

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ԷՆԻՐԲ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԲԻՄԻԱՅԻ ԲԼՍՏԻՏՈՒՏ

ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶՆԵՐ

ԹՐԱԿ
VII

ԳԼԽԱՎՈՐ ԽՆԵԱԳԻՐ
Ա.Լ.ՄՆԶՈՅԱՆ

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆ ===== 1966

АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
ИНСТИТУТ ТОНКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

СИНТЕЗЫ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

ВЫПУСК
VII

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
А.А.МНДЖОЯН

ИЗДАТЕЛЬСТВО АН АРМЯНСКОЙ ССР
ЕРЕВАН ===== 1966

ОТ РЕДАКТОРА

Седьмой выпуск серии «Синтезы гетероциклических соединений», помимо ранее использованных гетероциклических систем: тиазола, индола, пиридина, хинолина и других, содержит методы синтеза производных тиофена, пиримидина, бензодиоксана, бензотиазола, оксадиазола и других гетероциклических систем. Эти соединения сегодня представляют интерес для получения физиологически активных препаратов, красителей и полимерных веществ.

По примеру предыдущих выпусков седьмой выпуск сборника содержит тридцать методов, из которых часть предложена сотрудниками Института тонкой органической химии и другими авторами, остальная часть—отобрана из литературных источников и включена в сборник после проверки и внесения нужных коррективов, обеспечивающих хорошие выходы и воспроизводимость метода.

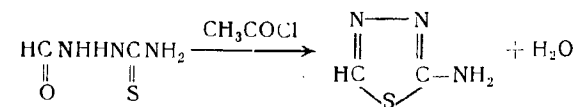
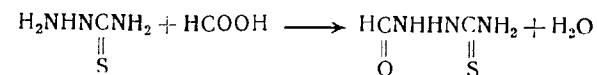
При составлении раздела «Другие способы получения» использована литература до 1963 года включительно.

А. Л. МНДЖОЯН

ОГЛАВЛЕНИЕ

2-Амино-1,3,4-тиодиазол	9
2-Аминометилхинолин	12
2-(п-Аминофенил)бензофуран	14
4-Ацетилпиридин	17
3-Бромтиофен	20
N-(2-Гидроксиэтил)-2-оксазолидинон	22
2-4-Дибромтиофен	24
3,5-Диметил-4-аминопиразол	26
2-(п-Диметиламинофенил)-5-хлорметилноксазолидин	28
4,6-Диокси-5(п-метоксибензил)-пиримидин	30
Индолил-3-ацетонитрил	33
2-[5-(п-Метилбензил)фурил-2]оксадиазол	35
Метил-2-бензотиазолил кетон	37
2-Меркаптолепидин	41
3-(п-Метоксибензилмеркапто)-1,2,4-триазол	43
4-(5-Метоксиндолил-3)бутанон-2	45
4-Метилхинолил-2-меркаптоуксусная кислота	47
Никотиновая кислота	49
2-Оксиметил-1,4-бензодиаоксан	53
N-Окись-4-бензилоксипиридина	55
N-Окись-4-хлорпиридина	57
Пиридил-2-карбинол (2-оксиметилпиридин)	59
Фуран-2,5-дикарбоновая кислота	62
Фурил-2-глиоксаль	66
Хинальдин	68
Хлорангидрид 1,4-бензодиаоксан-2-карбоновой кислоты	72
Хлоргидрат этилового эфира 2-гидразино-4-метилтиазол-5-карбоно- рой кислоты	73
2-Хлорметил-1,4-бензодиаоксан	76
Этиловый эфир 4-амино-2-карбоксиметилмеркаптопиримидин-5-карбо- новой кислоты	78
2-Этоксихинолин (этиловый эфир карбостирила)	80
Предметный указатель	83

2-АМИНО-1.3.4-ТИОДИАЗОЛ



Проверили: А. А. Ароян, В. В. Дарбинян

П о л у ч е н и е

Формилтиосемикарбазид. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 60 мл 90%-ной муравьиной кислоты и нагревают на водяной бане около 15 минут. Затем в нагретую кислоту вносят 27,3 г (0,3 моля) тиосемикарбазида (примечание I) и перемешивают до полного растворения. Нагревание реакционной смеси продолжают еще в течение 30 минут, при этом обычно выделяются кристаллы формилтиосемикарбазида. По окончании реакции добавляют 100 мл кипящей воды. Образовавшийся молочный раствор фильтруют. Фильтрат оставляют на час, после чего охлаждают льдом в течение двух часов. Выделившиеся кристаллы формилтиосемикарбазида отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Выход 25,0—27,0 г, или 70,0—75,6% теоретического количества. Т. пл. 177—178° (с разложением).

Циклизация. В круглодонную колбу емкостью 250 мл. снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 23,8 г (0,2 моля) формилтиосемикарбазида и 47,1 г (0,6 моля) свежеперегнанного хлористого ацетила.

При комнатной температуре приблизительно через 10—15 минут начинается бурная реакция с выделением хлористого водорода. Погружением реакционной колбы время от времени в холодную воду уменьшают скорость реакции, но не останавливают ее. Далее смесь оставляют при комнатной температуре 5—6 часов, затем при охлаждении ледяной водой приливают через холодильник 90—100 мл ледяной воды (примечание 2), фильтруют и к фильтрату приливают 20%-ный раствор едкого натра до щелочной реакции на конго (около 40—50 мл). Выпавшие кристаллы отсасывают и промывают на фильтре 25—30 мл холодной воды. Сырой продукт весит 14,7—16,2 г и плавится при 187—188°. Перекристаллизованный из 60—70 мл воды 2-амино-1,3,4-тиодиазол плавится при 189—190° (с разложением).

Выход 12, 2—13,0 г, или 60,4—64,3% теоретического количества.

2-Амино-1,3,4-тиодиазол, $C_2H_3N_3S$, мол. вес 101,10—бесцветное кристаллическое вещество, трудно растворимое в обычных органических растворителях и в холодной воде.

П р и м е ч а н и я

1. Для обеспечения высоких выходов тиосемикарбазид должен быть высококачественным. Был применен тиосемикарбазид марки хч.

2. Нельзя приливать всю воду сразу, ввиду бурного разложения излишка хлористого ацетила. Сперва приливают по каплям 8—10 мл и только после этого все остальное количество.

Другие способы получения

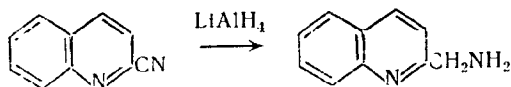
2-Амино-1,3,4-тиодиазол получается гидролизом 2-формамидо-1,3,4-тиодиазола соляной кислотой^[1], а также нагре-

ванием муравьиной кислоты и тиосемикарбазида в присутствии полифосфорной кислоты и бис-(этилгексил)-сульфосукцината натрия^[2].

Приведенная выше пропись основана на работах Фреунда и Майнске^[3] с учетом небольших изменений, введенных Гоерделером, Омом и Тегтмейером^[4].

1. S. Ban, J. Pharm. Soc. Japan, 74, 658 (1954) [С. А. 48, 10741^f (1954)].
2. J. Song, Америк. пат., 2,799 683 (1957) [С. А. 52, 446^c (1958)].
3. Freund, Meineke, Ber., 29, 2514 (1896).
4. J. Goerdeler, J. Ohm, O. Tegtmeyer, Ber., 89, 1534 (1956).

2-АМИНОМЕТИЛХИНОЛИН



Предложили: О. Л. Мяджоян, Б. И. Штейман
Проверили: М. А. Калдрикия, Л. М. Тоскунина

П о л у ч е н и е

В полулитровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой с затвором, обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой и капельной воронкой, помещают раствор 3,8 г (0,1 моля) алюмогидрида лития в 100 мл абсолютного эфира. К содержимому приливают по каплям 15,4 г (0,1 моля) нитрила хинальдиновой кислоты (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 5, стр. 34), растворенного в 250 мл абсолютного эфира так, чтобы эфир равномерно кипел. Реакционную смесь кипятят в течение 3 часов, после чего дают охладиться до комнатной температуры и осторожно по каплям прибавляют 25 мл воды, а затем 35—40 мл 40%-ного раствора едкого натра. Эфирный слой декантируют, остаток трижды промывают эфиром, порциями по 50—75 мл. Соединенные эфирные экстракты сушат безводным сульфатом натрия. Эфир отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме в токе азота (примечание). Собирают фракцию с т. кип. 140—142°/2 мм.

Выход 10,8—11,2 г, или 68,3—70,2% теоретического количества.

2-Аминометилхинолин, $C_{10}H_{10}N_2$, мол. вес 158,21—светло-желтое масло, растворимое в метиловом, этиловом спиртах, бензоле, эфире, плохо—в лигroeине.

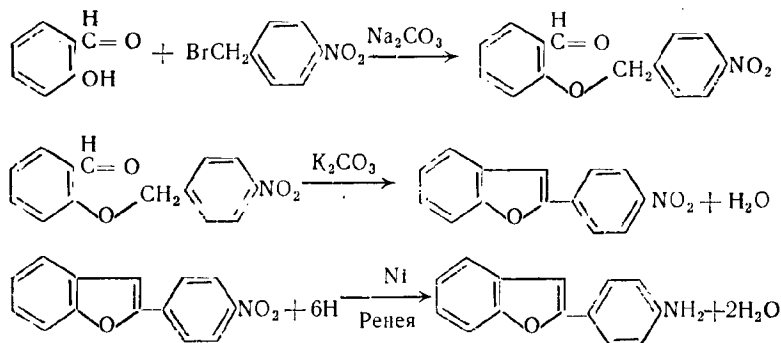
П р и м е ч а н и я

Для предотвращения карбонизации продукт реакции следует перегонять в токе азота, предварительно пропущенного через раствор перманганата калия и колонку с едким кали.

2-Аминометилхинолин был получен восстановлением нитрила хинальдиновой кислоты водородом в спиртовом растворе хлористого водорода в присутствии катализатора платиновой черни^[1] и водной суспензией ацетата хрома и концентрированного раствора едкого кали^[2].

1. Zimmer, Герман. пат. 279.193 (1913) [Zbl. II, 1174 (1914)].
2. R. Graf, G. Perathoner, M. Tatzel, J. Prakt. Chem., 146, 101 (1936).

2-(*p*-АМИНОФЕНИЛ)БЕНЗОФУРАН



Предложили: А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папачи
 Проверили: Г. А. Хоренян, М. А. Багоян

П о л у ч е н и е

2-(*p*-Нитробензилокси)бензальдегид. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 12,2 г (0,1 моля) свежеперегнанного салицилового альдегида, 21,6 г (0,1 моля) *p*-нитробензилбромид, 21,2 г (0,2 моля) безводного углекислого натрия и 120 мл метанола. Смесь нагревают на водяной бане 5–6 часов. В течение этого периода содержимое колбы затвердевает в кашцеобразную массу, которую по охлаждению до комнатной температуры отфильтровывают. Осадок на фильтре промывают сначала три раза метанолом по 15 мл, затем для удаления карбоната натрия 2–3 раза холодной водой по 25 мл (примечание 1) и высушивают. Получают вещество белого или сероватого цвета. Выход 22,8–22,9 г, или 88,6–89,3% теоретического количества; т. пл. 117–118°.

2-(*p*-Нитрофенил)бензофуран. В круглодонную колбу, емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 25,7 г (0,1 моля) 2-(*p*-нитробензилокси)бензальдеги-

да, 16,6 г (0,12 моля) прокаленного углекислого калия (примечание 2) и 100 мл метанола. Содержимое колбы нагревают на водяной бане 5–6 часов; к концу реакции смесь приобретает интенсивный желтый цвет. По охлаждению до комнатной температуры осадок отфильтровывают (примечание 3), промывают три раза метанолом, порциями по 20 мл, затем для удаления углекислого калия промывают 3–4 раза холодной водой по 30 мл и высушивают на воздухе. Выход 14,3–15,5 г или 60–65% теоретического количества, считая на исходный альдегид, т. пл. 182° (примечание 4).

2-(*p*-Аминофенил)бензофуран. В качающийся автоклав емкостью 450 мл помещают 23,9 г (0,1 моля) 2-(*p*-нитрофенил)бензофурана, 10 г свежеприготовленного никелевого катализатора Ренея и 250 мл абсолютного спирта. Автоклав заполняют водородом до давления 150 атм., включают качание и обогрев и повышают температуру до 80°, при этом давление достигает 180 атм. Поглощение водорода начинается через 20–25 минут и продолжается в течение 18 часов. Для поддержания давления на уровне 175–180 атм. в автоклав по мере необходимости подают водород. По окончании поглощения дают автоклаву охладиться до комнатной температуры, спускают давление и разгружают. Автоклав промывают 2–3 раза абсолютным спиртом, порциями по 30–40 мл. От соединенного раствора отфильтровывают катализатор и отгоняют спирт. Остаток закристаллизовывается. Выход 18,6 г, или 89% теоретического количества, т. пл. 121–122°.

Для очистки продукт растворяют в 150 мл ацетона, добавляют 5 г животного угля, кипятят 10–20 минут, фильтруют и разбавляют 700 мл воды. Выделившийся белый осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход чистого продукта с т. пл. 123–124° составляет 16,8–17,0 г, или 80,0–81,3% теоретического количества.

2-(*p*-Аминофенил)бензофуран C₁₄H₁₁NO, мол. вес 209,25—бесцветное вещество. растворимое в обычных органических растворителях и нерастворимое в воде.

Примечания

1. При необходимости осадок переносят в ступку, хорошо растирают образовавшиеся комки, после чего промывают водой.

2. По литературным [1] данным, 2-(п-нитрофенил)бензофуран получается одностадийно непосредственной конденсацией салицилового альдегида с п-нитробензилбромидом в присутствии безводного карбоната калия. Однако выход 2-(п-нитрофенил)бензофурана в этом случае значительно ниже и колеблется в пределах 35—50%. Попытка заменить углекислый калий и натрий другими щелочными агентами, как, например, алкоголятом натрия и уксуснокислым аммонием, не дала положительных результатов.

3. Из фильтрата после его упаривания получают еще 1,2 г вещества грязно-желтого цвета с т. пл. 171—172°.

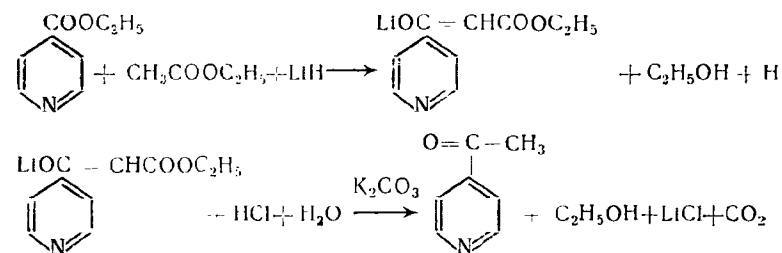
4. Продукт получается чистым с ярко-желтой окраской и может быть использован в следующей стадии без дальнейшей перекристаллизации.

Другие способы получения

2-(п-Аминофенил)бензофуран получают только описанным выше способом.

1. K. B. Mathur, H. S. Mehra, J. Chem. Soc. 1954 (1960).

4-АЦЕТИЛПИРИДИН



Предложили: О. Л. Мнджоян, В. В. Жогина
Проверили: О. Е. Гаспарян, С. А. Казарян

Получение

В литровую круглодонную трехгорлую колбу, снабженную мешалкой Гершберга (примечание 1), обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 2,4 г (0,22 моля) измельченного в порошок гидроксида лития (примечание 2) и из капельной воронки при перемешивании прибавляют смесь 30 г (0,19 моля) этилового эфира пикриновой кислоты (примечание 3) и 33,2 г (0,37 моля) этилового эфира уксусной кислоты (примечание 4). Содержимое колбы при перемешивании кипятят в течение 10 часов на водяной бане (примечание 5).

Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре и затем, энергично перемешивая, добавляют 150 мл воды. Отфильтровывают и на фильтре промывают двумя порциями эфира (примечание 6), затем переносят в коническую колбу, добавляют 150 мл воды и 60 мл концентрированной соляной кислоты (примечание 7). Содержимое колбы кипятят на масляной бане в течение 1,5—2 часов. При этом происходит энергичное выделение углекислого газа. Охлажденный раствор насыщают поташом. Выделившийся верхний слой экстрагируют четыре раза эфиром, порциями по 50 мл. Эфирный раствор высушивают безводным углекислым натрием, отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме.

Выход продукта с т. кип. $93^{\circ}/5$ мм, 19,0—20,0 г, или 82,6 — 86,9% теоретического количества.

4-Ацетилпиридин, C_7H_7NO , мол. вес 121,14—бледно-желтого цвета жидкость, хорошо растворимая в обычных органических растворителях и плохо—в воде. Его пикрат представляет собой желтоватые пластинки с т. пл. $129—130^{\circ}$.

П р и м е ч а н и я

1. Мешалка Гершберга описана в сборнике «Синтезы органических препаратов» 2, стр. 298 (1949).

2. Вместо гидрида лития можно использовать также сухой этилат натрия. Однако в этом случае выход 4-ацетилпиридина снижается.

3. Этиловый эфир изоникотиновой кислоты получают из изоникотиновой кислоты (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 4, стр. 68) и этилового спирта в присутствии серной кислоты по способу, описанному в литературе^[1]. Выход 69,4%; т. кип. $105—106^{\circ}/15$ мм.

4. Этиловые эфиры изоникотиновой и уксусной кислот высушивают перед применением над пятиокисью фосфора.

5. Часто к концу реакции образовавшаяся каша загущивает перемешивание, в таких случаях можно добавить несколько миллилитров этилацетата.

6. Литиевая соль промежуточного реакционного продукта в холодной воде практически не растворяется, поэтому ее можно отделить от посторонних примесей промыванием водой и эфиром. Если проводить дальнейшую реакцию без фильтрации и промывки, то выход конечного продукта снижается. В данном случае получается чистый продукт.

7. После добавления кислоты осадок растворяется и светло-коричневый раствор темнеет.

Другие способы получения

4-Ацетилпиридин был получен в присутствии сухого этилата натрия разложением продукта конденсации этилового

эфира изоникотиновой и уксусной кислот^[1-4], а также взаимодействием метилмагнийодида с нитрилом изоникотиновой кислоты^[4].

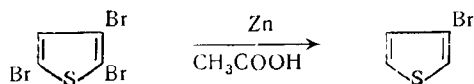
1. Pinner, Ber., 34, 4241 (1901).

2. H. Kolloff, J. Hunter, J. Am. Chem. Soc., 63, 490 (1941).

3. Chin-Chium Chu, P. C. Teaque, J. Org. Chem., 23, 1578 (1958).

4. L. Fabbri, J. Farmaco (Pavia), Ed. sci., 9, 603 (1954) [C. A. 49, 11763c (1955)].

3-БРОМТИОФЕН



Предложили: Г. И. Якобсен, С.-О. Лавессон
Проверили: Э. А. Маркарян, В. Г. Африкан

П о л у ч е н и е

В литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 160 г (0,5 моля) 2,3,5-трибромтиофена (примечание 1), 93 мл уксусной кислоты и 300 мл воды. Прибавляют к смеси в один прием 189 г цинковой пыли и перемешивают саморазогревающуюся смесь в течение 20 минут. Затем кипятят 15—16 часов (примечание 2). Заменяют обратный холодильник нисходящим и перегоняют непосредственно из реакционной смеси воду и 3-бромтиофен до тех пор, пока объем органического слоя в дистиллате будет постоянным (примечание 3). Нижний слой отделяют, а водный экстрагируют дважды эфиром (по 70—80 мл). Эфирный экстракт присоединяют к основному продукту, промывают 10%-ным раствором карбоната натрия до нейтральной реакции (около 60—70 мл), 30 мл воды и сушат безводным сульфатом натрия. После удаления эфира продукт перегоняют, собирая фракцию, кипящую при 154—156°/680 мм или 158—161°/760 мм.

Выход 62,0—68,0 г, или 76,0—83,4% теоретического количества.

3-Бромтиофен, C_4H_3BrS , мол. вес 163,04; d_4^{20} 1,0191, n_D^{20} 1,5920—прозрачная жидкость, растворимая в органических растворителях и нерастворимая в воде.

П р и м е ч а н и я

1. 2,3,5-Трибромтиофен был получен последовательным бромированием тиофена до дибромтиофена^[1], а затем до трибромпроизводного^[2].

Смесь, состоящую из равных объемов бензола и тиофена, бромруют двумя эквивалентами брома. После нагревания реакционной смеси с 30%-ной спиртовой щелочью смесь бромидов перегоняют, собирая фракцию, кипящую при 210—211°/760 мм, или 205—208°/680 мм.

Полученный 2,5-дибромтиофен обрабатывают эквивалентным количеством брома и после обработки спиртовой щелочью спирт отгоняют, а остаток экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, сушат безводным сульфатом натрия и после удаления растворителя трибромтиофен перегоняют. Т. кип. 259—260°/760 мм, или 254—256°/680 мм. Вещество при стоянии кристаллизуется; т. пл. 28—29°.

2. Не следует удлинять время нагревания, так как при более длительном восстановлении значительное количество продукта превращается в тиофен.

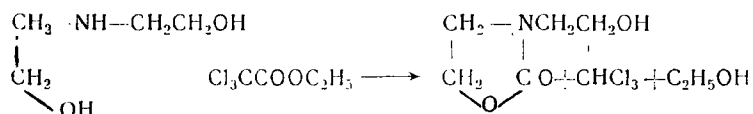
3. Ввиду образования азеотропной смеси продукта с водой перегонка происходит в интервале температур 90—110°. В снабжении прибора термометром нет необходимости.

Другие способы получения

3-Бромтиофен был получен удалением α -бромов реакцией Гриньяра^[3] и взаимодействием с н-бутиллитием^[4]. Описываемый метод основан на способе Грановича^[5], достоинством которого является удобство получения и хорошие выходы.

1. R. Mozingo, S. A. Harris, E. Wolf et al, J. Am. Chem. Soc., **67**, 2092 (1945).
2. W. Steinkopf, H. Jacob, H. Penz, Ann., **512**, 136 (1934); Rosenberg, Ber., **18**, 1773 (1885).
3. S. Granowitz, Arkiv kemi, **7**, 267 (1954).
4. S.-O. Lawesson, Arkiv kemi, **11**, 373 (1957).
5. S. Granowitz, Acta chem. Scand, **13**, 1045 (1959).

N-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-2-ОКСАЗОЛИДИНОН



Проверили: В. Г. Африкян, С. Х. Геворкян

П о л у ч е н и е

В круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 26,3 г (0,25 моля) свежеперегнанного диэтанол-амина с т. кип. 154—155°/10 мм и при перемешивании нагревают на водяной бане. Когда баня закипает, ее выключают и, продолжая перемешивание, приливают в течение 25—30 минут 57,4 г (0,3 моля) свежеперегнанного этилового эфира трихлоруксусной кислоты с т. кип. 102—103°/30 мм. По окончании приливания смесь нагревают на водяной бане 2 часа и, заменив обратный холодильник нисходящим, при перемешивании отгоняют образовавшийся хлороформ и спирт. Остаток переносят в колбу Клайзена с высоким отводом, во избежание переброса, и перегоняют в вакууме при 162—167°/1 мм. После вторичной перегонки собирают фракцию, кипящую при 162—165°/1 мм.

Выход 29,5—29,8 г, или 90,0—91,0% теоретического количества.

N-(2-Гидроксиэтил)-2-оксазолидинон, C₅H₉NO₃, мол. вес 131,13 - светло-желтоватого цвета маслообразный продукт, хорошо растворимый в органических растворителях и в воде. При стоянии темнеет; d₄²⁰ 1,2871; n_D²⁰ 1,4850.

Другие способы получения

N-(2-Гидроксиэтил)-2-оксазолидинон был получен взаимодействием диэтанол-амина с диэтилкарбонатом в присут-

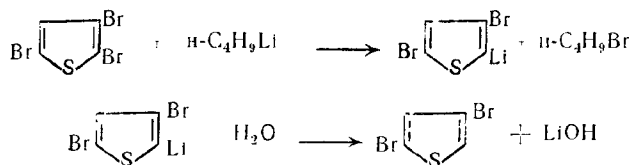
ствии незначительных количеств металлического натрия^[1], нагреванием этих реагентов в среде 84%-ного этилового спирта^[2], а также нагреванием их при 110—120° с отгонкой этилового спирта в течение 2 часов^[3].

Вещество было получено также взаимодействием диэтанол-амина с фосгеном в водно-щелочной среде^[4].

Приведенная выше пропись разработана А. Катнером^[5].

1. I. K. Caldwell, *Америк. пат.* 2,656,328 (1953) [С. А. 48, 2415¹ (1954)].
2. E. K. Drechsel, *J. Org. Chem.*, 22, 849 (1957).
3. E. K. Drechsel, *Америк. пат.* 2,818,362, 2,818,399. (1957) [С. А. 52, 5882¹ (1958)].
4. H. G. Trieschmann, L. Reuter, *Герман. пат.* 883,902(1953) [С. А. 52, 11950¹ (1958)].
5. A. Kutner, *J. Org. Chem.* 26, 3495 (1961).

2,4-ДИБРОМТИОФЕН



Предложили: Г. И. Якобсен, Г. Шроль, С.-О. Лавессон

Проверили: Э. А. Маркарян, В. Г. Африкан

П о л у ч е н и е

В двухлитровую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, газоподводящей трубкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, термометром и градуированной капельной воронкой, помещают 160 г (0,5 моля) 2,3,5-трибромтиофена (см. стр. 20) в 400 мл абсолютного эфира. Воздух из аппаратуры вытесняют сухим азотом (примечание 1), и, не прекращая пропускание тока азота, содержимое колбы охлаждают при перемешивании в бане из сухого льда и спирта. Когда температура смеси достигает 40° (примечание 2), из капельной воронки прибавляют в течение 5—8 минут 335 мл 1,5 N раствора н-бутиллития (примечание 3), при этом температура не должна превышать 30°. После прибавления всего количества бутиллития смесь перемешивают еще 5 минут и обрабатывают одним литром ледяной воды. Нижний слой отделяют, а водный дважды экстрагируют эфиром по 150 мл. Эфирный экстракт присоединяют к основному продукту, промывают 200 мл воды (до нейтральной реакции), сушат безводным сернистым натрием и, удалив растворитель, остаток перегоняют в вакууме.

Выход 90,0—96,0 г, или 74,4—79,4% теоретического количества. Т. к. 83—85°/9 мм, или 205—208°/680 мм.

2,4-Дибромтиофен, C₄H₂Br₂S, мол. вес 241,94—бесцветная жидкость, хорошо растворимая в органических растворителях и нерастворимая в воде; d_4^{20} 2,1488; n_D^{20} 1,6310.

П р и м е ч а н и я

1. Необходима совершенно сухая аппаратура, не содержащая влаги атмосферы и кислород. Азот пропускают последовательно через спиртовой раствор пирогаллала и колонку с гидроокисью калия.

2. При охлаждении трибромтиофен кристаллизуется. При выделении первых кристаллов сразу же начинают прибавление н-бутиллития.

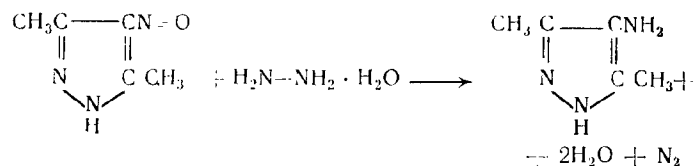
3. Рекомендуется применять свежеприготовленный н-бутиллитий^[1], который получают непосредственно перед употреблением и передавливают азотом в капельную воронку.

Другие способы получения

2,4-Дибромтиофен получен только описанным выше способом^[2].

1. R. G. Jones, H. Gilman. Org. Reactions, 6, 352 (1951).
2. S.-O. Lawesson, Arkiv Kemi, 11,317 (1957).

3,5-ДИМЕТИЛ-4-АМИНОПИРАЗОЛ



Проверили: В. Г. Африкан, Г. А. Хоренко

П о л у ч е н и е

В трехгорлую литровую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и термометром, погруженным в жидкость, помещают 62,5 г (0,5 моля) 3,5-диметил-4-нитропиразола с т. пл. 128—129° (см. «Синтезы гетероциклических соединений» 6, стр. 44), 650 мл этилового спирта и приливают 93 мл гидрата гидразина (примечание 1). Температура смеси при этом повышается до 60—65°. Пустив в ход мешалку, смесь кипятят на водяной бане в течение 3—4 часов. За это время зеленая окраска раствора переходит в желто-бурый цвет. Заменяв обратный холодильник нисходящим, не переставая перемешивать, отгоняют полностью спирт, затем дают охладиться до комнатной температуры, выделившиеся кристаллы отсасывают и промывают на фильтре 20—25 мл холодного абсолютного спирта. Высушенное на воздухе вещество весит 51,6—51,8 г, что соответствует 92,8—93,2% теоретического количества; т. пл. 203—204° (примечание 2).

3,5-Диметил-4-аминопиразол, $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3$, мол. вес 141,15 бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в метиловом и этиловом спиртах, в воде, плохо — в ацетоне, почти нерастворимое в бензоле и эфире.

П р и м е ч а н и я

1. Был использован 90%-ный гидрат гидразина.
2. Перекристаллизация из абсолютного этанола не отражается на температуре плавления вещества.

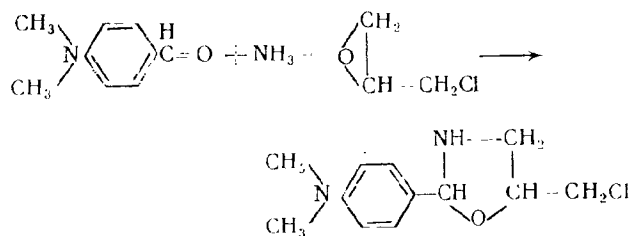
Другие способы получения

3,5-Диметил-4-аминопиразол был получен^[1] нагреванием 1-нитрозопроизводного в соляной кислоте с цинком при 100°, а также восстановлением в этиловом спирте 80%-ным гидратом гидразина, взятого с избытком, с выходом 80% от теоретич.^[2]

Настоящая пропись разработана С. Ф. Торф, П. П. Кудряшовой и другими^[3].

1. G. T. Morgan, J. Reilly, J. Chem. Soc. 105, 437 (1914).
2. L. Knorr, Ber., 28, 717 (1895).
3. С. Ф. Торф, Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов — Борисов и Т. А. Михайлова, ЖОХ, 32, 1740 (1962).

2-(п-ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)-5-ХЛОРМЕТИЛОКСАЗОЛИДИН



Предложили: А. Л. Маджоян, Г. Л. Напаян
Проверили: Л. С. Галстян, М. А. Багоян

П о л у ч е н и е

В полулитровую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, помещают раствор 14,9 г (0,1 моля) п-диметиламинобензальдегида в 75 мл 96%-ного спирта. При перемешивании приливают из капельной воронки 30 мл 29%-ного водного раствора аммиака. Перемешивание продолжают еще 10—15 минут и затем медленно прикапывают 14,5 г (0,15 моля) свежеперегнанного эпихлоргидрина глицерина (примечание 1); при этом происходит некоторое повышение температуры в пределах 4—5 градусов. Через 2—3 часа при комнатной температуре начинает выпадать блестящий осадок белого цвета. Смесь оставляют на ночь, затем отфильтровывают, фильтр промывают 3—4 раза холодной водой, порциями по 50 мл и высушивают на воздухе.

Выход продукта, плавящегося при 111—115° (примечание 2), составляет 17,3—18,1 г, или 72,0—75,1% теоретического количества.

2-(п-Диметиламинофенил)-5-хлорметилноксазолидин, C₁₂H₁₇ClN₂O, мол. вес 240,74—блестящее бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в обычных органических растворителях и нерастворимое в воде.

П р и м е ч а н и я

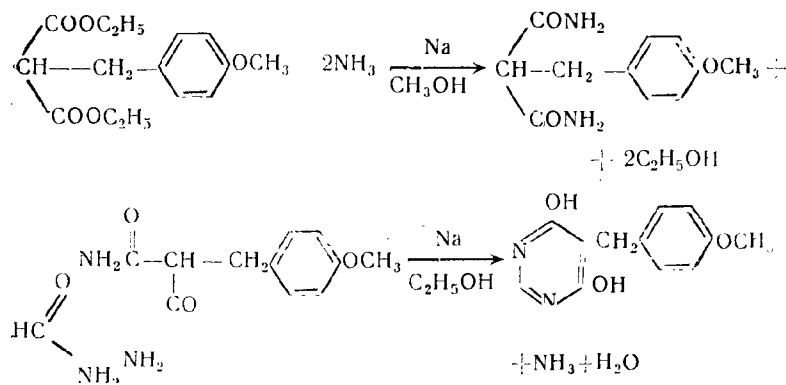
1. Применение молярного количества эпихлоргидрина глицерина приводит к значительному снижению выхода продукта, который составляет всего 25—30%.

2. Перекристаллизация из смеси метанол-вода не отражается на температуре плавления вещества.

Другие способы получения

2-(п-Диметиламинофенил)-5-хлорметилноксазолидин был получен только по приведенной выше прописи.

4,6-ДИОКСИ-5-(*p*-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИН



Предложили: А. А. Ароян, М. А. Калдрикян
 Проверили: А. С. Азарян, Р. Г. Мелик-Оганджанян

П о л у ч е н и е

Диамид *n*-метоксибензилмалоновой кислоты. В полулитровую колбу Эрленмейера помещают 70 мл абсолютного метанола и 0,2 г металлического натрия (примечание 1). К полученному алкоголяту прибавляют 28 г (0,1 моля) диэтилового эфира *n*-метоксибензилмалоновой кислоты (примечание 2) и 150 мл насыщенного аммиачного раствора метанола. Смесь оставляют при комнатной температуре в течение 100 часов. При этом выпадают белые кристаллы, которые отфильтровывают (примечание 3) и сушат на воздухе. Выход 15,0–15,9 г, или 67,5–71,6% теоретического количества; т. пл. 212–213° (примечание 4).

4,6-Диокси-5-(*p*-метоксибензил) пириимидин. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 150 мл абсолютного этилового спирта (примечание 5)

и небольшими кусочками добавляют 4,6 г (0,2 г. ат.) металлического натрия. Затем к полученному алкоголяту при перемешивании прибавляют 22,2 г (0,1 моля) диамид *n*-метоксибензилмалоновой кислоты и 10 мл свежеперегнанного формамида. Реакционную смесь кипятят на водяной бане в течение 8–10 часов, отсасывают и осадок хорошо отжимают на фильтре. Полученные кристаллы растворяют в 50 мл горячей воды и отфильтровывают непрореагировавший диамид (примечание 6). Фильтрат при непрерывном перемешивании подкисляют 25–30 мл разбавленной (1 : 1) соляной кислоты до pH 2–3. Колбу с осадком оставляют в рефрижераторе в течение 1–2 часов, фильтруют, два раза промывают кристаллы небольшим количеством ледяной воды (10–15 мл) и высушивают.

Выход продукта, с температурой плавления 278°, 17,7–20,2 г, или 75,0–87,0% теоретического количества.

4,6-Диокси-5-(*p*-метоксибензил) пириимидин. C₁₂H₁₂N₂O₃. мол. вес 232,24—мелкокристаллический белый порошок, не растворяющийся в обычных органических растворителях и в воде.

П р и м е ч а н и я

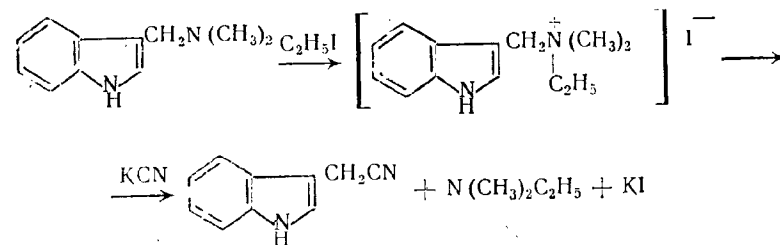
1. Увеличение количества металлического натрия не отражается на выходе диамид *n*-метоксибензилмалоновой кислоты.

2. Диэтиловый эфир *n*-метоксибензилмалоновой кислоты получен взаимодействием 0,64 моля диэтилового эфира малоновой кислоты с 0,32 моля свежеперегнанного *n*-метоксибензилхлорида в присутствии этилата натрия, приготовленного из 0,32 г-ат металлического натрия и 300 мл абсолютного этанола [1].

Выход 73,4%, т. кип. 175–180°/3 мм; d_4^{20} 1,0984; n_D^{20} 1,4867.

3. Из фильтрата при стоянии в течение 10–12 часов выпадает еще 0,8–1,0 г диамид *n*-метоксибензилмалоновой кислоты.

ИНДОЛИЛ-3-АЦЕТОНИТРИЛ



Предложили: Э. А. Маркарян, А. Е. Калайджян
Проверили: Г. А. Хоренян, А. А. Санасарян

П о л у ч е н и е

В круглодонную трехгорлую колбу емкостью 750 мл, снабженную мешалкой, холодильником и термометром, помещают раствор 34,8 г (0,2 моля) грамина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 4, стр. 46) в 300 мл метилового спирта и при перемешивании приливают 78 г (0,5 моля) йодистого этила, затем раствор 32,7 г (0,5 моля) цианистого калия в 50 мл воды. Продолжая перемешивание, реакцию нагревают до 50–55° и поддерживают эту температуру в течение двух часов. Спирт отгоняют в вакууме водоструйного насоса, остаток разбавляют 150 мл воды и экстрагируют тремя порциями эфира, по 80–100 мл каждая. Эфирный экстракт сушат безводным сернокислым натрием, растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 156–158°/0,2 мм, или 192–194°/1 мм. Выход 24,8–25,7 г, или 79,4–82,3% теоретического количества.

Индолил-3-ацетонитрил, $C_{10}H_9N_2$, мол. вес 156,19—густая маслообразная жидкость, растворимая в органических растворителях и нерастворимая в воде; d_4^{20} 1,1812; n_D^{20} 1,6100 (примечание).

4. Продукт достаточно чист и в таком виде может быть использован в следующей стадии. Приведенный метод получения диамида *p*-метоксибензилмалоновой кислоты основан на работе Русселя^[2] и может найти применение в синтезах аналогичных диамидов.

5. Так как следы влаги препятствуют успешному проведению синтеза, спирт должен быть не ниже 99,7%. Другие исходные продукты также должны быть сухими.

6. При этом обратно выделяется 1,0–1,4 г диамида *p*-метоксибензилмалоновой кислоты с т. пл. 205–206°.

Другие способы получения

4,6-Диокси-5-(*p*-метоксибензил)пиримидин был получен только описанным выше способом.

1. А. Л. Мнджоян, В. В. Довлатян, Изв. АН АрмССР, ФМЕТ, 8,37(1955).
2. P. V. Russel, J. Am. Chem. Soc., 72,1853(1950).

П р и м е ч а н и я

Пикрат индолил-3-ацетонитрила после перекристаллизации из спирта плавится при 128—129°. В литературе имеются указания, что индолил-3-ацетонитрил кристаллизуется с трудом и плавится при 34—36° [1,2], 36—36,5° [1].

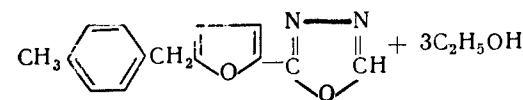
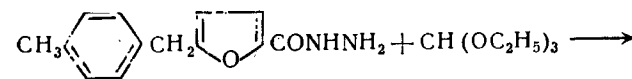
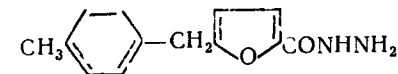
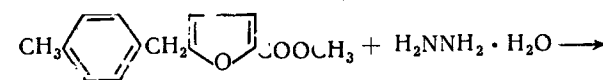
Другие способы получения

Индолил-3-ацетонитрил был получен из индолилмагний иодида и хлорацетонитрила [3]. Имеются также патентные методы получения индолил-3-ацетонитрила из индола, формальдегида и цианистого калия в автоклаве [4,5].

Описанный метод, являющийся видоизменением способа Тесинга и Шульде [6], отличается простотой проведения реакции и устойчивостью выхода.

1. E. R. H. Iones, H. B. Heubest, I. F. Smith, I. A. Bentley, J. Nature, **169**, 485 (1952).
2. I. N. Coker, N. L. Koehase, M. Fields, A. O. Rogers, M. A. Stevens, J. Org. Chem., **27**, 850 (1962).
3. R. Mijima, T. Hochino, Ber., **58**, 2042 (1952).
4. O. V. Mathre, Amerнк. пат., 2,927,117(1960) [С. А. **54**,11050^г (1960)].
5. K. Bauer, H. Andersag, Amerнк. пат., 2 222,344 (1941) [С. А. **35**, 1807⁴ (1941)].
6. I. Thesung, F. Schulde, Ber., **85**, 324 (1952).

2-[5-(п-МЕТИЛБЕНЗИЛ)ФУРИЛ-2]ОКСАДИАЗОЛ



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

П о л у ч е н и е

Гидразид 5(п-метилбензил)фуран-2-карбоновой кислоты. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 46 г (0,2 моля) свежеперегнанного метилового эфира 5(п-толилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (см. «Синтезы гетероциклических соединений», **3**, стр. 67), 16 г (0,32 моля) 90%-ного гидрата гидразина и 20 мл этилового спирта. Смесь нагревают на водяной бане в течение 10 часов. По окончании отгоняют в вакууме водоструйного насоса спирт, избыток гидрата гидразина и к маслообразному остатку приливают 250—300 мл абсолютного эфира. При растирании стеклянной палочкой вещество кристаллизуется, его отсасывают и промывают на фильтре 100 мл абсолютного эфира. Высушенный на воздухе сырой продукт с т. пл. 82—83° весит 41,5—42,0 г, что составляет 90,2—91,3% теоретического количества (примечание 1).

Циклизация. В круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 23 г (0,1

моля) гидразида 5-(п-метилбензил)фуран-2-карбоновой кислоты и 44,4 г (0,3 моля) свежеперегнанного этилового эфира ортомуравьиной кислоты с т. кип. 140°/680 мм. Смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 14—15 часов, дают охладиться до комнатной температуры и отсасывают выделившейся кристаллический продукт, промыв его на фильтре 50—60 мл эфира. Выход высушенного на воздухе вещества 19,1—20,2 г, или 79,5—84,1% теоретического количества; т. п. л. 142—143° (примечание 2).

2-[5-(п-Метилбензил)фурил-2] оксадиазол, $C_{14}H_{12}N_2O_2$, мол. вес 240,26—бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в ацетоне, в горячем метиловом, этиловом спиртах, бензоле и нерастворимое в воде.

П р и м е ч а н и я

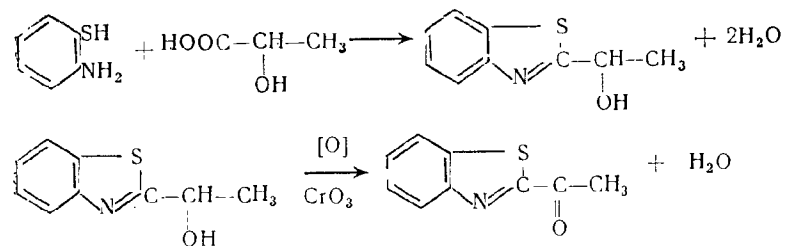
1. Перекристаллизация гидразина из небольших количеств бензола повышает температуру плавления до 83—84°.

2. Полученное количество 2-[5-(п-метилбензил)фурил-2] оксадиазола можно перекристаллизовать из 30 мл абсолютного спирта; перекристаллизация повышает температуру плавления до 145°, однако сопровождается некоторыми потерями в пределах 10—15%.

Другие способы получения

2-[5-(п-Метилбензил)фурил-2] оксадиазол получен только по приведенному выше способу.

МЕТИЛ-2-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ-КЕТОН



Предложил: В. М. Зубаровский

Проверили: О. Е. Гаспарян, С. А. Казарян

П о л у ч е н и е

Метил-2-бензотиазолил-карбинол. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную техническим термометром, стеклянной трубкой для ввода ко дну колбы углекислого газа (примечание 1) и стеклянной трубкой высотой 27 см и внутренним диаметром 11 мм с изогнутым верхним концом, служащей для удаления образующейся при реакции воды и задерживания паров о-аминотиофенола (примечание 2), присоединенной, в свою очередь, к холодильнику, помещают 13,5 г (0,15 моля) молочной кислоты (примечание 3) и 19,4 г (0,155 моля) о-аминотиофенола (см. «Синтезы гетероциклических соединений» 6, стр. 34). Через смесь пропускают струю углекислого газа и нагревают колбу газовой горелкой так, чтобы быстро повысить температуру смеси до 145—155°, поддерживая ее в течение 1,5 часов. За это время обычно отгоняется 4—4,5 мл воды и несколько капель о-аминотиофенола. По окончании, горячую смесь переносят в стакан, приливают 50 мл воды, размешивают и декантируют воду; эту операцию повторяют еще дважды. Далее приливают 7 мл 40%-ного раствора едкого кали, тщательно перемешивают 3—5 минут, прибавляют 30 мл воды, снова перемешивают, вносят в образовавшийся вязкий маслообразный про-

дукт реакции небольшое количество затравки (примечание 4) и охлаждают стакан смесью льда и соли. Затвердевшую массу тщательно растирают стеклянной палочкой, отфильтровывают и промывают на фильтре 3—4 раза холодной водой, порциями по 30—40 мл. Высушенное на воздухе вещество весит 19,5—20,0 г. Сырой продукт при нагревании растворяют в присутствии 1 г активированного угля в 50 мл смеси толуол-лигроин (1:1), отфильтровывают, приливают 5 мл петролейного эфира и, помешивая раствор, охлаждают его холодной водой. Как только появится муть, вносят затравку (примечание 5) и через 5—10 минут приливают еще 5 мл петролейного эфира. При охлаждении раствора льдом осаждается продукт, который отсасывают и промывают 30—40 мл петролейного эфира.

Выход 16,0—17,0 г (59,5—63,2% теоретического количества). Бесцветный или слегка желтоватый мелкокристаллический продукт с т. пл. 77—78°, растворим в большинстве органических растворителей и нерастворим в водных растворах щелочей.

Метил-2-бензотиазолил-кетон. В четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещают раствор 10 г (0,056 моля) метил-2-бензотиазолилкарбинола в 50 мл ледяной уксусной кислоты, нагретой до 95°, и приливают тонкой струей при интенсивном перемешивании горячий (90—95°) раствор 4,9 г (0,049 моля) хромового ангидрида в 35 мл 80%-ной уксусной кислоты с такой скоростью, чтобы смесь в колбе умеренно кипела. Температура смеси за счет экзотермической реакции повышается до 110—115°. По окончании прибавления кипятят 30 минут и к горячей смеси при непрерывном перемешивании прибавляют 140 мл воды. После охлаждения отфильтровывают мелко кристаллический осадок и 3—4 раза промывают на фильтре водой, порциями 40—50 мл. Хорошо отжатый осадок 10 минут кипятят с 1 г активированного угля в смеси, состоящей из 50 мл ацетона и 30 мл воды, отфильтровывают и маточный раствор

оставляют в открытом стакане на 15 часов. Выделившийся осадок отсасывают и промывают сначала 3—5 мл охлажденного 60%-ного водного ацетона, затем 2—3 раза водой (примечание 6).

Выход 6,0—6,3 г, или 60,6—63,6% теоретического количества; т. пл. 110—111° (примечание 7).

Метил-2-бензотиазолил-кетон, C_9H_7NOS , мол. вес 177,23—слегка желтоватое вещество с приятным запахом. Оно растворимо в большинстве органических растворителей и нерастворимо в разбавленных минеральных кислотах (примечание 8).

Примечания

1. Вместо углекислого газа можно применять азот.
2. В случае увеличения количеств исходных веществ соответственно меняют емкость реакционной колбы и размеры отводной трубки, играющей роль дефлегматора. Если загрузка значительно увеличивается, ее заменяют дефлегматором.
3. Можно применять безводную молочную кислоту и чистую 80%-ную. В случае последней берут 17 г, или 18 мл, причем выход карбинола при этом снижается на 2—3%.
4. Для приготовления затравки 2—3 капли сырого масляобразного карбинола растворяют в смеси толуола с лигроином (1:1), обесцвечивают раствор углем и испаряют, охлаждая остаток. Без затравки карбинол затвердевает только при продолжительном охлаждении и перемешивании.
5. Внесение затравки при энергичном помешивании необходимо, так как без нее значительная часть карбинола может выделиться из раствора до начала кристаллизации в виде масла.
6. Высушенный сырой кетон весит 7—7,5 г. Вещество может быть перекристаллизовано также из диоксана.
7. Повторная перекристаллизация повышает температуру плавления до 113°, однако вещество достаточно чисто для использования в синтезах.

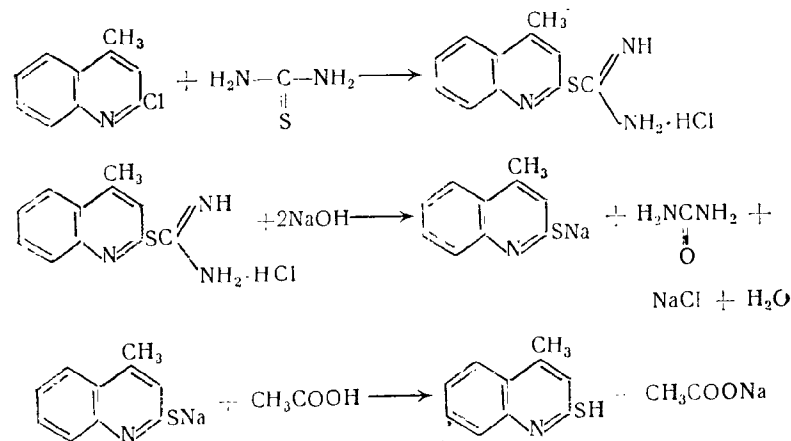
8. Фенилгидразон полученного кетона после перекристаллизации из спирта плавится при 146°.

Другие способы получения

Метил-2-бензотиазолил-кетон был получен автором приведенного выше метода нагреванием *o*-аминотиофенола и молочной кислоты в запаянной трубке при 140° в течение 15 часов [1].

1. В. М. Зубаровский, ЖОХ 21, 2199 (1951).

2-МЕРКАПТОЛЕПИДИН



Проверили: Т. Р. Овсепян, М. А. Калдриян

П о л у ч е н и е

Хлористоводородная S-(4-метилхинолил-2)тиомочевина. В полулитровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 35,5 г (0,2 моля) 2-хлорлепидина с т. пл. 58—59° (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 6, стр. 75), 15,2 г (0,2 моля) тиомочевины и 50 мл абсолютного метанола. Смесь кипятят на водяной бане в течение 2,5—3 часов. При этом реагенты сначала полностью растворяются в метаноле, а через некоторое время (4—5 минут) продукт реакции начинает выпадать в виде желтых кристаллов. По охлаждению отсасывают, промывают 50 мл абсолютного эфира и сушат на воздухе (примечание 1); т. пл. 185—187° (с разложением). Выход 45,0—48,2 г, или 88,6—94,9% теоретического количества.

2-Меркаптолепидин. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 25,4 г (0,1 моля) хло-

ристоводородной S-(4-метилхинолил-2)тиомочевины и 50 мл воды. К содержимому колбы при перемешивании приливают в течение 10 минут раствор 8 г (0,2 моля) едкого натра в 50 мл воды и нагревают на водяной бане 1—1,5 часа. Затем удаляют водяную баню и к еще горячей реакционной смеси приливают 15 мл ледяной уксусной кислоты (примечание 2). По охлаждении полученные кристаллы с т. пл. 265—266° отсасывают и промывают 50 мл воды.

Выход 16,5—17,1 г, или 94,3—97,7% теоретического количества (примечание 3).

2-Меркаптолепидин, C₁₀H₉NS, мол. вес 175,25—светло-желтые кристаллы, нерастворимые в воде, эфире, бензоле, уксусной кислоте, растворимые в соляной кислоте и едких щелочах.

Примечания

1. Из фильтрата отгонкой половины растворителя и прибавлением 50 мл абсолютного эфира получают еще 1,5—2,5 г соли с т. пл. 170—172°.

2. Осаждение 2-меркаптолепидина можно проводить соляной кислотой, однако при этом трудно избежать потерь, т. к. 2-меркаптолепидин с соляной кислотой образует водорастворимую соль.

3. 2-Меркаптолепидин без заметных потерь можно перекристаллизовывать из большого количества этанола (100 мл на 1 г вещества). Перекристаллизованный продукт плавится при 267—268°.

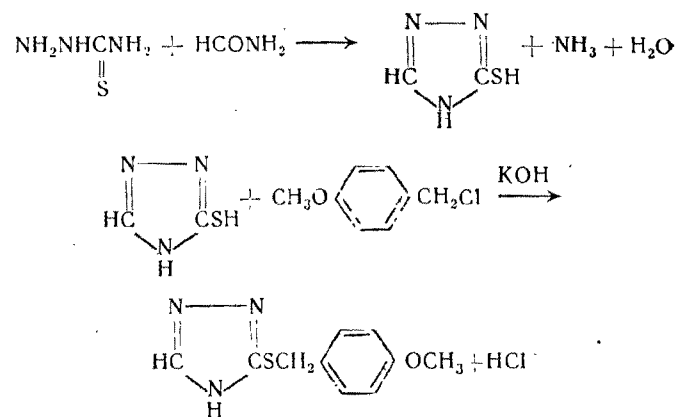
Другие способы получения

2-Меркаптолепидин был получен нагреванием 2-оксилепидина с пентасернистым фосфором^[1] при 140—150°. Приведенная выше пропись разработана на основе работ Розенауэра, Гофмана и Геузера^[2].

1. Roos, Ber., 21, 625 (1888).

2. E. Rosenhauer, W. Hoffmann, W. Heuser, Ber., 62, B, 2730 (1929).

3-(п-МЕТОКСИБЕНЗИЛМЕРКАПТО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ



Предложили: А. А. Ароян, А. С. Азарян

Проверили: М. А. Калдрикян, М. А. Ирадян

Получение

3-Меркапто-1,2,4-триазол. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником помещают 45,5 г (0,5 моля) тиосемикарбазида и 45 г (1 моль) свежеперегнанного формамида. Смесь нагревают при 110—120° (температура бани) в течение 20 минут (примечание 1). Затем содержимое колбы вливают в фарфоровую чашку и оставляют на ночь для кристаллизации. Кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из 50 мл воды. Выход 3-меркапто-1,2,4-триазола с т. пл. 215—216° составляет 43,4—45,9 г, или 85,9—90,9% теоретического количества.

3-(п-Метоксибензилмеркапто)-1,2,4-триазол. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 10,1 г (0,1 моля) 3-меркапто-1,2,4-триазола в 120 мл 6%-ного метанолового раствора едкого кали и 17,2 г (0,11 моля) п-метоксибензилхлорида. Смесь нагревают на водяной бане в течение 10 минут, затем охлаждают и при-

ливают 200 мл воды. Выпавший осадок (примечание 2) отсасывают и перекристаллизовывают из 80 мл метанола.

Выход 3-(п-метоксибензилмеркапто)-1,2,4-триазола с т. пл. 83—85° составляет 15,1—15,7 г, или 68,3—71,0% теоретического количества.

3-(п-Метоксибензилмеркапто)-1,2,4-триазол, $C_{10}H_{11}N_3OS$, мол. вес 221,29 бесцветные кристаллы, нерастворимые в воде, трудно растворимые в холодном метаноле, этаноле и эфире.

Примечания

1. Реакция сопровождается выделением аммиака. Ее можно считать законченной после полного растворения тио-семикарбазида и появления зеленого окрашивания.

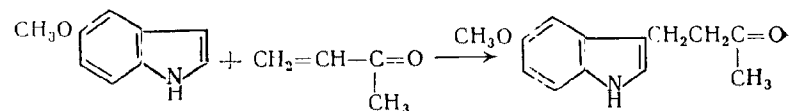
2. Обычно продукт реакции получается в виде масла, для кристаллизации которого требуется тщательное растирание стеклянной палочкой.

Другие способы получения

3-(п-Метоксибензилмеркапто)-1,2,4-триазол был получен только описанным выше способом. Синтез исходного 3-меркапто-1,2,4-триазола основан на работе Байера и Крөгера^[1].

1. H. Bayer, C.F. Kröger, *Ann.*, 637, 135 (1900).

4-(5-МЕТОКСИИНДОЛ-3)БУТАНОН-2



Предложили: А. Л. Миджоян, Г. Л. Папазян
Проверили: Л. С. Галстян, М. А. Багоян

Получение

В полулитровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают раствор 14,7 г (0,1 моля) 5-метоксииндола (примечание 1) в 60 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 20 мл уксусного ангидрида и 7 г (0,1 моля) метилвинилкетона (примечание 2). Смесь после 5—10-минутного стояния нагревают на водяной бане в течение 35—40 минут. К концу этого времени она принимает темно-красную окраску. По охлаждению в колбу постепенно вносят 100 г измельченного льда; при этом содержимое колбы превращается в кашцеобразную массу, которую растворяют добавлением 400 мл холодной воды. Выделившийся осадок оставляют стоять 2—3 часа, отфильтровывают, промывают 2—3 раза холодной водой, порциями по 45—50 мл и высушивают. Сырой продукт, с т. пл. 99—103°, весит 19,5 г. Для очистки указанное количество кетона растворяют в 200 мл метанола, кипятят 5—10 минут с 3 г животного угля, фильтруют и осаждают 700 мл холодной воды.

Выход высушенного на воздухе кетона с т. пл. 109—110° составляет 15,3—15,6 г, или 70,5—71,8% теоретического количества.

4-(5-Метоксииндол-3)бутанон-2, $C_{13}H_{15}NO_2$, мол. вес 217,27 кристаллическое вещество светло-кремового цвета, растворимое в обычных органических растворителях и нерастворимое в воде.

Примечания

1. 5-Метоксиндол был получен омылением этилового эфира 5-метоксиндол-2-карбоновой кислоты^[1, 2] с последующим декарбоксилированием кислоты^[3, 4]; выход 65—75%; т. пл. 55° (лит. данные 55°^[3]; 57—57,5°^[5]).

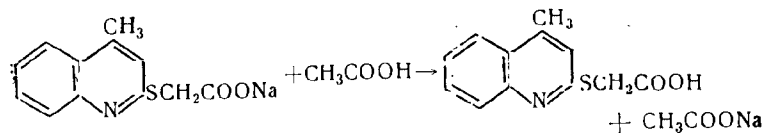
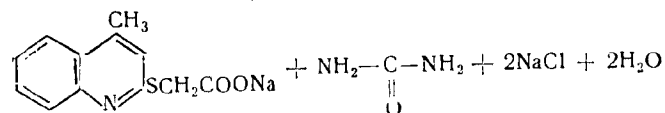
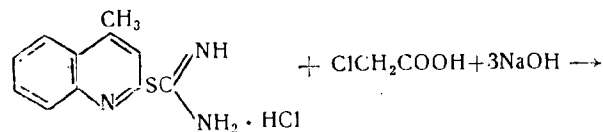
2. В реакции использован 97%-ный свежеперегнанный метилвинилкетон.

Другие способы получения

4-(5-Метоксиндолил-3)бутанон-2 был получен только по приведенной выше прописи.

1. G. K. Hughes, F. Lions, T. G. Mc. Kean, A. T. Murray. J. Proc. Roy Soc, N. S. Wales, **71**, 475 (1933) [C. A. **33**, 587² (1939)].
2. M. Amorosi, Gazz. Chim. Ital., **81**, 1445 (1955).
3. R. H. Marchant, D. G. Harvey, J. Chem. Soc., 1808 (1951).
4. W. R. Boehme, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2502 (1953).
5. F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, J. Org. Chem., **23**, 1977 (1958)

4-МЕТИЛХИНОЛИЛ-2-МЕРКАПТОУКСУСНАЯ КИСЛОТА



Предложили: А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян
Проверили: М. А. Калдрикян, Т. Р. Овсепян

Получение

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 25,4 г (0,1 моля) хлористоводородной S-(4-метилхинолил-2) тиомочевины (см. стр. 41), 14,2 г (0,15 моля) хлоруксусной кислоты и 50 мл воды. Содержимое колбы при перемешивании нагревают на кипящей водяной бане до растворения (5—10 минут) и из капельной воронки в течение 15 минут приливают раствор 16 г (0,4 моля) едкого натра в 50 мл воды. Нагревание на водяной бане и перемешивание продолжают 2,5—3 часа. Затем еще горячий раствор переносят в стакан (примечание 1) и приливают 25 мл ледяной уксусной кислоты (примечание 2, 3). При этом 4-метилхинолил-2-меркаптоуксусная кислота выделяется в виде масла, которое оставляют на ночь для кристаллизации. Полученные кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из 40 мл метанола (примечание 4).

Выход 4-метилхинолил-2-меркаптоуксусной кислоты с т. пл. 115—116° составляет 18,8—19,5 г, или 80,5—83,5% теоретического количества.

4-Метилхинолил-2-меркаптоуксусная кислота, $C_{12}H_{11}NO_2S$, мол. вес 233,29—белые кристаллы, хорошо растворимые в горячей уксусной кислоте, метиловом и этиловом спиртах, плохо—в воде.

Примечания

1. При охлаждении колбы до комнатной температуры выделяется натриевая соль 4-метилхинолил-2-меркаптоуксусной кислоты в виде светло-желтых кристаллов, что затрудняет дальнейшую обработку реакционной смеси.

2. Такое количество уксусной кислоты достаточно для полного осаждения 4-метилхинолил-2-меркаптоуксусной кислоты, однако целесообразно проверить полноту осаждения прибавлением в фильтрат нескольких миллилитров уксусной кислоты.

3. Осаждение 4-метилхинолил-2-меркаптоуксусной кислоты можно проводить также соляной кислотой, однако при этом необходимо точно рассчитать количество последней. При избытке кислоты почти количественно осаждается хлористоводородная соль 4-метилхинолил-2-меркаптоуксусной кислоты (т. пл. 214—215°). Из последней свободную кислоту можно получить в водной среде действием ацетата натрия.

4. Продукт можно перекристаллизовать также из 150 мл 40%-ной уксусной кислоты.

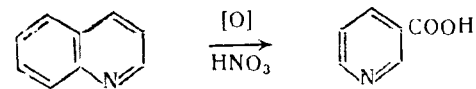
Другие способы получения

4-Метилхинолил-2-меркаптоуксусная кислота была получена из 2-меркаптолепидина и хлоруксусной кислоты действием едкого натра^[1]. Описан также синтез этой кислоты нагреванием хлоруксусной кислоты с 2-меркаптолепидином в среде уксусной кислоты^[2].

1. G. F. Duffin, I. D. Kenda I, J. Chem. Soc., 734 (1951).

2. L. Monti, G. Franchi, C. Pellerano, Gazz. chim. ital 89, 1102 (1959).

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



Проверили: О. Л. Миндзоян, О. Е. Гаспарян,
С. А. Казарян

Получение

В полулитровую круглодонную двухгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, конец которой доходит до дна колбы, отводной трубкой, имеющей форму гусиной шейки и соединенной с несходящим холодильником (примечание 1), помещают 45 г (0,34 моля) свежеперегнанного хинолина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 4, стр. 92). При охлаждении колбы ледяной водой из капельной воронки прибавляют 140 мл концентрированной серной кислоты уд. веса 1,84 так, чтобы температура смеси не поднималась выше 10°. Затем колбу погружают в сплав Вуда (примечание 2), температуру которого быстро (10—15 минут) поднимают до 215—225° (примечание 3) и из капельной воронки прикапывают 150 мл азотной кислоты уд. веса 1,36 (примечание 4) с такой скоростью, чтобы смесь равномерно кипела. При этом начинают выделяться окислы азота и отгоняется вода (80—85 мл). Реакция заканчивается в течение 5—6 часов (примечание 5). К этому времени смесь становится прозрачной и принимает соломенно-желтую окраску. По охлаждении, ее вливают в 1 литр ледяной воды и обрабатывают 35%-ным раствором едкого натра до щелочной реакции (рН 10). Добавляют 15 г животного угля, кипятят в течение 10 минут и фильтруют. Охлажденный фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой до рН 5—6 и снова кипятят с 5 г животного угля. После фильтрации прибавляют 35%-ный раствор едкого натра до рН 7 и осаждают никотиновую кислоту в виде ее медной соли действием раствора сернокислой меди (50 г

сульфата меди растворяют в 150 мл воды и горячий раствор добавляют к нагретому до 80—90° водному раствору никотиновой кислоты).

После кипячения смеси в течение 15—20 минут осаждается светло-голубая медная соль, ее отфильтровывают из горячего раствора, промывают на фильтре горячей водой и высушивают при 100° в течение 6—8 часов. Получают 58,0—64,0 г вещества, к которому добавляют раствор 16 г едкого натра в 150 мл воды и кипятят в течение 10 минут. При этом наблюдается выделение черного осадка окиси меди, который отфильтровывают в горячем виде, фильтрат обесцвечивают углем и концентрируют упариванием до половины объема. После охлаждения осаждают никотиновую кислоту концентрированной соляной кислотой до pH 3. Фильтруют, промывают 20 мл холодной воды и сушат на воздухе. Получают 32,5—35,5 г, или 75,7—82,7% теоретического количества вещества, плавящегося при 225—227°. После перекристаллизации из 80%-ного этилового спирта выход продукта с т. пл. 229—230° составляет 30,5—31,5 г, или 71,2—73,4% теоретического количества.

Никотиновая кислота, $C_6H_5NO_2$, мол. вес 123,11—белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в горячем спирте, ограниченно—в воде, плохо—в эфире, бензоле, хлороформе.

Примечания

1. Опыт проводят в хорошо действующем вытяжном шкафу.

2. Вместо сплава Вуда можно использовать смесь, состоящую из 50% азотнокислого калия, 20% азотнокислого натрия и 30% азотнокислого кальция.

3. В случае медленного нагревания выход продукта реакции значительно снижается.

4. При применении продажной азотной кислоты уд. веса 1,34 выход никотиновой кислоты составляет только 30%.

5. Если сократить время прибавления азотной кислоты реакция протекает бурно и возможен переброс реакционной смеси через холодильник.

Другие способы получения

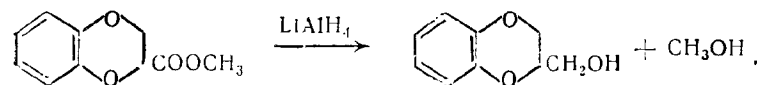
Никотиновую кислоту получают окислением никотина азотной кислотой^[1], марганцевокислым калием^[2], хромовой кислотой^[3], двуокисью марганца в серной кислоте^[4], электролитическим окислением^[5]. Никотиновая кислота получается также окислением β-пиколина марганцевокислым калием^[5], бихроматом калия^[7], азотной кислотой^[8] и окислением хинолина различными способами с использованием двуокиси марганца^[9], азотной кислоты^[10], селеноксихлорида^[11] и порошка металлического селена^[12] в концентрированной серной кислоте.

Вещество получают еще омылением нитрила^[13, 15] и амида никотиновой кислоты, карбоксилированием литиевого производного, полученного из 3-бромпиридина^[16] и некоторыми другими способами.

Предложенный метод основан на работе Саха^[10] и изменен в деталях.

1. S. Mc Elvain, „Синтезы органических препаратов“, Ил. М. 1, 288 (1949); Wiedel, Ann., 163, 330 (1873) Pictet, Rotschy, Ber., 34, 702 (1901); Pictet, Sussdorff. Arch. sci. phys. nat., (4), 5, 113 (1898) [Zbl., 1, 677 (1898)]; R. Dean, V. King, Америк. пат. 2,409,345 (1946) [С. А. 41, 1815² (1947)] А. Шмук, ЖПХ, 20, 245 (1948). И. Чумаков, А. Меликов, Р. Вирник, ЖПХ, 35, 602 (1962).
2. Laublin, Ann., 193 134 (1899). Ber., 10, 2136 (1877); E. Späth, H. Spitzer, Ber., 59, 1482 (1926), И. А. Преображенский, ЖПХ, 16, 206 (1943).
3. Hoogewerff, van Dorp. Rec. Trav. Chim., 1, 121 (1882); Camps, Arch. Pharm., 240, 353 (1902).
4. С. Горбачев, ЖПХ, 7, 388 (1934); В. Вильямс, ЖПХ, 17, 228 (1941) А. Садыков, ЖОХ, 15, 255 (1945); 17, 1212 (1947).
5. А. Садыков, ЖОХ, 17, 1710 (1947).
6. T. Kaufman, J. Am. Chem. Soc., 67, 497 (1945).

2-ОКСИМЕТИЛ-1,4-БЕНЗОДИОКСАН



Предложили: А. Л. Минджоян, В. Г. Африкян

Проверили: Л. З. Казарян, С. Х. Геворкян

П о л у ч е н и е

В литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с затвором, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 7,6 г (0,2 моля) алюмогидрида лития в 400 мл абсолютного эфира и при перемешивании медленно по каплям в течение 35—45 минут приливают раствор 19,4 г (0,1 моля) метилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 6, стр. 31) в 100—120 мл абсолютного эфира. По окончании, не переставая перемешивать, нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов так, чтобы эфир равномерно кипел. По охлаждении до комнатной температуры колбу погружают в баню со льдом и осторожно в перемешиваемую смесь приливают 40 мл воды. Отсасывают и осадок на воронке тщательно промывают 200—250 мл эфира. Фильтрат высушивают безводным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток сливают в стакан. После испарения последних капель эфира продукт полностью кристаллизуется. Высушенные на воздухе вещество плавится при 89—90° (примечание).

Выход 14,0—14,4 г, или 84,3—86,7% теоретического количества.

2-Оксиметил-1,4-бензодиоксан, C₉H₁₀O₃, мол. вес 166,18—слегка желтоватое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в органических растворителях и в горячей воде, с трудом—в холодной воде.

7. A. Ruika, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2472 (1946); W. Stix, Ber., **65**, 11 (1932); M. Рубцов, ЖПХ, **30**, 315 (1957); G. Black, E. Depp, B. Corson, J. Org. Chem., **14**, 14 (1949).
8. F. Cislak, W. Wheeler, Америк. пат. 2,522,163 (1950) [С. А. **45**, 8048⁷ (1951)].
9. T. Hirakata, S. Kubota, T. Akita, I. Aratani, Ann., Rept. Fac. Farm., Fokushima Univ., **3**, 5 (1954) [С. А. **50**, 999^в (1956)].
10. S. Saha, J. Indian. Chem. Soc. Ind., **19**, 95 (1956) [С. А. **52**, 18407^с (1958)].
11. F. Porter, M. Bumpus, J. Cosby, Америк. пат. 2,513,251 (1950) [С. А. **44**, 8380^в (1950)]; W. Teeters, Америк. пат. 2,476,004 (1949) [С. А. **43**, 8402^д (1949)].
12. C. Woodward, C. Bidgett, J. Kaufmann, Ind. Eng. Chem., **36**, 544 (1944) [С. А. **38**, 3985^а (1944)].
13. С. Рафиков, Б. Суворов, Б. Жубанов, М. Хмура, М. Прокофьева, ДАН СССР, **126**, 1286 (1959); W. Denton, R. Bishop, Америк. пат. 2,592,123 (1952) [С. А. **47**, 616^г (1953)]; C. F. Krewson, J. Couch, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2256 (1943).
14. M. Rohrllich, Arch. Pharm., **283**, 122 (1950).
15. S. Mc. Elvain, M. Goese, J. Am. Chem. Soc., **63**, 2283 (1941); W. Shive, R. Glenn, Америк. пат. 2,409,806 (1946) [С. А. **41**, 2088^а (1947)]; E. Tisza, F. Diesel, Америк. пат. 2,406,972 (1946) [С. А. **41**, 489^с (1947)].
16. H. Gilman, S. Spatz, J. Am. Chem. Soc., **62**, 446 (1940).

Примечания

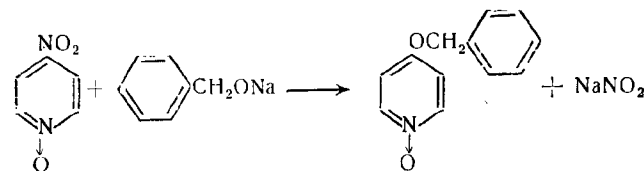
Перекристаллизация из разбавленного этанола не повышает температуру плавления вещества.

Другие способы получения

2-Оксиметил-1,4-бензодиоксан был получен взаимодействием пирокатехина с эпихлоргидрином в присутствии 12%-ного раствора едкого кали^[1], карбоната калия и незначительного количества пиридина^[2]. Вещество было получено также восстановлением кислоты^[3] или эфира алюмогидридом лития^[4].

1. E. Fourneau, P. Maderni, Mme. I. de Lestrage, J. Pharm. Chim. 18, 185 (1933); A. Grün, Америк. пат. 2,366,102 (1944) [С. А. 40. 2272¹ (1946)¹].
2. O. Stephenson, J. Chem. Soc., 1571 (1954).
3. A. W. Johnson, A. Langemann, Murray, Chem. Soc., 2136 (1953).
4. J. Koo, S. Avakian, G. Martin, Am. Chem. Soc., 77, 5373 (1955).

N-ОКСИЬ-4-БЕНЗИЛОКСИПИРИДИНА



Проверили: О. Л. Мнджоян, А. Т. Мкртчян

Получение

В литровую круглодонную четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой и термометром, помещают 24 г (0,17 моля) растертого в порошок N-окси-4-нитропиридина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 6, стр. 11) и 230 мл свежеперегнанного бензилового спирта. Пустив в ход мешалку, перемешивают смесь до полного растворения N-окси-4-нитропиридина (примечание 1). Затем, при охлаждении колбы льдом и перемешивании, приливают в течение 20—25 минут свежеприготовленный раствор бензилата натрия, состоящий из 4г натрия в 200 мл бензилового спирта (примечание 2) так, чтобы температура реакционной смеси не повышалась выше 8—10° (примечание 3). Через 30 минут после прибавления начинается осаждение кристаллов азетистокислого натрия и реакционная смесь принимает оранжевый цвет. Ее оставляют стоять при комнатной температуре на ночь, отфильтровывают выпавшие кристаллы азетистокислого натрия и промывают на фильтре 20 мл бензилового спирта.

Фильтрат концентрируют в вакууме до объема 100 мл (примечание 4), разбавляют 1 литром абсолютного эфира и оставляют стоять при 0° в течение ночи. Выпавшие кристаллы N-окси-4-бензилоксипиридина отсасывают и промывают на фильтре 100 мл абсолютного эфира. Сырой продукт с т. пл. 171° весит 24,0 г. При вторичном разбавлении фильтрата

250—300 мл абсолютного эфира выделяют еще 4,5 г вещества с т. пл. 170—171°. Все количество сырого продукта перекристаллизовывают из смеси 30 мл абсолютного метилового спирта и 120 мл сухого ацетона.

Выход 27,0—27,5 г вещества, или 78,7—80,0% теоретического количества; т. пл. 174—175°.

N-Окись-4-бензилоксипиридина, $C_{12}H_{11}NO_2$, мол. вес 201,23—светло-кремовые кристаллы, хорошо растворимые в воде, метилом, этиловом спиртах и практически нерастворимые в эфире, ацетоне.

Примечания

1. При необходимости для полного растворения продукта содержимое колбы нагревают до 30—40°.

2. Бензилат натрия готовят в трехгорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной мешалкой и обратным холодильником. Натрий прибавляют небольшими кусочками при непрерывном перемешивании.

3. При повышении температуры выше 10° раствор темнеет до темно-коричневого цвета и осаждение кристаллов азотистокислого натрия замедляется и затрудняется.

4. Бензиловый спирт отгоняют в вакууме при 90°/10 мм. соблюдая все предосторожности, необходимые в эксперименте с окисями аминов, в вытяжном шкафу со щитом. Отгоняют примерно 235—240 мл бензинового спирта.

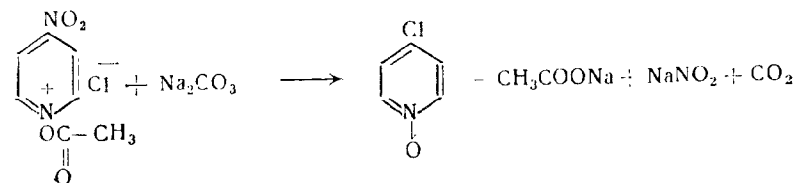
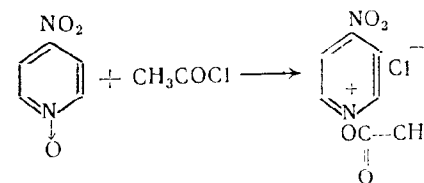
Другие способы получения

N-Окись-4-бензилоксипиридина была получена окислением 4-бензилоксипиридина перекисью бензоила^[1].

Описанный способ разработан на основе работ Е. Оchiai^[2].

1. E. Show, J. Am. Chem. Soc.; **71**, 67 (1949); Американ. пат. 2,540, 218(1951) [С. А. 45. 6224^b (1951)].
2. E. Ochiai, J. Org. Chem., **15**, 531 (1953).

N-ОКСИЬ-4-ХЛОРПИРИДИНА



Проверили: О. Л. Миджоян, А. Т. Мкртчян

Получение

В полулитровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 25 г (0,19 моля) N-окси-4-нитропиридина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», **6**, стр. 12) и при перемешивании прибавляют из капельной воронки 125 мл свежеперегнанного хлористого ацетила, поддерживая температуру смеси в пределах 35—40°. Через 5—6 минут начинается бурная реакция, сопровождающаяся выделением окиси азота (примечание 1). После прибавления всего количества хлористого ацетила смесь нагревают на водяной бане при 50° в течение 1 часа. К концу этого времени содержимое колбы затвердевает. Полученные белые кристаллы растворяют в 125 мл ледяной воды и подщелачивают 130 г углекислого натрия до pH 8. Экстрагируют хлороформом (примечание 2), сушат безводным углекислым натрием и после отгонки хлороформа получают 22,5 г веществ-

ва с температурой плавления 152—153°. Перекристаллизованный из 150 мл ацетона продукт плавится при 169—170°.

Выход 20,7—21,2 г, или 89,6—91,7% от теории.

N-Окись-4-хлорпиридина, C_5H_4ClNO , мол. вес 129,55 — кристаллическое вещество кремового цвета, трудно растворимое в бензоле, ацетоне, хорошо—в метиловом, этиловом спиртах и в хлороформе, практически нерастворимое в эфире.

Примечания

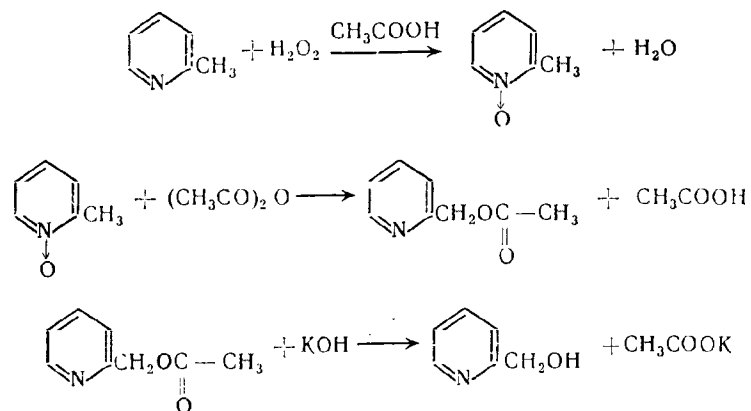
1. Реакцию следует проводить в вытяжном шкафу.
2. Так как продукт реакции хорошо растворяется в воде, для полного его извлечения требуется около 700 мл хлороформа.

Другие способы получения

N-Окись 4-хлорпиридина была получена из N-окси-4-нитропиридина действием хлорокиси фосфора^[1]. Приведенный метод основан на работе Е. Охиаи^[2].

1. T. Nat, J. Pharm. Soc. Japan, 63, 70 (1945) [С. А. 45, 8525¹ (1951)].
2. F. Ochiai. J. Org. Chem., 549 (1953).

ПИРИДИЛ-2-КАРБИНОЛ (2-ОКСИМЕТИЛПИРИДИН)



Проверили: В. А. Мнацаканян, Н. М. Морозова,
Л. С. Арутюнич

Получение

N-Окись-2-метилпиридина. В полулитровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 46,6 г (0,5 моля) 2-метилпиридина (примечание 1), 300 мл ледяной уксусной кислоты и 50 мл 30%-ного водного раствора перекиси водорода. Смесь нагревают при температуре бани 70—80° в течение трех часов, к ней добавляют еще 35 мл перекиси водорода и нагревание продолжают при той же температуре еще 9 часов. Из полученного прозрачного раствора отгоняют в вакууме водоструйного насоса около 300 мл, остаток смешивают со 100 мл воды, концентрируют до объема 100 мл и экстрагируют 250 мл хлороформа. Хлороформный экстракт взбалтывают с водной пастой карбоната натрия (примечание 2) до щелочной реакции и обрабатывают безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняют, оставшееся светло-желтое масло перегоняют в вакууме, собирая

фракцию, кипящую при 124—126°/15 мм. Выход 45,0—47,8 г, или 82,4—87,5% теоретического количества.

Ацетат пиридил-2-карбинола. В двухгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 102 г (1 моль) уксусного ангидрида. Колбу нагревают на масляной бане и к слабо кипящему уксусному ангидриду по каплям прибавляют 43,6 г (0,4 моля) N-окси-2-метилпиридина. После прибавления всего количества вещества смесь кипятят в течение 30 минут, отгоняют уксусный ангидрид при пониженном давлении, а остаток—темно-коричневое масло—перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 97—100°/6 мм. Выход 49,8—51,0 г, или 82,4—84,4% теоретического количества.

Пиридил-2-карбинол. В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещают 45,4 г (0,3 моля) ацетата пиридил-2-карбинола, 12 г (0,3 моля) едкого натра и 50 мл (0,54 моля) безводного глицерина (примечание 3). Смесь нагревают в течение 2 часов при 140° масляной бани и перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 95—99°/4 мм. Выход 22,0—23,0 г, или 67,2—70,3% теоретического количества (примечание 4).

Пиридил-2-карбинол, C_6H_7NO , мол. вес 109,14, d_{4}^{20} 1,1279, n_D^{20} 1,5433, бесцветное масло, быстро темнеющее на свету, растворимое в воде и органических растворителях. Пикраг (из этанола)—золотисто-желтые кристаллы с т. пл. 159—160°. Хлоргидрат (из ацетона)—плавится при 107—108°, белые гигроскопические кристаллы, легко растворимые в воде и спирте.

П р и м е ч а н и я

1. В реакции был применен 2-метилпиридин, кипящий при 125—126°/700 мм. Эксперимент следует проводить в вытяжном шкафу с использованием защитного щита.

2. Водная паста карбоната натрия готовится смешиванием 50 г карбоната натрия с 20 мл воды.

3. Вследствие хорошей растворимости пиридил-2-карбинола в воде выход его при гидролизе водными растворами щелочей не превышает 60% теоретического количества.

4. Гидролиз ацетата пиридил-2-карбинола можно произвести действием соляной кислоты; для этого 45,4 г (0,3 моля) ацетата пиридил-2-карбинола смешивают в литровой круглодонной колбе с 500 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов, затем досуха упаривают при пониженном давлении. Остаток—светло-серую кристаллическую массу—перекристаллизовывают из смеси ацетон-спирт (4 : 1). Выход кристаллического хлоргидрата пиридил-2-карбинола с т. пл. 107—108° составляет 28,4—30,6 г, или 65,0—70,0% теории.

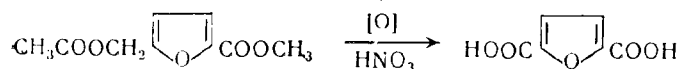
Другие способы получения

Пиридил-2-карбинол был получен действием 50%-ного раствора едкого кали^[1] на пиридил-2-альдегид. Этот же аминспирт можно получить с 65% выходом при взаимодействии 2-аминометилпиридина с азотистокислым серебром и соляной кислотой^[2].

С наибольшим выходом (70,2%) пиридил-2-карбинол образуется при восстановлении этилового эфира никотиновой кислоты алюмогидридом лития^[3]. Приведенная выше пропись основана на работе Бокелайде и Линна^[4].

1. C. Harris, Lennart, Ann., 410, 107 (1915).
2. R. Crat, G. Perefhauser, M. Tatzel, J. Prakt. Chem., 143, 88 (1936).
3. N. M. Micovic, M. Lj. Mihailovic, Rec. Trav. Chim., 71, 972 (1952).
4. V. Boekelheide, W. Y. Linn, J. Am. Chem. Soc., 76, 1286 (1954).

ФУРАН-2,5-ДИКАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



Предложили: А. Л. Мнджоял, Р. С. Оганесян
 Проверили: В. Г. Африкян, Л. З. Казарян,
 А. О. Шахмурадова

П о л у ч е н и е

Фуран-2,5-дикарбоновая кислота. В четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, погруженным в реакционную смесь (примечание 1), помещают 29,7 г (0,15 моля) метилового эфира 5-ацетоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты (примечание 2) и 30 мл воды. Смесь нагревают на водяной бане до 30°, удаляют баню и, пустив в ход мешалку, приливают в течение 15—20 минут 130 мл 70%-ной ($d=1,413$) азотной кислоты (примечание 3). Перемешивание продолжают еще 3—4 часа, за это время из раствора, окрашенного в зеленоватый цвет, начинают выпадать бесцветные кристаллы. Далее содержимое колбы при умеренном перемешивании нагревают при температуре реакционной смеси 95—98° в течение 48 часов. По окончании, когда температура снижается до комнатной, колбу погружают на 25—30 минут в ледяную баню и отсасывают осадок, который 2—3 раза промывают на воронке Бюхнера ледяной водой, порциями по 15—20 мл. Полученное бесцветное вещество после высушивания на воздухе весит 21,0—21,1 г.

Метилловый эфир фуран-2,5-дикарбоновой кислоты. В полулитровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 23,4 г (0,15 моля) фуран-2,5-дикарбоновой кислоты, 250 мл абсолютного метанола и 6 мл концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов, заменяют обратный холодильник нисходящим и отгоняют приблизительно 140—150 мл

метанола. По охлаждении до комнатной температуры осаждаются бесцветные блестящие кристаллы, к которым приливают 60—65 мл 20%-ного раствора карбоната натрия, погружают колбу на 15—20 минут в ледяную баню, отсасывают кристаллы и промывают два раза на воронке Бюхнера ледяной водой, порциями по 15 мл. После высушивания на воздухе диметилловый эфир фуран-2,5-дикарбоновой кислоты с т. пл. 112° весит 24,0—24,7 г, или 86,9—89,4% теоретического количества.

Омыление. В двухгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещают 27,6 г (0,15 моля) диметиллового эфира фуран-2,5-дикарбоновой кислоты и 130 мл 10%-ного раствора едкого натра. Смесь при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. По охлаждении отфильтровывают и подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выделившийся продукт отсасывают, два раза промывают на воронке Бюхнера ледяной водой по 20—25 мл и высушивают на воздухе.

Выход 20,8—21,2 г, или 88,8—90,6% теоретического количества.

Фуран-2,5-дикарбоновая кислота. $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_5$, мол. вес 156,09—бесцветное кристаллическое вещество, при нагревании с трудом растворяющееся в метиловом, этиловом спиртах и в воде. Вещество выше 320°, не расплавляясь, сублимируется.

П р и м е ч а н и я

1. Прибор собирают на шлифах в хорошо действующем вытяжном шкафу. Выделяющиеся окислы азота поглощают мелочью при помощи отводной трубки, присоединенной к верхнему концу холодильника.

2. Метилловый эфир 5-ацетоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты получают по описанию, данному для соответствующего этилового эфира (см. «Синтезы гетероциклических соединений» 3, стр. 61). Выход 84% теории, т. кип. 125—127°/3 мм. Отгон кристаллизуется и плавится при 41—42°.

3. Наблюдается бурное выделение окислов, и температура реакционной смеси повышается до 55—56°. На таком уровне температура держится примерно 25—30 минут и затем постепенно снижается, однако реакция хотя и замедляется, но продолжает протекать.

Другие способы получения

Фуран-2,5-дикарбоновая кислота была получена нагреванием соответствующего диальдегида с окисью серебра в водной среде^[1] окислением алкиловых эфиров 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты азотной кислотой с выходами не выше 62%^[2,3].

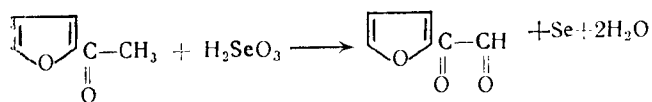
Вещество было получено^[4] еще из этилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты, параформальдегида и хлора в присутствии хлористого цинка при 35—37°, нагреванием муконовой кислоты с 36%-ной серной кислотой^[5], медленной перегонкой калиевой соли сахарной кислоты с 48%-ным раствором бромистого водорода в течение 8—24 часов^[6], а также нагреванием калиевой соли фуран-2-карбоновой кислоты в автоклаве в присутствии фтористого кадмия под давлением углекислого газа^[7]. Кислота была получена также окислением формалия 5-оксиметилфуран-2-карбоновой кислоты азотной кислотой^[8].

Настоящая пропись разработана на основе работы Гониса и Амстутца с изменениями в деталях^[9].

1. W. F. Cooper, W. Nuttall, Chem. Soc., 161, 1080 (1912).
2. R. Andrisano, Boll. sci. facolta Chim. ind. Bologna, 7, 58 (1919). [C. A. 44, 9101c (1950); Ann. Chem. (Rome), 40, 30 (1950) [C. A. 45, 7563c (1951)].
3. I. Hachihama, T. Shono, Acta Chem. Scand., 12, 797 (1958).
4. T. Shono, I. Hachihama, J. Chem. Soc., Japan, Ind. Chem. Sect., 57, 836 (1954) [C. A. 50, 295g (1956)].
5. R. G. Acman, Wm. H. Brown, G.F. Wright, J. Org. Chem., 20, 1147 (1955).
6. A. C. Cope, R. F. Keller, J. Org. Chem., 21, 141 (1956).

7. B. Baecke, B. Blaser, W. Stein, H. Schirp, H. Schueu, Герм. пат. 1,095, 281 (1955) [C. A. 56, 2425e (1962)].
8. O. Moldenhauer, G. Frantmann, R. Pilger, H. Döser, Ann., 580, 176 (1963).
9. G. Gonis, E. D. Amstutz, J. Org. Chem. 27, 2946 (1962).

ФУРИЛ-2-ГЛИОКСАЛЬ



Предложили: О. Л. Миджоян, Н. А. Бабирич
Проверили: Э. Р. Багдасарян, А. А. Гамбургян

П о л у ч е н и е

В полулитровую круглодонную трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и термометром, доходящим до дна колбы, помещают 200 мл свежеперегнанного диоксана и 32,2 г (0,25 моля) селенистой кислоты. Колбу нагревают на водяной бане при 50—55° до растворения селенистой кислоты (примечание 1). К теплomu раствору добавляют сразу 27,5 г (0,25 моля) свежеперегнанного 2-ацетилфурана с т. кип. 64—66°/13 мм (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 2, стр. 14). Смесь кипятят в течение 4—5 часов (примечание 2), прекращают нагревание и дают остыть до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывают и на фильтре промывают дважды 50 мл лагретого до кипения диоксана. Фильтрат сливают в колбу Фаворского с елочным дефлегматором высотой 30 см, отгоняют диоксан и воду (примечание 3). Остаток декантируют в колбу Кляйзена емкостью 100 мл с елочным дефлегматором высотой 25—30 см и перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 85—88°/13 мм (примечание 4).

Выход 16,0—16,5 г, или 51,6—53,2% теоретического количества (примечание 5).

Фурил-2-глиоксаль, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_3$, мол. вес 124,09, представляет собой густое желтое масло, хорошо растворимое в ацетоне, спирте, ограниченно—в эфире, плохо—в холодной воде. При стоянии, в результате полимеризации, затвердевает, а на воздухе поглощает воду, образуя с поверхности белую кристаллическую гидратную форму— $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

П р и м е ч а н и я

1. Для перехода селенистой кислоты в раствор требуется около 20—30 минут. Вместо селенистой кислоты можно использовать селенистый ангидрид и воду (на 1 моль селенистого ангидрида 20 мл воды).

2. Через некоторое время после начала кипения раствор становится прозрачным, краснеет, а затем начинает выпадать темно-серый осадок селена.

3. По мере отгонки диоксана и воды выпадает дополнительно небольшое количество селена.

4. В начале перегонки вместе с основным продуктом отгоняется небольшое количество кристаллического моногидрата. При окислении селенистым ангидридом образование гидратной формы оказывается значительным. Так, из 27,5 г (0,25 моля) 2-ацетилфурана получается 8,7 г вещества с т. кип. 87°/13 мм и 9,0 г кристаллического продукта с температурой плавления 69—70°.

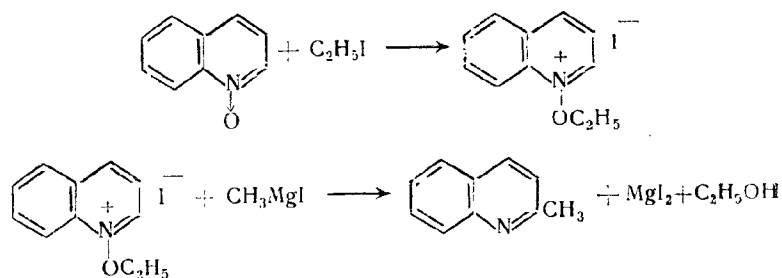
5. Для получения гидратной формы 16,0 г фурил-2-глиоксала кипятят с 45—50 мл воды. После охлаждения выпадает кристаллическое вещество, которое после фильтрации и высушивания на воздухе плавится при 72—75° и составляет 14,5—15,0 г. Сравнительно небольшой выход моногидрата объясняется очень хорошей растворимостью его в воде. Фурил-2-глиоксаль удобно хранить в виде его моногидрата, так как он при хранении не изменяется, а при перегонке легко теряет воду, превращаясь снова в фурил-2-глиоксаль.

Другие способы получения

Фурил-2-глиоксаль был получен с выходом 46,5% окислением 2-ацетилфурана селенистым ангидридом в диоксане^[1].

1. F. Kipnis, I. Ornfelt, J. Am. Chem. Soc., 70, 3948 (1948).

ХИНАЛЬДИН



Проверили: О. Л. Миджоян, Л. М. Тоскунина

П о л у ч е н и е

Йодистый этоксихинолиний. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 68,2 г (0,47 моля) N-окси хинолина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 5, стр. 37) (примечание 1), растворенной в 25 мл абсолютного бензола (примечание 2) и 113 г (0,72 моля) свежеперегнанного йодистого этила. Содержимое колбы нагревают на водяной бане в течение 2 часов, при этом раствор мутнеет и темнеет. Прекращают нагревание, растирают стеклянной палочкой до выпадения красноватого осадка йодистого этоксихинолиния. Колбу помещают в холодильник и оставляют стоять в течение ночи при температуре 0°. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре абсолютным бензолом (50 мл) и, после высушивания на воздухе, получают 111,6 г (79,2%) вещества с температурой плавления 97—101°. Перекристаллизовывают из 40 мл абсолютного этилового спирта. Светло-желтую четвертичную соль—йодистый этоксихинолиний—отфильтровывают, сушат при комнатной температуре в защищенном от света месте, так как на свету продукт приобретает красноватый оттенок.

Выход продукта 70,5 г, с т. пл. 108°, или 50,4% теоретического количества (примечание 3).

Хинальдин. В литровую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 18 г (0,74 г-ат) металлического магния, предварительно промытого абсолютным спиртом и абсолютным эфиром, и из капельной воронки добавляют 104,6 г (0,74 моля) йодистого метила в 400 мл абсолютного эфира (примечание 4) так, чтобы эфир слабо кипел. После прибавления всего количества йодистого метила реакционную смесь нагревают дополнительно 2 часа. Охлаждают до комнатной температуры и затем при охлаждении проточной водой небольшими порциями добавляют 45 г (0,15 моля) йодистого этоксихинолиния. Добавление четвертичной соли ведут осторожно, при постоянном охлаждении, так как происходит разогревание реакционной смеси и эфир вскипает.

После добавления всего количества йодистого этоксихинолиния, на что требуется 1,5—2 часа, реакционную смесь кипятят в течение 6 часов на водяной бане. Затем охлаждают льдом с солью и по каплям осторожно приливают 90 мл воды (примечание 5) и затем 300 мл насыщенного раствора хлористого аммония. Перемешивают 30—40 минут до полного растворения твердого осадка и отделяют эфирный слой, водный—дважды экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки обрабатывают 10%-ным раствором соляной кислоты. Хинальдин в виде хлоргидрата переходит в воду (примечание 6), которую обрабатывают 40%-ным раствором едкого кали до pH 10. Образуются два слоя. Многократно экстрагируют эфиром (примечание 7) и эфирный экстракт высушивают над едким кали. Эфир отгоняют и остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 123—124°/22 мм.

Выход 16,0—18,8 г или 74,6—87,7% теоретического количества.

Хинальдин, C₁₀H₉N, мол. вес 143,20, слегка желтоватая жидкость, приобретающая на свету темно-красную окраску. Растворяется в обычных органических растворителях и не растворяется в воде.

Примечания

1. Используют перегнанную N-окись хинолина, с т. кип. 183°/6 мм, не содержащей кристаллизационной воды. При перегонке N-окиси и работе с ней следует пользоваться защитным щитом.

2. N-Окись хинолина растворяют в абсолютном бензоле при нагревании на водяной бане, иначе требуются большие количества растворителя, что затрудняет выпадение четвертичной соли и снижает выход до 50%.

3. При добавлении абсолютного эфира к магочнику выпадает дополнительно до 14,0—17,0 г йодистого этоксихинолина, который отфильтровывают, сушат и снова перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Выход при этом увеличивается до 60—65%.

4. Для начала реакции добавляют сразу 15—20 мл раствора йодистого метила и слабо нагревают.

5. Образуется темная твердая масса на дне и на стенках колбы, которая затрудняет перемешивание и разлагается при добавлении хлористого аммония.

6. Объем солянокислого раствора составляет приблизительно 400—500 мл.

7. Первые порции эфира должны составлять не менее 200—250 мл, так как при малых количествах эфира образуется эмульсия, затрудняющая разделение. Для предотвращения образования эмульсии добавляют немного хлористого натрия.

Другие способы получения

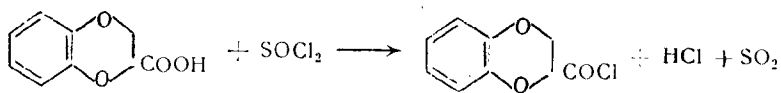
Хинальдин может быть получен взаимодействием анцилина: с уксусной кислотой по реакции Дебнера-Миллера^[1], с кротоновым альдегидом в присутствии соляной^[2], серной или пара-нитробензол-сульфокислот^[3], с ацетиленом в присутствии окиси цинка или окиси алюминия^[4], с ртутноацетиленовым комплексом^[5], с 4-хлорбутен-3-оном-2 в этиловом

спирте^[6], с этиловым спиртом в присутствии контактного материала—силикагеля^[7], с глицерином, паральдегидом и ацетиленом над алюмосиликатом^[8], с этиленгликолем^[9], с глицерином в присутствии натриевой соли п-нитробензолсульфокислоты^[10]. Безкислотным методом из анцилина и ацетальдегида в спирте с последующей диазотацией транс-2-метил-4-анилино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина^[11]. Хинальдин получают из о-аминобензальдегида и ацетона в щелочной среде^[12], а также нагреванием α -метилцинхониновой кислоты^[13].

Приведенный способ основан на работе Червинка, Фабрнова, Машукова^[14].

1. W. Mills, I. Harris, H. Lambourne, J. Chem. Soc., **119**, 1294 (1921).
2. L. Kyrides, Америк. пат. 1,752,492 (1929) [С. А. **24**, 2475³ (1930)].
3. W. Utermohter, J. Org. Chem., **8**, 544 (1943).
4. Н. Козлов, П. Федосеев, ЖОХ, **6**, 250 (1936); S. Tsutsumi, H. Kayamori, J. Chem. Soc. Japan, **54**, 283 (1951) [С. А. **47**, 932⁵ (1953)].
5. И. Цукерваик, ДАН СССР, **74**, 959 (1950).
6. M. Yulia, Ann., [12], **5**, 595 (1950).
7. M. Prostenik, Arkiv Kemi, **22**, 180 (1950).
8. Р. Оболенцев, Ю. Н. Усов, Ю. В. Епьев, ЖОХ, **24**, 252 (1954).
9. Б. Н. Ардашев, ЖОХ, **19**, 550 (1949).
10. G. Darzens, M. Mayer. С. г., **198**, 1428 (1934).
11. Л. Залукаев, Ю. Банковский, ДАН СССР, **100**, 705 (1955).
12. C. Schöpf, G. Lehmann, Congr. intern. chim. pura aplicada, **5**, 189 (1934) [С. А. **31**, 3050² (1937)]; F. Pavoitni, F. Gambarin, E. Giusto, Ann. Chem. (Rome) **43**, 242 (1953) [С. А. **48**, 11419⁸ (1954)].
13. П. Рабинович, Ф. Дзиркал, Ж. хим. фарм. пром., 273 (1933).
14. A. Fabryova, L. Matouchova, O. Gervinka, Collection, **28**, 535 (1963).

ХЛОРАНГИДРИД 1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Предложили: В. Г. Африкян, Л. З. Казарян
 Проверили: С. Х. Геворкян, Л. Ш. Пирджанов

Получение

В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 45 г (0,25 моля) 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты в 250 мл абсолютного бензола и нагревают на водяной бане до растворения. Когда кислота полностью переходит в раствор, баню выключают и при перемешивании приливают из капельной воронки в течение 15—20 минут 47,6 г (0,4 моля) хлористого тионила в 80—100 мл абсолютного бензола (примечание). По окончании прибавления смесь кипятят на водяной бане в течение 4 часов, отгоняют избыток хлористого тионила, бензол в вакууме водоструйного насоса и остаток перегоняют в вакууме при 122—123°/2 мм. Отгон кристаллизуется и плавится при 56—57°. Выход 45,6—47,1 г, или 91,8—94,9% теоретического количества.

Хлорангидрид 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClO}_2$, мол. вес 198,61—бесцветное кристаллическое вещество, хорошо растворимое в обычных органических растворителях.

Примечания

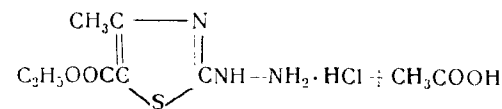
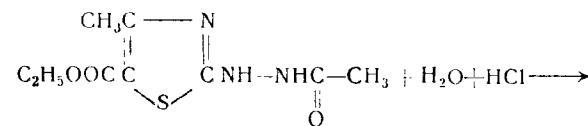
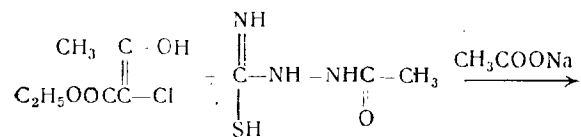
Прибавление регулируют так, чтобы растворитель равномерно кипел.

Другие способы получения

Хлорангидрид 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты был получен с 79% выходом действием хлористого тионила на кислоту^[1].

1. I. Koo, S. Avakian, G. Martin, J. Am. Chem. Soc., 77, 5373 (1955).

ХЛОРИДРАТ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 2-ГИДРАЗИНО-4-МЕТИЛТИАЗОЛ-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Проверили: А. А. Ароян, М. А. Ирадеги

Получение

Этиловый эфир 2-ацетилгидразино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты. В четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и стеклянной трубкой, доходящей до дна колбы для ввода углекислого газа, помещают 13,3 г (0,1 моля) ацетилдиазосемикарбазида (примечание 1), 8,2 г (0,1 моля) безводного ацетата натрия и 75 мл абсолютного этанола. Пропускают ток углекислого газа и нагревают содержимое колбы на водяной бане до растворения. Затем в течение 15 минут добавляют по каплям 16,4 г (0,1 моля) 2-хлорацетоуксусного эфира (примечание 2), растворенного в

25 мл абсолютного этанола. Нагревание реакционной смеси на водяной бане продолжают в течение одного часа (примечание 3). По охлаждении выпавший осадок отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 50—60 мл этанола.

Выход 17,1—17,5 г, или 70,4—72,0% теоретического количества. Т. пл. 224—224,5°.

Гидролиз. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 12,2 г (0,05 моля) этилового эфира 2-ацетилгидразино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты, 75 мл этанола и 5,5 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревают на водяной бане в течение одного часа. По охлаждении выпавшие кристаллы отсасывают. Из фильтрата прибавлением 50—60 мл эфира получают еще некоторое количество (1—1,5 г) вещества. Общий выход сырого продукта с т. пл. 201—203° составляет 10,5—11,0 г (88,2—92,4%). Перекристаллизованный из 25 мл абсолютного этанола продукт плавится при 204°.

Выход 9,5—10,0 г, или 79,8—84,0% теоретического количества (примечание 4).

Хлоргидрат этилового эфира 2-гидразино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты, $C_7H_{11}N_3O_2SHCl$, мол. вес 237,65, представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, трудно растворимое в холодной воде, спирте, плохо — в бензоле, эфире.

П р и м е ч а н и я

1. Ацетилтиосемикарбазид с 69—70%-ным выходом можно получить нагреванием эквимолекулярных количеств уксусного ангидрида и тиосемикарбазид в среде небольшого количества уксусной кислоты^[1]; т. пл. 165—166°.

2. Этиловый эфир α -хлорацетоуксусной кислоты был получен хлорированием этилового эфира ацетоуксусной кислоты хлористым сульфуром^[2]. Вещество обладает силь-

ным лакриматорным действием, поэтому синтез следует проводить в вытяжном шкафу.

3. При нагревании желтая окраска реакционной смеси меняется на красную, а к концу нагревания начинают выпадать кристаллы.

4. Свободный этиловый эфир 2-гидразино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты можно получить следующим образом; к раствору 11,9 г (0,05 моля) хлоргидрата в 30—40 мл горячей воды приливают насыщенный водный раствор 8,2 г (0,075 моля) безводного ацетата натрия. Выпавший белый осадок отсасывают и сушат. Выход 10,0—10,5 г; т. пл. 186° с разложением^[3]. Продукт при стоянии окрашивается.

Другие способы получения

Этиловый эфир 2-гидразино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты был получен только описанным выше способом, разработанным Баном³ и несколько улучшенным Байером и Волтером^[4].

1. Freund, Meineke, Ber., **29**, 2315 (1896).
2. F. Allihn, Ber., **11**, 567 (1878); сборник „Синтезы органических препаратов“, **5**, 35, 1954.
3. S. Ban, J. Pharm. Soc. Japan, **73**, 533 (1953) [С. А. **48**, 9362^b (1954)].
4. H. Bayer, J. Wolter, Ber., **89**, 1652 (1956).

2-ХЛОРМЕТИЛ-1,4-БЕНЗОДИОКСАН



Предложили: В. Г. Африкан, Н. Г. Новезян
Проверили: Л. Ш. Пирджанов, С. Х. Геворкян

П о л у ч е н и е

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником с отводной трубкой и капельной воронкой, помещают 16,6 г (0,1 моля) 2-гидроксиметил-1,4-бензодиоксана (см. стр. 53) и при перемешивании приливают в течение 10–15 минут 30 г хлористого тионила (примечание 1). Затем смесь при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 4–5 часов. После охлаждения переносят в колбу Клайзена и отгоняют избыток хлористого тионила в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняют в вакууме, собирая продукт, кипящий при 107–109°/1 мм (примечание 2). Получают 17,1–17,5 г вещества, окрашенного в лимонно-желтый цвет. Вторичная перегонка при 108–109°/1 мм дает 15,7–16,1 г чистого продукта, что соответствует 85,1–87,2% теоретического количества.

2-Хлорметил-1,4-бензодиоксан, $C_9H_9ClO_2$, мол. вес 184,63, представляет собой слегка желтоватого цвета подвижную жидкость, хорошо растворимую в обычных органических растворителях и нерастворимую в воде; d_4^{20} 1,2833, m_D^{20} 1,5560 (примечание 3).

П р и м е ч а н и я

1. Реакцию проводят в хорошо действующем вытяжном шкафу. Первые же капли хлористого тионила вызывают начало реакции, что наблюдается по обильному выделению хлористого водорода.

2. По окончании нагревания необходимо в тот же день произвести перегонку продукта в противном случае выход снижается.

3. Окрашенный в желтый цвет продукт имеет m_D^{20} 1,5580. После вторичной перегонки значение m_D^{20} обычно равняется 1,5550, 1,5560.

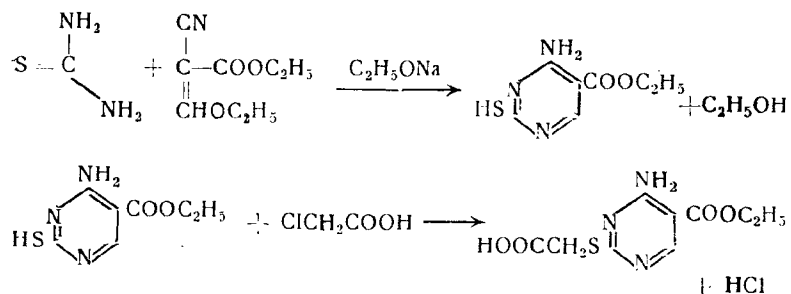
Другие способы получения

2-Хлорметил-1,4-бензодиоксан был получен взаимодействием 2-оксиметилбензодиоксана-1,4 с хлористым тионилом^[1], а также с хлористым тионилом в среде пиридина^[2] при 100° и в среде бензола^[3]. Описание опытов и выходы авторами не приведены.

Вещество описано также в американской патентной литературе без указания способа получения^[4].

1. E. Fourneau, P. Maderni, Mme. I. de Lestrangre, J. Pharm. chim., 18, 185 (1933).
2. J. Trefouel, Mme. J. Trefouel, I. Dunant, Bull. Sci. Pharmacol., 42, 459 (1935) [С. А. 30, 463⁸ (1936)].
3. Брит. пат. 420,078 (1934) [Chem. Zbl., 106, 2216 (1935)].
4. Америк. пат. 2, 366, 102 (1934) [С. А. 40, 2272¹ (1946)].

**ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР 4-АМИНО-2-КАРБОКСИМЕТИЛМЕРКАПТО-
ПИРИМИДИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**



Проверили: А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Огаджанян

П о л у ч е н и е

Этиловый эфир 4-амино-2-меркаптопиримидин-5-карбоновой кислоты. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 750 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и термометром, помещают 125 мл абсолютного спирта и небольшими кусочками вносят 4,6 г (0,2 г-ат) металлического натрия. К полученному алкоголяту при перемешивании прибавляют 15,2 г (0,2 моля) тиомочевны, 33,8 г (0,2 моля) этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты (примечание 1) и нагревают на кипящей водяной бане в течение 6 часов. По охлаждении добавляют 350 мл воды, подкисляют 30 мл уксусной кислоты и при перемешивании нагревают на водяной бане до кипения. Раствор охлаждают до 30°, отфильтровывают образовавшийся осадок и высушивают. Выход 24,0—25,0 г, или 60,3—62,8% теоретического количества. Т. пл. сырого продукта 260—262° (примечание 2).

Этиловый эфир 4-амино-2-карбоксиметилмеркаптопиримидин-5-карбоновой кислоты. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 10 г (0,05 моля) этилового эфира 4-амино-2-меркаптопиримидин-5-карбоновой кислоты, 5 г (около 0,05 моля) монохлоруксусной кислоты, 75 мл воды и 25 мл уксусной кис-

лоты. Смесь кипятят на колбонагревателе до полного растворения (около одного часа), затем заменяют обратный холодильник нисходящим и в вакууме водоструйного насоса отгоняют около 50—60 мл растворителя. По охлаждении отсасывают выделившиеся кристаллы и промывают небольшим количеством ледяной воды (примечание 3).

Выход 9,5—10,0 г, или 73,8—77,8% теоретического количества; т. пл. 196—197° (с разложением).

Этиловый эфир 4-амино-2-карбоксиметилмеркаптопиримидин-5-карбоновой кислоты, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, мол. вес 257,27 — светло-желтое кристаллическое вещество, растворимое в метаноле и уксусной кислоте, нерастворимое в бензоле. эфире

П р и м е ч а н и я

1. Этиловый эфир этоксиметиленциануксусной кислоты был получен по способу Боллемонта^[1], взаимодействием этилового эфира циануксусной кислоты с ортомуравьиным эфиром в присутствии уксусного ангидрида. Выход 47%, т. кип. 190—191°/30 мм, т. пл. 52—53°.

2. Продукт достаточно чист и вполне пригоден для проведения следующей стадии. При необходимости вещество можно перекристаллизовать из большого количества 50%-ного раствора уксусной кислоты.

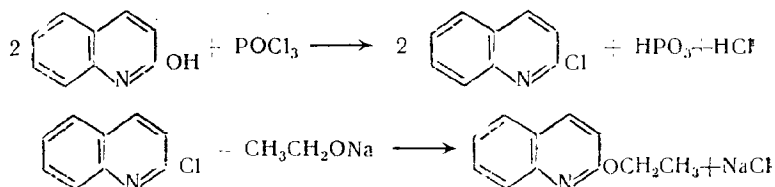
3. Продукт можно перекристаллизовать из 50 мл 30%-ного раствора уксусной кислоты. Однако это не влияет на температуру плавления вещества.

Другие способы получения

Приведенная выше пропись получения этилового эфира 4-амино-2-меркаптопиримидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 4-амино-2-карбоксиметилмеркаптопиримидин-5-карбоновой кислоты основана на работах Джонсона, Амблера^[2] и Ульбрихта, Прайса^[3].

1. M. E. Q. Bollemont, Bull. Soc. Chim., [3], 25, 20 (1901).
2. T. B. Johnson, J. A. Ambler, J. Am. Chem. Soc., 33, 978 (1911).
3. T. L. V. Ulbricht, C. C. Price, J. Org. Chem., 21, 667 (1956).

2-ЭТОКСИХИНОЛИН
(ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР КАРБОСТИРИЛА)



Проверили: Н. А. Бабнян, А. А. Гамбуриян

П о л у ч е н и е

2-Хлорхинолин. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную воздушным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 14,5 г (0,1 моля) 2-оксихинолина с т. пл. 191—193° (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 6, стр. 58) и 30,7 г (0,2 моля) свежеперегнанной хлорокиси фосфора. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение одного часа при температуре бани 94—96° (примечание 1). Нагревание прекращают и, когда содержимое колбы принимает комнатную температуру, его сливают, при размешивании стеклянной палочкой, на смесь 250 г колотого льда и 250 мл воды (примечание 2). Выпавший кристаллический продукт отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой до нейтральной реакции промывных вод, отжимают и высушивают на воздухе. Выход продукта с т. пл. 35—36° составляет 13,7—14,2 г, или 83,7—86,7% теоретического количества. После перекристаллизации из 75—80 мл 50%-ного этилового спирта получается 12,0—12,5 г вещества с т. пл. 36—37°, что составляет 73,3—76,4% теоретического количества (примечание 3).

2-Этоксихинолин. В круглодонной двугорлой колбе, снабженной мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, готовят этилат натрия, растворением 3,7 г (0,15 г-ат) металлического натрия в 200 мл абсолютного этилового спирта. К теплomu алкоголяту добавляют 16,3 г (0,1 моля)

2-хлорхинолина. Реакционную смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 3—4 часов, затем дают остыть до комнатной температуры, отфильтровывают образовавшийся хлористый натрий и фильтр промывают небольшим количеством абсолютного спирта (40—50 мл). Спиртовый раствор помещают в перегонную колбу и отгоняют спирт. К остатку добавляют 100 мл воды и продукт реакции экстрагируют эфиром четыре раза, порциями по 75 мл. Соединенные экстракты высушивают над едким кали и после отгонки эфира остаток перегоняют при уменьшенном давлении. Получают 14,6—15,2 г, или 84,3—87,7% теоретического количества, вещество с температурой кипения 109—110°/5 мм (примечание 4).

2-Этоксихинолин, C₁₁H₁₁NO, мол. вес 173,22—бесцветная жидкость со стойким приятным запахом. Растворяется в органических растворителях (эфире, спирте, ацетоне, бензоле), не растворяется в воде.

П р и м е ч а н и я

1. 2-Оксихинолин полностью растворяется при температуре 80—85°.

2. Так как растворимость 2-хлорхинолина при снижении pH улучшается, использование меньшего количества воды со льдом приводит к понижению выхода за счет перехода 2-хлорхинолина в фильтрат.

3. Без перекристаллизации продукт достаточно чист для использования в последующей стадии синтеза. При перекристаллизации в фильтрат переходит некоторая часть 2-хлорхинолина; добавлением небольшого количества воды удается выделить оставшуюся часть. Кристаллизация 2-хлорхинолина происходит быстрее при использовании затравки и при встряхивании колбы в струе проточной воды.

Выделение 2-хлорхинолина из водного раствора можно производить также экстракцией эфиром, отгонкой растворителя и перегонкой в вакууме при 135—136°/12 мм. Отгонанный продукт плавится при 35—36°, после перекристаллизации из 50%-ного этилового спирта т. пл. повышается до 37—38°. По-

лучение 2-хлорхинолина осуществлено по способу Перкина и Робинсона [1].

4. 2-Этоксихинолин с выходом 84—85% может быть получен также реакцией спиртового раствора едкого кали с 2-хлорхинолином, из расчета на 0,1 моля 2-хлорхинолина 0,15 моля едкого кали в 200 мл абсолютного этилового спирта.

Другие способы получения

2-Этоксихинолин был получен нагреванием этилового эфира 2-аминокоричной кислоты с концентрированным раствором хлористого цинка в спирте [2] при нагревании серебряной соли карбостирила с йодистым этилом в спиртовом растворе [3], а также при быстром нагревании 2-этоксихинолин-3-карбоновой кислоты [4]. Настоящая пропись разработана на основании работ Богерта, Мейя [5] и Остермеера [6].

1. Perkin, Robinson, J. Am. Chem. Soc. **103**, 1973 (1913).
2. Friedlaender, Weinberg, Ber., **15**, 2103 (1882).
3. Friedlaender, Weinberg, Ber., **15**, 1422 (1882).
4. Friedlaender, Gohring, Ber., **17**, 460 (1884).
5. Bogert, May, J. Am. Chem. Soc., **31**, 507 (1909).
6. F. Ostermaier, Ber., **15**, 335 (1882).

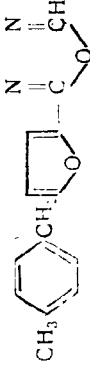
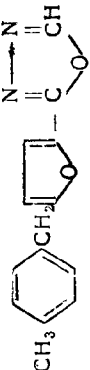
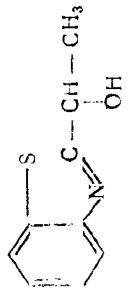
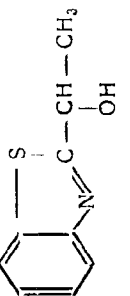
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Азот 39
Азотная кислота 49—51, 62, 64
Алюмогидрид лития 12, 53, 54, 61
Амид никотиновой кислоты 51
2-Амино-1-3-4-тиодиазол 9, 10
o-Амиобензальдегид 71
2-Аминокоричная кислота 82
2-Аминометилпиридин 61
2-Аминометилхинолин 12, 13
2-(п-Аминофенил) бензофуран 14—16
o-Аминофенол 37, 40
Аммиак 28, 30
Аммоний уксуснокислый 16
Аммоний хлористый 69
Анилин 70, 71
Ацетальдегид 71
Ацетат пиридин-2-карбинола 60, 61
Ацетилси 71
4-Ацетилпиридин 17, 18
Ацетилтиосмкарбазид 73, 74
2-Ацетилфуран 66, 67
Ацетил хлористый 57
Ацетон 71
- Бензиловый спирт 55, 56
4-Бензилоксипиридин 56
Бис-(этилгексил)-сульфосукцинат натрия 11
Бром 21
Бромистый водород 64
3-Бромпиридин 51
3-Бромтиофен 20, 21
n-Бутиллитий 21, 24, 25
- Водород 13, 15
Гидразид 5(п-метилбензил) фуран-2-карбоновой кислоты 35, 36
Гидразина гидрат 26, 27, 35
2-Гидрокси-метил-1,4-бензодноксан 76
Глицерин 60, 71
Грамин 33
- Двуокись марганца 51
Диамид п-метоксбензилмалоновой кислоты 30—32
2,4-Дибромтиофен 20, 21
2,5-Дибромтиофен 24, 25
n-Диметиламинобензальдегид 28
3,5-Диметил-4-аминопиразол 26, 27
2-(п-Диметиламинофенил)-5-хлорметилкоксазолдин 28, 29
3,5-Диметил-4-нитропиразол 26, 27
Диметиловый эфир фуран-2,5-дикарбоновой кислоты 63
4,6-Диокси-5-(п-метоксибензил) пиримидин 30—32
Диэтиламин 22, 23
Диэтилкарбонат 22
Диэтиловый эфир малоновой кислоты 31
Диэтиловый эфир п-метоксбензилмалоновой кислоты 30, 31
- Едкий натр 10, 12, 42, 47—50, 50, 63
Едкое кали 12, 13, 37, 54, 61, 82
- Изоникотиновая кислота 18
Индол 34
Индол-3-ацетонитрил 33, 34

Этиловый эфир ацетоуксусной кислоты 74
 Этиловый эфир 2-гидразино-4-метил-5-карбоновой кислоты 75
 Этиловый эфир изоникотиновой кислоты 17—19
 Этиловый эфир 5-метоксинидол-2-карбоновой кислоты 46
 Этиловый эфир ортомуравьиной кислоты 36, 79
 Этиловый эфир пиколиновой кислоты 61

Этиловый эфир трихлоруксусной кислоты 22
 Этиловый эфир уксусной кислоты 17—19
 Этиловый эфир фураи-2-карбоновой кислоты 64
 Этиловый эфир α -хлорацетоуксусной кислоты 73, 74
 Этиловый эфир циануксусной кислоты 79
 Этиловый эфир этоксиметилциануксусной кислоты 78, 79
 2-Этоксихинолин 80—82

ОПЕЧАТКИ И ИСПРАВЛЕНИЯ

Страница	Страница	Напечатано	Должно быть
24	13 ст.	превышать 30°	превышать — 30°
"	16 ст.	достигает 40°	достигает — 40°
30	3 ст.	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}_2\text{C} \rightarrow \text{CH} \\ \\ \text{CO} \\ \text{NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}_2\text{C} \rightarrow \text{CH} \\ \\ \text{CO} \\ \text{NH}_2 \end{array}$
35	5 ст.		
36	6 ст.	лившейся кристаллический продукт	лившийся кристаллический продукт
"	10 ст.	... гидразина	... гидразида
37	2 ст.		
48	11 ст.	получить в водной среде ...	получить в водной среде ...