазолона повышается до 8,2 г.

2. Ацетуровая кислота получается ацелированием аминоксусной кислоты избытком уксусного ангидрида. После трехчасового нагревания при 100° ацетуровая кислота отфильтровывается, промывается холодной водой и перекристаллизовывается из 250 мл воды. Т. пл. 206°¹.

3. Повышение температуры ведет к снижению выхода 2-метил-4-фурфуриден-5-оксазолона вследствие протекания побочных реакций, например, образования 2(2'-метил-4'-фурфуриден-5'-оксазолиден)-метил-4-фурфуриден-5-оксазолона.

4. Полученный продукт может быть очищен перегонкой в вакууме или перекристаллизацией из бензола, однако он в свежеприготовленном виде достаточно чист для получения 2-ацетамидо-3-[фурил-(2')]-акриловой кислоты.

5. 2-Метил-4-фурфуриден-5-оксазолон был получен с худшим выходом непосредственно из аминоксусной кислоты.

6. При частичном испарении воды из маточника может быть получено дополнительно 0,5 г кислоты с т. пл. 186°.

Другие способы получения

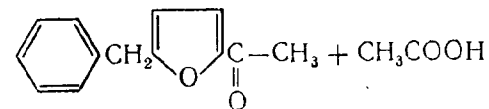
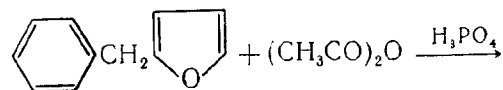
2-Ацетамидо-3-[фурил-(2')]-акриловая кислота была получена только описанным выше способом².

Л И Т Е Р А Т У Р А

¹ R. Radenhausen, J. pract. Chem. [2]52, 437 (1895).

² O. Moldenhauer, неопубликованная работа.

5-БЕНЗИЛ-2-АЦЕТИЛФУРАН



Предложили: А. Л. Миджоян, А. А. Дохикян.
Проверили: О. Л. Миджоян, О. Е. Гаспарян.

П о л у ч е н и е

В круглодонную трехгорлую колбу емкостью 200 мл, снабженную мешалкой с затвором и обратным холодильником, помещают 15,8 г (0,1 моля) свежеперегнанного 5-бензилфурана с т. кип. 117—118°/24 мм (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 2, стр. 17), и 20,4 г (0,2 моля) уксусного ангидрида. Пустив в ход мешалку, охлаждают содержимое колбы до 0°, вносят 0,8 г кристаллической ортофосфорной кислоты и перемешивают смесь при этой температуре 30 минут. Далее, продолжая перемешивание, нагревают на кипящей водяной бане 3 часа, дают охладиться до комнатной температуры, приливают 100 мл воды и экстрагируют тремя порциями эфира по 75 мл каждая. Эфирный экстракт промывают 50 мл воды, 10%-ным раствором углекислого натрия и снова тем же количеством воды. Высушив над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют эфир и остаток перегоняют в вакууме, собирая продукт, кипящий при 153—155°/3 мм.

Выход 12,1—13,0 г или 60,5—65,0% теоретического количества.

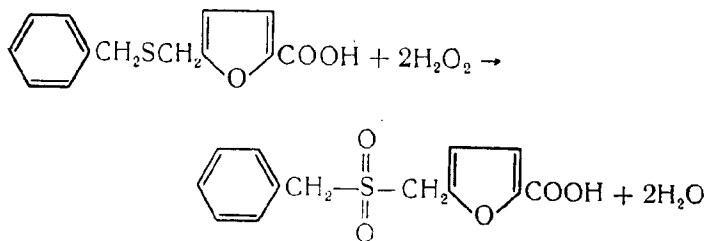
5-Бензил-2-ацетилфуран, C₁₃H₁₂O₂, мол. вес 200,24, d₄²⁰ 1,1096; n_D²⁰ 1,5686, — бесцветная подвижная жидкость.

растворимая в органических растворителях и нерастворимая в воде.

Другие способы получения

5-Бензил-2-ацетилфуран был получен только описанным выше способом.

5-БЕНЗИЛСУЛЬФОМЕТИЛФУРАН-2-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



Предложили: А. Л. Миджоян, А. А. Ароян.
Проверили: В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян.

П о л у ч е н и е

В четырехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещают 24,8 г (0,1 моля) 5-бензилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 3, стр. 9) и 70 мл ледяной уксусной кислоты.

Реакционную смесь нагревают на водяной бане до растворения кислоты. Затем удаляют водяную баню и, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 50—60° (примечание 1), в течение 10—15 минут из капельной

воронки приливают 34 мл 30%-ного пергидрола, содержащего 10,4 г (0,3 моля) перекиси водорода (примечания 2 и 3).

После окончания приливания перекиси водорода реакционную смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 3—4 часов; по охлаждении полученные кристаллы отсасывают и промывают водой. Сырой продукт весит 23—24 г и плавится при 228—230°. Перекристаллизованная из 120—130 мл диоксана 5-бензилсульфометилфуран-2-карбоновая кислота плавится при 230° (примечание 4).

Выход 21,6—22,5 г или 77,1—80,3% теоретического количества.

5-Бензилсульфометилфуран-2-карбоновая кислота, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$, мол. вес 280,3, кристаллизуется в виде бесцветных мелкозернистых блестящих кристаллов, растворимых в воде, спирте, бензоле и уксусной кислоте.

П р и м е ч а н и я

1. Ниже указанной температуры из реакционной среды выделяются кристаллы 5-бензилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты, а при более высокой температуре окисление происходит очень бурно и контролировать течение реакции затруднительно.

2. Для окисления был применен продажный пергидрол.

3. Реакция сильно экзотермична; поэтому содержимое колбы необходимо время от времени охлаждать водой.

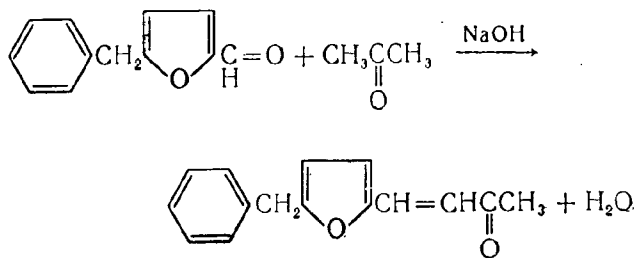
4. Полученное количество 5-бензилсульфометилфуран-2-карбоновой кислоты может быть перекристаллизовано и из 500 мл ледяной уксусной кислоты.

Другие способы получения

Для получения 5-бензилсульфометилфуран-2-карбоновой кислоты предложен только описанный выше способ¹.

¹ А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН, 12, 63 (1959).

5-БЕНЗИЛФУРФУРАЛЬАЦЕТОН



П о л у ч е н и е

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную мешалкой с затвором, обратным холодильником и термометром, погруженным в жидкость, помещают 18,6 г (0,1 моля) 5-бензилфурфуrolа (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 3, стр. 13), 11,6 г (0,2 моля) ацетона и 70 мл воды.

Реакционную смесь при перемешивании охлаждают до 10° и, заменив термометр капельной воронкой, приливают в течение 5 минут 2 мл 30% раствора едкого натра; указанную температуру поддерживают в течение 1,5—2 часов. Удаляют охлаждающую баню и перемешивают смесь еще 4 часа, после чего прибавляют 10%-ную серную кислоту до кислой реакции на лакмус. Приливают 30—40 мл эфира, отделяют эфирный слой, водный экстрагируют 3 раза эфиром, порциями по 50 мл, присоединяют к основному продукту и высушивают над прокаленным сернокислым натрием.

Остаток после отгонки растворителя перегоняют в вакууме, собирая продукт, кипящий при 160—166°/1 мм.

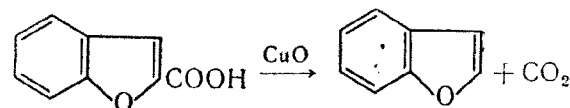
Выход 14,0—14,7 г или 61,9—65,0% теоретического количества.

5-Бензилфурфуральацетон, $C_{15}H_{14}O_2$, мол. вес 226,27, d_4^{20} 1,0991; n_D^{20} 1,6158,— светло-желтая жидкость растворимая в органических растворителях и нерастворимая в воде; при стоянии темнеет.

Другие способы получения

5-Бензилфурфуральацетон был получен только по описанному выше способу.

2,3-БЕНЗОФУРАН (Кумарон)



Предложили: А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Н. Х. Хачатрян.
Проверили: В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян.

П о л у ч е н и е

В перегонную колбу емкостью 100 мл с дефлегматором длиной 10—12 см (примечание) и боковым тубусом (колба Фаворского) помещают 24,3 г (0,15 моля) бензофуран-2-карбоновой кислоты с т. пл. 189—190° (см. стр. 49) и 1,0 г окиси меди.

Колбу закрывают пробкой с термометром, отводную трубку присоединяют к воздушному холодильнику длиной 40—50 см и нагревают содержимое колбы на металлической бане. Когда температура бани достигает 200—210°, бензофуран-2-карбоновая кислота плавится, а при 240° начинается декарбокислирование и отгонка образовавшегося бензофурана. Температура отходящих паров в течение всего периода декарбокислирования остается в пределах 150—155°. Декарбокислирование протекает равномерно и в основном за-

канчивается в течение одного часа. К концу реакции температуру металлической бани повышают до 270°. Реакционную колбу и холодильник ополаскивают 50 мл эфира, присоединяют к основному продукту, высушивают над прокаленным серноокислым натрием, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют, собирая вещество, кипящее при 164–166°/680 мм. Выход 12,5–13,1 г или 70,6–74,0% теоретического количества.

Бензофуран, C₈H₆O, мол. вес 118,13,—бесцветная жидкость, хорошо растворимая в спирте, бензоле и эфире, плохо—в воде; т. кип. 170°/760 мм. d₄²⁰ 1,0971; n_D²⁰ 1,5630.

Примечания

При применении перегонной колбы с коротким дефлегматором вместе с бензофураном сублимируется и некоторое количество бензофуран-2-карбоновой кислоты.

Другие способы получения

2,3-Бензофуран образуется при сухой перегонке каменного угля и получается из фракции каменноугольной смолы, кипящей при 168–175°¹.

Вместе с другими полимерными продуктами кумарон образуется при нагревании феноксиацетальдегида с 33%-ным раствором хлористого цинка в ледяной уксусной кислоте², а также при взаимодействии безводной щавелевой кислоты с диэтилацеталем феноксиуксусного альдегида³. 2,3-Бензофуран может быть получен нагреванием 2-формилфеноксиуксусной кислоты с уксусным ангидридом и безводным ацетатом натрия⁴, а также сухой перегонкой кумарон-2-карбоновой кислоты с известью⁵.

Дегидроциклизация о-этилфенола в присутствии некоторых металлических и окисных катализаторов также приводит к образованию 2,3-бензофурана^{6,7}.

¹ G. Kraemer, A. Spilker, Ber. **23**, 78 (1890).

² R. Stoermer, A. **312**, 261 (1900); Ber. **30**, 1703 (1897).

³ R. Stoermer, A. **312**, 262 (1900).

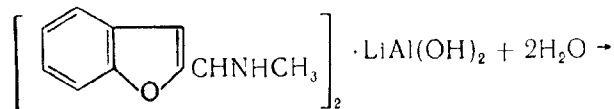
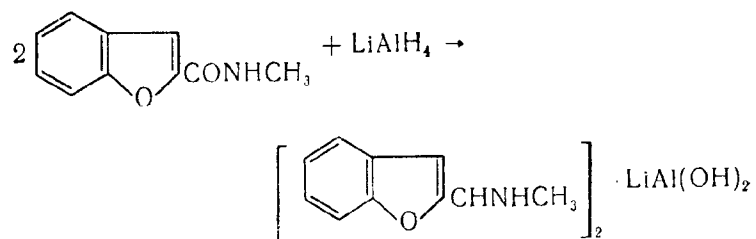
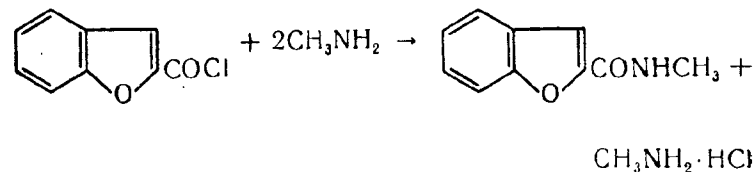
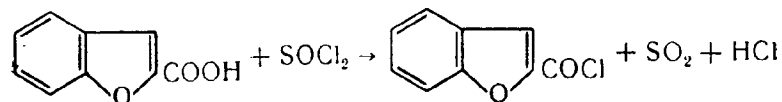
⁴ A. Rössing, Ber. **17**, 3000 (1884).

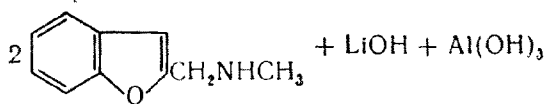
⁵ R. Fittig, G. Ebert, A. **216**, 168 (1883).

⁶ C. Hansch, W. Saltonstall, J. Settle, J. Am. Chem. Soc. **71**, 943 (1949); C. Hansch, C. Scott, H. Keller, Ind. Eng. Chem. **42**, 2114 (1950); C. Hansch, G. Helkamp, J. Am. Chem. Soc. **73**, 3080 (1951).

⁷ B. B. Corson, H. E. Tienthal, I. E. Nickels, W. J. Heintzelman, J. Am. Chem. Soc. **77**, 5428 (1955).

БЕНЗОФУРФУРИЛМЕТИЛАМИН





Предложили: А. Л. Мнджоян, М. А. Калдриян.
Проверили: О. Л. Мнджоян, Г. М. Погосян.

П о л у ч е н и е

Хлорангидрид бензофуран-2-карбоновой кислоты. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 40,5 г (0,25 моля) бензофуран-2-карбоновой кислоты с т. пл. 189—190° (см. стр. 49) 38,6 г (23 мл, 0,32 моля) хлористого тионила и 75 мл сухого бензола. Верхний конец хлоркальциевой трубки соединяют со склянкой Тищенко, содержащей раствор щелочи и служащей для поглощения выделяющихся при реакции хлористого водорода и сернистого ангидрида.

Смесь кипятят на водяной бане в течение 6 часов, после чего содержимое колбы переносят в колбу Клайзена, отгоняют в вакууме водоструйного насоса избыток хлористого тионила и бензол. Остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 124—126°/2 мм. Выход 41,4—42,8 г или 91,9—95,1% теоретического количества.

Хлорангидрид бензофуран-2-карбоновой кислоты при стоянии полностью кристаллизуется; т. пл. 50—51°.

Метиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты. В полулитровую круглодонную колбу помещают 36,1 г (0,2 моля) хлорангидрида бензофуран-2-карбоновой кислоты и 200 мл сухого бензола. Колбу взвешивают и при охлаждении холодной водой пропускают в нее ток сухого метиламина (примечание 1) до увеличения веса на 20 г. Затем колбу присоединяют к обратному холодильнику с хлоркальциевой трубкой и кипятят реакционную смесь на водяной бане в

течение 4—5 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры отфильтровывают образовавшийся хлоргидрат метиламина и фильтр промывают 3—4 раза сухим бензолом, порциями по 25—30 мл каждая. Из фильтрата отгоняют бензол до объема 45—50 мл, остаток сливают в стакан и охлаждают водой. Закристаллизовавшийся метиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты отфильтровывают и промывают на фильтре небольшим количеством абсолютного эфира.

Выход 27,9—28,7 г или 79,8—82,0% теоретического количества; т. пл. 104—105° (примечание 2).

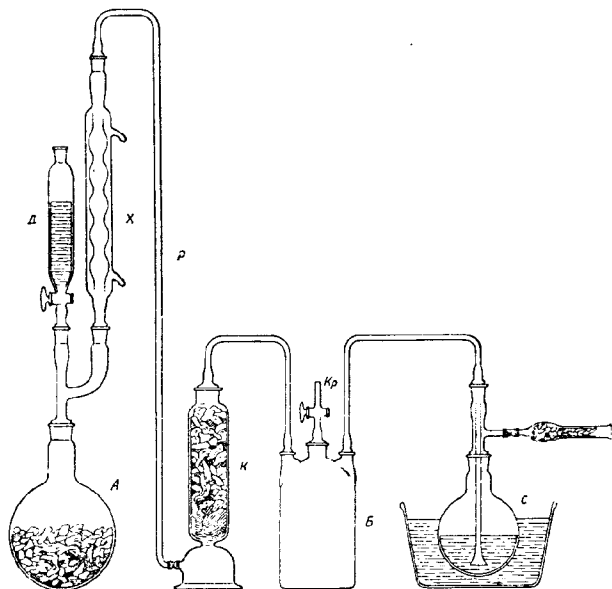
Бензофурфурилметиламин. В литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой и холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 11,4 г (0,3 моля) алюмогидрида лития, растворенного в 300 мл абсолютного эфира (примечание 3). При перемешивании через боковой тубус маленькими порциями в течение 4-х часов прибавляют 26,2 г (0,15 моля) метиламида бензофуран-2-карбоновой кислоты. После прибавления всего количества амида реакционную смесь кипятят на водяной бане в течение 18 часов. Затем из капельной воронки прибавляют при перемешивании и охлаждении в течение 25—30 минут 30 мл воды (примечание 4).

Осадок отфильтровывают и промывают пятью порциями абсолютного эфира по 75 мл каждая. Фильтрат высушивают безводным серноокислым натрием, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 106—108°/3 мм. Выход 15,5—16,2 г или 63,0—65,8% теоретического количества (примечание 5).

Бензофурфурилметиламин, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON}$, мол. вес 196,20, d_4^{20} 1,0877, n_D^{20} 1,5675.—бесцветная жидкость, хорошо растворимая в обычных органических растворителях и нерастворимая в воде.

П р и м е ч а н и я

1. Прибор для получения сухого метиламина приведен на рисунке. В литровую круглодонную колбу *a* помещают до половины объема колбы измельченный едкий натр и через капельную воронку *д* по каплям прибавляют водный раствор метиламина или хлористоводородного метиламина. Выделившийся амин через обратный холодильник и трубку *p* переходит в колонку *к*, наполненную гранулированным едким натром.



Освобожденный от влаги метиламин через предохранитель *б* переходит в реакционную колбу *с*, содержащую бензольный раствор хлорангида бензофуран-2-карбоновой кислоты. В начале реакции в результате бурного поглощения метиламина в системе иногда падает давление, и для предотвращения перехода реакционной смеси в колбу *б* необходимо открывать кран *кр*.

2. Метиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты можно перекристаллизовать из абсолютного бензола; после перекристаллизации температура плавления повышается до 106—107°. Однако полученный описанным выше способом продукт достаточно чист и без дальнейшей перекристаллизации может быть восстановлен в бензофурфурилметиламин.

3. Приготовление эфирного раствора алюмогидрида лития см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 3, стр. 20.

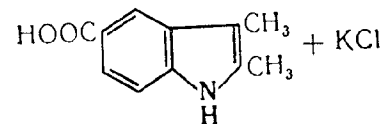
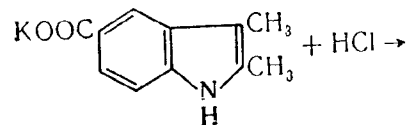
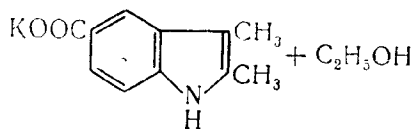
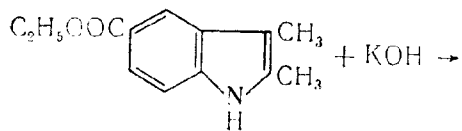
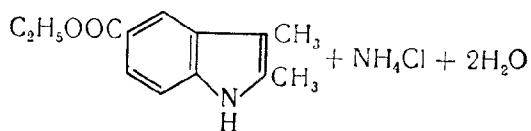
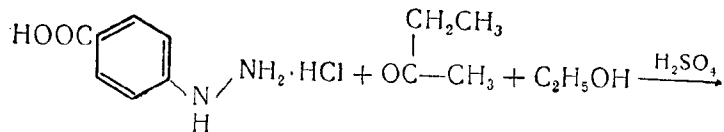
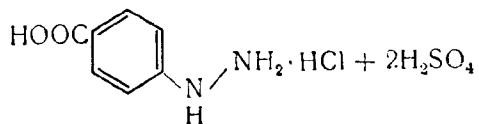
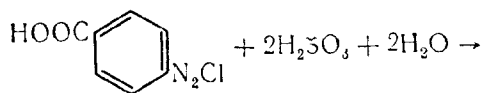
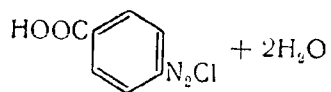
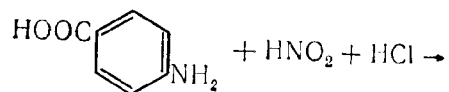
4. При прибавлении метиламида бензофуран-2-карбоновой кислоты, а также при разложении комплекса и избытка алюмогидрида лития необходимо соблюдать особую осторожность, так как при этом вследствие экзотермической реакции происходит сильное испарение эфира.

5. После отгонки бензофурфурилметиламина в колбе Клайзена остается около 5 г невосстановленного амида, который после перекристаллизации из бензола можно использовать повторно.

Другие способы получения

Бензофурфурилметиламин был получен только описанным выше способом.

2,3-ДИМЕТИЛИНДОЛ-5-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



Предложили: А. Л. Мнджоян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян.
Проверили: Г. Л. Папаян, Н. М. Оганджанян.

П о л у ч е н и е

Солянокислый п-карбоксибензилгидразин. В литровую круглодонную трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой с длинной оттянутой трубкой, помещают 21 г (0,15 моля) п-аминобензойной кислоты и 150 мл воды. Охлаждают колбу льдом и солью, пускают в ход мешалку и в один прием прибавляют 170 мл концентрированной соляной кислоты; в колбе образуется каша с осадком хлоргидрата п-аминобензойной кислоты. Смесь охлаждают до $-2-0^\circ$ и из капельной воронки, конец которой должен быть погружен в содержимое колбы, постепенно прибавляют раствор 10,8 г (0,15 моля) азотистокислого натрия в 100 мл воды. Прибавление ведут с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше $0^\circ-2^\circ$. После прибавления азотистокислого натрия продолжают перемешивание еще 15 минут и затем разбавляют прозрачный бурый раствор 75 мл воды.

В пятилитровую колбу с погруженным в нее термометром для низких температур, находящуюся в бане со льдом и солью, помещают 1200 мл воды. После охлаждения до $0-5^\circ$ пропускают в нее быстрый ток сернистого ангидрида из баллона, следя за тем, чтобы температура

поддерживалась в интервале 5—10°. После насыщения раствора, поддерживая ту же температуру и продолжая пропускать сильный ток сернистого ангидрида, к содержимому колбы в течение получаса прибавляют холодный раствор соли диазония, порциями по 75 мл; при этом реакционная смесь окрашивается в темно-красный цвет (примечание 1). Баню со льдом отставляют, продолжают пропускать сернистый ангидрид еще в течение получаса и оставляют смесь на 12 часов при комнатной температуре. По истечении указанного времени прибавляют к смеси 1,5 л концентрированной соляной кислоты; при этом образуется осадок солянокислой соли п-карбоксифенилгидразина. Смесь охлаждают льдом и солью до 0—5°, осадок отфильтровывают, промывают его на фильтре двумя порциями холодной разбавленной соляной кислоты (1:1) по 25 мл и высушивают на воздухе. Получают 24—24,5 г (82,5—84,2% теоретического количества) кристаллического вещества светло-кремового цвета с т. пл. 243—245° (примечание 2).

Полученная соль без дальнейшей очистки используется в синтезе 2,3-диметил-5-карбэтоксиндола.

2,3-Диметил-5-карбэтоксиндол. В круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной обратным холодильником, в течение 12 часов кипятят смесь 23,6 г (0,125 моля) солянокислой соли п-карбоксифенилгидразина, 14,5 г (0,2 моля) метилэтилкетона, 130 мл абсолютного спирта и 10 мл концентрированной серной кислоты. После охлаждения темно-окрашенный раствор с осадком образовавшейся аммониевой соли вливают в 400 мл ледяной воды. Выделившееся пропитанное маслом кристаллическое вещество трижды экстрагируют эфиром, порциями по 100 мл, эфирный раствор промывают разбавленным раствором соды, затем водой до нейтральной реакции и высушивают сернокислым натрием. После удаления эфира оставшееся кристаллическое вещество растирают со 100 мл петroleйного эфира, отфильтровывают и промывают на фильтре 50 мл того же растворителя. Получают 19,0—19,2 г или 70,0—70,8% теоретического коли-

чества высушенного на воздухе кристаллического вещества кремового цвета с т. пл. 118,5° (примечание 3), которое без дальнейшей очистки подвергают гидролизу.

Гидролиз. В круглодонной колбе емкостью 200 мл, снабженной обратным холодильником, кипятят в течение 3 часов смесь 21,7 г (0,1 моля) 2,3-диметил-5-карбэтоксиндола и 85 мл 10%-ного раствора едкого кали в метиловом спирте, после чего приливают 100 мл воды, заменяют обратный холодильник нисходящим и полностью отгоняют метиловый спирт. После охлаждения щелочной раствор промывают небольшим количеством эфира и кипятят 10 минут с 1—2 г животного угля. Раствор отфильтровывают и подкисляют фильтрат уксусной кислотой до слабокислой реакции; выделившееся кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают на фильтре двумя порциями воды по 25 мл и высушивают на воздухе. После перекристаллизации из 250 мл 50%-ного метилового спирта получают 16,0—16,4 г или 85,0—87,0% теоретического количества светло-кремовых кристаллов с т. пл. 238—240°.

2,3-Диметилиндола-5-карбоновая кислота, $C_{11}H_{11}O_2N$, мол. вес 189,21, — хорошо растворима в спирте, эфире и ацетоне и нерастворима в воде.

П р и м е ч а н и я

1. В некоторых опытах на этой стадии образуется красного цвета кристаллический осадок, который, однако, при последующем прибавлении соляной кислоты полностью переходит в хлоргидрат п-карбоксифенилгидразина.

2. Приведенная выше пропись аналогична способу получения о-карбоксифенилгидразина, предложенному Э. Стефенсон¹.

3. После перекристаллизации из спирта 2,3-диметил-5-карбэтоксиндол получается в виде бесцветных кристаллов, плавящихся при 121—122°.

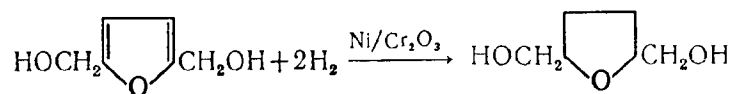
Другие способы получения

Для получения 2,3-диметилиндол-5-карбоновой кислоты, кроме описанного выше способа, использовалась также конденсация *p*-карбоксифенилгидразина с метилэтилкетонем в присутствии соляной кислоты в уксуснокислом растворе².

¹ Э. Стефенсон, в сборнике „Синтезы органических препаратов“, 4, стр. 262, ИЛ, Москва, 1953 г.

² U. M. Brown, P. H. Carter M. Tomlinson, J. Chem. Soc. 1843 (1958).

2,5-ДИ-(ОКСИМЕТИЛ)-ТЕТРАГИДРОФУРАН



Предложили: А. Л. Миндзоян, А. А. Дохикян.
Проверили: А. А. Ароян, А. С. Азарян.

П о л у ч е н и е

В качающийся автоклав емкостью 150 *мл* помещают 12,8 г (0,1 моля) 2,5-ди-(оксиметил)-фурана с т. пл. 79–80° (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 3, стр. 33) 60 *мл* абсолютного этилового спирта и 3–3,5 г катализатора—никель на окиси хрома (примечание 1). В автоклав подают водород (примечание 2) до 100 атм., включают качание и обогрев и поднимают температуру до 160°; при этом давление повышается до 120–140 атм. Поглощение водорода начинается с 140° и протекает интенсивно при 150–160°. По мере поглощения давление падает; поэтому время от времени в автоклав подают водород для поддержания давления в пределах 120–140 атм. Необходимое для реакции количество водорода (4,4 *л*) поглощается за 2 часа.

После окончания реакции дают автоклаву принять комнатную температуру, осторожно спускают давление, сливают гидрогенизат в стакан, ополаскивают автоклав 100 *мл* абсолютного этанола и присоединяют его к основному продукту. Спиртовой раствор отфильтровывают от катализатора, промывают последний на фильтре 2 раза абсолютным спиртом, порциями по 25 *мл*, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 134–136°/3 *мм*.

Выход 9,6–9,9 г или 72,7–75,0 % теоретического количества.

2,5-Ди-(оксиметил)-тетрагидрофуран, C₆H₁₂O₃, мол. вес 132,16; *d*₄²⁰ 1,1553; *n*_D²⁰ 1,4720, — бесцветная прозрачная жидкость, растворимая в воде, спирте, бензоле, плохо растворимая в эфире.

П р и м е ч а н и я

1. Количество катализатора составляет 5 % от общего количества загруженного вещества и растворителя.

2. Описание установки для каталитического гидрирования, методики заполнения автоклава водородом и работы с ним см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 2, стр. 36–37.

Другие способы получения

2,5-Ди-(оксиметил)-тетрагидрофуран был получен восстановлением 5-оксиметилфурфуrolа над никелевым катализатором Ренея^{1,2}. Он был получен также циклизацией 1,2,5,6-диэпоксигексана при кипячении с водой^{3,4}.

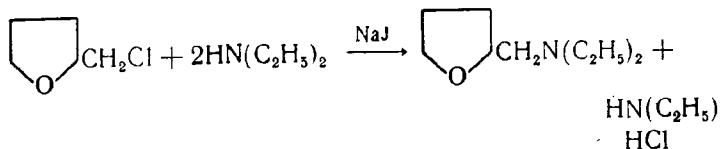
¹ W. Haworth, W. Jones, L. Wiggins, J. Chem. Soc. 1 (1945).

² F. Newth, L. Wiggins, Research (London) 3-Suppl. 50 (1950) [С. А. 44. 6848g (1950)].

³ D. Wood, L. Wiggins, Nature, 164, 402 (1949).

⁴ L. Wiggins, D. Wood, J. Chem. Soc. 1566 (1950).

ДИЭТИЛТЕТРАГИДРОФУРФУРИЛАМИН



Предложил: Р. Поль.

Проверили: В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян.

П о л у ч е н и е

В стеклянную трубку диаметром 15—20 мм и длиной 70—80 см помещают 24,1 г (0,2 моля) тетрагидрофурурилхлорида с т. кип. 149—149,5°/721 мм, 43,9 г (0,6 моля) диэтиламина и 2 г йодистого натрия. Трубку запаивают и нагревают в масляной бане при температуре бани 150° в течение 40 часов. После окончания нагревания отсасывают выпавший в осадок хлоргидрат диэтиламина и 2 раза промывают его абсолютным эфиром, порциями по 30—40 мл. От фильтрата отгоняют эфир и избыток диэтиламина, дают осадку охладиться и обрабатывают его концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго (около 5—7 мл). Полученный раствор промывают 20—25 мл эфира, отделяют водный слой, насыщают его едким кали и, отделив выделившийся маслянистый слой, водный 2—3 раза экстрагируют эфиром, порциями 30—40 мл каждая. Эфирные экстракты присоединяют к основному продукту, высушивают несколькими кусками едкого кали, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 85°/20 мм.

Выход 25,4—25,5 г или 80,8—81,2 % теории.

Диэтилтетрагидрофуруриламин¹, C₉H₁₉ON, мол. вес 157,26,—бесцветная легкоподвижная жидкость, хорошо растворимая в органических растворителях и не растворяющаяся в воде; d₄²⁰ 0,8982; n_D²⁰ 1,4400.

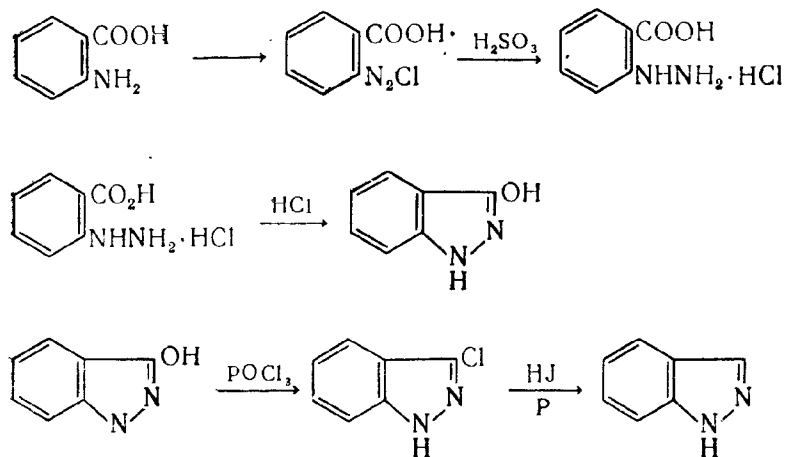
Другие способы получения

Диэтилтетрагидрофуруриламин был получен также модификацией метода Р. Поля, с некоторыми изменениями в деталях, из тетрагидрофурурилхлорида и диэтиламина в абсолютном этаноле в присутствии йодистого натрия².

¹ R. Paul, Bull. Soc. Chim. France, (5) 12, 827 (1945).

² J. H. Biel, H. L. Friedman, H. A. Leiser, E. P. Sprengeler, J. Am. Chem. Soc. 74, 1485 (1952).

ИНДАЗОЛ



Проверили: В. Г. Африкян, М. Т. Григорян.

П о л у ч е н и е

Хлоргидрат *o*-гидразинбензойной кислоты. В литровый стакан, снабженный мешалкой, капельной воронкой,

термометром и охлаждаемый в бане со льдом и солью, помещают 27,4 г (0,2 моля) антраиловой кислоты в 200 мл воды. Пустив в ход мешалку, приливают к содержимому стакана в один прием 225 мл концентрированной соляной кислоты (уд. веса 1,18). Антраиловая кислота растворяется, и начинает выпадать в осадок ее хлоргидрат. Смесь охлаждают до 0°, затем из капельной воронки, конец которой погружен в суспензию, прибавляют раствор 13,8 г (0,2 моля) технического азотистокислого натрия в 135 мл воды. Прибавление производят в течение 30 минут, регулируя температуру так, чтобы она не поднималась выше 3°. После окончания прибавления перемешивание продолжают еще 15 минут; к концу этого времени проба дает положительную реакцию на йодкрахмальную бумажку (примечание 1). Прозрачный бурый раствор разбавляют 100 мл ледяной воды.

В 6-литровую колбу, снабженную термометром, трубкой, доходящей до дна, газоотводной трубкой и погруженной в баню со льдом и солью, помещают 1560 мл воды и пропускают до насыщения сернистый ангидрид, поддерживая температуру на уровне 0—5°; пропускание сернистого ангидрида занимает 1,5—2 часа (примечание 2). Далее, при температуре 5—10° к содержимому колбы в течение 30 минут прибавляют холодный раствор соли диазония, порциями по 100 мл; при этом продолжают пропускание в реакционную колбу сернистого ангидрида. Смесь окрашивается в темно-оранжевый цвет. Удаляют баню со льдом и продолжают пропускание сернистого ангидрида еще в течение 30 минут. Оставляют на ночь при комнатной температуре и на утро прибавляют к смеси 2 л концентрированной соляной кислоты (уд. веса 1,18); выпадает в осадок хлоргидрат о-гидразинбензойной кислоты. Смесь охлаждают до 0—5°, фильтруют и промывают на фильтре двумя порциями (по 40 мл) охлажденной до 0° разбавленной (1:1) соляной кислоты.

Выход составляет 32,6—33,2 г (86,0—88,0 % теоретического количества).

Полученная соль плавится при 194—195° (с разложением) и пригодна для применения в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Индазолон. В литровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 28,3 г (0,15 моля) хлоргидрата о-гидразинбензойной кислоты, 750 мл воды и 8 мл концентрированной соляной кислоты (уд. веса 1,18). Смесь кипятят в течение получаса, образовавшийся бледно-желтый раствор переносят в выпарительную чашку и выпаривают до 1/4 части первоначального объема. Индазолон выпадает в осадок уже на ранней стадии упаривания, но затем с повышением концентрации кислоты он снова растворяется. К теплomu раствору небольшими порциями прибавляют кальцинированную соду до нейтрализации (16—17 г) и полученную суспензию оставляют стоять в течение 2 часов. Почти бесцветный индазолон отфильтровывают, промывают двумя порциями холодной воды по 20 мл и сушат на воздухе.

Выход вещества с т. пл. 247—249° составляет 18,0—19,8 г (90,0—98,4% теоретического количества) (примечание 3).

3-Хлориндазол. В колбу с тубусом емкостью 100 мл, снабженную обратным воздушным холодильником с хлоркальциевой трубкой (примечание 4), помещают 13,4 г (0,1 моля) сухого индазолонa, 7,9 г (0,1 моля) сухого пиридина и в течение 10 минут прибавляют при взбалтывании 23 г (0,15 моля) хлорокиси фосфора. Смесь разогревается и выделяется хлористый водород. Смесь нагревают на масляной бане, при температуре 128—130° в течение одного часа, время от времени встряхивая колбу, а затем в течение 4 часов при температуре 130—140°. Прозрачный бурый раствор охлаждают до 70°, сливают при помешивании на 250 г коло-того льда и оставляют стоять на ночь. Выделившийся кремовый осадок отсасывают и промывают на фильтре 50 мл 0,5 N соляной кислоты и затем 20 мл холодной воды. Вы-

сушенное на воздухе вещество (примечание 5) перекристаллизовывают из 700 мл 20% этилового спирта.

Выход 3-хлориндазола с т. пл. 148—149° составляет 10,5—11,2 г или 68,8—73,4% теоретического количества.

Индазол. В колбу емкостью 300 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 15,3 г (0,1 моля) 3-хлориндазола, 18,6 г (0,15 моля) красного фосфора и 100 мл йодистоводородной кислоты уд. веса 1,68—1,70 (примечание 6). Смесь кипятят в течение 24 часов, дают охладиться, фильтруют через воронку с простым стеклянным фильтром (примечание 7) и промывают фильтр двумя порциями воды по 20 мл. Прозрачный фильтрат переносят в колбу Клайзена емкостью 300 мл и упаривают на водяной бане в вакууме водоструйного насоса, примерно до объема 40 мл. Остаток смывают в стакан емкостью 250 мл с помощью 70—80 мл горячей воды, после чего прозрачный раствор охлаждают в бане со льдом и добавляют к нему концентрированный аммиак до сильнощелочной реакции (около 80 мл). На следующий день индазол отфильтровывают и сушат; вещество получается в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 143—145°.

Для высушивания индазол помещают в стакан емкостью 300 мл, приливают 75 мл бензола и кипятят суспензию на водяной бане до тех пор, пока не прекратится вспенивание (примечание 8); при этом время от времени приливают бензол для возмещения потери. Суспензию в горячем виде фильтруют для удаления нерастворившихся примесей, прозрачный фильтрат нагревают до кипения, снимают с бани и осторожно приливают 25 мл бензина с т. кип. 70—90°. При медленном охлаждении выпадают в осадок бесцветные кристаллы индазола с т. пл. 145—147°.

Выход 9,7—10,2 г (82,2—86,4% теоретического количества).

Общий выход, считая на антралиловую кислоту, составляет 43—55%.

Индазол, $C_7H_6N_2$, мол. вес 118,14, —бесцветные иголь-

чатые кристаллы, растворимые в горячей воде, спирте и эфире, плохо растворимые в холодной воде.

Примечания

1. Если на этой стадии проба не дает положительной реакции, следует добавить еще небольшое количество нитрита натрия.

2. Реакцию следует проводить в вытяжном шкафу.

3. Индазолон можно подвергнуть дополнительной очистке перекристаллизацией из метилового спирта (24 мл спирта на 1 г вещества) в присутствии активированного березового угля. Температура плавления полученных игольчатых кристаллов 250—252°; выход около 50%. Разбавлением фильтрата двумя объемами воды можно выделить еще 10% индазолон.

4. Необходимо собрать аппаратуру на шлифах.

5. Неочищенный 3-хлориндазол с т. пл. 143—146° с трудом поддается высушиванию; небольшое его количество можно перекристаллизовать из воды (250 мл воды на 1 г вещества).

6. Важно применять йодистоводородную кислоту именно этой концентрации.

7. Можно разбавить смесь 70 мл воды и профильтровать через бумажный фильтр.

8. Операцию проводят в вытяжном шкафу в отдаленном от огня месте.

Другие способы получения

Методы получения хлоргидрата о-гидразинобензойной кислоты и индазолон в основном разработали Пфанништил и Янекке¹. Превращение индазолон в индазол представляет собой видоизменение метода, предложенного Фишером и Зейффертом². Декарбоксиллирование индазол-3-карбоновой кислоты описали Шад³ и Ауверс⁴.

Был применен метод элиминирования аминогруппы в

аминоиндазолах, заключающийся в действии этилового спирта или станнита натрия на соль диазония⁵.

Индазол был получен при разложении *цис*-2-стильбен-диазоний фторбората наряду с некоторым количеством фенантрена⁶.

Имеется еще и ряд других способов получения, которые, однако, не имеют препаративного значения. Приведенная выше пропись получения индазола предложена Э. Стефенсон⁷.

¹ K. Pfannstiel, J. Jancke, Ber. **75**, 1104(1942).

² E. Fischer, O. Seuffert, Ber., **34**, 796(1901).

³ P. Schad, Ber. **26**, 217 (1893).

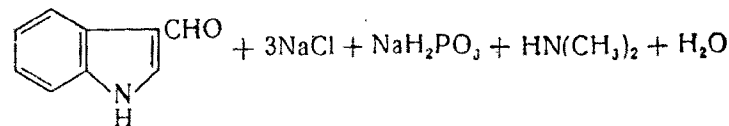
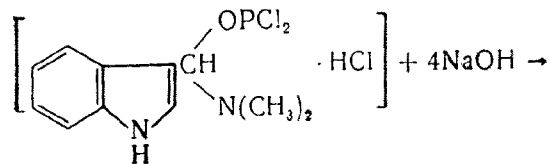
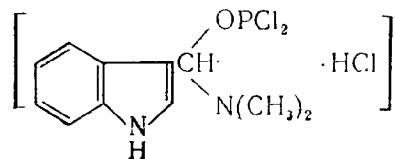
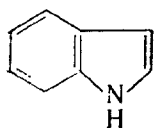
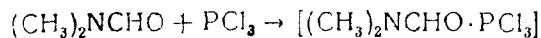
⁴ K. Auwers, R. Dereser, Ber. **52**, 1344 (1919).

⁵ O. Witt, R. Nölting, R. Grandmougin, Ber. **23**, 3642 (1890).

⁶ D. De Tar, Yun-Wen Chu, J. Am. Chem. Soc. **76**, 1636 (1954).

⁷ Э. Стефенсон, в сборнике „Синтезы органических препаратов“, т. 4, стр. 262, ИЛ, Москва, 1953.

ИНДОЛ-3-АЛЬДЕГИД



Предложили: А. Л. Миджоян, Г. Л. Панааян.
Проверили: В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян.

П о л у ч е н и е

В полулитровую четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором, термометром, доходящим до дна колбы, капельной воронкой и воздушным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 15,7 г (0,115 моля) треххлористого фосфора и при охлаждении льдом и энергичном перемешивании медленно прикапывают 25 *мл* диметилформаида (примечание). Прибавление первой половины диметилформаида сопровождается постепенным повышением температуры до 20—22°, а затем повышение температуры ускоряется; поэтому при достижении 30—32° следует на несколько минут приостановить прибавление остального количества диметилформаида и затем снова продолжить его, следя за тем, чтобы температура не превышала указанного предела. Образующийся в колбе комплекс затвердевает в красноватые кристаллы, вследствие чего мешалка иногда перестает работать; в этих случаях остальную часть диметилформаида прибавляют при встряхивании колбы.

После 10—15 минутного перемешивания к содержимому колбы в течение 35—40 минут прибавляют раствор 11,7 г (0,1

моля) индола в 35 мл диметилформаида; при этом температура повышается до 37—40°. Для завершения реакции смесь подогревают на водяной бане при 55—65° в течение 25—30 минут.

Кашицеобразную реакционную смесь охлаждают до 15° и постепенно вносят в колбу сперва 100 г измельченного льда, а затем 100 мл холодной воды; при прибавлении первых порций льда имеет место некоторое повышение температуры, однако затем температура снижается, достигая 0—5°. К образовавшемуся раствору при перемешивании прибавляют из капельной воронки раствор 20 г (0,5 моля) едкого натра в 100 мл воды; к концу прибавления раствор становится мутным и начинает выпадать осадок. После получасового перемешивания смесь разбавляют 200 мл холодной воды и оставляют на ночь.

Выпавший осадок отсасывают, трижды промывают водой (по 50 мл) и высушивают. Выход продукта, плавящегося при 192—193°, составляет 13,1—13,6 г или 90,0—93,8% теоретического количества.

Индол-3-альдегид, C_8H_7ON , мол. вес 145,16,—кристаллическое вещество белого или светло-розового цвета, растворимое в органических растворителях и нерастворимое в воде.

П р и м е ч а н и я

Применяется продажный, технический диметилформамид. Избыток диметилформаида служит растворителем; применение молярного количества диметилформаида ведет к осмолению и снижению выхода.

Другие способы получения

Индол-3-альдегид образуется при нагревании триптофана с водным раствором хлорного железа¹.

Этот альдегид был впервые синтезирован Эллингером по реакции Тимана-Реймера, взаимодействием индола с хло-

роформом и спиртовым раствором едкого кали. Было показано³, что применение большого избытка щелочи способствует увеличению выхода альдегида.

Индол-3-альдегид получается также взаимодействием окиси углерода с калий-индолом в автоклаве при 150° и 450 атм⁴, декарбоксилированием индол-3-глиоксиловой кислоты, в свою очередь получаемой конденсацией индола с этиловым эфиром щавелевой кислоты⁵, и взаимодействием β-(диметиламинометил)-индола с гексаметилентетрамином в уксусной кислоте⁶.

При конденсации β-(диметиламинометил)-индола или его метилсульфометилата с фенилгидроксиламинном образуется N-фенил-N-скатилгидроксиламин, который при окислении двуокисью свинца или нитробензолом дает соответствующий нитрон, гидролизуемый щелочью в индол-3-альдегид⁷.

При формилировании индолцлмагний-йодида или -бромида эфирами муравьиной кислоты индол-3-альдегид образуется наряду с N-формильным производным⁸. Применение в качестве растворителя анизола⁹ и повышение температуры реакции¹⁰ способствуют повышению выхода β-формильного производного. При проведении реакции в автоклаве выход индол-3-альдегида достигает 41%¹¹.

Наиболее удобным способом получения индол-3-альдегида считается в настоящее время взаимодействие индола с комплексным соединением диметилформаида с хлорокисью фосфора^{1, 12}, однако при этом имеет место значительное осмоление, затрудняющее очистку продукта.

При разработке приведенной выше прописи было найдено, что осмоление имеет место и при замесе хлорокиси фосфора хлористым тионилом, причем в этом случае выход значительно снижается (до 35—40%¹³).

Описанный в тексте способ основан на применении доступного треххлористого фосфора; метод обеспечивает исключение осмоления, наблюдаемого при других методах, вследствие чего получается совершенно чистый индол-3-альдегид с выходом 90—94%¹⁴.

¹ F. G. Hopkins, S. W. Cole, C. 1903, II, 1011; A. Ellinger, Ber. **39**, 2518 (1906).

² A. Ellinger, Ber. **39**, 2520 (1906).

³ Wm. J. Boyd, Wm. Robson, Biochem. J. **29**, 555 (1935).

⁴ F. T. Tyson, J. T. Shaw, J. Am. Chem. Soc. **74**, 2273 (1952).

⁵ J. Elks, D. F. Elliott, B. A. Hems, J. Chem. Soc. 629 (1944).

⁶ H. R. Snyder, S. Swaminathan, H. Sims, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5110 (1952); S. Swaminathan, S. Ranganathan, Chemistry and Industry, 1774 (1955).

⁷ J. Thesing, Chem. Ber. **87**, 507 (1954); J. Thesing, A. Müller, G. Michel, Chem. Ber. **88**, 1027 (1955); J. Thesing, H. Uhrig, A. Müller, Angew. Chem. **67**, 31 (1955).

⁸ L. Alessandri, M. Passerini, Gazz. Chim. Ital. **51**, I, 272 (1921).

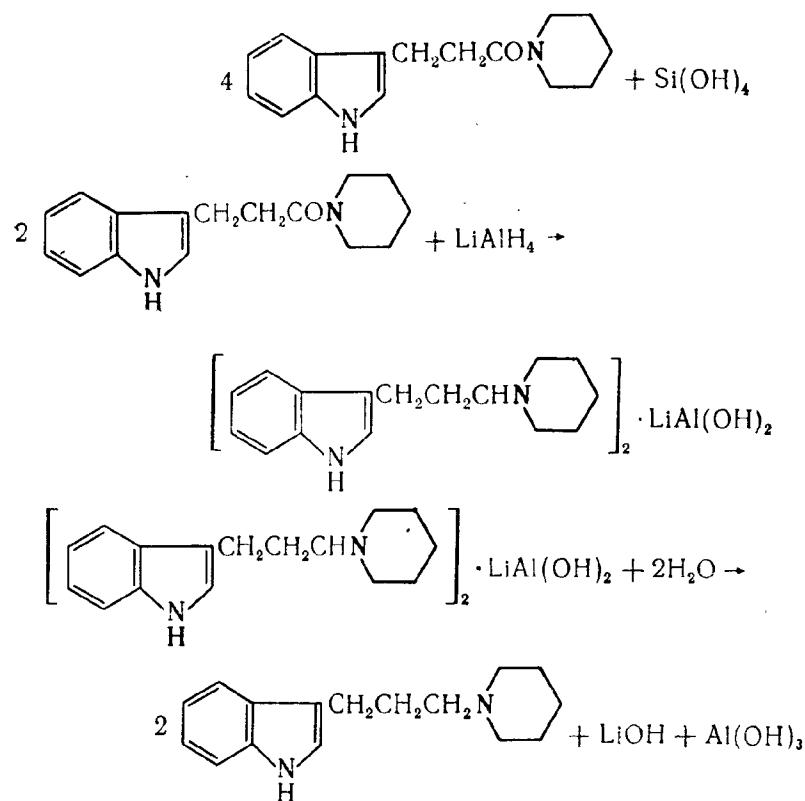
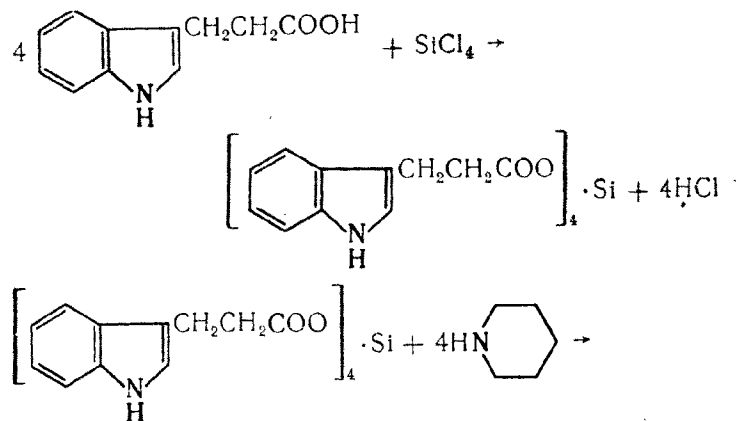
⁹ R. Majima, M. Kotake, Ber. **55**, 3861 (1922).

¹⁰ Н. Путохин, ЖРФХО, **59**, 761 (1927); Американский пат. 2,414 715 (1947) [С. А. **41**, 3129e (1947)].

¹¹ Английский пат. 618, 638 (1949) [С. А. **43**, 5806e (1949)].

¹² G. F. Smith, J. Chem. Soc. 3842 (1954). M. Onda, M. Kawanishi, M. Sasamoto, J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 472 (1956) [С. А. **50**, 13930h (1956)].

N-(7-ИНДОЛИЛ-3-ПРОПИЛ)-ПИПЕРИДИН



Предложили: А. Л. Миджоян, Г. Т. Татевосян, М. П. Унанян.
 Проверили: Н. М. Оганджян, О. А. Оганисян.

П о л у ч е н и е

Пиперидид 3-(индолил-3)-пропионовой кислоты. В круглодонную трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 9,45 г (0,05 моля) 3-(индолил-3)-пропионовой кислоты

с т. пл. 133,5° (примечание 1), 75 мл сухого бензола и 5.1 г (3,5 мл, 0,03 моля) четыреххлористого кремния. Смесь перемешивают 3 часа при 50—60°, а затем еще 15 часов при нагревании на кипящей водяной бане; выделение хлористого водорода, вначале обильное, за это время почти прекращается.

Смесь охлаждают до комнатной температуры и, продолжая перемешивание, по каплям прибавляют 20 г (0,24 моля) свежеперегнанного пиперидина; при этом происходит саморазогревание смеси и начинается выделение белого осадка кремнекислоты. Смесь перемешивают в течение 12 часов, сначала при комнатной температуре (1 час), а затем при нагревании на кипящей водяной бане, после чего обратный холодильник заменяют нисходящим и полностью отгоняют бензол. Остаток в колбе обрабатывают 120 мл 5%-ного раствора едкого натра, отфильтровывают, промывают на фильтре тремя порциями воды по 20 мл и сушат на воздухе. После перекристаллизации из 50 мл метилового спирта (кипячение с 1 г животного угля) получают 8,1—8,3 г (63,2—64,7% теоретического количества) бесцветных кристаллов с т. пл. 128° (примечание 2).

Восстановление. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают раствор 2,5 г (0,065 моля) алюминидрида лития в 100 мл эфира (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 3, стр. 20). Пускают в ход мешалку и небольшими порциями прибавляют 16,5 г (0,065 моля) хорошо измельченного пиперидида β-(индолил-3)-пропионовой кислоты. После прибавления амида перемешиваемую смесь кипятят на водяной бане в течение 24 часов, затем охлаждают до комнатной температуры, в свободное горлышко колбы вставляют капельную воронку и, продолжая перемешивание, по каплям прибавляют 25—30 мл воды. Образовавшийся осадок отсасывают и трижды промывают на фильтре эфиром, порциями по 80 мл. Эфирный фильтрат встряхивают со 100 мл 5%-

ной соляной кислоты и промывают 50 мл воды, которую присоединяют к солянокислому раствору. Водный раствор хлоргидрата амина сильно подщелачивают, постепенно небольшими кусочками растворяя в нем избыток (около 20—25 г) твердого едкого натра; при этом N-(γ-индолил-3-пропил)-пиперидин выделяется в кристаллическом виде. Вещество растворяют в 100 мл эфира, раствор промывают небольшим количеством воды и сушат над твердым едким кали. После удаления эфира оставшееся твердое вещество перекристаллизовывают из 40 мл метилового спирта; получают 14,6—15,0 г или 93,6—96,2% теоретического количества бесцветных кристаллов с т. пл. 98°.

N-(γ-Индолил-3-пропил)-пиперидин, C₁₈H₂₂N₂, мол. вес 242,36, растворим в обычных органических растворителях и нерастворим в воде; хлоргидрат — бесцветные кристаллы с т. пл. 192°; пикрат — желтого цвета, т. пл. 183,5°.

Примечания

1. Исходная β-(индолил-3)-пропионовая кислота получена по прописи В. В. Феофилактова¹.
2. Описанный выше способ получения пиперидида β-(индолил-3)-пропионовой кислоты аналогичен общему способу получения диэтиламидов жирных кислот, разработанному Ю. К. Юрьевым и З. В. Беляковой².

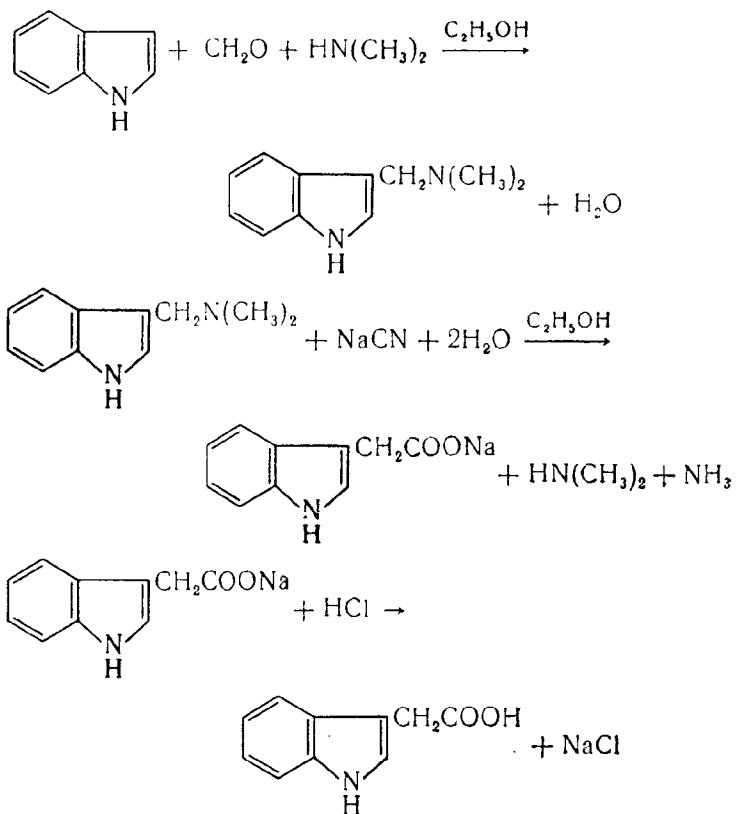
Другие способы получения

N-(γ-Индолил-3-пропил)-пиперидин был получен только описанным в тексте способом.

¹ В. В. Феофилакт, ЖОХ, 17, 993 (1947).

² Ю. К. Юрьев, З. В. Белякова, ЖОХ, 28, 3 (1958).

ИНДОЛ-3-УКСУСНАЯ КИСЛОТА
(Гетероауксин)



Предложили: А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян.
Проверили: А. Г. Терзян, Г. Т. Тлтевосян.

П о л у ч е н и е

β-(Диметиламинометил)-индол (грамин). В трехгор-
лую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную

мешалкой с затвором и обратным холодильником, поме-
щают 11,7 г (0,1 моля) индола, растворенного в 100 мл ме-
тилового спирта, 12,3 г (0,15 моля) солянокислого диме-
тиламина и 4 г (0,13 моля, считая на формальдегид) пара-
формальдегида.

Смесь при перемешивании кипятят на водяной бане
4—5 часов. После охлаждения до комнатной температуры
содержимое колбы сливают в 400 мл воды, отфильтровы-
вают от непрореагировавшего индола и фильтрат подщела-
чивают прибавлением избыточного количества концентри-
рованного раствора едкого натра до сильнощелочной реак-
ции. Выпавший грамин отфильтровывают, трижды промы-
вают водой (по 50 мл) и высушивают. Выход 15,5—16,1 г
или 89,0—92,5% теоретического количества; т. пл. 130—131°.

Индолил-3-уксусная кислота. В полулитровую круг-
лодонную колбу помещают раствор 24,5 г (0,5 моля) тех-
нического цианистого натрия в 100 мл воды, 17,4 г (0,1 мо-
ля) грамина, 100 мл 96%-ного этилового спирта и 12 мл
40%-ного раствора едкого натра. Смесь кипятят в течение
35—40 часов; при этом весь грамин постепенно переходит
в раствор. По охлаждении смесь разбавляют 300—350 мл
воды и обрабатывают 1—2 г животного угля. После филь-
рования удаляют спирт в вакууме водоструйного насоса и
остаток охлаждают льдом. Образующийся в некоторых слу-
чаях осадок амида индолил-3-уксусной кислоты отфильтро-
вывают (примечание 1), фильтрат промывают эфиром и подкис-
ляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до кислой реакции
на конго. Выпавший белый осадок отсасывают, промывают
несколько раз водой и высушивают. Получают 13,2—13,5 г
сырого продукта с т. пл. 160—162°. Кислоту очищают
через ее натриевую соль. Выход 12,8—13,1 г или 73,0—75,0%
теоретического количества; т. пл. 165—166°.

Индолил-3-уксусная кислота, C₁₀H₉O₂N, мол. вес 175,19, —
белое или слегка розоватое кристаллическое вещество,
растворимое в органических растворителях и нерастворимое
в воде.

Примечания

Количество образующегося амида настолько незначительно, что дальнейший гидролиз его в кислоту нецелесообразен.

Другие способы получения

Идолил-3-уксусную кислоту получают преимущественно гидролизом соответствующего нитрила. Идолилацетонитрил, в свою очередь, получается конденсацией N-ацетил-индоксила с циануксусным эфиром с последующим омылением продукта конденсации¹, по реакции Япп-Клингемана из диэтилового эфира ацетилглутаровой кислоты и хлористого фенилдиазония², а также по реакции Фишера конденсацией β-цианпропионового альдегида с фенилгидразином³. Наиболее удобным путем получения идолил-3-уксусной кислоты является в настоящее время взаимодействие грамина с цианистым натрием, сопровождающееся одновременным гидролизом образующегося нитрила. Приведенная выше пропись разработана на основе работы Снайдера и Пилгрима⁴.

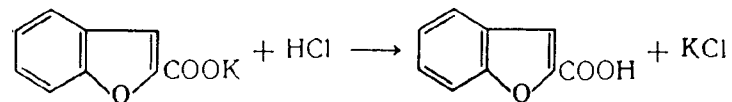
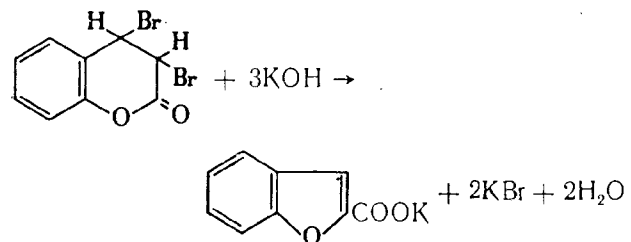
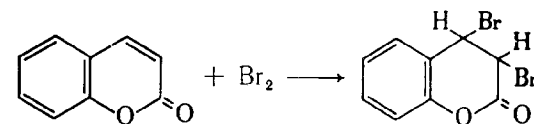
¹ C. D. Nenitzescu, D. Raileanu, Chem. Ber. **91**, 1141 (1958).

² F. E. King, P. L'Ecuyer, J. Chem. Soc. 1901 (1934); Z. Tanaka, J. Pharm. Soc. Japan, **60**, 74 (1940) [C. A. **34**, 3735³ (1940)].

³ Z. Tanaka, J. Pharm. Soc. Japan, **60**, 219 (1940) [C. A. **34**, 5446³ (1940)].

⁴ H. R. Snyder, F. J. Pilgrim, J. Am. Chem. Soc. **70**, 3770 (1948).

КУМАРИЛОВАЯ КИСЛОТА (Кумарон-2-карбоновая кислота)



Проверили: А. А. Ароян, Н. Х. Хачатрян, М. А. Калдрикиан.

Получение

Дибромкумарин. В полулитровую трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и холодильником, соединенным с ловушкой для бромистого водорода, помещают 73 г (0,5 моля) кумарина и 100 мл хлороформа. Раствор тщательно перемешивают и в течение 3 часов при комнатной температуре прибавляют к нему по каплям раствор 80 г (0,5 моля) брома в 40 мл хлороформа (примечание 1). Для удаления избытка брома через капельную воронку в течение 15 минут прибавляют около 100 мл 20%-гого раствора сульфита натрия. Бесцветный хлоро-

П р и м е ч а н и я

формный слой отделяют и промывают двумя порциями воды по 150 *мл*. Водный слой экстрагируют двумя порциями хлороформа по 75 *мл*, которые присоединяют к основному продукту и сушат над прокаленным сернокислым натрием (примечание 2). Смесь оставляют стоять в течение только нескольких минут; сернокислый натрий отфильтровывают, хлороформ выпаривают до объема 75 *мл* на водяной бане, а затем в быстром токе сухого воздуха (примечание 3). Выход 107,5—115,5 г (70—75,2%).

Кумариловая кислота. В трехлитровой трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой и обратным холодильником, растворяют 225 г (4,0 моля) измельченного едкого кали в 350 *мл* абсолютного этилового спирта. Раствор щелочи охлаждают до 15°, погружая колбу в баню со льдом. Затем, тщательно перемешивая раствор, прибавляют к нему небольшими порциями 107,5 г (0,35 моля) хорошо измельченного дибромкумарина. Скорость прибавления регулируют таким образом, чтобы в течение всего времени температура не поднималась выше 20° (примечание 4); при этих условиях прибавление занимает около часа. После прибавления дибромид реакционную массу кипятят в течение получаса при энергичном перемешивании. Затем к содержимому колбы приливают 750 *мл* горячей воды и полученный раствор перегоняют с водяным паром до тех пор, пока не будет отогнано 1250 *мл* дистиллата (примечание 5). Затем еще теплый остаток (примечание 6) выливают в стакан, содержащий 1 кг колотого льда и 600 *мл* 6 *N* раствора соляной кислоты. Неочищенную кумариловую кислоту отфильтровывают и перемешивают с 300 *мл* холодной воды. Вещество отделяют от воды фильтрованием, тщательно отжимают на фильтре и перекристаллизовывают из смеси 125 *мл* спирта и 125 *мл* воды (примечание 7). Выход составляет 47—50 г или 82,6—87,8% теоретического количества (примечание 8); т. пл. 190—193°.

Кумариловая кислота, $C_9H_6O_3$, мол вес 162,14, представляет собой бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в кипящем спирте, плохо — в воде.

1. Чтобы предупредить повышение температуры, следует время от времени охлаждать колбу холодной водой.

2. Если еще до удаления сернокислого натрия выделится некоторое количество дибромкумарина, то для растворения последнего необходимо прибавить достаточное количество хлороформа.

3. Смесь следует обработать немедленно, чтобы избежать разложения дибромида. На этой стадии иногда происходит некоторое разложение; поэтому необходимо процедуру выделения дибромкумарина провести быстро и полученный дибромид перевести в кумариловую кислоту в тот же день.

4. При повышении температуры продукт реакции получается недостаточно чистым; для его очищения требуется повторная перекристаллизация, что значительно снижает выход продукта.

5. Чтобы произвести перегонку с водяным паром, реакционный сосуд снабжают трубкой для ввода водяного пара и обращенным вниз холодильником. Колбу следует нагревать так, чтобы конечный объем жидкости в ней не превышал 1,5 л.

6. Если перегонка с водяным паром проведена достаточно эффективно, то при охлаждении до комнатной температуры может выпасть тяжелый осадок, состоящий из калиевой соли кумариловой кислоты и бромистого калия.

7. Неочищенную кислоту растворяют в 125 *мл* кипящего спирта и кипятят с 10 г активированного угля 15—20 минут. Раствор фильтруют и к фильтрату прибавляют 125 *мл* воды, предварительно нагретой до 85°.

8. Суммарный выход, считая на кумарин, составляет 57—62% теоретического количества.

Другие способы получения

Кумариловая кислота получается действием на дибромкумарин, 3-хлоркумарин или 3-бромкумарин спиртового рас-

твора едкого кали^{1,2}, а также окислением 2-ацетилкумарона различными окислителями^{3,4}. Описан синтез кумариновой кислоты с 76%-ым выходом взаимодействием салицилового альдегида и этилового эфира броммалоновой кислоты⁵.

Выше приведена пропись, предложенная Фьюзоном, Кнейсли и Кайзером, несколько измененная в деталях⁶.

¹ W. H. Perkin, J. Chem. Soc. **23**, 368 (1870).

² W. H. Perkin, J. Chem. Soc. **24**, 37 (1871).

³ R. Stoermer, Ber. **30**, 1711. (1897).

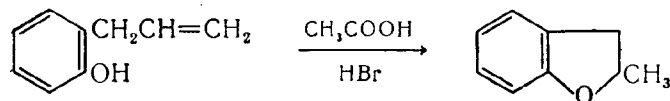
⁴ M. W. Farrar, R. Levine, J. Am. Chem. Soc. **72**, 4433 (1950).

⁵ S. Tanaka, J. Am. Chem. Soc., **73**, 872 (1951).

⁶ Сборник „Синтезы органических препаратов“, т. 3, стр. 272, ИЛ, Москва, 1952.

2-МЕТИЛ-2,3-ДИГИДРОБЕНЗОФУРАН

(2-Метилкумаран)



Проверили: А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, М. А. Калдрикин.

П о л у ч е н и е

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 33,5 г (0,25 моля) о-аллилфенола (примечание 1), 140 мл уксусной кислоты и, встряхивая, прибавляют 70 мл 45%-ной водной бромистоводородной кислоты (примечание 2). Смесь кипятят в течение 30 минут; при этом отделяется маслянистый слой. Затем к охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси прибавляют 250 мл воды и трижды экстрагируют, эфиром (по 75 мл). Для удаления непрореагировавшего о-аллилфе-

нола эфирный экстракт промывают 50 мл 15%-ного раствора едкого натра, затем водой и высушивают прокаленным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 89—90°/19 мм.

Выход 16,8—17,5 г или 50,1—52,2% теоретического количества.

2-Метил-2,3-дигидробензофуран, C₉H₁₀O, мол. вес 134,18; d₄²⁰ 1,0239; n_D²⁰ 1,5288,—бесцветная подвижная жидкость, легко растворяющаяся в органических растворителях и нерастворимая в воде.

П р и м е ч а н и я

1. о-Аллилфенол был получен с 73,0—75,5%-ым выходом из аллилфенилового эфира путем изомеризации по Клайзену¹.

2. Уксусная и бромистоводородная кислоты составляют соответственно четырехкратный и двухкратный объем взятого о-аллилфенола.

Другие способы получения

2-Метилкумаран образуется в небольших количествах из о-аллилфенола или аллилфенилового эфира при нагревании в атмосфере углекислого газа;² лучшие результаты получаются при нагревании этих соединений с хлористоводородным пиридином до 220°³. 2-Метилкумаран образуется наряду с некоторыми другими веществами при действии различных кислот на о-аллилфенол⁴ или при нагревании 2-бромметилкумарана с цинком и соляной кислотой⁵. В литературе имеются указания о получении 2-метилкумарана конденсацией молярных количеств аллилового спирта и фенола нагреванием в смеси уксусной и серной кислот⁶.

Непосредственная циклизация аллилфенилового эфира в присутствии безводного хлористого цинка в смеси ледяной уксусной и концентрированной соляной кислот также приводит к получению 2-метилкумарана¹.

Описанный выше способ разработан на основе работы Клайзена^{2, 4} с небольшими изменениями в деталях.

¹ Органические реакции, Госиздат ИЛ, Москва, т. 2, стр. 34 (1950).

² L. Claisen, A. **418**, 79 (1919).

³ Германский пат. 279864; [С. 1914 II, 1213].

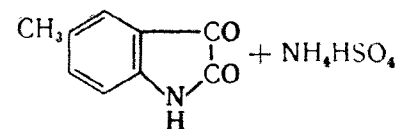
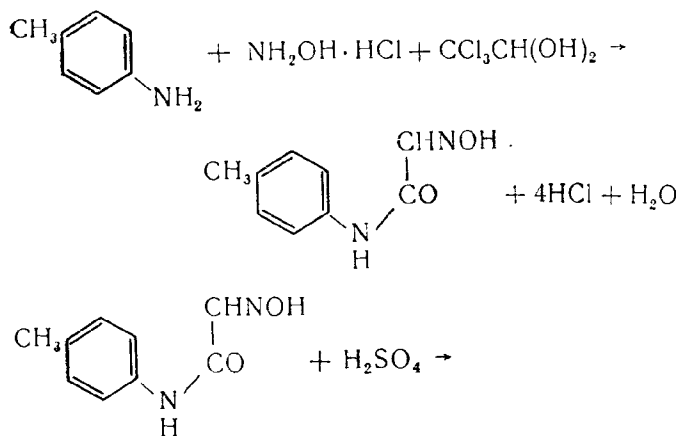
⁴ L. Claisen, A. **418**, 83 (1919).

⁵ R. Adams, R. F. Rindfusz, J. Am. Chem. Soc. **41**, 655 (1919).

⁶ J. B. Niederl, E. A. Storch, J. Am. Chem. Soc. **55**, 4519 (1933).

⁷ J. Entel, C. H. Ruof, H. C. Howard, J. Am. Chem. Soc. **73**, 2365 (1951).

5-МЕТИЛИЗАТИН



Проверили: Г. Т. Татевосян, М. П. Унанян.

П о л у ч е н и е

Изонитрозоацет-п-толуидид. В трехлитровую круглодонную колбу последовательно вносят раствор 45 г (0,27 моля) хлоральгидрата в 600 мл воды, 650 г кристаллического сернокислого натрия, раствор 27 г (0,25 моля) п-толуидина в смеси 150 мл воды и 26 г (22 мл, 0,26 моля) концентрированной соляной кислоты и раствор 55 г (0,79 моля) солянокислого гидроксилamina в 250 мл воды. Перемешав смесь, нагревают на открытом огне с такой скоростью, чтобы она закипела через 35-40 минут после начала нагревания. После 1-2 минут бурного кипения смесь охлаждают до комнатной температуры, в течение получаса оставляют в бане с холодной водой, отфильтровывают выделившееся изонитрозосоединение, промывают его на фильтре двумя порциями воды по 50 мл и сушат на воздухе. Получают 35,6-37,7 г (78,7-83,4% теоретического количества) сырого продукта в виде светло-коричневых легких кристаллов с т. пл. 156°.

5-Метилизатин. В полулитровой круглодонной колбе с тубусом, снабженной термометром и мешалкой, нагревают 150 г (82 мл) концентрированной серной кислоты до 50 и при энергичном перемешивании небольшими порциями прибавляют 35 г (0,11 моля) сырого изонитрозоацет-п-толуидида в сухом и измельченном виде, с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась в интервале 60-70° (примечание). После прибавления изонитрозосоединения смесь нагревают до 80° и поддерживают эту температуру в течение 10 минут, после чего содержимое колбы охла-

ждают до комнатной температуры и сливают на 10-кратный объем измельченного льда. Смесь оставляют до полного оттаивания льда, выпавший метилизатин отсасывают и промывают на фильтре холодной водой до полного удаления серной кислоты. Получают 28,7-29,2 г или 90,6-92,2% теоретического количества сырого 5-метилизатина, плавящегося в пределах 178-182°.

Очистку метилизатина производят в полудитровой круглодонной колбе, снабженной мешалкой, суспендируя 25 г сырого продукта в 115 мл горячей воды. При перемешивании суспензии прибавляют к ней раствор 10 г едкого натра в 25 мл воды и после полного растворения, продолжая перемешивание, постепенно приливают разбавленную соляную кислоту (около 27-33 мл кислоты, приготовленной разбавлением концентрированной кислоты уд. веса 1,19 двумя частями воды) до образования небольшого количества зеленовато-бурого осадка. Раствор в горячем состоянии отфильтровывают от осадка, фильтрат при перемешивании подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго и охлаждают. Метилизатин отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды и сушат на воздухе; получают 19,2-20,3 г чистого вещества с т. пл. 185-186°.

5-Метилизатин, $C_9H_7O_2N$, мол. вес 161,16, представляет собой кирпично-красное (из воды) или буро-красное (из ледяной уксусной кислоты) кристаллическое вещество, растворимое в органических растворителях и в щелочах.

П р и м е ч а н и я

При повышении температуры выше указанного предела следует время от времени охлаждать колбу водой, не заедывая прибавления изонитрозосоединения.

Другие способы получения

5-Метилизатин образуется при окислении ди-*p*-толуидиноуксусной кислоты кислородом воздуха в присутствии минеральных кислот, а также при нагревании бис-*p*-толилимидхлорида щавелевой кислоты с концентрированной серной кислотой². В патентной литературе³ описывается получение 5-метилизатина конденсацией 6-нитро-3-метилбензальдегида с ацетоном с последующим окислением образующегося (6-нитро-3-метил- α -оксibenзил)-ацетона марганцевокислым калием в щелочной среде. 5-Метилизатин получают также гидролизом метилового и этилового эфиров 5-метил-диоксидокарбоновой кислоты с последующим окислительным декарбоксилированием⁴.

Наиболее удобным методом получения 5-метилизатина является метод Зандмайера⁵, заключающийся в конденсации *p*-толуидина с хлоральгидратом и солью гидроксиламина с последующей обработкой изонитрозоацет-*m*-толуидида серной кислотой. Видоизменением метода Зандмайера является описанный выше способ, разработанный Марвелем и Хайерсом.

¹ I. Остромысленский, Ber. **41**, 3033 (1908).

² I. Остромысленский, Ber. **40**, 4977 (1907); R. Bauer, Ber. **40**, 2661 (1907), **41**, 450 (1908); Германский пат. 193,633 [С. 1908 1 1001].

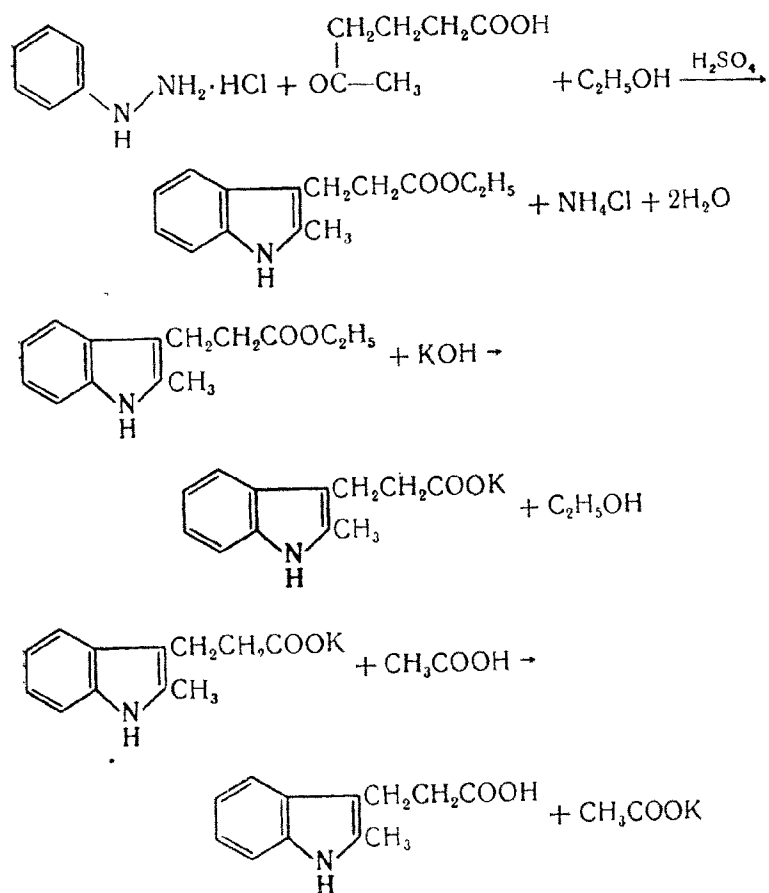
³ Германский пат. 281,052 С. 1915 1 73].

⁴ A. Guyot, J. Martinet, С. г. **156**, 1627 (1913); J. Martinet, Ann. Chim. (9) **11**, 91 (1919).

⁵ T. Sandmeyer, Helv. Chim. Acta, **2**, 239 (1919). Германский пат. 313,725 [С. 1919 IV 665].

⁶ Марвел, Хайерс, в сборнике „Синтезы органических препаратов“, том I, стр. 218, ИЛ, Москва, 1949 г.

β-(2-МЕТИЛИНДОЛИЛ-3)-ПРОПИОНОВАЯ КИСЛОТА



Предложили: А. Л. Миндзян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян.
 Проверили: В. Г. Африкян, М. Т. Григорян.

П о л у ч е н и е

Этиловый эфир β-(2-метилиндолил-3)-пропионовой кислоты. В круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной

обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, кипятят в течение 3,5 часов смесь 17 г (0,13 моля) γ-ацетилмасляной кислоты с т. кип. 127-130°/5мм (примечание 1), 18,9 г (0,13 моля) солянокислого фенилгидразина, 65 мл безводного спирта и 10 мл концентрированной серной кислоты. После охлаждения темно-окрашенный раствор с осадком образовавшейся аммониевой соли вливают в 300 мл ледяной воды. Выделившееся масло с помощью эфира (100 мл) отделяют от водного слоя и последний экстрагируют двумя порциями эфира по 100 мл каждая. Эфирные вытяжки присоединяют к основному раствору, промывают его разбавленной щелочью, затем водой до нейтральной реакции на лакмус и высушивают над сернокислым натрием. После удаления эфира оставшееся темно-красное масло перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую в интервале 188—190°/5 мм. Получают 21,2—21,8 г (70,2-72,2% теоретического количества) вязкого светло-желтого масла.

Гидролиз. В круглодонной колбе емкостью 300 мл, снабженной обратным холодильником, кипятят в течение 2 часов смесь 20 г эфира β-(2-метилиндолил-3)-пропионовой кислоты и 75 мл 10%-ного раствора едкого кали в метиловом спирте, после чего приливают 90 мл воды, заменяют обратный холодильник нисходящим и полностью отгоняют метиловый спирт. После охлаждения щелочной раствор промывают небольшим количеством эфира и кипятят в течение 10 минут с 1 г животного угля. Раствор отфильтровывают и желтого цвета фильтрат подкисляют разбавленной соляной кислотой до слабокислой реакции; при этом выделяется вязкое масло, которое при растирании стеклянной палочкой быстро закристаллизовывается. Вещество отсасывают, дважды промывают на фильтре небольшими порциями воды и высушивают в эксикаторе. Получают 15,6—16,0 г (87,7—90,0% теоретического количества) кристаллического вещества светлой фиолетово-серой окраски: т. пл. 137—138° (примечание 2).

β -(2-Метилндолил-3)-пропионовая кислота, $C_{12}H_{13}O_2N$, мол. вес 203,24, хорошо растворяется в спирте, ацетоне, эфире и др. органических растворителях, умеренно растворима в горячей воде и очень мало — в холодной.

П р и м е ч а н и я

1. γ -Ацетилмасляная кислота была получена серно-кислотным гидролизом γ -хлоркротилуксусной кислоты.

2. Бесцветные иглы с той же температурой плавления могут быть получены перекристаллизацией кислоты из бензола, разбавленного спирта или большого количества кипящей воды. Однако и перекристаллизованная кислота при стоянии принимает фиолетовую окраску.

Другие способы получения

β -(2-Метилндолил-3)-пропионовая кислота была получена конденсацией 2-метилендола с пропиолактоном¹, а также цианэтированием 2-метилендола акрилонитрилом в бензольном растворе в присутствии уксусной и борной кислот и ацетата меди с последующим щелочным гидролизом нитрила².

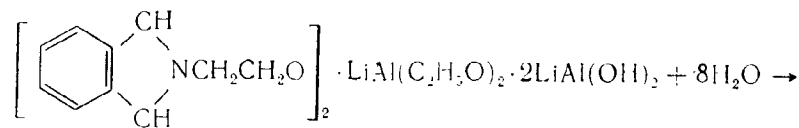
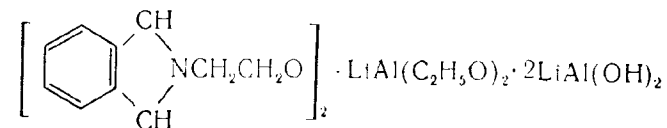
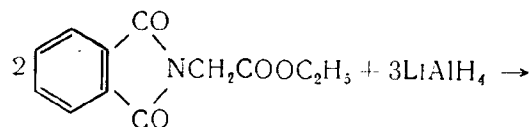
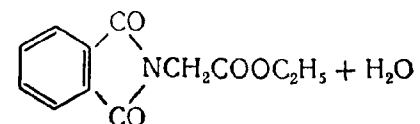
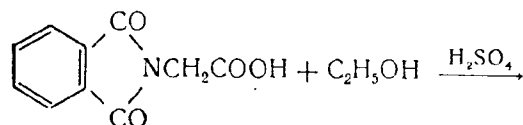
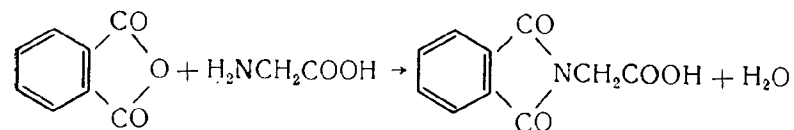
Описанный в тексте способ³ основан на применении более доступных исходных веществ.

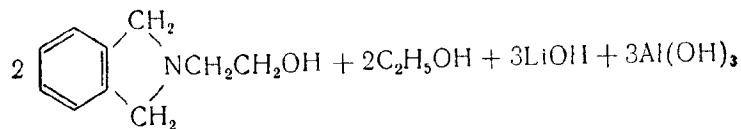
¹ J. Harley-Mason, J. Chem. Soc. 2433 (1952).

² А. П. Терентьев, А. Н. Кост, В. А. Смит, ЖОХ, **26**, 557 (1956).

³ А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, С. П. Экмекджян, Изв. АН АрмССР, ХН, **10**, 291 (1957).

N-(3-ОКСИЭТИЛ)-ИЗОИНДОЛИН





Предложили: А. Л. Миджоян, Н. М. Дивалян.
Проверили: В. Г. Африкян, А. И. Оганесян.

П о л у ч е н и е

Фталимидоуксусная кислота. В круглодонную колбу из стекла „Пирекс“ емкостью 250 мл помещают 11,25 г (0,15 моля) амидоуксусной кислоты и 22,2 г (0,15 моля) фталевого ангидрида. Колбу погружают в масляную баню, предварительно нагретую до 180—185°. Смесь, время от времени перемешиваемую стеклянной палочкой, нагревают до прекращения выделения паров воды и затвердения сплава, на что требуется около получаса. Сплав перекристаллизовывают из 500 мл воды (примечание 1), перекристаллизованную кислоту отфильтровывают, промывают на фильтре двумя порциями холодной воды по 20 мл и сушат на воздухе. Получают 27,2—29,0 г или 82,0—94,3% теоретического количества бесцветных кристаллов с т. пл. 191—192° (примечание 2).

Этиловый эфир фталимидоуксусной кислоты. В круглодонной колбе емкостью 300 мл, снабженной обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, кипятят в течение 6 часов смесь 29 г (0,14 моля) фталимидоуксусной кислоты, 150 мл безводного этилового спирта и 3 мл концентрированной серной кислоты, после чего обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют большую часть спирта (около 100 мл). К охлажденному остатку приливают 150 мл воды, выделившееся кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают на фильтре двумя порциями воды по 25 мл и высушивают на воздухе. Получают 26,1—

27,7 г или 79,2—83,5% теоретического количества бесцветного кристаллического вещества с т. пл. 111—112°.

Восстановление. В двухлитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают раствор 26,6 г (0,7 моля) алюмогидрида лития в 1 л эфира (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 3, стр. 20). При перемешивании небольшими порциями прибавляют 23,3 г (0,1 моля) хорошо измельченного этилового эфира фталимидоуксусной кислоты с такой скоростью, чтобы эфир равномерно кипел. После прибавления смесь кипятят на водяной бане в течение 12 часов и оставляют на ночь. При перемешивании осторожно, по каплям прибавляют сначала 170 мл воды, а затем 150 мл 10%-ного раствора сернокислого натрия. Перемешивание продолжают еще 1 час, после чего образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают его на фильтре 5 порциями эфира по 100 мл каждая. Эфирный раствор высушивают над обезвоженным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 169—170/20 мм.

Выход 13,9—14,1 г или 79,2—80,4% теоретического количества.

Изоиндолилэтанол, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ON}$, мол. вес 163,22, представляет собой бесцветную жидкость, растворимую в органических растворителях и нерастворимую в воде; d_4^{20} 1,0937; n_D^{20} 1,5540; при стоянии вещество окрашивается в темный цвет.

П р и м е ч а н и я

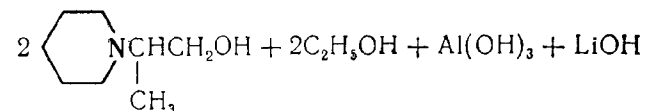
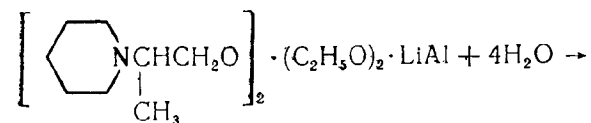
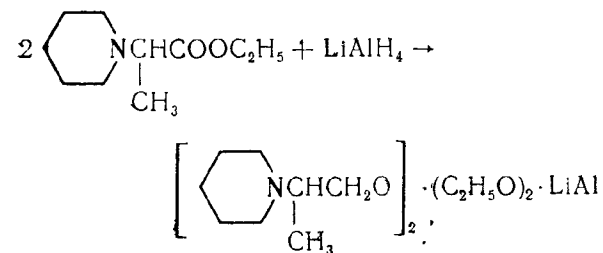
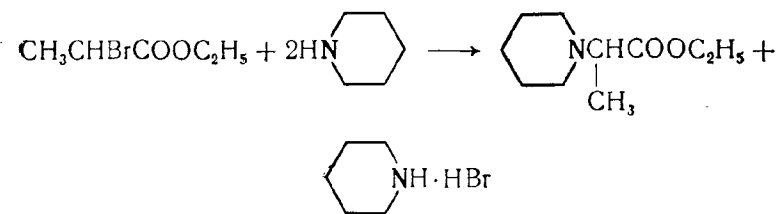
1. Продукт может быть перекристаллизован и из 300 мл 10%-ного спирта.
2. Описанный способ получения фталимидоуксусной кислоты предложен на основе работы Биллмана и Хартунга¹.

Другие способы получения

N-(β -Оксиэтил)-пиперидин был получен только изложенным в тексте способом.

¹ J. H. Billman, W. F. Hartung, J. Am. Chem. Soc. **70**, 1473 (1948)

2-(ПИПЕРИДИЛ-1')-ПРОПАНОЛ



Предложили: А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян.
Проверили: О. Л. Мнджоян, О. Е. Гаспарян.

П о л у ч е н и е

Этиловый эфир α -(пиперидил-1')-пропионовой кислоты. В плоскодонную колбу емкостью 250 мл помещают 36,2 г (0,2 моля) этилового эфира α -бромпропионовой кислоты в 50 мл абсолютного бензола и раствор 34 г (0,4 моля) сухого пиперидина в 50 мл того же растворителя. Смесь оставляют стоять в течение суток, после чего отсасывают выпавший в

осадок бромгидрат пиперидина и промывают его 100 *мл* абсолютного эфира (примечание 1). При охлаждении льдом фильтрат обрабатывают разбавленной (1 : 1) соляной кислотой до кислой реакции на конго (расходуется около 30 *мл* кислоты). Отделив бензольный слой, промывают водный раствор 50 *мл* эфира, насыщают его поташом, приливают 2—3 *мл* раствора едкого натра и 4—5 раз экстрагируют эфиром, порциями по 100—130 *мл* каждая. Соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 97—100°/7 *мм*.

Выход 29,2—30,1 г или 78,9—81,3% теоретического количества.

Восстановление. В круглодонную колбу емкостью 750 *мл*, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой и мешалкой с ртутным затвором, помещают 7,6 г (0,2 моля) алюмогидрида лития в 260 *мл* абсолютного эфира (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 3, стр. 20) и при перемешивании в течение одного часа медленно приливают раствор 37 г (0,2 моля) этилового эфира α -(пиперидил-1')-пропионовой кислоты в 150 *мл* абсолютного эфира. Скорость прибавления регулируют так, чтобы эфир равномерно кипел. По окончании смесь перемешивают 2—3 часа при комнатной температуре и затем кипятят на водяной бане в течение 5—6 часов. После охлаждения реакционной смеси, продолжая перемешивание, осторожно, по каплям приливают 30—40 *мл* воды (примечание 2) и затем 25—30 *мл* 50% раствора едкого натра. Осадок отсасывают и промывают его 3 раза абсолютным эфиром, порциями по 30—40 *мл* каждая. Соединенные эфирные растворы высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 100—102°/20 *мм*.

Выход 24,1—24,7 г или 84,2—86,3% теоретического количества.

2-(Пиперидил-1')-пропанол, $C_9H_{17}ON$, мол. вес 143,23,— бесцветная легкоподвижная жидкость, хорошо растворимая в органических растворителях и в воде; d_4^{20} 0,9570; n_D^{20} 1,4682.

Примечания

1. Можно всю реакционную смесь без отделения осадка обработать соляной кислотой, а затем, как показано в тексте, щелочью и экстрагировать эфир вместе с избытком пиперидина, который потом должен быть отделен фракционированием. Однако удобнее сначала же освободиться от бромгидрата пиперидина.

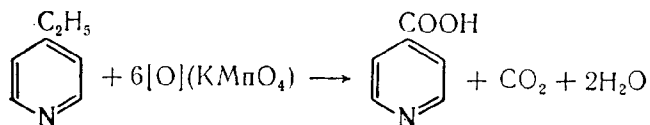
2. Разложение избытка алюмогидрида лития следует вести осторожно, регулируя прибавление воды так, чтобы эфир равномерно кипел.

Другие способы получения

2-(Пиперидил-1')-пропанол был получен из этилового эфира α -(пиперидил-1')-пропионовой кислоты с 42% выходом путем восстановления над никелевым катализатором Ренея¹.

¹ H. Adkins, A. A. Pavlic, J. Am. Chem. Soc. 69, 3039 (1947).

ПИРИДИН-4-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА
(Изоникотиновая кислота)



Проверили: О. Л. Мнджоян, Н. М. Морозова.

П о л у ч е н и е

В литровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещают 200 мл воды, нагревают до 60—65°, а затем вводят 220 г марганцевокислого калия и 30 г 4-этилпиридина, порциями по 11 г перманганата калия и 1,5 г этилпиридина (примечание 1); при этом температура поднимается до 70—75°. После снижения температуры до 63—65° добавляют новую порцию перманганата калия и 4-этилпиридина. В течение всего опыта температура колеблется в пределах 60—75°.

По прибавлении всего количества марганцевокислого калия и этилпиридина смесь перемешивают до тех пор, пока температура снизится до 60°, затем раствор отфильтровывают от двуокиси марганца, осадок на фильтре трижды промывают горячей водой (по 30 мл). Охлажденный фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH=3. Отфильтровывают выделившуюся изоникотиновую кислоту, промывают на фильтре небольшим количеством холодной воды, затем спиртом и высушивают на воздухе.

От фильтрата, при уменьшенном давлении (в вакууме водоструйного насоса), отгоняют воду до половины начального объема; получают еще 1,5—2 г изоникотиновой кислоты.

Общий выход кислоты составляет 27—28 г или 78,0—80,0% теоретического количества: т. пл. 304°.

После перекристаллизации из воды (примечание 2) температура плавления повышается до 315°.

Изоникотиновая кислота, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, мол. вес 123,12, — белое кристаллическое вещество, растворимое в горячей воде, труднорастворимое в бензоле, эфире и спирте.

П р и м е ч а н и я

1. 4-Этилпиридин получается по способу, предложенному Р. Франком и П. Смитом из пиридина и уксусного ангидрида восстановлением цинковой пылью. (См. „Синтезы органических препаратов“, т. 4, стр. 598).

2. Для перекристаллизации 25 г сырой изоникотиновой кислоты с т. пл. 304° растворяют в 1 л горячей воды, отфильтровывают через воронку Бюхнера и охлаждают ледяной водой.

Выпавшие кристаллы отсасывают и высушивают на воздухе. Получается 22—23 г чистой кислоты с т. пл. 315°.

Другие способы получения

Изоникотиновую кислоту получают окислением γ -пиколина¹; окисление производят с помощью марганцевокислого калия², двуокиси селена³, азотной кислоты⁴ в присутствии фосфорной кислоты в автоклаве⁵, в паровой фазе над ванадиевым⁶ и другими⁷ катализаторами, а также электролитическим путем⁸. Аналогичным образом окисляют и γ -этилпиридин⁹ марганцевокислым калием¹⁰, двуокисью селена¹¹ и каталитически в паровой фазе¹².

Изоникотиновая кислота образуется при окислении $\gamma\gamma$ -дипиридила марганцевокислым калием в кислой среде¹³, γ -формилпиридина—двуокисью селена¹⁴ или перекисью водорода¹⁵.

Пиридин-4-карбоновую кислоту получают также восстановлением 2,6-дихлорпиридин-4-карбоновой кислоты¹⁶; восстановление проводят преимущественно в присутствии никелевого катализатора Ренея¹⁷ или же с помощью йодистоводородной кислоты¹⁸. Для получения изоникотиновой кислоты использовалась реакция декарбоксилирования пиридиндикарбоновых^{19, 20} и -трикарбоновых^{21, 22, 23} кислот, а также кислотное расщепление бетаннов изоникотиновой кислоты, осуществляемое их нагреванием с хлоргидратом пиридина²⁴.

Приведенная выше пропись разработана на основе работы Урбанского и сотрудников²⁵.

¹ A. Behrman, A. W. Hofmann, Ber. **17**, 2698 (1884); Z. H. Skraup, Monatsh. **17**, 369 (1896); W. H. Linnell, A. F. Vyas, Quart. J. Pharm. Pharmacol. **20**, 119 (1947) [C. A. **41**, 6885g (1947)]. G. Black, E. Depp, B. B. Corson, J. Org. Chem. **14**, 14 (1949); W. Swietoslawski, A. Bylicki, Z. Lisicki, Roczniki Chem. **26**, 443 (1952) [C. A. **48**, 9271h (1954)].

² P. C. Guha, R. Krishna Maller, Current Sci. **13**, 206 (1947) [C. A. **39**, 3117 (1945)].

³ D. J. Cook, R. S. Yunglans, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5515 (1952). D. Jerchel, E. Bauer, H. Hippchen, Chem. Ber. **88**, 156 (1955).

⁴ J. Bartz, Bull. Acad. Polon. Sci. cl. 3, **2**, 395 (1954). C. A. **50**, 322 (1956)].

⁵ E. B. Bengtsson, Acta Chem. Scand. **9**, 832 (1955) [C. A. **50**, 330h (1956)].

⁶ R. W. Lewis, O. W. Brown, Ind. Eng. Chem. **36**, 890 (1944).

⁷ T. Ishiguro, I. Utsumi, J. Pharm. Soc. Japan, **72**, 709 (1952) [C. A. **47**, 2174i (1953)].

⁸ L. N. Ferguson, A. J. Levant, Nature, **167**, 817 (1951).

⁹ B. Prijs, A. H. Lutz, H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, **31**, 571 (1948).

¹⁰ A. Ladenburg, A. **247**, 19 (1888); Ber. **15**, 2772 (1892); Ch. R. Hauser, G. A. Reynolds, J. Org. Chem. **15**, 1224 (1950).

¹¹ T. Kametani, H. Iida, J. Pharm. Soc. Japan, **71**, 598 (1951) [C. A. **46**, 8119f (1952)].

¹² T. Ishiguro, E. Kamura, M. Matsumura, J. Pharm. Soc. Japan, **2**, 1425 (1952) [C. A. **47**, 8069h (1953)].

¹³ H. Weidel, M. Russo, Monatsh. **3**, 864, 874 (1882).

¹⁴ J. P. Wibaut, J. F. Arens, Rec. trav. chim. **60**, 119 (1941).

¹⁵ J. Klosa, Arch. Pharm. **288**, 426 (1955).

¹⁶ J. P. Wibaut, Rec. trav. chim. **63**, 141 (1944).

¹⁷ K. Abe, I. Kitagawa, A. Ishimura, J. Pharm. Soc. Japan, **73**, 969 (1953) [C. A. **48**, 11420b (1954)]; A. Bavley, M. Harfenist, W. A. Lazier, Wm. M. McLamore, Американский пат. 2,742,480 (1956) [C. A. **50**, 16875f (1956)]; M. M. Baizer, M. Dub, S. Gister, N. G. Steinberg, J. Am. Pharm. Assoc. **45**, 478 (1956).

¹⁸ A. Behrman, A. W. Hofmann, Ber. **17**, 2696 (1884).

¹⁹ H. Weidel, I. Herzig, Monatsh. **1**, 28 (1880).

²⁰ S. Hoogewerff, W. A. Dorp, Ber. **13**, 64 (1880); A. **204**, 113 (1880); L. Ternajgo, Monatsh. **21**, 246 (1900); R. Mayer, Monatsh. **13**, 351 (1892); L. Ternajgo, Monatsh. **21**, 450, 452 (1900).

²¹ Z. H. Skraup, Ber. **12**, 2332 (1879); Monatsh. **1**, 184 (1880).

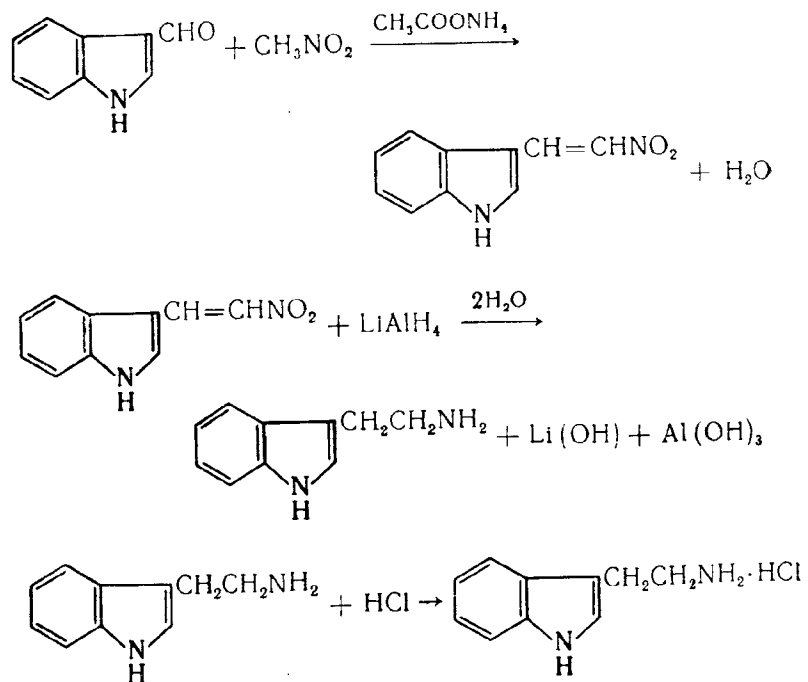
²² E. Fürth, Monatsh. **2**, 422, 428 (1881).

²³ R. Voigt, A. **228**, 49 (1885).

²⁴ J. Weijlard, J. P. Messerly, M. Tishler, Американский пат. 2, 381, 794 (1945) [C. A. **40**, 611^g (1946)].

²⁵ T. Urbanski, Z. Biernacki, D. Gürne, L. Halski, M. Mioduszewska, B. Serafinowa, J. Urbanski, D. Zelazko, Roczniki Chem. **27**, 161 (1953) [(C. A. **48**, 13688c (1954))].

ХЛОРИСТОВОДОРОДНЫЙ 3-(β-АМИНОЭТИЛ)-ИНДОЛ
(Хлоргидрат триптамина)



Предложили: А. Л. Миджоян, Г. Л. Папаян.
Проверили: В. Г. Африкян, А. А. Дохикян.

П о л у ч е н и е

3-(β-Нитровинил)-индол. В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещают 14,5 г (0,1 моля) индол-3-альдегида, (см. стр. 38) 75 мл нитрометана (примечание 1) и 4,5 г уксуснокислого аммония (примечание 2). Смесь нагревают на кипящей водяной бане в продолжение 15—20 минут; за это время весь альдегид и ацетат переходит в раствор, окра-

шивающийся в темно-красный цвет. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры, затем погружают в баню со льдом. Спустя 15—20 минут начинают выпадать мелкие зернышки светло- или темно-коричневого цвета. На следующий день осадок отсасывают, промывают 2—3 раза эфиром, по 30—40 мл, затем несколько раз водой для удаления остатков ацетата аммония, и высушивают на воздухе. Получают 12,5—13,0 г сырого продукта с т. пл. 165—166° (с разложением), что соответствует 66,4—69,1% теоретического количества (примечание 3).

Восстановление. В двухлитровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 6,17 г (0,44 моля) алюмогидрида лития в 500 мл эфира (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 3, стр. 20) и при перемешивании тонкой струей приливают 18,8 г (0,1 моля) 3-(β-нитровинил)-индола, растворенного в смеси растворителей, состоящей из 300 мл анизола, 550 мл абсолютного эфира и 80 мл сухого диоксана (примечание 4). Первые же капли прибавляемого раствора окрашивают смесь в темно-розовый цвет, который, далее, при нагревании переходит в светло-кремовый. После окончания прибавления, на что требуется около 1,5 часов, смесь нагревают на водяной бане в течение 6 часов. Затем при охлаждении льдом и перемешивании по каплям прибавляют 175—200 мл воды для разложения комплекса. Декантируют с осадка растворитель и промывают осадок 3 раза абсолютным эфиром, порциями по 100 мл. Эфирные экстракты присоединяют к основному продукту, высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отфильтровывают и обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода до кислой реакции на лакмус. Выделившийся осадок отсасывают и хорошо отжатый продукт промывают на фильтре абсолютным эфиром.

Выход 17,6—17,7 г или 89,9—90,3% теоретического количества; т. пл. 242—244°.

Хлоргидрат триптамина, $C_{10}H_{13}N_2Cl$, мол. вес 196,68,— светло-серого цвета кристаллическое вещество, растворимое в воде и спирте, нерастворимое в органических растворителях.

Примечания

1. Применяют продажный нитрометан. Для реакции взят большой избыток нитрометана, так как он одновременно является реакционной средой.

2. Ацетат аммония в данной реакции является катализатором; применение его в эквимолекулярном количестве мало отражается на выходе, но продукт получается более темно-окрашенным.

3. Сырой продукт вполне пригоден для целей восстановления, но для очистки можно растворить его в 200—220 *мл* диоксиана и осадить прибавлением 500 *мл* воды. Переосажденный из диоксиана 3-(β -нитровинил)-индол плавится при 169—170°.

4. К нитровинилиндолу сначала приливают указанное количество анизол и абсолютного эфира, слегка подогревают на водяной бане, сливают растворившуюся часть и к остатку затем приливают диоксан, в котором полностью растворяется оставшееся количество. Соединенные растворы прикапывают в эфирный раствор алюмогидрида лития.

После осаждения хлоргидрата триптамина анизол может быть полностью отогнан и после повторной перегонки использован в повторном опыте.

Другие способы получения.

Триптамин получают с 70—75%—ным выходом восстановлением индолил-3-ацетонитрида алюмогидридом лития¹ и каталитическим восстановлением над платиновым или никелевым катализатором 3-(β -нитроэтил)-индола, в свою очередь получаемого взаимодействием индола с нитроэтиленом² или

конденсацией грамина с нитромалоновым эфиром и дальнейшими превращениями продукта конденсации³.

Описано также получение триптамина восстановлением 3-(β -нитровинил)-индола алюмогидридом лития; в тетрагидрофурановом и эфирном растворах⁴; недостатком этих методов является малая доступность тетрагидрофурана и малая растворимость 3-(β -нитровинил)-индола в эфире. Применение смешанного растворителя, указанного в тексте, значительно улучшает метод, так как сокращает длительность восстановления и устраняет необходимость работы с большими объемами растворителей.

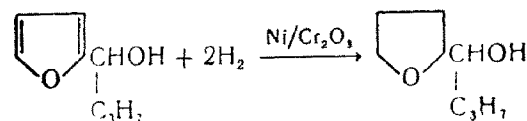
¹ C. D. Nenitzescu, D. Raileanu, Chem. Ber. **91**, 1141 (1958).

² W. E. Noland, Ph. T. Hartman, J. Am. Chem. Soc. **76**, 3227 (1954)
W. E. Noland, G. M. Christensen, G. L. Sauer, G. G. S. Dutton, J. Am. Chem. Soc. **77**, 456 (1955).

³ D. A. Lyttle, D. I. Weisblat, J. Am. Chem. Soc. **77**, 5747 (1955).

⁴ E. H. P. Young, J. Chem. Soc. 3493 (1958); M. Onda, M. Kawamishi, M. Sasamoto, J. Pharm. Soc. Japn, **75**, 409 (1956) [C. A. **50**, 13930h (1956)].

ТЕТРАГИДРОФУРИЛ-2-ПРОПИЛКАРБИНОЛ



Предложил: Р. Поль.

Проверили: Н. А. Бабиня, А. А. Гамбурян.

Получение

В качающийся автоклав емкостью 150 *мл* помещают 22 *г* (0,15 моля) свеженерегипанного фурил-2-пропилкарбинола (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, **2**, стр. 44), 55 *мл* абсолютного этилового спирта и 2 *г* никеля Ре-

нея. После продувания автоклава водородом доводят давление в нем до 50 атм. и, пустив в ход качалку, поднимают температуру до 80°. Начинается поглощение водорода, которое при повторной подаче прекращается через 5—6 часов (примечание 1). Автоклав охлаждают до комнатной температуры, выгружают его содержимое, отфильтровывают от катализатора и, промыв фильтр 50—75 мл абсолютного эфира (примечание 2), растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 92—96°/10.мм. Выход 20,3—20,6 г или 90,0—91,1% теоретического количества (примечание 3).

Тетрагидрофурил-2-пропилкарбинол, C₅H₁₆O₂, мол. вес. 144,21, представляет собой бесцветную, прозрачную жидкость, растворимую в органических растворителях; d₄²⁰ 0.9598; n_D²⁰ 1,4450.

Примечания

1. При последующей подаче водорода давление не изменяется, что свидетельствует о конце гидрирования. Поглощается около 6,83 л водорода.

2. Автоклав промывают 50 мл абсолютного спирта, а затем 100—150 мл абсолютного эфира.

3. Восстановление фурил-2-пропилкарбинола осуществлено с 84% выходом и в присутствии никеля на окиси хрома в абсолютном спирте при 120—130° под давлением в 100 атм.

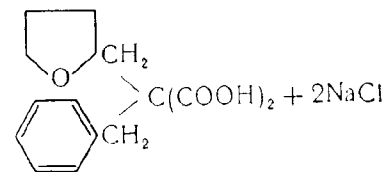
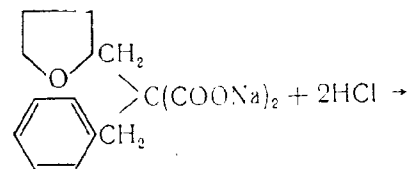
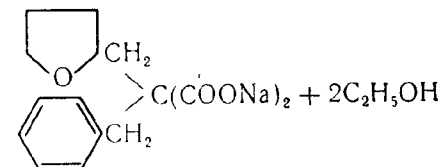
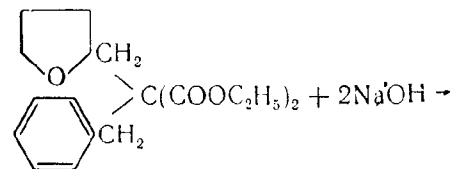
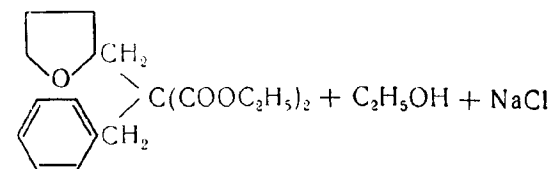
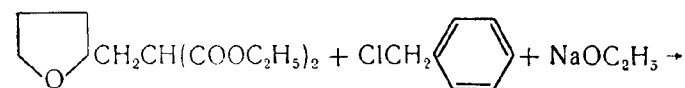
Другие способы получения

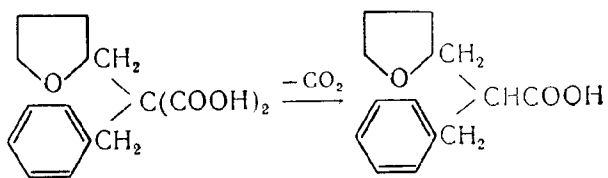
Кроме описанного выше способа¹ тетрагидрофурил-2-пропилкарбинол был получен также каталитическим восстановлением фурил-2-пропилкарбинола над окисью платины в спиртовой среде при 35 атм².

¹ R. Paul, Bull. Soc. Chim. [5], 4, 846 (1937).

² H. Kondo, K. Takeda, J. Pharm. Soc. Japan, 55, 734 (1935) [С. А. 29, 7324⁷ (1935)].

ТЕТРАГИДРОФУРФУРИЛ-БЕНЗИЛ-УКСУСНАЯ КИСЛОТА





Предложили: О. Л. Мнджоян, Э. Р. Багдасарян.
Проверили: А. А. Ароян, С. Г. Агбалян.

П о л у ч е н и е

Диэтиловый эфир тетрагидрофурфурил-бензил-малоновой кислоты. В полулитровой трехгорлой круглодонной колбе, снабженной механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, готовят раствор этилата натрия прибавляя из 100 мл абсолютного спирта (примечание 1) и 7 г (0,33 г-ат.) металлического натрия. К полученному этилату натрия прибавляют из капельной воронки в течение 30—40 минут 70 г (0,28 моля) диэтилового эфира тетрагидрофурфурил-малоновой кислоты (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 2, стр. 36). Через 2 часа при кипячении и перемешивании прибавляют по каплям 36,2 г (0,28 моля) свежеперегнанного хлористого бензила.

Содержимое колбы кипятят 18—20 часов, после чего, заменив обратный холодильник исходящим, при непрерывной работе мешалки полностью отгоняют этиловый спирт. К остатку в колбе добавляют 100 мл воды для растворения хлористого натрия. Выделившийся маслянистый слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром 3—4 раза, порциями по 100 мл.

Соединенные эфирные вытяжки сушат над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют эфир, а остаток фракционируют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 173—175°/1 мм. Выход 67,0—70,8 г или 69,2—73,2% теоретического количества.

Гидролиз. В круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, помещают 68 г (0,2 моля) диэтилового эфира тетрагидрофурфурил-бензил-малоновой кислоты и 20 г (0,5 моля) едкого натра, растворенного в 100 мл 50% этилового спирта. Содержимое колбы при перемешивании кипятят в течение 10—12 часов, затем полностью отгоняют спирт. После охлаждения остаток в колбе затвердевает. Натриевую соль растворяют в 100 мл воды и промывают раствор 100 мл эфира. К охлажденному проточной водой раствору осторожно прибавляют разбавленную (1:1) соляную кислоту до кислой реакции на конго. Выделившуюся кислоту экстрагируют трижды эфиром (порциями по 100 мл каждая). Соединенные эфирные экстракты высушивают над сульфатом натрия и отгоняют эфир; остаток при стоянии и растирании стеклянной палочкой закристаллизовывается (примечание 1). Полученные кристаллы растирают со смесью 50 мл абсолютного эфира с петролейным эфиром (1:5), отсасывают и промывают на фильтре петролейным эфиром. После высушивания на воздухе т. пл. 118—119°; выход 51,4—53,0 г или 92,3—93,6% теоретического количества.

Декарбоксилирование. В колбу Клайзена емкостью 100 мл помещают 53 г тетрагидрофурфурил-бензил-малоновой кислоты. Колбу помещают в баню со сплавом Вуда и нагревают при 165° до прекращения выделения углекислого газа. Образовавшуюся прозрачную массу перегоняют в вакууме. Продукт перегоняется при 189—191°/1—1,5 мм; выход 42,0—42,8 г или 94,1—96,0% теоретического количества (примечание 3).

Тetraгидрофурфурил-бензил-уксусная кислота, $C_{14}H_{15}O_3$, мол. вес 234,28, представляет собою маслообразную густую жидкость, хорошо растворимую в органических растворителях; d_4^{20} 1,1202; n_D^{20} 1,5230.

Примечания

1. Для проведения реакции использован абсолютный спирт, полученный с помощью металлического натрия и диэтилового эфира фталевой кислоты.

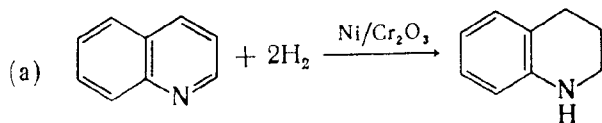
2. В случае необходимости можно перекристаллизовать тетрагидрофурурил-бензил-малоновую кислоту из смеси бензина (т. кип. 70°) и этилового спирта. Для этого растворяют кислоту в спирте и добавляют бензин. При трении стеклянной палочкой о стенки сосуда выпадает кислота, которую отсасывают и промывают на фильтре бензином; т. пл. 118—120°.

3. Этим же способом с 68—70% выходом была получена тетрагидрофурурилэтилуксусная кислота.

Другие способы получения

Тетрагидрофурурил-бензил-уксусная кислота была получена только описанным выше способом.

1, 2, 3, 4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН



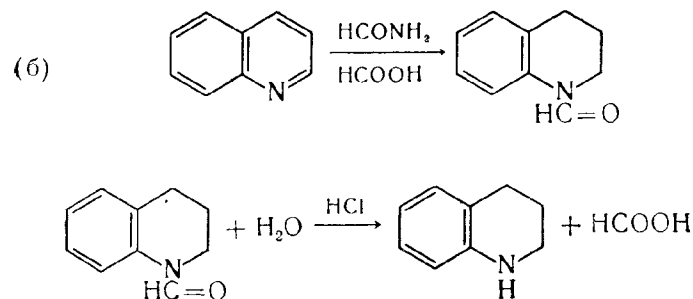
Предложили: А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, А. С. Азарян.
Проверили: В. Г. Африкян, А. А. Дохикян.

Получение

В качающийся автоклав емкостью 150 мл помещают 64,5 г (0,5 моля) свежеперегнанного хинолина, 15 мл аб-

солютного этанола и 4 г катализатора—никеля на окиси хрома (примечание 1).

После удаления воздуха из автоклава заполняют его водородом до первоначального давления 150 атм., затем пускают в ход качалку и включают обогрев (примечание 2). При повышении температуры до 140° давление в автоклаве достигает 200—205 атм. Через некоторое время (30—50 минут) начинается поглощение водорода, вследствие чего давление в автоклаве падает; поэтому при той же температуре периодически подают водород, поддерживая давление в интервале 100—200 атм. После прекращения поглощения (примечание 3), на что требуется 4—5 часов, дают автоклаву охладиться до комнатной температуры и осторожно спускают давление. Разгружают автоклав, ополаскивают двумя порциями абсолютного этанола, по 30 мл каждая, отфильтровывают раствор от катализатора и промывают фильтр 20—25 мл абсолютного этанола. Отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 103—104°/5 мм. Выход 56,0—59,0 г или 84,0—88,5% теоретического количества.



Проверили: А. А. Ароян, А. С. Азарян.

Получение

N-Формилтетрагидрохинолин. В круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную обратным холодильником

(примечание 4), помещают 38,7 г (0,3 моля) хинолина, 78 г (1,65 моля) формамида (примечание 5) и 7,5 г 85%-ной муравьиной кислоты (примечание 6). Смесь нагревают на металлической бане в течение 6 часов при 170—180°. Затем нагревание продолжают еще 2,5 часа при 185—190°. Охлажденную до комнатной температуры реакционную смесьвливают в колбу, содержащую 750 мл воды, затем, перемешивая и охлаждая водой, приливают концентрированный раствор едкого натра до сильно щелочной реакции на конго. Смесь, время от времени встряхивая, оставляют на 3 часа (для полного разложения формамида) и 3—4 раза экстрагируют эфиром, порциями по 100 мл каждая. После отгонки эфира к густому темному остатку добавляют 30 г 85%-ной муравьиной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Охлажденную смесь сильно подщелачивают концентрированным раствором едкого натра и 3—4 раза экстрагируют эфиром, порциями по 100 мл. Соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 143—145°/3 мм. Выход 27,0—28,2 г или 55,3—57,8% теоретического количества. При стоянии вещество полностью кристаллизуется; т. пл. 37—38°.

Гидролиз. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 27,4 г (0,17 моля) N-формилтетрагидрохинолина и 100 мл концентрированной соляной кислоты. Для улавливания выделяющегося при реакции хлористого водорода конец холодильника соединяют со склянкой, содержащей раствор щелочи. Смесь кипятят на водяной бане в течение одного часа. Затем, охлаждая водой и перемешивая, сильно подщелачивают концентрированным раствором едкого натра. Образовавшийся темно-оранжевый слой экстрагируют тремя порциями эфира, по 100 мл каждая. Соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым нат-

рием и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 103—105°/5 мм.

Выход 1,2,3,4-тетрагидрохинолина составляет 20,9—21,2 г или 92,5—94,0% теоретического количества.

1,2,3,4-Тетрагидрохинолин, $C_9H_{11}N$, мол. вес 133,29—бесцветная жидкость, темнеющая при длительном стоянии; хорошо растворима в обычных органических растворителях плохо—в воде; d_4^{20} 1,0565; n_D^{20} 1,5910.

Примечания

1. Взятое количество катализатора составляет около 5% от общего количества исходного хинолина и растворителя; перед употреблением катализатор должен быть тщательно измельчен.

2. Схему и описание установки качающегося автоклава и его заполнение водородом см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 2, стр. 36.

3. Поглощение водорода сначала идет очень быстро и в течение первых 1,5—2 часов поглощается 75—80% необходимого для гидрирования водорода (22,4 л при нормальных условиях). Последние литры водорода поглощаются медленно. Конец реакции определяется прекращением понижения давления в автоклаве.

4. Надо использовать холодильник с широкой внутренней трубкой, так как при нагревании внутри холодильника образуются белые кристаллы, что приводит к закупорке холодильника.

5. Получение формамида см. Вейганд — „Методы эксперимента в органической химии“, том 2, стр. 296. ИЛ, Москва, 1950 г.

6. Применение безводной муравьиной кислоты не приводит к заметному увеличению выхода продукта реакции.

Другие способы получения

1,2,3,4-Тетрагидрохинолин был получен из 2-(γ-хлорпропил)-анилина при комнатной температуре или при нагревании¹. Описаны различные методы получения тетрагидрохинолина восстановлением хинолина цинком и соляной кислотой², оловом и соляной кислотой^{3,4,5}, натрием или амальгамой натрия и спиртом^{6,7}.

Тетрагидрохинолин получается также электровосстановлением хинолина на свинцовых электродах⁸ в среде разбавленной серной кислоты.

Описаны многие методы гидрирования хинолина в тетрагидрохинолин в присутствии различных катализаторов, как-то: никеля⁹, окиси никеля¹⁰, коллоидной платины¹¹, меди¹², никеля Ренея^{13,14}.

В разделе б) приведена разработанная Костом и Юдиным¹⁵ и несколько измененная в деталях пропись восстановления хинолина в 1,2,3,4-тетрагидрохинолин. Этот метод дает вполне удовлетворительные результаты и удобен для получения небольших количеств тетрагидрохинолина. Этими же авторами описан метод восстановления хинолина муравьиной кислотой в присутствии формиата натрия.

¹ J. v. Braun, A. Steindorff, Ber. **33**, 857 (1905).

² A. Wischnegradsky, Ber. **12**, 1481 (1879).

³ A. Wischnegradsky, Ber. **13**, 2400 (1880).

⁴ M. Kretschy, Monatsh. **2**, 83 (1881).

⁵ L. Hoffmann, W. Königs, Ber. **16**, 728 (1883).

⁶ E. Bamberger, F. Lengfeld, Ber. **23**, 1142 (1890).

⁷ E. Bamberger, S. Williamson, Ber. **27**, 1465 (Ann. 1) (1894).

⁸ F. B. Ahrens, Z. Elektrochem. **2**, 580 (1895).

⁹ G. Darzens, C. r. **149**, 1002 (1909).

¹⁰ В. Ипатьев, Ber. **41**, 993 (1908).

¹¹ В. Челинцев, Б. Троицк, ЖРФХО. **46**, 1889 (1914).

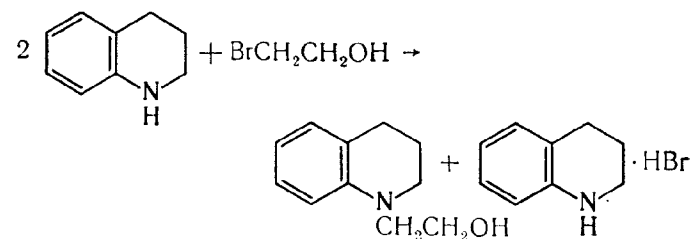
¹² K. Sugino, J. Mizuguchi, J. Chem. Soc. Japan, **53**, 867 (1938) [C. A. **32**, 5059^a (1938)].

¹³ L. Palfrey, Bull. Soc. Chim. France, **7**, 433 (1940) [C. A. **36**, 2840^e (1942)].

¹⁴ S. Tsushima, S. Sudzuki, J. Chem. Soc. Japan, **64**, 1295 (1943) [C. A. **41**, 3801c (1947)].

¹⁵ А. Н. Косг, Л. Г. Юлин, ЖОХ, **25**, 1917 (1955).

(1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИЛ-1)-ЭТАНОЛ



Предложили: А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, А. С. Азарян.

Проверили: В. Г. Африкян, А. А. Дохикян.

П о л у ч е н и е

В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 53 г (0,4 моля) 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (см стр. 80), 25 г (0,2 моля) этиленбромгидрина и 75 мл абсолютного бензола.

Смесь нагревают на водяной бане в течение 14—15 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и для разложения бромистоводородной соли 1,2,3,4-тетрагидрохинолина приливают 70 мл 10%-ного раствора едкого натра. Отделяют бензольный слой, а водный экстрагируют тремя порциями эфира, по 50 мл каждая. Эфирный экстракт присоединяют к бензольному слою, сушат над прокаленным серноокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме, собирая жидкость, кипящую при 160—164°/4 мм (примечание). Выход 26,6—30,2 г или 75,6—85,7% теоретического количества.

(1,2,3,4-Тетрагидрохинолил-1)-этанол, C₁₁H₁₃NO, мол. вес 177,25; d₄²⁰ 1,0930; n_D²⁰ 1,5860, представляет собой нерастворимую в воде и растворяющуюся в обычных органических растворителях жидкость. При стоянии на воздухе вещество окрашивается в бурый цвет.

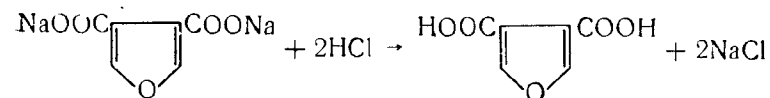
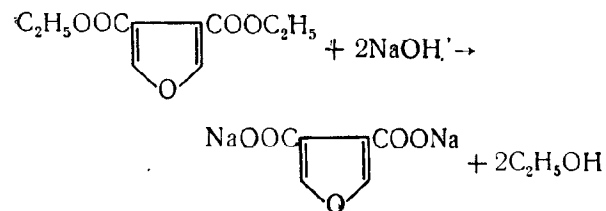
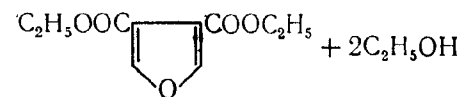
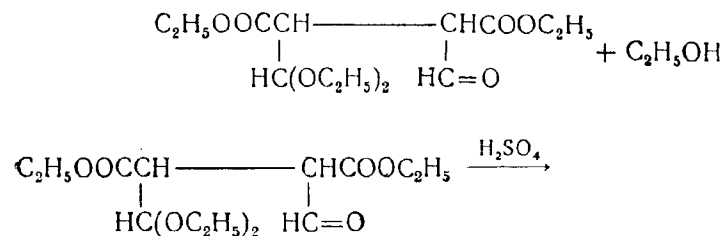
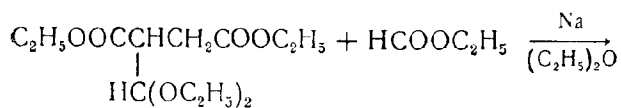
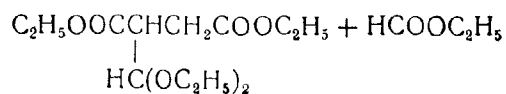
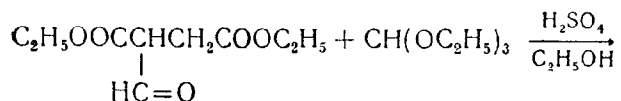
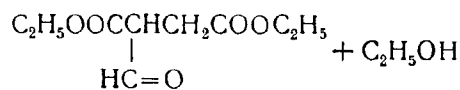
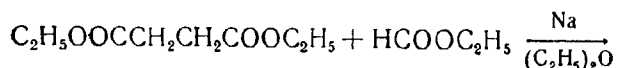
Примечания

Сначала при 103—105°/5 мм перегоняется 22—23 г тетрагидрохинолина, пригодного для использования в повторном синтезе, затем перегоняется около 8 г промежуточной фракции, из которой при повторной перегонке можно выделить еще 2—3 г вещества.

Другие способы получения

(1,2,3,4-Тetraгидрохинолин)-этанол был получен только описанным выше способом.

ФУРАН-3,4-ДИКАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



Предложили: А. Л. Миджоян, О. Л. Миджоян, Н. А. Бабиян.
Проверили: А. А. Ароян, М. А. Калдрьян.

Получение

Диэтиловый эфир 3-формилантарной кислоты. В круглодонную трехлитровую, трехтубусную колбу, снабженную механической мешалкой с затвором, обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой и капельной воронкой, помещают 800 мл абсолютного эфира, 32,2 г (1,4 г-ат) мелко нарезанного натрия и при охлаждении реакционной кол-

бы и перемешивании к содержимому добавляют смесь 122 г (1,64 моля) этилового эфира муравьиной кислоты (т. кип. $52^{\circ}/680$ мм) и 205 г (1,1 моля) этилового эфира янтарной кислоты (т. кип. $109^{\circ}/18$ мм). Перемешивание продолжают два часа и реакционную смесь оставляют на ночь, после чего, продолжая перемешивание, кипятят 2 часа и по охлаждению добавляют воды со льдом (примечание 1) до растворения натриевого производного. Эфирный слой отделяют (примечание 2), к водно-щелочному добавляют эфир и обрабатывают, по возможности быстро, 2 N (примечание 3; раствором соляной кислоты до кислой реакции на конго. Эфирный экстракт отделяют, а водный слой трижды экстрагируют эфиром, порциями по 200 мл каждая. Эфирные экстракты, соединенные вместе, высушивают сернистым натрием. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, перегоняющуюся при $128-132^{\circ}/12$ мм. Выход 133—141,6 г или 56,0—59,7% теоретического количества.

Этиловый эфир α -диэтоксиметилянтарной кислоты. В круглодонную двухлитровую трехтубусную колбу, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 320 г (1,5 моля) диэтилового эфира α -формилянтарной кислоты, 267 г (1,7 моля) этилового эфира ортомуравьиной кислоты (т. кип. $140-143^{\circ}/680$ мм), 96 мл абсолютно сухого этилового спирта и 4 капли концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь оставляют на ночь, затем кипятят 15—18 часов и фракционируют в вакууме при 10 мм остаточного давления.

Получают 394—397,5 г диэтилового эфира α -диэтоксиметилянтарной кислоты. Выход 84,6—85,3% теоретического количества; т. кип. $145-150^{\circ}/10$ мм.

Диэтиловый эфир α -диэтоксиметил- α' -формилянтарной кислоты. В двухлитровую трехтубусную колбу, снабженную механической мешалкой с затвором, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 1 л абсолютного эфира, 39,5 г (1,7 г-ат)

мелконарезанного металлического натрия и затем 15 мл абсолютно сухого этилового спирта. К содержимому, при перемешивании и равномерном кипении, добавляют в течение 1,5—2 часов смесь, состоящую из 394 г (1,56 моля) этилового эфира α -диэтоксиметилянтарной кислоты и 211 г (2,85 моля) этилового эфира муравьиной кислоты. Перемешивание продолжают 1 час и оставляют на ночь. Затем к содержимому добавляют 300—400 мл воды со льдом, отделяют эфирный слой от водного, к водному слою приливают эфир и, охлаждая до 0° , подкисляют 10%-ной серной кислотой до кислой реакции на конго (около 800—900 мл кислоты). Отделяют эфирный слой, водный трижды экстрагируют эфиром, порциями по 250—300 мл каждая. Эфирные экстракты, соединенные вместе, высушивают над прокаленным сернистым натрием. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме (примечание 4) при 1,5 мм остаточного давления. Диэтиловый эфир α -диэтоксиметил- α' -формилянтарной кислоты перегоняется при 115° с разложением. Получают 187,3—190 г или 61,7—65,0% теоретического количества (примечание 5).

Диэтиловый эфир фуран-3,4-дикарбоновой кислоты. В литровую четырехтубусную круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, погруженным в реакционную смесь, помещают 165 г (0,78 моля) диэтилового эфира α -диэтоксиметил- α' -формилянтарной кислоты. Из капельной воронки в течение 5—8 минут прибавляют 330 мл концентрированной серной кислоты, так, чтобы температура в колбе не поднялась выше $48-52^{\circ}$. Реакционную смесь дополнительно оставляют 5 минут при температуре 50° , затем быстро охлаждают до 0° и выливают в стакан с измельченным льдом. Холодный раствор экстрагируют эфиром, 5—6 порциями по 300 мл каждая. Эфирный экстракт промывают 3 N раствором едкого натра со льдом, водой и высушивают над сернистым натрием. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме; т. кип. $117-120^{\circ}/3$ мм, выход 65,0—78,0 г или 60,0—68,0% теоретического количества (примечание 6).

Фуран-3,4-дикарбоновая кислота. В круглодонную двухтубусную колбу ёмкостью в 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 60 г (0,28 моля) диэтилового эфира фуран-3,4-дикарбоновой кислоты и 120 г 20%-ного едкого натра. При перемешивании нагревают на кипящей водяной бане до исчезновения маслянистого слоя (около 3—4 часов). Раствор промывают эфиром и затем подкисляют разбавленной серной кислотой (25—30%-ной) до кислой реакции на конго. Выпавшую кислоту экстрагируют эфиром и высушивают над прокаленным сернокислым натрием. По отгонке эфира кислота закристаллизовывается; т. пл. 195°. Для более тщательной очистки кислоту переводят действием 15—20%-ного едкого натра в соль, кипятят с углем, фильтруют, осаждают из фильтрата разбавленной серной кислотой и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над сернокислым натрием и отгоняют эфир. Закристаллизовавшаяся фуран-3,4-дикарбоновая кислота плавится при 210—212°. Всего получают 17,6—18,0 г кислоты, т. е. 80,0—81,8% теоретического количества.

Фуран-3,4-дикарбоновая кислота, $C_6H_4O_5$, мол. вес 156,09, представляет собой белое, легкое, кристаллическое вещество, хорошо растворяющееся в спирте, эфире, ацетоне и плохо — в воде.

П р и м е ч а н и я

1. Воды следует добавлять по возможности мало.
2. После высушивания сернокислым натрием и отгонки эфира можно получить около 38—40 г этилового эфира янтарной кислоты.
3. При медленной обработке выход диэтилового эфира α -формилиантарной кислоты снижается, по-видимому, в результате преждевременного разложения натриевого производного эфира формилиантарной кислоты.
4. Продукт, полученный после отгонки эфира и некоторой низкокипящей фракции, перегоняющейся до 120° при

пониженном давлении (до 8 мм), использовался без перегонки для циклизации в диэтиловый эфир фуран-3,4-дикарбоновой кислоты. Однако в этом случае фуран-3,4-дикарбоновая кислота получалась менее чистой, чем при применении перегнанного диэтилового эфира α -диэтоксиметил- α' -формилиантарной кислоты.

5. Если рассчитывать выход продукта реакции на неперегонанный продукт, он составляет 80—87% теоретического количества.

6. Подкислением щелочного раствора и затем экстрагированием эфиром удается выделить около 4—5 г нечистой фуран-3,4-дикарбоновой кислоты с т. пл. 175°.

Другие способы получения

Фуран-3,4-дикарбоновая кислота была получена частичным декарбоксилированием фурантетракарбоновой кислоты¹.

Диэтиловый эфир фуран-3,4-дикарбоновой кислоты был получен² при термическом разложении частично восстановленного продукта диенового синтеза с фураном и диэтиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты.

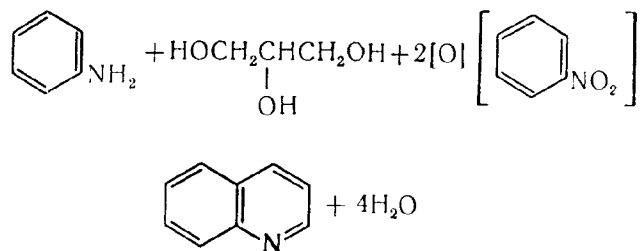
Указанный способ получения фуран-3,4-дикарбоновой кислоты предложен на основании работы Е. Ф. Корнфельда и Р. Г. Джонса, получивших диэтиловый эфир этой кислоты.

¹ T. Reichstein, A. Grüssner, K. Schindler, E. Hardmeier, Helv. Chim. Acta, **16**, 276, (1933).

² K. Alder, H. F. Rickert, Ber. **70**, 1354 (1937).

³ E. C. Kornfeld, R. G. Jones, J. Org. Chem. **19**, 1671 (1954).

Х И Н О Л И Н



Проверили: О. Л. Миджоян, О. Е. Гаспарян.

П о л у ч е н и е

В литровую трехтубусную круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 93 г (1 моль) анилина, 34,3 г (0,12 моля) закисного сернокислого железа и 73,8 г (0,6 моля) нитробензола. Затем к смеси добавляют заранее приготовленный охлажденный раствор 61,6 г (1 моль) борной кислоты в 368 г (4 моля) сухого глицерина (примечание 1) и при постоянном перемешивании и нагревании (примечание 2) приливают в течение одного часа 171 мл 98%-ной серной кислоты (примечание 3).

По окончании прибавления серной кислоты реакционную смесь при непрерывном перемешивании кипятят на открытом огне (температура смеси в колбе 195—205°) в течение 18—20 часов. По охлаждении смесь разбавляют 300 мл воды, переносят в трехлитровую колбу и перегоняют с водяным паром непрореагировавший нитробензол. Остаток после охлаждения обрабатывают 250—300 мл 50%-ного водного раствора едкой щелочи (до сильно-щелочной реакции) и снова перегоняют с водяным паром (перегоняется хинолин; пока водный раствор станет прозрачным). Перегонную жидкость (около трех литров) переносят в дельтальную воронку и отделяют сырой хинолин. Водный

слой снова переносят в перегонную колбу и перегонкой с водяным паром отделяют остатки хинолина из смеси. Перегоняют до прозрачного дистиллата. Отделив хинолин от нового дистиллата, присоединяют его к основному слою хинолина, отделенного после второй перегонки и обрабатывают 60 мл серной кислоты, разбавленной равным объемом воды. Кислый раствор охлаждают льдом и солью до 0 и обрабатывают насыщенным раствором азотистокислого натрия до выделения двуокиси азота (примечание 4). Затем смесь нагревают на водяной бане в течение одного часа и подвергают перегонке с водяным паром до получения прозрачного дистиллата для освобождения от легко-летучих примесей). После охлаждения к остатку в колбе добавляют 250—300 мл 50%-ного водного раствора едкого натра и продолжают перегонку с паром, пока дистиллат станет совершенно прозрачным.

От отогнанного раствора отделяют маслообразный хинолин и водные растворы вновь подвергают перегонке. Отделенный при этом хинолин присоединяют к главной массе, а водный остаток трижды экстрагируют эфиром, порциями по 150 мл. Соединенные эфирные экстракты с основным слоем хинолина сушат над сульфатом натрия и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Температура кипения 105—107°/10 мм; выход 117—120 г или 87,7—90% теоретического количества.

Хинолин, $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$, мол. вес 129,16, представляет собой светло-желтое масло со своеобразным запахом, хорошо растворимое в обычных органических растворителях и в кислотах, умеренно — в горячей и очень мало — в холодной воде; d_4^{20} 1,0929; n_D^{20} 1,6268.

П р и м е ч а н и я

1. Раствор готовят следующим образом: в полулитровую колбу помещают 367 г сухого глицерина и прибавляют к нему 61,6 г борной кислоты. Смесь нагревают на водяной бане до полного растворения борной кислоты.

2. Нагревание можно вести как на открытой плитке, так и на масляной бане. Равномерное кипение реакционной смеси поддерживается при температуре масляной бани 205—210°.

3. Кислоту прибавляют осторожно, прикапывая, так как при быстром внесении её реакция протекает бурно.

4. Расходуется около 25—30 г азотистокислого натрия. Выделение двуокиси азота устанавливают с помощью йод-крахмальной бумаги или по запаху.

Другие способы получения

Хинолин образуется при сухой перегонке каменного угля и содержится в каменноугольной смоле. Синтетически он получается по реакции Скраупа¹ взаимодействием анилина с глицерином и серной кислотой в присутствии окислителя. В качестве окислителя обычно используются нитробензол² и мышьяковая кислота³, а также окись железа⁴, ванадиевая кислота⁵, железная соль *m*-нитробензолсульфокислоты⁶ и др.

Бурное течение реакции Скраупа умеряется прибавлением к реакционной смеси уксусной⁷ или борной⁸ кислоты. В качестве катализаторов применялись сернокислая медь⁹, йод¹⁰ и йодистый натрий¹¹. Описаны также синтезы хинолина циклизацией *o*-аминокоричного альдегида¹² и конденсацией анилина с глицерином в паровой фазе над алюмосиликатным катализатором при 360—370°¹³.

¹ Z. H. Skraup, *Monatsh.* **1**, 31 (1880); W. Koenigs, *Ber.* **13**, 911 (1880).

² Z. H. Skraup, *Monatsh.* **2**, 139 (1881); J. Walter, *J. prakt. Chem.* (2) **49**, 549, (1894).

³ C. A. Knueppel, *Ber.* **29**, 704 (1896).

⁴ E. de V. Barnett, *Chem. News*, **121**, 205 (1920).

⁵ G. Darzens, R. Delaby, J. Hiron, *Bull. Soc. Chim.* (4) **47**, 227 (1930).

⁶ Г. И. Михайлов, *Новости техники*, № 3—4, стр. 51 (1940).

⁷ В. Е. Cohn, R. G. Gustavson, *J. Am. Chem. Soc.* **50**, 2709 (1928).

⁸ E. W. Cohn, *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 3685 (1930).

⁹ Г. А. Кирхгоф, В. А. Засосов, *Хим. фарм. пром.* № 1, 40 (1934).

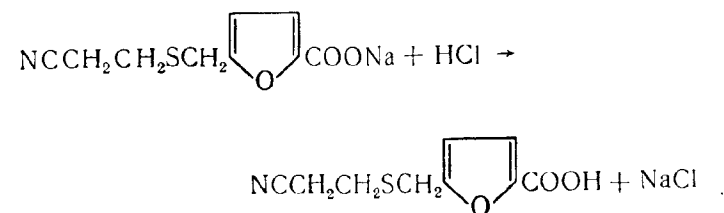
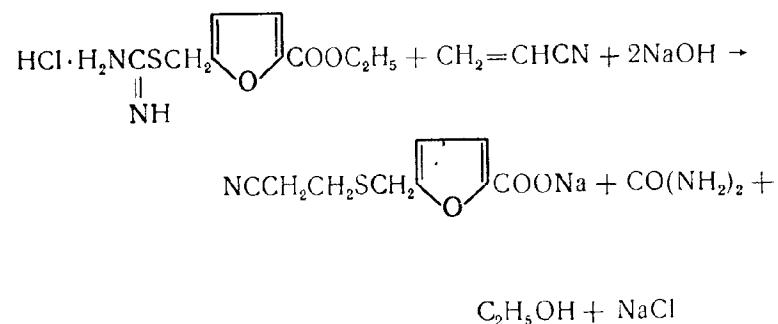
¹⁰ S. K. Saha, *J. Indian Chem. Soc., Ind. News ed.* **14**, 50 (1951); [*C. A.* **46**, 10154h (1952)].

¹¹ В. С. Jain, В. Н. Iyer, *Science and Culture*, **12**, 244 (1946) [*C. A.* **41**, 2738e (1947)].

¹² L. Bert, *C. r.* **215**, 415 (1942); [*C. A.* **39**, 302^g (1945)].

¹³ Р. Д. Оболенцев, Ю. Н. Усов, Ю. В. Еньков, *ЖОХ*, **24**, 252 (1954)

5-ЦИАНЭТИЛМЕРКАПТОМЕТИЛФУРАН-2-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



Предложили: А. Л. Миджоян, А. А. Ароян.

Проверили: В. Г. Африкян, А. А. Дюкиян.

П о л у ч е н и е

В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с затвором, обратным холодильни-

ком и капельной воронкой, помещают 53 г (0,2 моля) хлористоводородной S-(5-карбэтоксифурфурил)-тиомочевины (см. „Синтезы гетероциклических соединений“, 3, стр. 9) и 100 мл воды. При перемешивании нагревают содержимое колбы до растворения (на что требуется около 10--15 минут), после чего при комнатной температуре, в течение 30 минут, через капельную воронку приливают 32 г (0,8 моля) едкого натра, растворенного в 150 мл воды, а затем в течение такого же промежутка времени прибавляют 15,9 г (0,3 моля) акрилонитрила (примечания 1, 2). Перемешивают при комнатной температуре 2,5—3 часа, после чего содержимое колбы вливают в стакан, содержащий 75 мл концентрированной соляной кислоты и 150 г льда (примечание 3). Полученную кислоту отсасывают.

Для перекристаллизации сырой продукт растворяют в 90—100 мл 10%-ного этилового спирта, кипятят в течение 5—10 минут с 4—5 г животного угля и фильтруют через горячий фильтр.

Перекристаллизованный продукт плавится при 125—126°. Выход 31,2—34,2 г или 73,9—81,0% теоретического количества (примечание 4).

5-Цианэтилмеркаптометилфуран-2-карбоновая кислота, $C_9H_9NO_3S$, мол. вес 211,24, кристаллизуется в виде бесцветных пластинок, хорошо растворимых в спирте, уксусной кислоте и горячей воде.

П р и м е ч а н и я

1. Акрилонитрил раздражает слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз, вызывает кожный зуд и головную боль; поэтому работу с ним следует проводить в вытяжном шкафу, соблюдая соответствующие меры предосторожности.

2. В начале прибавления акрилонитрила температура реакционной смеси повышается до 30—35°. За 30—40 минут реакция в основном заканчивается. Охлаждать реак-

ционную смесь нет необходимости, так как саморазогревание не мешает нормальному течению реакции.

3. 5-Цианэтилмеркаптометилфуран-2-карбоновая кислота может перейти в переохлажденное состояние; поэтому целесообразно после прибавления первых нескольких капель щелочного раствора протереть выпавшую в осадок маслообразную кислоту стеклянной палочкой до кристаллизации, а остальное количество прибавлять маленькими порциями и при перемешивании.

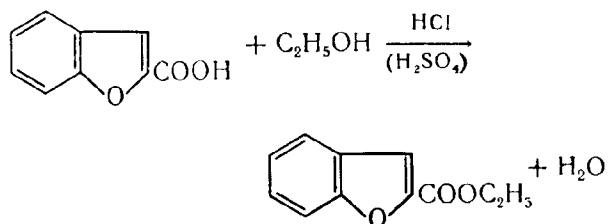
4. Аналогичным образом, с такими же примерно выходами 5-цианэтилмеркаптометилфуран-2-карбоновая кислота получается из хлористоводородной S-(5-карбметоксифурфурил)-тиомочевины.

Другие способы получения

Для получения 5-цианэтилмеркаптометилфуран-2-карбоновой кислоты предложен только описанный выше способ.

¹ А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, XII, 12, 63 (1959).

ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР БЕНЗОФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Проверили: А. А. Ароян, Н. Х. Хачатрян.

П о л у ч е н и е

В литровую колбу, снабженную широкой стеклянной трубкой, доходящей до дна колбы, помещают 243 г (1,5 моля) бензофуран-2-карбоновой кислоты с т. пл. 188—190° (см. стр. 49) и 500 мл абсолютного этилового спирта.

В течение 30 минут через раствор пропускают быстрый ток хлористого водорода, предварительно высушенного пропусканием через промывную склянку с концентрированной серной кислотой (примечание 1). Затем колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на кипящей водяной бане в течение 14—15 часов (примечание 2), после чего обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют около 200 мл спирта. К охлажденному до комнатной температуры остатку приливают 250—300 мл воды, отделяют выделившийся маслообразный продукт, а водный слой экстрагируют тремя порциями хлороформа по 100 мл каждая. Хлороформный экстракт присоединяют к основному продукту, промывают водой, 150 мл 5%-ного раствора углекислого калия, затем снова водой и сушат над прокаленным сернокислым натрием (примечание 3).

После отгонки хлороформа, остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, перегоняющееся при 136—138°/3 мм.

При стоянии отогнанное вещество полностью кристаллизуется; т. пл. 27°.

Выход 232,3—238,2 г или 81,5—83,6% теоретического количества (примечание 4).

Этиловый эфир бензофуран-2-карбоновой кислоты $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$, мол. вес 190,20, представляет собой бесцветные кристаллы, нерастворимые в воде и растворимые в обычных органических растворителях.

П р и м е ч а н и я

1. Вместо хлористого водорода в качестве катализатора можно применять серную кислоту (10—15 мл), однако при этом выход снижается и продукт реакции получается слегка желтоватым.

2. 14—15-часовое нагревание вполне достаточно для обеспечения высоких выходов. При нагревании в течение меньшего времени остается значительное количество непрореагировавшей бензофуран-2-карбоновой кислоты.

3. Из щелочных промывных вод путем обработки соляной кислотой можно выделить 20—24 г бензофуран-2-карбоновой кислоты.

4. Аналогичным образом примерно с таким же выходом можно синтезировать метиловый эфир бензофуран-2-карбоновой кислоты.

Другие способы получения

Описанный выше способ, основанный на работах Гантца¹, дает вполне удовлетворительные результаты.

¹ А. Hantzsch, Ber, 19, 2401 (1886).

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Азотная кислота 69
 Акрилонитрил 60, 96
 Аллиловый спирт 53
 Аллилфениловый эфир 53, 54
 Аллилфенол 52, 53
 Алюмогидрид лития 23, 25, 44, 63, 66, 67, 73, 74, 75
 Амид индолил-3-уксусной кислоты 47, 48
 Амид никотиновой кислоты — см. никотинамид
 п-Аминобензойная кислота 27
 о-Аминокоричный альдегид 94
 3-Аминопиридин 9, 10, 11
 3-Аминопиридин-2-карбоновая кислота 11
 Аминоуксусная кислота 14, 62
 3-(β-Аминоэтил)-индол солянокислый 72, 74, 75
 Аммиак водный 36
 Аммоний уксуснокислый 72, 74
 Аннзол 73, 74
 Апилин 92, 94
 Антрахиноновая кислота 34, 36
 2-Ацетамидо-3-[фурил-(2'-)]-акриловая кислота 12, 13, 14
 N-Ацетилиндоксил 48
 2-Ацетилкумарон 52
 γ-Ацетилмасляная кислота 59, 60
 Ацетон 18, 57
 Ацетуровая кислота 12, 14
- 5-Бензил-2-ацетилфуран 15, 16
 5-Бензилмеркаптометилфуран-2-карбоновая кислота 16, 17
 Бензиловый эфир пиридил-3-карбаминной кислоты 11
 5-Бензилсульфометилфуран-2-карбоновая кислота 16, 17
 Бензилфуран 15
 5-Бензилфурфуральцетон 18, 19
 5-Бензилфурфуrol 18
 Бензил хлористый 78
 2,3-Бензофуран 19, 20
 Бензофуран-2-карбоновая кислота 19, 20, 22, 49, 50, 51, 52, 98, 99
 Бензофурфурилметиламин 21, 23, 25
 Бис-п-толуилимидхлорид щавелевой кислоты 57
 Борная кислота 92, 93, 94
 Бром 9, 49
 Бромгидрат пиперидина 66, 67
 Бромгидрат 1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолина 85
 Бромистоводородная кислота 52, 53
 3-Бромкумарин 51
 2-Бромметилкумаран 53
 3-Бромпиридин 11
- Ванадиевая кислота 91
 Вороток 30, 76, 81
- Гексаметиентетрамин 41
 Гетероуксин — см. индол-3-уксусная кислота
- Гидроксилламин солянокислый 55, 57
 Гликоколь — см. аминоксусная кислота
 Глицерин 92, 93, 94
 Глицин — см. аминоксусная кислота
 Грамин — см. 3-(диметиламинометил)-индол
- Двуокись селена 69
 Дибромкумарин 49, 50, 51
 9-(Диметиламинометил)-индол 41, 46, 47, 48, 75
 Диметиламин солянокислый 47
 2,3-Диметилиндол-5-карбоновая кислота 26, 29, 30
 2,3-Диметил-карбэтоксиндол 28, 29
 Диметилформамид 39, 40
 Диоксан 73, 74
 2,5-Ди-(оксиметил)-тетрагидрофуран 30, 31
 2,5-Ди-(оксиметил)-фуран 30
 γ, γ'-Дипиридил 69
 Ди-п-толуидиноуксусная кислота 57
 2,6-Дихлорпиридин-4-карбоновая кислота 70
 1,2,5,6-Диэпоксигексан 31
 Диэтиламин 32, 33
 Диэтиламин солянокислый 32
 Диэтилацеталь феноксиксусного альдегида 20
 Диэтиловый эфир ацетилглутаровой кислоты 48
 Диэтиловый эфир ацетилендикарбонической кислоты 91
 Диэтиловый эфир α-диэтоксиметилформилиантарной кислоты 88, 89, 91
 Диэтиловый эфир тетрагидрофурфурил-бензилмалоновой кислоты 78, 79
 Диэтиловый эфир тетрагидрофурфурилмалоновой кислоты 78
- Диэтиловый эфир α-формилиантарной кислоты 87, 88, 90
 Диэтиловый эфир фталевой кислоты 80
 Диэтиловый эфир фуран-3,4-дикарбонической кислоты 89, 90, 91
 Диэтилтетрагидрофурфурилламин 32, 33
- Железо сернокислое закисное 92
 Железо хлорное 40
- Изоиндолилэтанол — см. N-(β-оксипропил)-изоиндолин
 Изоникотиновая кислота — см. пиридин-4-карбоновая кислота
 Изонитрозоацет-п-толуидид 55, 57
 Индазол 33, 36, 37, 38
 Индазол-3-карбоновая кислота 37
 Индазолон 35, 37
 Индол 40, 47, 74
 Индол-3-альдегид 38, 40, 41, 42
 Индол-3-глиоксиловая кислота 41
 Индолил-3-ацетонитрил — см. нитрил индолил-3-уксусной кислоты
 N-(γ-Индолил-3-пропил)-пиперидин 42, 45
 N-(γ-Индолил-3)-пропионовая кислота 43, 45
 Индол-3-уксусная кислота 46, 47, 48
 Йод 94
 Йодистоводородная кислота 36, 37, 40
- Кали едкое 29, 32, 41, 45, 50, 59
 Калий-индол 41
 Калий марганцевокислый 57, 68, 69
 S-(5-Карбметокси-фурфурил)-тио-мочевина солянокислая 97
 п-Карбоксибензилгидразин солянокислый 27, 28, 29, 30
 о-Карбоксибензилгидразин солянокислый 33, 34, 35

- S-(5-Карбэтоксифурфурил)-тиомочевина солянокислая 96
 Кремнекислота 44
 Кремний четыреххлористый 44
 Кумариловая кислота — см. бензофуран-2-карбоновая кислота
 Кумарин 49, 51
 Кумарон — см. 2,3-бензофуран
 Кумарон-2 карбоновая кислота — см. бензофуран-2-карбоновая кислота
- Медь сернистая 94
 Метиламид бензофуран-2-карбоновой кислоты 22, 23, 25
 Метиламин 21, 24
 2-Метил-2,3-дигидробензофуран 52, 53, 54
 2-Метилизатин 54, 55, 56, 57
 2-Метилиндола 60
 β-(2-Метилиндолил-3-пропионовая кислота) 58, 60
 2-Метилкумаран—см. 2-метил-2,3-дигидробензофуран
 Метиловый эфир бензофуран-2-карбоновой кислоты 99
 2-Метил-4-фурфурилен-5-оксазолон 12, 13, 14
 Метилэтилкетон 28, 30
 Муравьиная кислота 82, 83
 Мышьяковая кислота 94
- Натр едкий 9, 13, 18, 24, 40, 45, 47, 66, 79, 82
 Натрий 78, 80, 87, 89
 Натрий азотистокислый 27, 34, 37, 93, 94
 Натрий йодистый 32, 33, 94
 Натрий сернистокислый 49
 Натрий углекислый 15, 35
 Натрий уксуснокислый 12, 20
 Натрий цианстый 47, 48
 Натрия гидросульфит 10
 Натрия этилат 78
- Никелевый катализатор Ренея 67, 70, 75
 Никель на окиси хрома 30, 76, 81
 Никотинамид 9, 10, 11
 Нитрил индолил-3-уксусной кислоты 48, 74
 Нитробензол 92, 94
 3-(β-Нитровинил)-индол 72, 73, 74, 75
 Нитромалоновый эфир 75
 Нитрометан 72, 74
 6-Нитро-3-метилбензальдегид 57
 3-Нитропиридин II
 Нитроэтилен 74
 3-(β-Нитроэтил)-индол 74
- Окись железа 94
 Окись меди 19
 Окись платины 76
 Окись углерода 41
 5-Оксиметилфурфурил 31
 N-(β-Оксиэтил)-изоиндолин 61, 64
 Ортофосфорная кислота 15
- Параформальдегид 47
 Перекись водорода 17, 69
 Перманганат калия—см. калий марганцевоокислый
 α-Пиколин 69
 Пикрат N-(индолил-3-пропил)-пиперидина 45
 Пиперидид β-(индолил-3)-пропионовой кислоты 43, 44, 45
 2-(Пилеридин-1')-пропаиол 65, 67
 Пиперидин 65, 67
 β-Пиридилуретан 11
 Пиридин 35, 44, 69
 Пиридин-4-карбоновая кислота 68, 69, 70.
 Пиридин солянокислый 53
 Пропиолактон 60
- Салициловый альдегид 52
 Серная кислота 18, 28, 55, 59, 62, 88, 89, 92, 93, 94, 99
- Сернистый ангидрид 27, 28, 34
 Соляная кислота 27, 34, 35, 50, 55, 82, 88, 96
 Спирт этиловый 28, 30, 59, 62, 78, 89, 98
- Тетрагидрофуран 75
 Тетрагидрофурил-2-пропилкарбинол 75, 76
 Тетрагидрофурфурил-бензил-малоновая кислота 79, 80
 Тетрагидрофурфурил-бензил-уксусная кислота 77, 79, 80
 Тетрагидрофурфурил-этил-уксусная кислота 80
 Тетрагидрофурфурил хлористый 32, 33
 (1,2,3,4-Тетрагидрохинолил-1)-этанол 85, 86
 1,2,3,4-Тетрагидрохинолин 80, 83, 84, 85, 86
 Тетрахлорсилан—см. кремний четыреххлористый
 Тионил хлористый 22, 41
 п-Толуидин 55, 74
 Треххлористый фосфор—см. фосфор треххлористый
 Триптамин солянокислый—см. 3-(β-аминоэтил)-индол солянокислый
 Триптофан 40
- Уксусная кислота 52, 53, 94
 Уксусная кислота ледяная 16, 20
 Уксусный ангидрид 12, 14, 15, 20, 69
 Уротропин—см. гексаметилентетрамин
- Фенилгидразин 48
 Фенилгидразин солянокислый 59
 Фенилгидроксиламин 41
 Феноксиацетальдегид 20
 Фенол 53
- Формамид 82, 83
 γ-Формилпиридин 69
 N-Формилтетрагидрохинолин 81, 82
 N-Формилфеооксиуксусная кислота 20
 Фосфор красный 36
 Фосфорная кислота 69
 Фосфор треххлористый 39, 41
 Фталевый ангидрид 62
 Фталимидоуксусная кислота 62, 63
 Фуран-3,4-дикарбоновая кислота 86, 90, 91
 Фурантетракарбоновая кислота 91
 Фурил-2-пропилкарбонил 75, 76
 Фурфуrol 12
- Хинолин 80, 82, 83, 84, 92, 93, 94
 Хлоральгидрат 55, 57
 Хлорангидрид бензофуран-2-карбоновой кислоты 22, 24
 Хлоргидрат N-(γ-индолил-3-пропил)-пиперидина 45
 Хлоргидрат метиламина 23, 24
 Хлоргидрат пиридина 70
 Хлориндазол 35, 36, 37
 Хлористый бензил—см. бензил хлористый
 Хлористый водород 98, 99
 Хлористый тионил—см. тионил хлористый
 γ-Хлоркритилуксусная кислота 60
 3-Хлоркумарин 51
 Хлорокись фосфора 35
 Хлороформ 40, 49, 50, 51
 2-(γ-Хлорпропил)-анилин 81
- β-Цианпропионовый альдегид 48
 5-Цианэтилмеркаптометилфуран-2-карбоновая кислота 95, 96, 97

Цинковая пыль 69
Цинк хлористый 20

Щавелевая кислота безводная 20

Этиленбромгидрин 85

Этиловый эфир бензофуран-2-карбоновой кислоты 98, 99

Этиловый эфир броммалоновой кислоты 52

Этиловый эфир α -бромпропионовой кислоты 65

Этиловой эфир α -диэтоксиметилянтарной кислоты 88, 89

Этиловый эфир β -(2-метилиндол-3-)-пропионовой кислоты 58, 59

Этиловый эфир муравьиной кислоты 88, 89

Этиловый эфир ортомуравьиной кислоты 88

Этиловый эфир α -(пиперидил-1)-пропионовой кислоты 65, 66, 67

Этиловый эфир фталчмидоуксусной кислоты 62, 63

Этиловый эфир циануксусной кислоты 48

Этиловый эфир щавелевой кислоты 41

Этиловый эфир янтарной кислоты 88, 90

4-Этилпиридин 68, 69

o-Этилфенол 20

СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В ы п у с к 4

Художественное оформление

К. Т. ТИРАТУРЯНА

Технический редактор

М. А. КАПЛЯНЯН

Корректор

В. Б. АНДРЕАСЯН

№Ф 08148. Заказ 500. Изд. 1822. РИСО 605.

Тираж 2000. Сдано в набор 22/XII 1939 г.

Подписано к печати 25/IV 1930 г.

Бумага 60×92¹/₁₆. Печ. листов 6,5.

Уч. изд. листов 4,8. Цена с пер. 5 р. 36 к.

Типография Издательства Академии наук
Армянской ССР, Ереван, ул. Абовяна, 124