

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

ՆՈՒՐԲ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԶԻՄԻԱՅԻ ԲՆԱՏԻՏՈՒՏ

ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶՆԵՐ

ԽՐԱԿ

VIII

ԳԻՒՄՈՐ ԽԱՐԱԳԻՐ

Ա.Լ.ՄՆԶՈՅԱՆ

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ

ԵՐԵՎԱՆ ===== 1969

АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ С С Р

ИНСТИТУТ ТОНКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

СИНТЕЗЫ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ

ВЫПУСК

VIII

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.А.МНДЖОЯН

ИЗДАТЕЛЬСТВО АН АРМЯНСКОЙ С С Р

ЕРЕВАН ===== 1969

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А. А. Ароян, В. Г. Африкян, Н. А. Бабиан,
О. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян

ОТ РЕДАКТОРА

Восьмой выпуск серии «Синтезы гетероциклических соединений» содержит описание методов получения различных типов гетероциклических соединений—фурана, индола, пиридина, пиримидина, тиазола, хинолина, имидазола и др.

По примеру предыдущих выпусков настоящий, восьмой, выпуск включает в себя тридцать методов, предложенных сотрудниками Института тонкой органической химии, а также другими авторами—советскими и зарубежными.

Приведенные методы представляют интерес как для исследовательских работ, так и для промышленности химических реактивов.

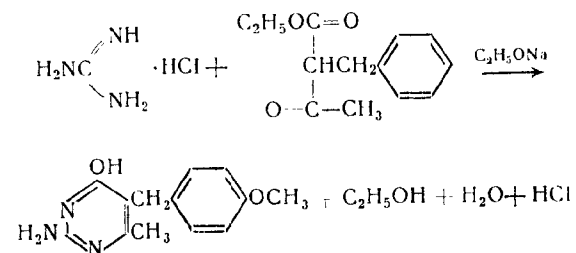
При составлении раздела «Другие способы получения» использована литература до 1966 г. включительно.

А. Л. Мнджоян

ОГЛАВЛЕНИЕ

От редактора	7
2-Амино-4-окси-5-(п-метоксибензил)-6-метилпиримидин	9
2-(3-Аминопропил)изоиндолин	11
2-Ацетилбензофуран	14
1-Бензил-4-(2-аминоэтил)пиперазин	16
N-Бензилиндол-3-альдегид	18
N-Бензилимидазол	20
3-(5-Бензилфуран-2)-пропионовая кислота	23
1-(4'-Бутоксифенил)-4-спиро-циклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохино- лин хлоргидрат	27
2,2-Диметилтетрагидропиран-4-он	30
4,6-Дихлор-5-(п-метоксибензил)пиримидин	32
2-Меркаптохинолин (тиокарбостирил)	34
Метилловый эфир 4-хлорметил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кис- лоты	36
4-Метил-2-оксиметилтиазол	39
4-Метилтиазол	43
4-Метил-2-тиазолилальдегид	46
2-(п-Метоксибензиламино)пиридин	49
2-(п-Метоксибензил)-4,6-диоксипиримидин	51
4- и 6-Нитрограминны	54
2-Нитрофуран	56
N-Окись этилового эфира изоникотиновой кислоты	59
3-Окси-3(2'-оксимино)пропил-2-оксидол	61
6-Окси-8-нитрохинолин	63
2-(β-Оксиэтиламино)имидазолин-2 йодгидрат	66
Оротовая кислота (урацил-4-карбоновая кислота)	69
Пиперидиламид 3-диметиламинометил-5-метоксиндол-2-карбоновой кислоты	72
4-Пиридилуксусная кислота (хлоргидрат)	75
α-Фурилгликолевая кислота	77
5-Хлорметилфурил-2-п-хлорфенилкетон	79
2-Цианметилпиридин	82
Этиловый эфир хинальдиновой кислоты	84
Предметный указатель	86

2-АМИНО-4-ОКСИ-5-(п-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-6-МЕТИЛПИРИМИДИН



Предложили: А. А. Ароян, М. С. Крамер
Проверили: М. А. Калдрикан, В. В. Дарбинян

Получение

В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой, помещают 200 мл абсолютного этанола (примечание 1) и постепенно добавляют 4,6 г (0,2 г-ат) металлического натрия. К полученному алкоголяту при перемешивании последовательно прибавляют 9,5 г (0,1 моля) хлоргидрата гуанидина и 25 г (0,1 моля) п-метоксибензилацетоуксусного эфира (примечание 2).

Реакционную смесь кипятят на водяной бане в течение 2—3 часов и оставляют на ночь. После отгонки этилового спирта образовавшийся осадок растворяют в 50 мл кипящей воды и осторожно подкисляют 30 мл ледяной уксусной кислоты. Кристаллы, которые выпадают при охлаждении раствора.

отфильтровывают и сушат. Выход сырого продукта с температурой плавления 240—242° составляет 16,6—18,0 г (68,0—73,4%).

Для очищения продукт кипятят несколько минут с 100 мл этанола, охлаждают и фильтруют.

Выход очищенного продукта с температурой плавления 276—277° составляет 11,5—12,3 г, или 46,9—50,2% теоретического количества.

2-Амино-4-окси-5-(*p*-метоксибензил)-6-метилпиримидин, $C_{13}H_{15}N_3O_2$, мол. вес 245,28.—мелкокристаллический белый порошок, нерастворимый в обычных органических растворителях и в воде.

Примечания

1. Применяемый в этом синтезе этанол должен быть не ниже 99,7%. Другие исходные продукты также должны быть сухими.

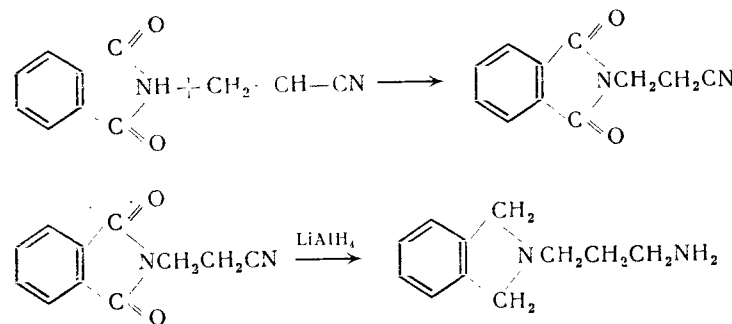
2. *p*-Метоксибензилацетоуксусный эфир с 70%-ным выходом был получен взаимодействием 36,4 г (0,28 моля) ацетоуксусного эфира с 22,5 г (0,14 моля) *p*-метоксибензилхлорида в присутствии этилата натрия, приготовленного из 3,2 г (0,14 г-ат) натрия и 150 мл абсолютного этанола. Т. кип. 174—175°/2 мм.

Другие способы получения

2-Амино-4-окси-5-(*p*-метоксибензил)-6-метилпиримидин получен только описанным выше способом [1].

1. А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967).

2-(3-АМИНОПРОПИЛ)ИЗОИНДОЛИН



Проверили: Г. А. Хоренян, А. С. Аджибекян

Получение

β-Фталимидопропионитрил. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную мешалкой с затвором, обратным холодильником и капельной воронкой, доходящей до дна колбы, помещают 29,4 г (0,2 моля) фталимида, 100 мл свежеперегнанного акрилонитрила и при перемешивании кипятят на водяной бане 15 минут. Далее медленно в течение 10—15 минут приливают 2,5 мл 40%-ного раствора гидроокиси триметилбензиламмония (тритон В) (примечание 1) и при перемешивании нагревают еще 10 минут (примечание 2). За это время обычно реакция заканчивается и фталимид полностью переходит в раствор (примечание 3). После удаления избытка акрилонитрила в вакууме водоструйного насоса остаток полностью кристаллизуется. Выход продукта с т. пл. 147—149° составляет 39—40 г. Для очистки перекристаллизовывают из смеси ацетон-метанол (1 : 5). Получают 33,8—35,1 г вещества с т. пл. 151—152°, что составляет 84,5—87,7% теоретического количества.

Восстановление. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 22,8 г (0,6

моля) алюмогидрида лития в 200 мл сухого тетрагидрофурана (примечание 4) и при перемешивании медленно в течение 2,5—3 часов приливают раствор 20 г (0,1 моля) β -фталимидопропионитрила в 300 мл сухого тетрагидрофурана. По окончании реакцию смесь нагревают на водяной бане 6 часов, удаляют баню, дают охладиться до комнатной температуры и при внешнем охлаждении холодной водой, не переставая перемешивать, осторожно по каплям приливают 40—45 мл 20%-ного раствора едкого натра. Отфильтровывают и сухой остаток после высушивания экстрагируют в аппарате Сокслета своим фильтратом 20—25 часов. Экстракт высушивают безводным карбонатом калия, отгоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 128—130°/3 мм (примечание 5).

Выход 8,7—9,1 г, или 49,4—51,6% теоретического количества.

2-(3-Аминопропил)изоиндолин, $C_{11}H_{16}N_2$, мол. вес 176,26—бесцветная жидкость, при стоянии окрашивающаяся в коричнево-красный цвет; d_4^{20} 1,0288, n_D^{20} 1,5538.

Вещество растворимо в обычных органических растворителях и частично в воде.

Примечания

1. 40%-ный раствор гидроокиси триметилбензиламмония готовят следующим образом: 0,027 моля нитрата серебра растворяют в 30 мл дистиллированной воды и приливают раствор 0,027 моля едкого натра в 10 мл дистиллированной воды. Выпадает осадок, с которого декантируют воду и промывают при перемешивании 2—3 раза дистиллированной водой, порциями по 30—35 мл. В последний раз тщательно декантируют промывную воду и при помешивании приливают раствор 0,027 моля бромистого триметилбензиламмония в 5 мл дистиллированной воды. Выпавшее в осадок бромистое серебро отсасывают, а фильтрат, представляющий собой 40%-ный раствор

гидроокиси триметилбензиламмония, используют в реакции. Лучше применять свежеприготовленный катализатор.

2. Во избежание полимеризации, вследствие контакта с парами акрилонитрила, катализатор должен быть прибавлен так, чтобы капли непосредственно падали в реакционную смесь.

3. В случае, если растворяется не все количество фталимида, прибавляют еще несколько капель катализатора и нагревают 5—10 минут. В качестве катализатора можно применять и гидроокись тетраэтиламмония. Выход при этом не меняется.

4. Тетрагидрофуран высушен над едким натром и перегнан.

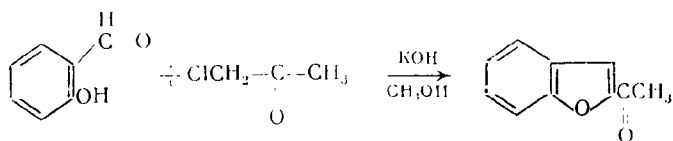
5. Во избежание карбонизации перегонку производят в токе азота.

Другие способы получения

Приведенная пропись основана на работе А. Шоба и Дж. Гернена [1] с некоторыми изменениями в деталях.

1. A. Shoch, J. Garlen, J. Pharmac. Sci., 51, 469 (1962).

2-АЦЕТИЛБЕНЗОФУРАН



Проверили: Г. Л. Папаян, С. М. Давтян

Получение

В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 12,2 г (0,1 моля) свежеперегнанного салицилового альдегида в 50 мл абсолютного спирта и при перемешивании прикапывают теплый раствор 6,7 г (0,12 моля) едкого кали в 25 мл абсолютного спирта (примечание 1). Колбу нагревают на водяной бане при температуре бани 40—50° и в течение 15 минут добавляют 9,7 г (0,1 моля) монохлорацетона (примечание 2). Продолжают перемешивание при комнатной температуре один час, затем добавляют 50 мл холодной воды. Заменяв обратный холодильник нисходящим, по возможности отгоняют весь спирт в вакууме водоструйного насоса (примечание 3). Остаток трижды экстрагируют хлористым метилом, порциями по 50 мл. Экстракт промывают водой, сушат прокаленным сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме при 115—125°/3 мм (примечание 4). Отгон кристаллизуется. Вещество очищают растворением его в теплом спирте с последующим осаждением ледяной водой.

Выход 10,0—10,7 г, или 63,0—66,8% теоретического количества; т. пл. 72—73°.

2-Ацетилбензофуран, $C_{10}H_8O_2$, мол. вес 160,17—белое кристаллическое вещество, растворимое в обычных органических растворителях и не растворимое в воде.

Примечания

1. При добавлении теплого спиртового раствора едкого кали образуется желтая кристаллическая масса фенолята салицилового альдегида.

2. Монохлорацетон получен по способу Фрича [1]; т. кип. 116—118°/680 мм. При прикапывании монохлорацетона происходит некоторое повышение температуры.

3. Такой путь обработки удобен, так как отгонка спирта без добавления воды приводит к очень вязкому и трудно-растворимому остатку.

4. При перегонке в качестве первой фракции получают не вошедший в реакцию салициловый альдегид, который можно использовать в повторном опыте.

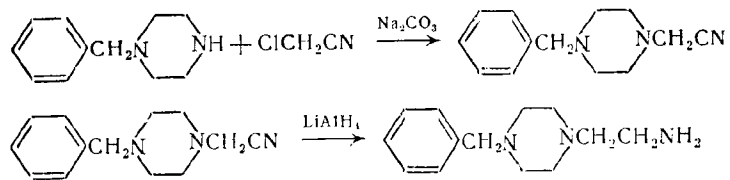
Другие способы получения

2-Ацетилбензофуран получен Стоермером [2], затем Де Граем и Боннером [3] с выходом 55%.

Настоящая пропись основана на работах указанных авторов.

1. К. Вейганд, Методы эксперимента в органической химии, часть 2, 96 (1950).
2. R. Stoermer, C. W. Chydenius, E. Schinn, Ber. 57, 72 (1924).
3. J. J. De Graaf, W. A. Bonner, Tetrahedron, 18, 1311 (1962).

1-БЕНЗИЛ-4-(2-АМИНОЭТИЛ) ПИПЕРАЗИН



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

Получение

1-Бензил-4-цианметилпиперазин. В круглодонную трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 17,6 г (0,1 моля) 1-бензилпиперазина в 100 мл абсолютного бензола (примечание 1), 16 г (0,15 моля) обезвоженного углекислого натрия и, пустив в ход мешалку, из капельной воронки приливают в течение 10—15 минут раствор 7,5 г (0,1 моля) хлорацетонитрила в 30 мл абсолютного бензола (примечание 2). По окончании смесь кипятят на водяной бане 4 часа, после охлаждения фильтруют, промывают осадок 25—30 мл абсолютного бензола и высушивают над прокаленным сульфатом натрия.

Из фильтрата отгоняют бензол в вакууме водоструйного насоса и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 153—154°/1 мм. Получают 15,8—16,9 г продукта, или 73,4—78,1% теоретического количества.

Восстановление нитрила. В полулитровую круглодонную трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают раствор 3 г (0,08 моля) алюминогидрида лития в 150 мл абсолютного эфира и при перемешивании медленно прикапывают в течение 30—40 минут раствор 10,8 г (0,05 моля) 1-бензил-4-пиперазиноацетонитрила в 100 мл абсолютного эфира так, чтобы эфир равномерно кипел. По окончании прибавления нагревают на водяной бане 6 часов, удаляют

баню, дают охладиться и, погрузив колбу в холодную воду, к перемешиваемой реакционной смеси медленно по каплям приливают 25—30 мл 20%-ного раствора едкого натра. Декантируют эфирный слой и содержимое колбы 3 раза обрабатывают бензолом, порциями по 80 мл.

Соединенный экстракт высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса, а остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 156—157°/2 мм.

Выход 8,0—8,5 г, или 73,8—78,0% теоретического количества.

1-Бензил-4-(2-аминоэтил) пиперазин, $C_{13}H_{21}N_3$, мол. вес 219,33 — бесцветная прозрачная жидкость со специфическим запахом амина, растворимая в обычных органических растворителях и незначительно в воде; d_4^{20} 1,0066, n_D^{20} 1,5492.

Примечания

1. 1-Бензилпиперазин получают расщеплением формильной группы 1-бензил-4-формилпиперазина 10%-ной соляной кислотой [1]. Выход 82% теоретического количества, т. кип. 119—120°/3 мм.

2. При прибавлении хлорацетонитрила наблюдается повышение температуры в пределах 40—45°.

Другие способы получения

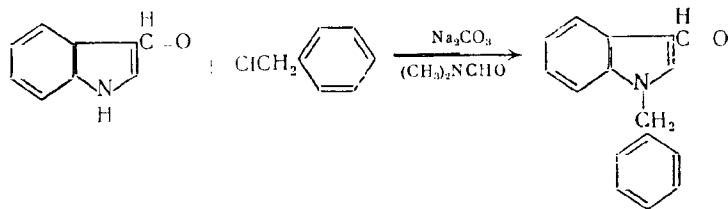
1-Бензил-4-пиперазиноацетонитрил и соответствующий амин получены взаимодействием 1-бензилпиперазина с хлорацетонитрилом в толуоле с последующим восстановлением нитрила алюминогидридом лития [2].

Описанный выше способ разработан Малем, Миззони и др. [3].

1. Сб. «Синтезы гетероциклических соединений», 6, 68 (1964).
2. Английский пат. 926, 623 (1963) [С. А. 59, Р 11527 (1963)].
3. R. P. Mull, R. H. Mizzoni, M. R. Dapero, M. E. Egbert, J. of Medicinal and Pharmac. Chemistry, 5, 944 (1962) [С. А. 58, 1833^a (1963)].

N-БЕНЗИЛИНДОЛ-3-АЛЬДЕГИД

Другие способы получения



N-Бензилиндол-3-альдегид был получен из индол-3-альдегида и хлористого бензила с применением поташа [1] с тем же выходом.

И. А. Kalir, S. Szava, J. Med. Chem., 9, 793 (1966).

Проверили: Г. Л. Папаян, Л. С. Галстян

Получение

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 7,25 г (0,05 моля) индол-3-альдегида (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 4, стр. 38), 5,3 г (0,05 моля) сухого карбоната натрия, 6,3 г (0,05 моля) свежеперегнанного хлористого бензила и 25 мл диметилформаида. Смесь при перемешивании кипятят на колбонагревателе в течение 6—8 часов (примечание 1). По охлаждении к перемешиваемой смеси прибавляют 70 г измельченного льда. Выделившееся кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают два раза холодной водой, порциями по 25 мл и высушивают. Сырой продукт весит 11,2 г и плавится при 110—111°. Для очистки указанное количество вещества растворяют в 45 мл спирта, отфильтровывают и осаждают 200 мл воды.

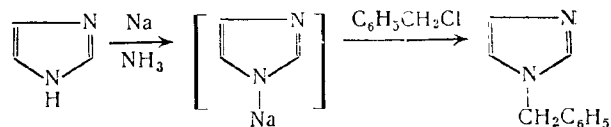
Выход 10,5—10,7 г, или 89,0—91,0% теоретического количества. Т. пл. 112—113°.

N-Бензилиндол-3-альдегид. $C_{16}H_{13}NO$. мол. вес 235,8— блестящие кристаллы белого цвета, растворимые в метиловом, этиловом спиртах, ацетоне, эфире и нерастворимые в воде.

Примечания

1. При нагревании смесь окрашивается в светло-коричневый цвет и выделяется хлористый натрий.

N-БЕНЗИЛИМИДАЗОЛ



Предложили: П. Е. Иверсен, Г. Ланд
Проверили: Э. А. Маркарян, В. Г. Африкян

Получение

В однолитровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой (примечание 1), капельной воронкой и холодильником, помещают 34 г (0,5 моля) имидазола (примечание 2). Колбу охлаждают смесью сухого льда и ацетона до -40° температуры бани и из стального баллона набирают в нее 300—400 мл жидкого аммиака, в котором при перемешивании имидазол растворяется. Продолжая перемешивание и охлаждение, вносят в колбу через холодильник в течение 30 минут 12,7 г (0,55 моля) мелконарезанного металлического натрия (примечание 3). По окончании смесь перемешивают и охлаждают около часа. За это время раствор принимает темно-синюю окраску. Далее приливают в течение 6—8 минут 69,5 г (0,55 моля) хлористого бензила (примечание 4) и быстрое перемешивание и охлаждение продолжают 3 часа (примечание 5). Удаляют охлаждающую баню и оставляют стоять реакционную смесь на ночь для испарения аммиака.

К светло-коричневому твердому остатку приливают 400 мл сухого тетрагидрофурана, кипятят 30 минут на водяной бане и в горячем виде фильтруют. Фильтрат охлаждают сухим льдом до -70 — (-78°) , отфильтровывают выпавшие белоснежные кристаллы и высушивают в вакуум-эксикаторе.

Получают 48,8—50,5 г N-бензилимидазола, плавящегося при 70 — 72° (примечание 6). Остаток на фильтре еще раз кипятят со 100 мл тетрагидрофурана, присоединяют к маточ-

ному раствору и отгоняют растворитель до объема 120—130 мл. Оставшийся раствор снова охлаждают сухим льдом и отфильтровывают выпавшие кристаллы. Высушенное вещество весит 14,5—15,8 г и плавится при $69,5$ — 72° . При повторном концентрировании раствора до 50 мл выделяется еще 4,5—5,7 г продукта с т. пл. 68 — 71° .

Общий выход составляет 68,1—72,0 г, или 86,0—90,1% теоретического количества (примечание 7).

N-Бензилимидазол, C₁₀H₁₀N₂, мол. вес 158,20—белоснежное кристаллическое вещество, легко растворимое в большинстве органических растворителей, нерастворимое в воде и лигнине.

Примечания

1. Рекомендуется использовать мешалку из тефлона или фторопласта, что обеспечивает эффективное перемешивание. Реакционная смесь только поверхностно разъедает эти материалы. Опыт следует проводить в хорошо действующем вытяжном шкафу.

2. Использован продажный имидазол. Удобными методами синтеза имидазола являются описанные в литературе способы [1, 2].

3. Применение избытка металлического натрия от 10 до 20% существенно не влияет на выход, однако эквивалентное количество дает только 75% выхода. Величина кусочков натрия не имеет значения, но реакция не должна протекать очень бурно.

4. Использован продажный хлористый бензил без предварительной очистки. В случае применения технического продукта его необходимо перегнать.

5. Перемешивание в течение только часа несколько понижает выход, удлинение времени до 8 часов не отражается на выходе.

6. Перекристаллизованный из тетрагидрофурана N-бензилимидазол плавится при 72 — $72,5^{\circ}$, из лигнине [1]—при

70—71,5°. Перегнанный продукт имеет температуру плавления 71—72°. Полученное описанным методом вещество с т. пл. 68—72° достаточно чистое для использования в реакциях.

7. После полного испарения раствора тетрагидрофурана остается коричневатое полутвердое вещество, которое нет смысла больше обрабатывать. Можно собрать остатки от нескольких опытов и перегнать, собирая фракцию с т. кип. 110—120°/0,5 мм. Полученный N-бензилимидазол после перекристаллизации из тетрагидрофурана плавится при 69—71°.

Другие способы получения

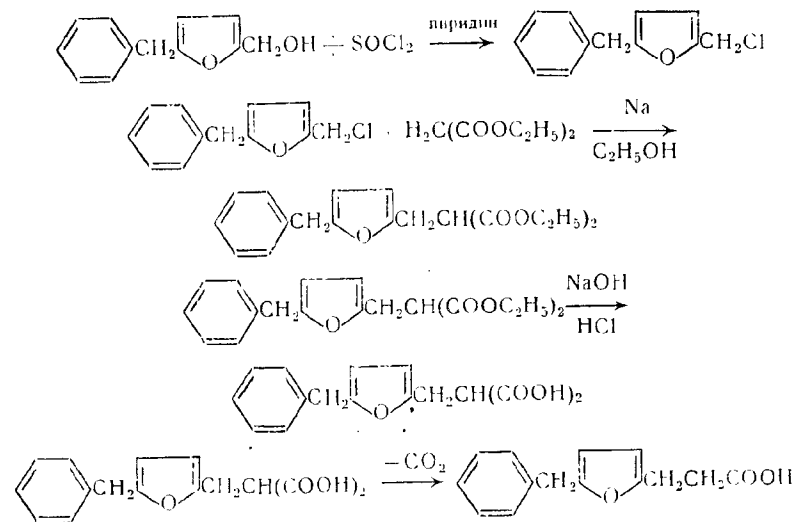
Приведенный способ получения N-бензилимидазола является модификацией метода Рсе [1], который использовал его также для получения N-метилимидазола.

Обычный метод синтеза N-бензилимидазола заключается в циклизации N-бензиламиноацетала с тиоцианатом натрия с последующим окислением образовавшегося N-бензил-2-меркаптоимидазола азотной кислотой [2].

N-Бензилимидазол получают также реакцией бензолсульфонимидазола с натрием, имидазолом и бензиловым спиртом в тетрагидрофуране [3]. Непосредственное действие бензилхлорида на имидазол [4] дает низкий выход и не может иметь практического значения.

1. A. M. Poe, J. Chem. Soc., 2195 (1963).
2. R. C. Jones, J. Am. Chem. Soc. 71, 383 (1949).
3. H. A. Staab, K. Wendel, Ber., 93, 2902 (1960).
4. D. Wallach, Ber., 16, 539 (1883).

3-(5-БЕНЗИЛФУРАН-2)-ПРОПИОНОВАЯ КИСЛОТА



Предложены: А. Л. Миджоян, В. Е. Бадалян
 Проверили: В. Г. Африкян, А. А. Санасарян

Получение

5-Бензилфурфурилхлорид. В полулитровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой, термометром и хлоркальциевой трубкой, помещают 36,6 г (0,2 моля) 5-бензилфурфурилового спирта с т. кип. 143—145°/2 мм (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 2, стр. 21). При перемешивании приливают 20 г (0,24 моля) предварительно высушенного над едким кали и перегнанного пиридина и 150 мл сухого эфира. Колбу охлаждают смесью льда и соли и при температуре 0° и интенсивном перемешивании в течение 20—30 минут прибавляют по каплям раствор 26,2 г (0,22 моля) хлористого тиоцила в 100 мл сухого эфира. Охлаждение колбы регулируют таким образом,

чтобы температура смеси не превышала $+2^\circ$ и не понижалась ниже -2° .

После прибавления всего количества хлористого тионила смесь при той же температуре перемешивают еще около 30 минут и декантируют раствор в литровую коническую колбу, а остаток трижды промывают сухим эфиром, порциями по 75—100 мл (примечание 1).

Соединенные эфирные экстракты помещают в ледяную баню и при помешивании приливают небольшими порциями 25 мл охлажденного ледяной водой 50%-ного раствора едкого кали; при этом выделяется пристающая к стенкам колбы липкая смола. Светло-желтый эфирный раствор отделяют от водного слоя и высушивают обезвоженным серноокислым натрием в холодильном шкафу в течение 2—3 часов (примечание 2). Эфирный раствор концентрируют в вакууме без нагревания до объема не менее 100 мл (примечание 3).

Диэтиловый эфир 5-бензилфурфурилмалоновой кислоты. В полулитровой трехгорлой круглодонной колбе, снабженной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, готовят раствор этилата натрия из 150 мл абсолютного спирта (примечание 4) и 5,1 г (0,22 г-ат) металлического натрия. По охлаждению до комнатной температуры приливают при перемешивании 64 г (0,4 моля) свежеперегнанного малонового эфира. Полученный раствор охлаждают ледяной водой и из капельной воронки в течение 10—15 минут прикапывают свежеконцентрированный эфирный раствор 5-бензилфурфурилхлорида. Смесь оставляют на ночь. Затем содержимое колбы кипятят 2—3 часа и, заменив обратный холодильник нисходящим, при непрерывной работе мешалки полностью отгоняют эфир и этиловый спирт. К остатку добавляют 100 мл воды. Выделившийся маслянистый слой экстрагируют 2—3 раза эфиром, порциями по 100 мл.

Эфирный экстракт сушат прокаленным серноокислым натрием, отгоняют эфир, а остаток фракционируют в вакууме. Сначала при $90\text{—}100^\circ/15$ мм отгоняет избыток малонового

эфира, а затем, при $199\text{—}201^\circ/2$ мм диэтиловый эфир 5-бензилфурфурилмалоновой кислоты.

Выход 35,5—36,6 г, или 53,9—55,6% теоретического количества (примечание 5).

Омыление. В круглодонную полулитровую колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 33 г (0,1 моля) диэтилового эфира 5-бензилфурфурилмалоновой кислоты и 10 г (0,25 моля) едкого натра, растворенного в 100 мл 50%-ного этилового спирта. Содержимое колбы при непрерывном перемешивании кипятят 10—12 часов и полностью отгоняют спирт. К остатку добавляют 100 мл воды и дважды экстрагируют эфиром, порциями по 100 мл. К охлажденному проточной водой водному раствору осторожно прибавляют разбавленную (1:1) соляную кислоту до кислой реакции на конго. Выделившуюся кислоту трижды экстрагируют эфиром (порциями по 100 мл каждая). Эфирный экстракт сушат прокаленным серноокислым натрием. После отгонки эфира остаток быстро закристаллизовывается. Полученные кристаллы 5-бензилфурфурилмалоновой кислоты после высушивания на воздухе плавятся при $136\text{—}137^\circ$; выход 23,2—23,8 г, или 84,7—86,9% теоретического количества.

Декарбоксилирование. В колбу Клайзена емкостью 50 мл помещают 27,4 г (0,1 моля) 5-бензилфурфурилмалоновой кислоты и нагревают в бане со славом Вуда при $170\text{—}180^\circ$ до прекращения выделения углекислого газа (примерно 30—40 мин.). Образовавшуюся прозрачную массу перегоняют в вакууме при $188\text{—}189^\circ/0,8$ мм.

Выход 19,4—20,2 г, или 84,3—88,0% теоретического количества; т. пл. $45\text{—}46^\circ$ (примечание 6).

β-(5-Бензилфуран-2)-пропионовая кислота $C_{14}H_{14}O_3$, мол. вес 230,26—почти бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в органических растворителях.

Примечания

1. Для лучшего извлечения продукта рекомендуется первые две промывки проводить эфиром, предварительно охлажденным до 5°. Кроме хлоргидрата пиридина, образуется некоторое количество смолистых веществ.

2. Высушивание эфирного раствора при комнатной температуре приводит к некоторому осмолению с интенсивным окрашиванием раствора, что снижает выход конечного продукта.

3. Перегнать 5-бензилфурфурилхлорид не удастся ввиду того, что в отсутствии растворителя даже при комнатной температуре он осмoleется. Для всех реакций рекомендуется использовать его свежеприготовленный эфирный раствор.

4. Выход продукта зависит от качества абсолютного спирта.

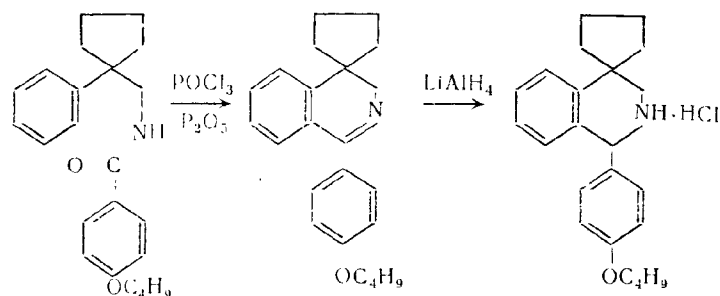
5. Диэтиловый эфир 5-бензилфурфурилмалоновой кислоты представляет собой вязкую бесцветную жидкость, хорошо растворимую в органических растворителях; d_4^{20} 1,1061; n_D^{20} 1,5124.

6. В случае необходимости 3-(5-бензилфуран-2)-пропионовую кислоту можно очистить растиранием с петролеиним эфиром. При этом получают белые кристаллы с т. пл. 49—50°.

Другие способы получения

3-(5-Бензилфуран-2)-пропионовая кислота была получена только описанным выше способом.

1-(4'-БУТОКСИФЕНИЛ)-4-СПИРО-ЦИКЛОПЕНТАН-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИН ХЛОРГИДРАТ



Предложили: Э. А. Маркарян, Т. М. Мартиросян
Проверили: В. Г. Африкян, А. А. Санасарян

Получение

1-(4'-Бутоксифенил)-4-спиро-циклопентан-3,4-дигидроизохинолин. В полулитровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 30 г (0,08 моля) N-(4'-бутоксифенил)-1-аминометил-1-фенилциклопентана с т. пл. 80—82° (примечание 1) в 150 мл абсолютного толуола. Затем прибавляют 80 г (0,5 моля) перегнанной хлорокси фосфора, 5 г (0,03 моля) пятиокси фосфора и смесь кипятят с обратным холодильником 6 часов. Отгоняют избыток хлорокси фосфора и растворитель. Остаток при охлаждении растирают со 100 мл ледяной воды, обрабатывают концентрированным раствором карбоната натрия до pH 10—11 и экстрагируют тремя порциями эфира, по 100 мл. Экстракт сушат безводным сернокислым натрием и, отогнав растворитель, остаток растворяют в 200 мл абсолютного эфира (примечание 2). Эфирный раствор охлаждают льдом и обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода до pH 3. Выделившийся осадок отделяют и, растерев со 100 мл воды, обрабатывают 10% раствором карбоната натрия до щелочной реакции (pH 11) и экстрагируют эфиром (3 раза по 80 мл).

Экстракт сушат безводным сернокислым натрием и, отогнав растворитель, получают 17,0—17,8 г (59,4—62,2%) маслообразного 1-(4'-бутоксифенил)-4-спиро-циклопентан-3,4-дигидроизохинолина.

1-(4'-Бутоксифенил)-4-спиро-циклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают раствор 3 г (0,08 моля) алюмогидрида лития в 100 мл абсолютного эфира. При перемешивании из капельной воронки в течение 20—30 минут прибавляют 17 г (0,03 моля) 1-(4'-бутоксифенил)-4-спиро-циклопентан-3,4-дигидроизохинолина в 60 мл абсолютного эфира. По окончании прикапывания реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре около часа, а затем кипятят на водяной бане в течение 10—12 часов. Охлаждают реакционную колбу ледяной баней и осторожно при перемешивании прибавляют 10 мл воды (примечание 3). Осадок отфильтровывают и промывают 100 мл эфира. Эфирный раствор сушат безводным сернокислым натрием и, обработав эфирным раствором хлористого водорода, осаждают хлоргидрат, который отфильтровывают и промывают 100 мл эфира.

Получают 15,8—17,0 г вещества (83,5—89,8%) с т. пл. 118—120°. Перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (1:1).

Выход 14,2—15,3 г, или 75,1—80,9% теоретического количества; т. пл. 132—133° (примечание 4).

Хлоргидрат 1-(4'-бутоксифенил)-4-спиро-циклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, $C_{23}H_{30}ClNO$, мол. вес 371,95—белый порошок, хорошо растворимый в метиловом и этиловом спиртах, трудно—в воде и нерастворимый в эфире, бензоле.

Примечания

1. N-(4'-Бутоксibenzoил)-1-аминометил-1-фенилциклопентан получен взаимодействием хлорангидрида бутоксибензойной кислоты с 1-фенил-1-аминометилциклопентаном в бензольном растворе в присутствии пиридина, по описанному способу [1].

2. В случае применения не абсолютного эфира может получиться маслообразное вещество.

3. Разложение водой необходимо вести осторожно, так как происходит бурная реакция с интенсивным испарением эфира.

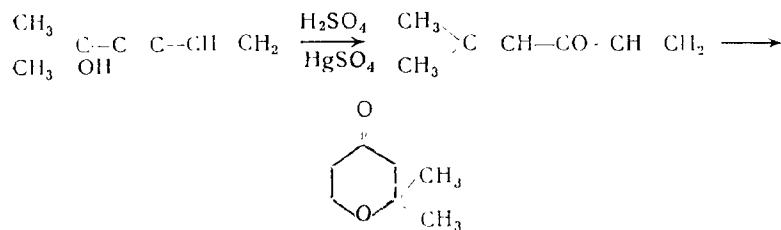
4. После перекристаллизации выход снижается на 10—15%.

Другие способы получения

Вещество получено только описанным способом [1].

1. А. Л. Миджоян, Э. А. Маркарян, Т. М. Мартиросян, С. А. Василян, ХГС, 3, 529 (1969).

2,2-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРАН-4-ОН



Проверили: В. Н. Жамагорцян, А. С. Норавян

Получение

В полулитровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с затвором, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещают 240 г 5%-ного раствора серной кислоты, 7 г сернистой ртути и, пустив в ход мешалку, содержимое колбы нагревают на водяной бане. Когда температура смеси достигает 65°, из капельной воронки приливают в течение 30 минут 80 г (0,72 моля) свежеперегнанного 5-метил-1-гексен-3-ин-5-ола с т. кип. 52—53°/10 мм (примечание). Затем температуру реакционной смеси поддерживают при 80—85° 6 часов и в течение этого времени добавляют еще 8 г сернистой ртути: по 4 г каждые последующие 2 часа. Содержимому колбы дают охладиться до комнатной температуры. Выделившийся маслянистый слой отделяют, водный экстрагируют 3—4 раза эфиром, порциями по 80 мл каждая. Соединенные эфирные экстракты промывают 20 мл 10%-ного раствора углекислого калия, затем таким же количеством воды и высушивают над прокаленным сернистым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме, собирая продукт, кипящий при 60—63°/10 мм (175—176°/680 мм).

Выход 65,5—68,5 г, или 70,3—73,5% теоретического количества.

2,2-Диметилтетрагидропиран-4-он, $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$, мол. вес 128,17; d_4^{20} 1,0017; n_D^{20} 1,4480 — бесцветная жидкость, растворимая в органических растворителях и плохо растворимая в воде.

Семикарбазон, вещество белого цвета с т. пл. 164,5—166°.

Примечания

5-Метил-1-гексен-3-ин-5-ол получается конденсацией ацетона с винилацетиленом в присутствии порошкообразного едкого кали в растворителе [1], а также без растворителя [2]. Применяется также продажный технический 5-метил-1-гексен-3-ин-5-ол под названием диметилвинилэтинилкарбинол, или карбинол Назарова.

Другие способы получения

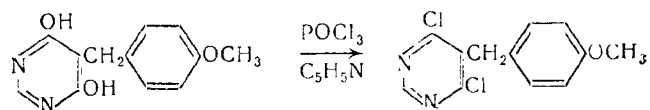
2,2-Диметилтетрагидропиран-4-он был получен при гидролизе 5-метил-1-метокси-4-гексен-3-она, 5-метил-5-хлор-1-гексен-3-она и 5-метил-1,5-дихлоргексан-3-она, а также при дегидратации 5-метил-1,5-гександиол-3-она [3].

Нагревание 1,2,2-триметил-4-пиперидона и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она в разбавленном растворе серной кислоты в присутствии сернистой ртути также приводит к получению 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она [4].

Описанный способ получения 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она основан на работах И. И. Назарова с сотрудниками [5].

1. И. И. Назаров, Изв. АН СССР, ОХН, 683 (1938).
2. С. А. Варганян, Г. А. Чухаджян, В. Н. Жамагорцян, Изв. АН АрмССР, ХН, 12, 107 (1959).
3. И. И. Назаров, Т. Д. Погоскина, Изв. АН СССР, ОХН, 206 (1943).
4. С. А. Варганян, А. С. Норавян, В. Н. Жамагорцян, ХГС, 5, 676 (1966).
5. И. И. Назаров, И. В. Горгов, Л. П. Терехова, Изв. АН СССР, ОХН, 50 (1943).

4,6-ДИХЛОР-5-(п-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИН



Предложили: А. А. Ароян, М. А. Калдрикян
Проверили: Р. Г. Мелик-Оганджанян, Л. А. Григорян

Получение

В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 153,5 г (1 моль, 92 мл) свежеперегнанной хлорокиси фосфора, приливают 17 мл пиридина (примечание 1) и 23,2 г (0,1 моля) 4,6-дихлор-5-(п-метоксибензил)пиридина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 7, стр. 30).

Смесь нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов (примечание 2). Затем отгоняют избыток хлорокиси фосфора в вакууме водоструйного насоса, остаток вливают в стакан, содержащий 75—100 г колотого льда, и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавшие кристаллы отсасывают, промывают 50 мл воды и высушивают на воздухе.

Сырой продукт с т. пл. 108—110° весит 21,0—23,0 г. Последний перекристаллизовывают из 70 мл этанола.

Выход 17,4—18,4 г, или 64,6—68,5% теоретического количества; т. пл. 120—121°.

4,6-Дихлор-5-(п-метоксибензил)пиридин, C₁₂H₁₀Cl₂N₂O, мол. вес 269,14—белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в ацетоне, хлороформе, ограниченно—в спирте, эфире и нерастворимое в воде.

Примечания

1. Вместо пиридина с успехом можно использовать соответствующее количество (20 мл) свежеперегнанного диметиланилина.

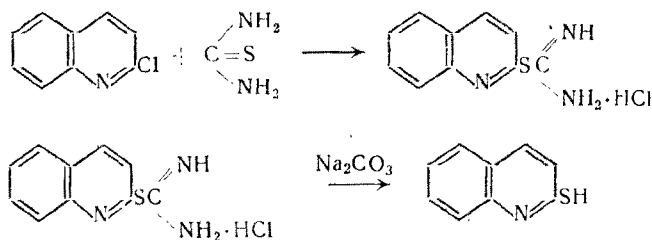
2. Реакцию следует проводить в вытяжном шкафу.

Другие способы получения

4,6-Дихлор-5-(п-метоксибензил)пиридин был получен только описанным выше способом [1].

1. А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджанян, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967).

2-МЕРКАПТОХИНОЛИН (ТИОКАРБОСТИРИЛ)



Проверили: Н. А. Бабиян, А. А. Гамбурян

Получение

В круглодонную двугорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 8,18 г (0,05 моля) 2-хлорхинолина с т. пл. 36—37° (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 7, стр. 80), 4,18 г (0,15 моля) тиомочевны и 50 мл абсолютного этилового спирта. Смесь при перемешивании кипятят на водяной бане (примечание 1) в течение 30 минут. Затем обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют 30—35 мл спирта. По охлаждении к остатку добавляют 150 мл воды для растворения образовавшейся солянокислой хинолин-изотиомочевны (примечание 2) и для выделения меркаптохинолина приливают 40—50 мл 15%-ного раствора углекислого натрия до pH 8 (примечание 3). Продолжают перемешивание еще 5—10 минут, после чего выделившийся кристаллический 2-меркаптохинолин отсасывают, промывают на фильтре водой до нейтральной реакции промывных вод, на что требуется 100—150 мл воды, отжимают и высушивают в сушильном шкафу при 50°. Получают 7,7—7,8 г (95,5—96,7%) продукта, плавящегося при 170—172°. Для очистки перекристаллизовывают из 96%-ного этилового спирта (140—150 мл). После перекристаллизации получают 6,0—6,2 г вещества с т. пл.

175—176°. По отгонке от фильтрата приблизительно половины объема спирта дополнительно выделяют еще 0,8—0,9 г продукта с т. пл. 174°.

Общий выход продукта с т. пл. 174—176° составляет 6,8—7,0 г, или 85,6—86,8% теоретического количества.

2-Меркаптохинолин, C₉H₇NS, мол. вес 161,23.—желтые блестящие кристаллы, растворимые в ацетоне, горячем спирте, эфире, бензоле, хлороформе и нерастворимые в воде.

Примечания

1. По мере нагревания происходит растворение реагирующих компонентов, а когда температура бани достигает 85° и смесь начинает кипеть, раствор желтеет и затем выпадают желтые кристаллы тиоурониевой соли.

2. Небольшая часть кристаллического продукта остается нерастворенной. Она представляет собой 2-меркаптохинолин.

3. Указанная основность достигается тогда, когда последующее прибавление содового раствора не вызывает помутнения.

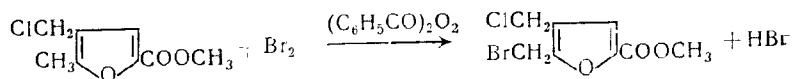
Другие способы получения

2-Меркаптохинолин может быть получен нагреванием 2-хлорхинолина с гидросульфидом калия в спиртовом растворе при 150° [1], а также из карбостирила нагреванием с пентасульфидом фосфора при 135—145° [2].

Приведенный способ основан на работе Е. Розенгауера, Г. Гофмана и В. Гейзера [3].

1. O. Fischer, Ber., 32, 1305 (1899).
2. J. Roos, Ber., 21, 619 (1888).
3. E. Rosenhauer, H. Hofmann, W. Heuser, Ber. 62B 2730 (1929).

МЕТИЛОВЫЙ ЭФИР 4-ХЛОРМЕТИЛ-5-БРОММЕТИЛФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Предложили: А. Л. Миджоян, Г. Л. Папаян
Проверили: Г. А. Хоренян, Г. Е. Габриелян

Получение

В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 18,8 г (0,1 моля) метилового эфира 4-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты с т. пл. 42—43° (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 2, стр. 47) (примечание 1), 200 мл сухого четыреххлористого углерода, 1,1 г перекиси бензонла и при перемешивании в течение 25—30 минут по каплям добавляют 16 г (0,1 моля) брома в 30 мл четыреххлористого углерода. Смесь кипятят на водяной бане 4—5 часов. Конец реакции определяют по исчезновению красноватого цвета и прекращению выделения бромистого водорода, при этом смесь принимает светло-желтую окраску. По охлаждению до комнатной температуры содержимое колбы три раза промывают водой (по 100 мл), нейтрализуют 5%-ным раствором едкого кали до нейтральной реакции на конго (примечание 2) и снова дважды промывают водой (по 50 мл). После высушивания над прокаленным сернокислым натрием и отгонки четыреххлористого углерода в вакууме водоструйного насоса остаток при охлаждении кристаллизуется (примечание 3). Для очистки вещество растворяют в 200 мл ацетона, добавляют 4 г животного угля, кипятят 10—15 минут, отфильтровывают и осторожно разбавляют одним литром холодной воды (примечание 4). Выделившийся белого цвета осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе (примечание 5).

Выход 19,3—19,5 г, или 72,5—73,2% теоретического количества; т. пл. 76—77° (примечание 6).

Метилловый эфир 4-хлорметил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты, $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrClO}_3$, мол. вес 267,54—белое кристаллическое вещество, растворяющееся в обычных органических растворителях и нерастворимое в воде.

Примечания

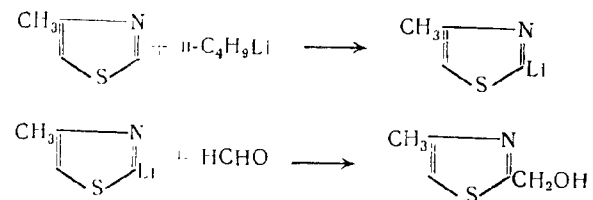
1. Качество применяемого метилового эфира 4-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты влияет на температуру плавления получаемого вещества: при применении недостаточного чистого эфира температура плавления продукта даже после повторной перекристаллизации оказывается ниже указанной в тексте.
2. При нейтрализации водный слой приобретает светло-красную окраску; подкислением слоя соляной кислотой выделяют бензойную кислоту (т. пл. 121—122°).
3. При этом получается бесцветный продукт, плавящийся при 70—72° с 95%-ным выходом.
4. При осаждении продукта прибавление воды нужно вести медленно с непрерывным растиранием образующихся комков стеклянной палочкой.
5. При высушивании на воздухе, а также при длительном хранении иногда наблюдается окрашивание продукта в светло-розовый цвет.
6. Повторное переосаждение из ацетона повышает температуру плавления вещества до 79—80°, однако продукт с т. пл. 76—77° достаточно чист для дальнейшего использования в синтезах. В аналогичных условиях из метилового эфира 4-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты с 82%-ным выходом был получен метилловый эфир 4,5-бис-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты с т. пл. 81—83°.

Другие способы получения

Метилвый эфир 4-хлорметил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты был получен с хорошим выходом только по приведенному выше способу.

Авторами установлено, что это вещество может быть получено с 50%-ным выходом также бромированием метилового эфира 4-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты N-бромсукцинимидом в присутствии перекиси бензоила.

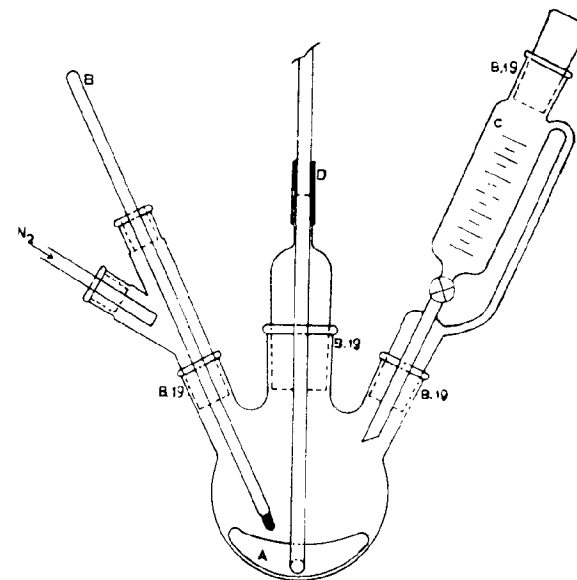
4-МЕТИЛ-2-ОКСИМЕТИЛТИАЗОЛ



Предложили: П. Е. Иверсен, Г. Ланд
Проверили: И. Кроссланд, Е. Л. Поулсен

Получение

В полулитровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, двугорлой насадкой для ввода азота и термометра и ка-



пельной воронкой с трубкой, уравнивающей давление, пропускают ток сухого азота (примечание 1). Когда воздух из

аппаратуры вытеснен сухим азотом, через капельную воронку, не прекращая пропускание тока азота, приливают раствор (0,21 моля) *n*-бутиллития в примерно 200 мл абсолютного эфира (примечание 2).

Колбу охлаждают сухим льдом и, когда температура в реакционной колбе снижается до -75° , при энергичном перемешивании прикапывают в течение часа раствор 19,8 г (0,2 моля) 4-метилтиазола (см. стр. 43) в 50 мл сухого эфира, поддерживая температуру смеси ниже -70° .

Образуется светло-желтый раствор (примечание 3), который перемешивают еще час при -75° . Заменяют капельную воронку колбой для фракционирования с широким боковым отводом (диаметром 12 мм), конец которого находится примерно на 1 см выше поверхности реакционной смеси. В эту колбу помещают 15 г (0,5 моля) параформальдегида (примечание 4) и нагревают ее в масляной бане при температуре бани $200-220^{\circ}$. Вследствие деполимеризации образуется газообразный формальдегид, который непосредственно переходит в реакционную колбу, куда не прекращают подачу слабого тока азота. При этом смесь энергично перемешивается и эффективно охлаждается. Весь процесс занимает 15—20 минут и за это время температура может повыситься до -60° . В колбе сразу же выделяется белый осадок.

Реакционную смесь при перемешивании оставляют стоять в охлаждающей бане на ночь (16—20 часов). На следующий день температура доходит приблизительно до -20° . Красноватую смесь при внешнем охлаждении осторожно гидролизуют 125 мл 4*N* соляной кислоты, отделяют водный слой, а органический экстрагируют 4*N* соляной кислотой дважды по 25 мл и затем промывают 25 мл воды (примечание 5).

Соединенные красно-коричневые кислые экстракты подщелачивают едким натром до сильно щелочной реакции, переносят в экстрактор непрерывного действия (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 1, стр. 55) и экстрагируют 16—20 часов хлороформом (примечание 6). По окончании отделяют хлороформный слой и высушивают над прокален-

ным карбонатом калия. Растворитель отгоняют из колбы, снабженной высокой колонкой; сначала при атмосферном давлении, а в конце в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при $124-127^{\circ}/10$ мм; n_D^{25} 1,5480—1,5495.

Выход 19,3—24,8 г, или 75,0—96,5% теоретического количества.

4-Метил-2-оксиметилтиазол, C_5H_7NOS , мол. вес 129,11—бесцветное масло с неприятным запахом, с т. кип. $124^{\circ}/9$ мм. n_D^{25} 1,5502 [2], растворимое в обычных органических растворителях, в воде и кислотах.

Примечания

1. Аппаратура должна быть совершенно сухой, не содержащей влаги атмосферы и кислород. Азот пропускают последовательно через спиртовой раствор пирагаллола и колонку с гидроокисью калия.

2. Рекомендуется применять свежеприготовленный *n*-бутиллитий [1], который получают непосредственно перед употреблением и передавливают азотом в капельную воронку. Установлено, что диспергирование расплавленного лития в парафиновом масле в токе азота, с последующим промыванием лигроином удобнее, чем нарезывание лития на мелкие кусочки.

3. Свежеперегнанный 4-метилтиазол дает практически бесцветный раствор литий производного (если температура поддерживается ниже -70°), однако окраска раствора от желтого до оранжевого цвета существенно не влияет на выход.

4. Параформальдегид предварительно высушивают в вакууме над пятиокисью фосфора.

5. Выделение продукта реакции можно облегчить предварительной фильтрацией избытка параформальдегида.

6. Можно обойтись без непрерывной экстракции. Трехкратное взбалтывание хлороформом по 25 мл дает 24 г масла, перегонкой которого получают в среднем 19,3 г конеч-

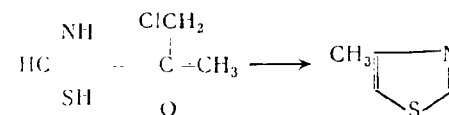
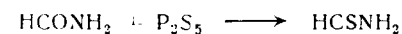
ного продукта. Дополнительная экстракция еще двумя порциями хлороформа дает еще около 1 г вещества.

Другие способы получения

Кроме приведенного метода [2], (который был применен также для получения 2-оксиметилтиазола), 4-метил-2-оксиметилтиазол был получен гидролизом продукта, полученного перегруппировкой N-окси-2,4-диметилтиазола в уксусном ангидриде [3] и гидролизом 4-метил-2-бензоилоксиметилтиазола [4] или 4-метил-2-ацетокситиазола [5].

1. R. G. Jones, H. Gilman, „Organic Reactions“, 6, 352 (1951).
2. P. E. Iversen, H. Lund, Acta Chem. Scand. 20, 2649 (1966).
3. H. J. Andersen, D. J. Barnes, Z. M. Khan, Can. J. Chem. 42, 2375 (1964).
4. D. J. Brown, A. H. Cook, I. Heilbron, J. Chem. Soc. (1949) S. 106.
5. Б. М. Михайлов, В. П. Брновицкая, ЖОХ 27, 726 (1956).

4-МЕТИЛТИАЗОЛ



Предложили: П. Е. Иверсен, Г. Ланд
Проверили: А. Сеннинг, Т. В. Дженсен

Получение

В литровую трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и мощной мешалкой (примечание 1), помещают 60 г (0,27 моля) порошкообразного пентасернистого фосфора, 250 мл бензола (примечание 2) и 60 мл (1,5 моля) формамида. В капельную воронку помещают раствор 81 мл (1 моль) хлорацетона (примечание 3) в 50 мл бензола и 3—5 мл этого раствора при перемешивании приливают в реакционную колбу.

Реакция начинается при слабом нагревании колбы на закрытой электрической плитке. Далее ее умеренное течение поддерживают регулированием притока раствора хлорацетона в продолжение 1,5—2 часов без нагревания. По окончании прибавления, не переставая перемешивать, кипятят 2—3 часа и после охлаждения к темно-коричневой реакционной смеси приливают 200 мл воды. Хорошо перемешивают, отделяют бензольный слой (примечание 4) и экстрагируют его два раза 2N соляной кислотой, порциями по 50 мл. Соединенные водные экстракты хлоргидрата осторожно подщелачивают 150 г едкого кали (примечание 5) и экстрагируют эфиром; сначала 200 мл, а затем 3 раза по 100 мл. Эфирный раствор высушивают над едким кали (примечание 6) и фильтруют. Растворитель отгоняют из колбы, снабженной высокой колонкой, а остаток перегоняют при атмосферном давлении, собирая фракцию, кипящую при 130—135°; n_D^{25} 1,5195—1,5205 (примечание 7).

Выход 55,5—61,8 г, или 56,0—62,3% теоретического количества (примечание 8).

4-Метилтиазол, C_4H_5NS , мол. вес 99,15—бесцветное маслообразное вещество с т. кип. $132,9^\circ/770$ мм, n_D^{25} 1,5215 [1], хорошо растворимое в обычных органических растворителях, кислотах и слегка растворяющееся в воде.

Примечания

1. Опыт проводят в хорошо действующем вытяжном шкафу. Ввиду нерастворимости хлоргидрата в бензоле образуется вязкая масса, задерживающая движение мешалки.

2. В реакции использован бензол, не содержащий тиофена. Применение технического бензола снижает выход до 30% теоретического количества.

3. Были применены продажные химически чистые пятисернистый фосфор, формамид и технический хлорацетон. Повторно перегнанный хлорацетон не повышает выход. Большой избыток пятисернистого фосфора вызывает образование смолистых веществ, снижающих выход.

4. При добавлении воды образуется мелкий темно-коричневый осадок. Выделение органического слоя можно облегчить фильтрацией реакционной смеси, однако этот процесс протекает очень медленно.

5. Едкое кали в гранулах удобнее добавлять через обратный холодильник, присоединенный к делительной воронке. В случае применения едкого натра при охлаждении выделяется большой избыток неорганического вещества (очевидно, фосфат натрия), который затрудняет экстракцию.

6. На гранулах едкого кали может осаждаться слой полимера.

7. Во избежание разложения к концу перегонки применяют слегка пониженное давление. Эта фракция достаточно чиста для последующих реакций [1]. При повторной перегонке получается чистый 4-метилтиазол с т. кип. $133,5$ — $134,5^\circ$ и n_D^{25} 1,5200, однако процесс сопровождается потерями в пределах до 6%.

8. Из головной фракции с т. кип. 40 — 130° , при повторной перегонке выделяется еще $1,5$ — 2 г вещества. В случае использования $0,5$ моля хлорацетона выход 4-метилтиазола составляет около 62%. Увеличение количества исходного продукта до 2 молей, ввиду трудности перемешивания реакционной массы, снижает выход.

Другие способы получения

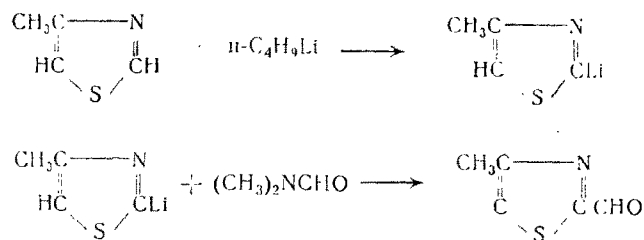
4-Метилтиазол был получен различной модификацией метода Ганча, приведенного выше. Реакцию проводили в бензоле [1], диоксане [2, 3], абсолютном этаноле [4] или без растворителя [5].

Вещество было получено также восстановлением 4-метилтиазолона-2 цинком [6, 7] и 4-метил-2-хлортиазола цинком в уксусной кислоте [8].

4-Метилтиазол получается еще восстановлением 4-метил-2-диазоний-тиазола в кипящем этаноле [9], декарбоксилированием 4-метил-2-тиазолкарбоновой кислоты [10], реакцией меркаптоацетона с цианистым водородом и хлористым водородом [11] и окислением 4-метил-2-меркаптотиазола перекисью водорода в нейтральной [12] или кислой среде [13].

1. P. E. Iversen, H. Lund, Acta Chem. Scand. 20, 2649 (1966).
2. R. P. Kurkfy, E. V. Brown, J. Am. Chem. Soc. 74, 5778 (1952).
3. R. Handley, E. F. G. Herington, M. Azzaro, J. Metzger, Bull. Soc. Chim. France (1963) 1904.
4. H. T. Clarke, S. Gurin, J. Am. Chem. Soc. 57, 1876 (1935).
5. K. Giraptai, A. Venkatraman, Proc. Ind. Acad. Sci. 22, 362 (1945).
6. L. Arapides, Ann., 249, 7 (1888).
7. A. Hantzsch, Ber. 60, 2537 (1927).
8. J. McLean, G. D. Muir, J. Chem. Soc. (1942) 383.
9. G. Popp, Ann. 250, 273 (1889).
10. H. Kondo, F. Nagasawa, J. Pharm. Soc. Japan, 57, 249 (1937).
11. K. Miyatake, T. Yoshikawa, Japan Pat. 7926 (1956); [C. A. 52, 14698g (1958)].
12. E. Ochiai, F. Nagasawa, Ber. 72, 1470 (1939).
13. М. О. Колосова, В. И. Ставровская, ЖОХ, 33, 2778 (1963).

4-МЕТИЛ-2-ТИАЗОЛИЛАЛЬДЕГИД



Предложили: П. Е. Иверсен, Г. Ланд
 Проверили: И. Кросслайд, Е. Л. Поулсен

Получение

В полулитровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, двугорлой насадкой для ввода азота и термометра и капельной воронкой с трубкой, уравнивающей давление, пропускают ток азота. Когда воздух полностью вытеснен из колбы, в нее приливают раствор 0,21 моля *n*-бутиллития (см. стр. 41) в приблизительно 200 мл абсолютного эфира.

Содержимое колбы охлаждают сухим льдом до -75° и при энергичном перемешивании из капельной воронки в течение часа приливают раствор 19,8 г (0,2 моля) 4-метилтиазола (см. стр. 42) в 50 мл абсолютного эфира, так, чтобы температура держалась ниже -70° .

Полученный прозрачный светло-желтый раствор (примечание 1) перемешивают при температуре -75° еще один час и, не переставая энергично перемешивать и эффективно охлаждать, приливают в один прием раствор 25 мл (0,3 моля) свежеперегнанного диметилформамида (примечание 2) в 10--20 мл абсолютного эфира (примечание 3). При этом образуется белый осадок. Затем реакционную смесь перемешивают в охлаждающей бане 18--20 часов. На следующий день температура в колбе повышается примерно до -20° .

Смесь при внешнем охлаждении осторожно гидролизуют 125 мл 4N соляной кислоты, отделяют водный слой, органический—два раза экстрагируют 4N соляной кислотой, по 25 мл. Соединенный водный раствор подщелачивают карбонатом калия, взятым с избытком, до сильно щелочной реакции и экстрагируют сначала 200 мл, а затем 3 раза по 100 мл эфира. Эфирный раствор высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель из колбы, снабженной высокой колонкой (20 см), и темно-окрашенный раствор перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при $72\text{--}78^\circ/10\text{ мм}$; n_D^{25} 1,5530—1,5540 (примечание 4).

Выход 20,5—20,7 г, или 80,6—81,4% теоретического количества.

4-Метил-2-тиазолилальдегид, $\text{C}_5\text{H}_5\text{NOS}$, мол. вес 127,16—слегка желтоватое масло с т. кип. $75,5\text{--}76^\circ/11\text{ мм}$, n_D^{25} 1,5580, затвердевающее в холодильнике. Вещество обладает характерным неприятным запахом, растворимо в обычных органических растворителях, в кислотах и только слегка в воде.

Примечания

1. Свежеперегнанный 4-метилтиазол дает практически бесцветный раствор литий производного (если температура поддерживалась ниже -70°), однако окраска раствора от желтого до оранжевого цвета существенно не влияет на выход.

2. Использованный продажный диметилформамид свежеперегнан (т. кип. $38^\circ/9\text{ мм}$).

3. Температура реакционной смеси на короткое время может повыситься до приблизительно -50° , но она снова понижается.

4. Удлинение времени реакции до 45 часов практически не отражается на выходе. Аналогичным образом не меняется результат, если изменить порядок прибавления—к охлажденному эфирному раствору диметилформамида прилить под

давлением азота охлажденный эфирный раствор 4-метил-2-тиазолиллития.

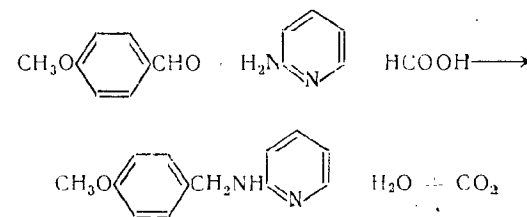
Другие способы получения

Кроме приведенного выше метода [1], 4-метилтиазолилальдегид был получен озонлизом и последующим каталитическим восстановлением 4-метил-2-стирилтиазола [2], методом Мак Фадиен-Стивенса разложением карбонатом натрия 1-фенилсульфонилгидраза 4-метил-5-тиазолилкарбоновой кислоты [3], окислением соответствующего метил- или оксиметилпроизводного двуокисью селена [1] и окислением бихроматом натрия оксиметилпроизводного [4].

Описанный выше метод был применен для получения 2-тиазолилальдегида, 5-метил-2-тиазолилальдегида, а также N-метил- и N-бензил-2-имидазолилальдегидов [1].

1. P. E. Iversen, H. Lund, Acta Chem. Scand. 20, 2649 (1966).
2. H. Kondo, F. Nagasawa, J. Pharm. Soc. Japan, 57, 249 (1937).
3. E. Campaigne, R. L. Thompson, J. E. Van Werth, J. Med. Pharm. Chem. 1, 577 (1959); [C. A. 54, 22574c (1960)].
4. H. J. Andersen, D. J. Barnes, Z. M. Khan, Can. J. Chem. 42, 2375 (1964)

2-(п-МЕТОКСИБЕНЗИЛАМИНО)ПИРИДИН



Проверили: М. А. Иралян, А. С. Азарян

Получение

В полулитровую круглодонную колбу, снабженную водоотделителем и обратным холодильником, помещают 40,8 г (0,3 моля) п-метоксибензальдегида (примечание 1), 28,2 г (0,3 моля) 2-аминопиридина и 150 мл абсолютного бензола. Смесь кипятят на воздушной бане в течение 3 часов (примечание 2). Затем удаляют воздушную баню, снимают водоотделитель, реакционную колбу соединяют с обратным холодильником и к еще горячему раствору, через верхний конец холодильника, из капельной воронки осторожно прикапывают 32,5 г (0,6 моля) 85%-ной муравьиной кислоты (примечание 3). По окончании реакцию смесь кипятят еще 20 часов, отгоняют бензол и избыток муравьиной кислоты в вакууме водоструйного насоса и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 182—184°/1 мм. Продукт при стоянии кристаллизуется; его перекристаллизовывают из 150 мл метанола.

Выход 46,8—47,5 г, или 72,9—73,9% теоретического количества, т. пл. 120—121°.

2-(п-Метоксипбензиламино)пиридин, $C_{13}H_{14}N_2O$, мол. вес 214,27 — белое кристаллическое вещество, ограниченно растворимое в эфире, бензоле, спирте и нерастворимое в воде.

Примечания

1. *p*-Метоксибензальдегид с 60—65%-ным выходом проверяющие получали следующим образом: смесь 31,3 г (0,2 моля) *p*-метоксибензилхлорида, 56 г (0,4 моля) уротропина и 100 мл 50%-ной уксусной кислоты кипятят в течение 3 часов. Затем приливают 65 мл концентрированной соляной кислоты, кипятят еще 20 минут и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, раствором поташа и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 102—104°/1 мм.

2. Нагревание продолжают до тех пор пока уровень выделенной в водоотделителе воды не становится постоянным. Обычно этот процесс продолжается 2,5—3 часа.

3. При этом происходит бурное выделение углекислого газа. Процесс приливания муравьиной кислоты продолжается 10—15 минут.

Другие способы получения

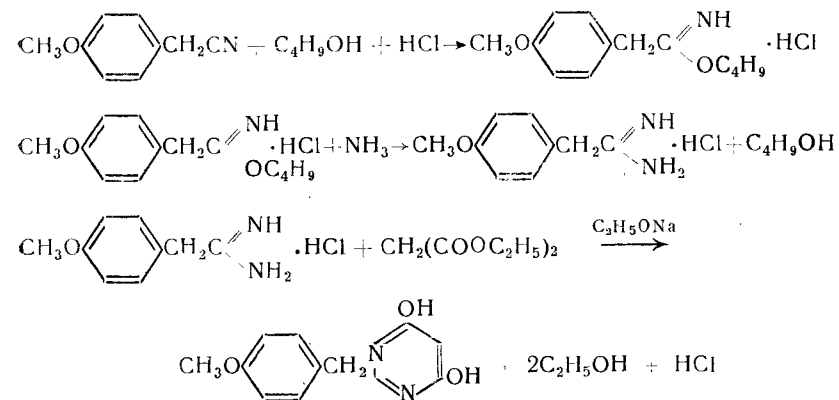
2-(*p*-Метоксибензиламино)пиридин был получен нагреванием смеси анисового альдегида, 2-аминопиридина и безводной муравьиной кислоты [1]. Этот продукт получен также восстановлением 2-(*p*-метоксибензилиденамино)пиридина натрием в амиловом спирте [2].

Приведенная выше пропись разработана на основе работы Чичибабина и Кнуянца [1].

1. А. Е. Чичибабин, И. Л. Кнуянц, Бер., 64 В. 2839 (1931).

2. А. Funk, J. P. Fourneau, Bull. Soc. Chim., 9, 806 (1942).

2-(*p*-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-4,6-ДИОКСИПИРИМИДИН



Предложили: А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджанян

Проверили: Т. Р. Овсепян, Л. А. Григорян

Получение

*Хлоргидрат бутилового иминсэфира *p*-метоксифенилуксусной кислоты.* В полулитровую круглодонную колбу, снабженную газопроводящей трубкой, доходящей до дна колбы, помещают 44,1 г (0,3 моля) *p*-метоксифенилацетонитрила (примечание 1), 22,2 г (0,3 моля) *n*-бутилового спирта и пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения (примечание 2). Затем оставляют при комнатной температуре в течение 24 часов. К образовавшимся кристаллам добавляют 100 мл абсолютного ацетона, отфильтровывают, дважды промывают абсолютным ацетоном (по 15 мл) и высушивают в вакуум-эксикаторе. Выход хлоргидрата бутилового иминоэфира *p*-метоксифенилуксусной кислоты с т. пл. 109—110° составляет 43,5—45,0 г, или 56,3—58,2% теоретического количества (примечание 3).

*Хлоргидрат *p*-метоксифенилацетамидина.* В полулитровую круглодонную колбу, снабженную газопроводящей

трубкой, доходящей до дна колбы, помещают 25,7 г (0,1 моля) хлоргидрата бутилового иминоэфира п-метоксифенилуксусной кислоты, 200 мл бутилового спирта и пропускают ток аммиака до полного растворения осадка (примечание 4). Затем отгоняют досуха бутиловый спирт в вакууме водоструйного насоса. К твердому остатку приливают 100 мл абсолютного ацетона и отфильтровывают, дважды промывают на фильтре 50 мл абсолютного ацетона и высушивают в вакуум-эксикаторе. Выход хлоргидрата п-метоксифенилацетамидина с т. пл. 129—130° составляет 17,9—18,1 г, или 89,5—90,5% теоретического количества (примечание 5).

2-(п-Метоксибензил)-4,6-диоксипиримидин. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 100 мл абсолютного этилового спирта и небольшими кусочками добавляют 6,9 г (0,3 г-ат) металлического натрия. Затем к полученному алкоголяту при перемешивании прибавляют 16 г (0,1 моля) малонового эфира и 20 г (0,1 моля) хлоргидрата п-метоксифенилацетамидина. Смесь нагревают на водяной бане в течение 7—8 часов, отгоняют 60—70 мл этанола, добавляют 100 мл воды и при охлаждении подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, дважды промывают водой и сушат при 100—105°.

Выход продукта 21,8—21,9 г, или 93,9—94,4% теоретического количества; т. пл. 286—287°.

2-(п-Метоксибензил)-4,6-диоксипиримидин, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, мол. вес 232,24—бесцветное кристаллическое вещество, нерастворимое в воде и в обычных органических растворителях.

Примечания

1. п-Метоксифенилацетонитрил синтезирован взаимодействием п-метоксибензилхлорида с цианистым натрием в среде абсолютного ацетона в присутствии небольшого количества

йодистого натрия. Выход 75—80%, т. кип. 122—123/3 мм [1, 2].

2. Насыщение длится около 15 минут. За это время раствор становится темно-фиолетовым и в результате экзотермической реакции разогревается.

3. Аналогичным образом из других п-алкоксибензилцианидов и бутанола с такими же выходами можно синтезировать хлоргидраты бутиловых иминоэфиров остальных п-алкоксифенилуксусных кислот. При использовании вместо бутанола других первичных спиртов (метанол, этанол или пропанол) получаются хлоргидраты соответствующих иминоэфиров, однако они неустойчивы.

4. В начале пропускания аммиака происходит бурное образование осадка, который в дальнейшем в течение 20 минут растворяется.

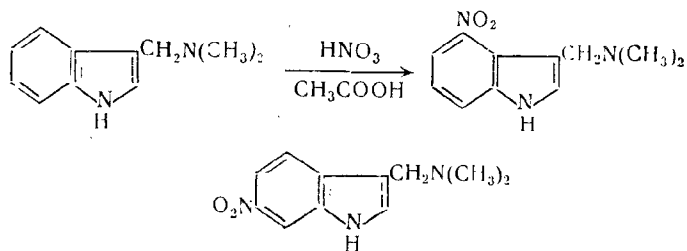
5. При высушивании продукта на воздухе температура плавления снижается до 93—95°, поэтому его следует хранить в вакуум-эксикаторе.

Другие способы получения

2-(п-Метоксибензил)-4,6-диоксипиримидин получен только по приведенному выше способу [3].

1. К. Рориг, Дж. Джонсон, Р. Гамильтон, Т. Телинский, Синтезы органических препаратов, М., ИЛ, 8, 32(1958).
2. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН, 14, 157 (1961).
3. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967).

4- И 6-НИТРОГРАМИНЫ



Проверили: Г. Л. Папаян, Л. С. Галстян

Получение

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную мешалкой, холодильником и капельной воронкой, помещают 8,7 г (0,05 моля) грамина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 4, стр. 46), растворенного в 40 мл ледяной уксусной кислоты. К смеси при температуре 10° в течение 15 минут прикапывают 8 мл азотной кислоты ($d=1,37$) в 12 мл ледяной уксусной кислоты. Удаляют баню со льдом и смесь оставляют при комнатной температуре 12 часов. Осажденную соль (нитрат) смеси 4- и 6-нитрограминиз отфильтровывают, промывают 2—3 раза абсолютным спиртом, порциями по 20 мл каждая. В фильтрат приливают 300 мл абсолютного эфира (примечание 1). Выпавший осадок отфильтровывают и промывают дважды абсолютным эфиром. Общий выход составляет 7,0—7,7 г, или 50,0—55,0% теоретического количества.

Для получения оснований нитрограминиз указанное количество соли растворяют в 100 мл теплой воды и кипятят с 0,5 г активированного угля. Отфильтрованный раствор после охлаждения подщелачивают 50—70 мл концентрированного раствора аммиака. Полученный осадок, состоящий из смеси 4- и 6-нитрограминиз, отфильтровывают и трижды промывают холодной водой, порциями по 20 мл каждая. Для разделения изометров осадок растворяют в 50 мл 50%-ной

уксусной кислоты и добавляют разбавленный водный аммиак до $\text{pH}=8$ (примечание 2). Выделившийся 6-нитрограмин фильтруют, промывают водой и вторично растворяют в том же количестве разбавленной уксусной кислоты с последующим пересаждением водным аммиаком (примечание 3).

Высушенный на воздухе 6-нитрограмин весит 3,6—3,7 г, или 66,0—68,1% теоретического количества, считая на соль. Кристаллы желтого цвета, т. пл. $178\text{—}179^\circ$. Фильтраты из первого и второго осаждения 6-нитрограминиз подщелачивают концентрированным раствором едкого натра. Выделившийся 4-нитрограминиз отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

Выход 1,0—1,3 г, или 20—25%. Т. пл. $128\text{—}129^\circ$.

4- и 6-Нитрограминиз, $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, мол. вес 219,25 — желтого цвета кристаллические вещества. Растворяются в спирте, метаноле, диметилформамиде, ацетоне. Нерастворимы в эфире, бензоле и воде.

Примечания

1. Для получения дополнительного количества соли разбавление фильтрата абсолютным спиртом [1] дает значительно меньшее количество соли, чем при применении абсолютного эфира.

2. Дробное осаждение 4- и 6-нитрограминиз удается осуществить, вследствие большей основности 6-нитрограминиз по сравнению с другим изомером.

3. Процесс необходим для дальнейшего отделения 6-нитрограминиз от его изомера, остающегося в растворе.

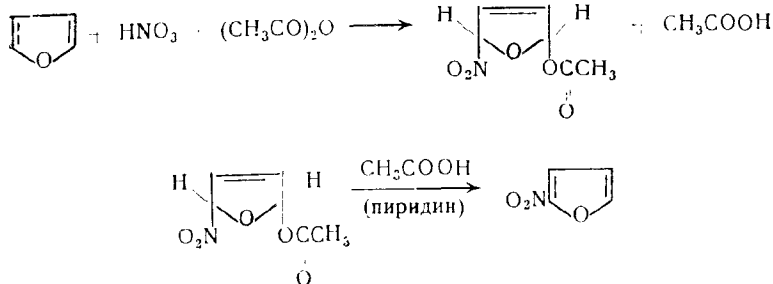
Другие способы получения

4-Нитрограминиз получен из 4-нитроиндола по реакции Манниха [2].

Настоящая пропись разработана на основе работ Берти и Сеттима [1].

1. G. Berti, A. Da Settima, Gazz., chim. ital., 90, 525 (1960).
2. Синь Ци-и, Цзинь-Шэн, Acta chim. Sinica, 31, No. 5:447—449 (1965) [РЖХ, 1966, № 17 (1), ж (244)].

2-НИТРОФУРАН



Предложили: К. К. Венгер, Д. О. Лоля,
А. К. Вейнберг
Проверили: В. Е. Бадалян, М. Т. Григорян

Получение

В круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную мешалкой с затвором, термометром, капельной воронкой и хлоркальциевой трубкой, помещают 42,5 г (0,42 моля) уксусного ангидрида и медленно при перемешивании и охлаждении (температура в колбе от 0 до +5°) из капельной воронки прибавляют 9,45 г (0,15 моля) дымящей азотной кислоты (уд. вес 1,51), (примечание 1). Нитрующую смесь охлаждают до -30° и по каплям при хорошем перемешивании прибавляют раствор 6,8 г (0,1 моля) фурана (примечание 2) в 13,6 г (0,13 моля) уксусного ангидрида (температуру реакционной смеси поддерживают в пределах от -25 до -30°). После этого смесь выдерживают при той же температуре еще в течение часа и выливают при перемешивании на 600 г измельченного льда. Продолжая перемешивание, постепенно, при температуре не выше 10°, прибавляют раствор 40 г едкого натрия в 120 мл воды (примечание 3) и продукт нитрования экстрагируют эфиром (один раз 150 мл и 3 раза по 100 мл), прибавляют 20 мл пиридина, эфирный раствор сушат над безводным сернокислым магнием в течение 24 часов, фильтруют, добавляют 0,5 г мочевины, растворитель и избыток пири-

дина отгоняют на водяной бане (температура водяной бани не выше 35—40°) в вакууме водоструйного насоса (при 12—17/мм) и остаток в колбе перегоняют с водяным паром (количество дистиллята около 300 мл). Дистиллят экстрагируют эфиром (3 раза по 50 мл), эфир отгоняют, к маслянистому осадку добавляют 2 мл ледяной воды и оставляют кристаллизаться до следующего дня в холодильнике при температуре от 0 до +5°. Кристаллический осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством ледяной воды и сушат на воздухе при температуре 18—20° в защищенном от света месте.

Выход 2-нитрофурана 7,6—8,3 г, или 67,2—73,0% теоретического количества. Т. пл. 28—29° (примечание 4).

2-Нитрофуран, $\text{C}_4\text{H}_3\text{NO}_2$, мол. вес 113,07—светло-желтое кристаллическое вещество, растворимое в обычных органических растворителях.

Примечания

1. Реакция проводится в безводных условиях. При смешивании уксусного ангидрида с азотной кислотой выделяется значительное количество тепла. Экзотермической является также реакция нитрования фурана. В качестве внешнего охлаждающего агента для проведения данного синтеза рекомендуется ацетон, к которому добавляют соответствующее количество твердой углекислоты для поддержания в реакционной колбе заданной температуры.

Не допускается повышение температуры нитрующей смеси выше 10°, так как это может привести к бурному ее разложению.

2. Применяют фуран, очищенный следующим образом: 500 мл технического фурана перегоняют над 50 г едкого натра, пропуская через колонку диаметром 2 см, наполненную 100 г окиси алюминия (II степень активности) и окончательно перегоняют над металлическим натрием. Собирают фракцию, кипящую при 30—32°/760 мм.

3. рН реакционной смеси после прибавления щелочи должно быть в пределах 6,0—6,6.

4. Синтезированный 2-нитрофуран для большинства целей вполне чистый. В случае необходимости его можно очистить перегонкой в вакууме (т. кип. 84°/13 мм [5]). Хранить 2-нитрофуран рекомендуется в холодильнике.

Другие способы получения

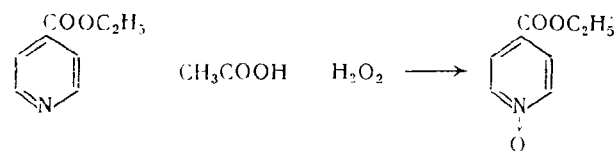
2-Нитрофуран был получен Марки [1, 2] и Сасаки [3] нитрованием фурана в среде уксусного ангидрида.

2-Нитрофуран получен с небольшим выходом также нитрованием фурана солями нитрония [4], 2-фуранкарбоновой кислоты [5] и 2-ацетилфурана [3], декарбоксилированием 5-нитро-2-фуранкарбоновой кислоты [6] и нагреванием 5-нитро-2-хлормеркурифурана с соляной кислотой [7].

Приведенная выше пропись разработана К. К. Венгером, Д. О. Лоля, А. К. Вейнбергом [8].

1. *R. Marquis*, *C. r.*, **132**, 140 (1901).
2. *R. Marquis*, *Ann. Chim.*, **81**, 4, 196 (1905).
3. *T. Sasaki*, *Bull. Inst. Chem. Research, Kyoto Univ.*, **33**, 39 (1955).
4. *G. Olah, S. Kuhn, A. Mlinko*, *J. Chem. Soc.*, 4257 (1956).
5. *I. J. Rinkes*, *Rec. Trav. Chim.*, **49**, 1169 (1930).
6. *I. J. Rinkes*, *Rec. Trav. Chim.*, **50**, 590 (1931).
7. *H. Gilman, G. F. Wright*, *J. Am. Chem. Soc.*, **55** 3302 (1933).
8. *К. К. Венгер, Д. О. Лоля, А. К. Вейнберг*. Известия АН ЛатвССР (в печати).

N-ОКИСЬ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ



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

Получение

В полулитровую круглодонную трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и термометром, помещают 15,1 г (0,1 моля) свежеперегнанного этилового эфира изоникотиновой кислоты (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 7, стр. 18), 13,6 г 30—35%-ного пергидроля (примечание 1) и 66 г (1,1 моля) ледяной уксусной кислоты. Смесь при непрерывном перемешивании нагревают в течение 10—12 часов при 75—80° (в смеси) (примечание 2). По окончании нагревания реакционную смесь концентрируют в вакууме при 12—15/мм остаточного давления, поднимая температуру в смеси до 55—60°.

После охлаждения к остатку добавляют 20 мл воды и подщелачивают карбонатом натрия до рН 8—9, затем дважды экстрагируют хлороформом, порциями по 100 мл каждая. Отгоняют хлороформ и остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. N-окиси этилового эфира изоникотиновой кислоты 142—145°/1 мм (примечание 3).

Выход 13,8—14,2 г, или 82,6—85,0% теоретического количества. Вещество после перегонки закристалливывается и плавится при 66—67°.

N-Окись этилового эфира изоникотиновой кислоты, $C_8H_9NO_3$, мол. вес 167,17—белое иглообразное, кристаллическое вещество, легко растворимое в хлороформе и бензоле, трудно—в эфире и в петролейном эфире.

Примечания

1. Указанные концентрации пергидроля необходимо соблюдать. При работе с разбавленными растворами пергидроля реакция практически не осуществляется.

2. При работе следует соблюдать все меры предосторожности, необходимые при получении N-окисей аминов (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 5, стр. 37).

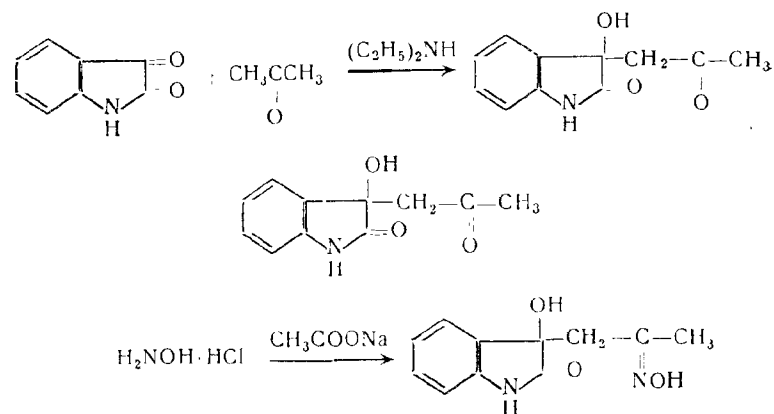
3. Вещество можно выделить также без перегонки, поскольку после полного удаления хлороформа остаток закристаллизовывается.

Другие способы получения

N-Окись этилового эфира изоникотиновой кислоты была получена из этилового эфира изоникотиновой кислоты с помощью надбензойной кислоты [1], эстерифицированием N-окиси изоникотиновой кислоты этанолом [2], а также окислением этилового эфира изоникотиновой кислоты 30%-ной перекисью водорода в растворе ледяной уксусной кислоты [3, 4]. Приведенная выше пропись основана на работах Катрицкого и Шимицу.

1. J. Meisenheimer, E. Stotz, Ber., 58, 2334 (1925).
2. T. Takahashi, K. Kariyoun, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 8, 1106 (1960) [C. A., 55, 24744e (1961)].
3. A. R. Katrisky, J. Chem. Soc. 2404 (1956).
4. M. Shimizu, J. Pharm. Soc. Japan, 72, 14741 (1952) [C.A. 47, 8077 (1953)]

3-ОКСИ-3(2'-ОКСИМИНО) ПРОПИЛ-2-ОКСИНДОЛ



Проверили: Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян,
Л. Е. Асатрян

Получение

3-Ацетонил-3-окси-2-оксиндол. В литровую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 500 мл ацетона и 147 г (1 моль) изатина (примечание 1). К перемешиваемой суспензии при комнатной температуре прибавляют 50 мл диэтиламина. Начинается экзотермическая реакция, протекающая с растворением осадка и смесь окрашивается в темно-зеленый цвет. Перемешивание продолжают еще 5,5–6 часов, при этом выпадает обильный осадок. Смесь фильтруют, фильтрат переносят в перегонную колбу, снабженную широким капилляром и растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса. Осадок присоединяют к фильтру, растирают с двумя порциями воды, по 200–250 мл каждая, фильтруют, промывают на фильтре холодным ацетоном (10–12°) и сушат. Выход вещества с т. пл. 168–169° составляет 168,0–173,0 г, или 82,0–84,4% теоретического количества (примечание 2).

3-Окси-3(2'-оксимино)пропил-2-оксиндол. В двухлитровую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают раствор 102,5 г (0,5 моля) 3-ацетонил-3-окси-2-оксиндола в 650 мл горячего этанола. При перемешивании прибавляют 39 г (0,56 моля) солянокислого гидроксилamina в 300 мл воды и 66 г (0,8 моля) ацетата натрия в 300 мл воды. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа, затем на водяной бане в вакууме водоструйного насоса удаляют спирт. Осадок отфильтровывают и сушат.

Выход продукта с т. пл. 180—181° (примечание 3) составляет 88,0—94,0 г, или 80,0—85,5% теоретического количества.

3-Окси-3(2'-оксимино)пропил-2-оксиндол, мол. вес 220,23—порошок с желтоватым оттенком, растворимый в спиртах и горячей воде, плохо—в холодной воде.

Примечания

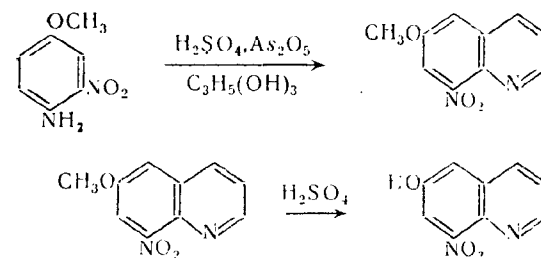
1. Был применен продажный изатин.
2. Вещество получается достаточно чистым и его можно в дальнейшем использовать без предварительной очистки.
3. Иногда вещество получается и с более низкой температурой плавления, его можно перекристаллизовать из воды, при этом выход несколько снижается (на 4—8%).

Другие способы получения

3-Окси-3(2'-оксимино)пропил-2-оксиндол получен только описанным выше методом, разработанным Вайтом и Франклином¹.

1. C. S. Franklin, A. C. Wite, J. Chem. Soc., 1335 (1963).

6-ОКСИ-8-НИТРОХИНОЛИН



Проверили: В. Е. Бадалян, Т. Р. Акопян

6-Метокси-8-нитрохинолин. В круглодонную четырехгорлую колбу емкостью 2 литра, снабженную термометром, мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 142,5 г (0,62 моля) мышьякового ангидрида, 200 г (1,19 моля) 3-нитро-4-аминоанизола (примечание 1) и 438 г (348 мл) безводного глицерина. При эффективном перемешивании из капельной воронки медленно в течение 15—20 минут добавляют 115 мл концентрированной серной кислоты (уд. вес 1,84). При этом температура в колбе повышается до 60—70°.

Обратный холодильник заменяют нисходящим, удаляют мешалку и смесь медленно нагревают до 100° при остаточном давлении 20 мм до отгонки около 90 мл воды. После этого снова присоединяют мешалку и обратный холодильник, содержимое колбы доводят до слабого кипения и при перемешивании прибавляют в течение 2 часов 85 мл концентрированной серной кислоты. Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, осторожно разбавляют 500 мл воды и при помешивании выливают в смесь, состоящую из 650 мл концентрированного аммиака (уд. вес 0,90) и 1000 г колотого льда. Полученную густую массу фильтруют, промывают осадок 4 раза водой, порциями по 250 мл каждая. Осадок переносят в 2-литровый стакан и тщательно перетирают с 1 л ме-

тилового спирта, повторив эту процедуру еще раз. Получают 219,0—223,8 г (90—92%) кристаллического продукта, который после высушивания на воздухе растирают в порошок и экстрагируют 10-кратным количеством (по объему) кипящего дихлорэтана (примечание 2). Отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход продукта, окрашенного в рыжевато-коричневый цвет, с т. пл. 161—162° составляет 182,5—194,6 г или 75,0—80,0% теоретического количества (примечание 3).

6-Окси-8-нитрохинолин. В литровую круглодонную колбу, снабженную термометром и обратным холодильником, помещают 190 г (0,93 моля) 6-метокси-8-нитрохинолина и при помешивании добавляют 960 мл охлажденной до 5—10° 65%-ной серной кислоты. Раствор кипятят при 140—145° в течение 72 часов, затем дают охладиться до 60° (примечание 4) и вливают при помешивании в стакан, содержащий 2 литра ледяной воды. В суспензию добавляют раствор аммиака до слабо щелочной реакции (рН 7,6—8,0), отфильтровывают и промывают осадок 3—4 раза водой, порциями по 100 мл. Сухой осадок переносят в колбу и экстрагируют 5-кратным объемом кипящего дихлорэтана (примечание 2). Выход сырого продукта с т. пл. 225—226° 144,9—152,0 г (82—86%). Для очистки растворяют в 30-кратном объеме кипящего ацетона и фильтруют. Фильтрат упаривают досуха в вакууме водоструйного насоса и снова экстрагируют 5-кратным объемом кипящего дихлорэтана.

Выход чистого продукта, плавящегося при 232—233°, составляет 127,2—136,1 г, или 72,0—77,0% теоретического количества.

6-Окси-8-нитрохинолин, $C_9H_6N_2O_3$, мол. вес 190,16—мелкокристаллический порошок слабо-зеленого цвета, растворим в пиридине, труднорастворим в ацетоне.

Примечания

1. Применяют технический 3-нитро-4-аминоанизол с т. пл. 124—126°.

2. Экстракцию лучше проводить в круглодонной колбе, снабженной мешалкой и обратным холодильником.

3. 6-Метокси-8-нитрохинолин получен авторами модификацией метода, разработанного Струковым [2].

4. Охлаждение ниже 60° вызывает кристаллизацию продукта.

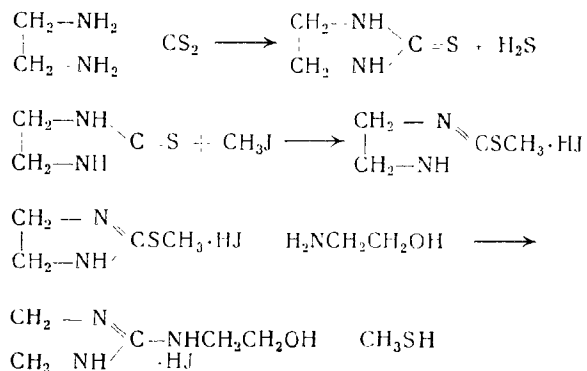
Другие способы получения

6-Окси-8-нитрохинолин был получен деэтилированием 6-этокси-8-нитрохинолина серной кислотой [3]. Вещество получено еще деметилированием 6-метокси-8-нитрохинолина 65%-ной серной и 48%-ной бромистоводородной кислотами [1], а также деметилированием смесью 42%-ной бромистоводородной и уксусной кислот [4].

Приведенная выше пропись разработана Морганом и Типсоном [1] на основе работ Магидсона и Струкова [3].

1. M. S. Morgan, R. S. Tipson, J., Am. Chem. Soc. 68, 1569 (1946).
2. И. Т. Струков, Пром. орг. хим., 4, 523 (1937).
3. O. Yu. Magidson, I. Th. Strukov, Arch. Pharm. 271, 359 (1933).
4. R. C. Fuson, R. A. Bauman, J. Org. Chem., 12, 799 (1947).

2-(β-ОКСИЭТИЛАМИНО)ИМИДАЗОЛИН-2 ЙОДГИДРАТ



Проверили: Т. Р. Овсепян, А. Е. Есаян.

Получение

N,N'-Этилендиомочевина. В полулитровую круглодонную колбу помещают 32,6 г (0,5 моля) 92%-ного этилендиамина, 70 мл этилового спирта и 70 мл воды (примечание 1). Колбу соединяют с эффективным обратным холодильником и из капельной воронки через верхний конец холодильника медленно приливают 4—5 мл сероуглерода, время от времени встряхивая колбу (примечание 2). Как только реакция начинается, колбу нагревают на водяной бане с температурой воды не выше 60° и продолжают добавление остального количества сероуглерода (всего 45,5 г, 0,6 моля), на что требуется около 2 часов. За это время температуру бани доводят до кипения и нагревают смесь еще один час. Затем добавляют 4 мл концентрированной соляной кислоты и нагревание продолжают в течение 9—10 часов. Смесь охлаждают ледяной водой, выделившийся продукт отсасывают и промывают на фильтре холодным ацетоном (50—60 мл). Выход 35,5—37,0 г, или 69,5—72,4% теоретического количества. Т. пл. 196—197° (примечание 3).

2-Метилмеркаптоимидазолин-2 йодгидрат. В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещают 10,2 г (0,1 моля) *N,N'*-этилендиомочевины, 17 г (0,12 моля) йодистого метила, 30 мл абсолютного этанола, колбу соединяют с обратным холодильником и смесь кипятят на водяной бане 4—5 часов. При стоянии в течение 10—12 часов выпадают слегка желтоватые кристаллы. Продукт отсасывают и промывают на фильтре абсолютным эфиром (2 раза по 20 мл). Выход составляет 21,5—22,5 г, или 88,1—92,2% теоретического количества; т. пл. 142—143°.

2-(β-Оксиэтиламино)имидазолин-2 йодгидрат. В двугорлую круглодонную колбу, емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 12,2 г (0,05 моля) 2-метилмеркапто-2-имидазолин йодгидрата, 3,2 г (0,05 моля) моноэтаноламина, 75 мл сухого хлороформа и при перемешивании нагревают на водяной бане 4—5 часов. Смесь оставляют стоять при комнатной температуре 10—12 часов. Вынавшее в осадок вещество отсасывают, промывают абсолютным эфиром (30 мл) и высушивают в вакуум-эксикаторе.

Выход 11,3—12,2 г, или 87,9—94,9% теоретического количества. Т. пл. 101—102° (примечание 4).

2-(β-Оксиэтиламино)имидазолин-2 йодгидрат, $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$, мол. вес 257,08—белое кристаллическое вещество, растворимое в воде, в горячем спирте, нерастворимое в обычных органических растворителях.

Примечания

1. Опыт следует проводить в хорошо действующем вытяжном шкафу.

2. Если реакция не начинается, следует осторожно прибавить реакционную смесь до 40—50° температуры бани. При прибавлении сероуглерода больше указанного количества или увеличении скорости прибавления остального количества наблюдается разогревание реакционной смеси вплоть до бурного кипения и выбрасывания содержимого колбы. По-

этому необходимо заранее приготовить охлаждающую баню.

3. Продукт достаточно чист для использования в дальнейших синтезах.

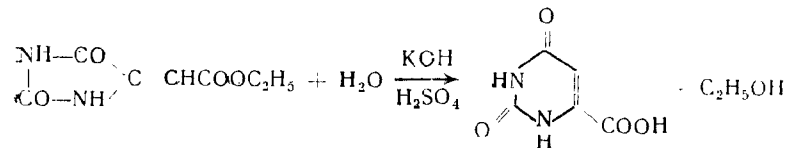
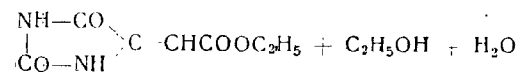
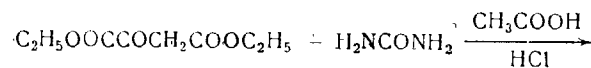
4. Авторы, разработавшие приведенный метод [1], считают полученный продукт достаточно чистым и в таком виде применяют его в дальнейших синтезах. Проверяющие перекристаллизовывали продукт реакции из 25 мл абсолютного спирта. Выход перекристаллизованного 2-(β-оксиэтиламино)имидазолин-2 йодгидрата с т. пл. 110—111° составляет 9,5—10,0 г, или 73,9—77,8% теоретического количества.

Другие способы получения

2-(β-Оксиэтиламино)имидазолин-2 йодгидрат получен на основе работ А. Ф. Макэй, В. Г. Гаттона и Р. О. Брауна [1] с некоторыми изменениями в деталях.

1. A. F. McKay, W. G. Hatton, R. O. Brown, J. Am. Chem. Soc., 78, 6144 (1956).

ОРОТОВАЯ КИСЛОТА (УРАЦИЛ-4-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА)



Предложили: О. Ю. Магидсон, К. А. Чхиквадзе
Проверили: А. Е. Есаян, А. С. Сукиасян

Получение

5-(Карбэтоксиметилден)гидантоин. В круглодонную четырехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой с затвором, обратным холодильником, газоприводящей трубкой и термометром, помещают 9 г (0,15 моля) мочевины, 28,2 г (0,15 моля) диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты (примечание 1) и 10 мл ледяной уксусной кислоты. Содержимое колбы нагревают, и когда температура достигает 80°, пропускают ток сухого хлористого водорода, поддерживая температуру реакционной массы в пределах 95—100°. Вначале мочевина быстро растворяется и примерно через 30 минут начинает выпадать кристаллический осадок. По истечении 1,5 часа с начала выпадения осадка вся масса закристаллизовывается.

После охлаждения кристаллический осадок отсасывают, промывают холодной водой и высушивают при 60—70°. Выход 14,1—16,3 г, или 51,1—59,1% теоретического количества; т. пл. 188—189° (примечание 2).

Оротовая кислота. В литровый химический стакан помещают 500 мл 1N раствора едкого кали и при комнатной температуре прибавляют 12,9 г (0,07 моля) 5-(карбэтоксиметилден)гидантоина. Затем смесь нагревают на водяной бане при 60° в течение двух часов. Вначале раствор зеленеет и по мере нагревания становится бесцветным и прозрачным. По охлаждению реакционную смесь подкисляют 35%-ным раствором серной кислоты до pH 2, перемешивают стеклянной палочкой 25—30 минут и выпавшую в осадок оротовую кислоту отсасывают.

Выход 10,7—11,8 г, или 87,8—96,9% теоретического количества (примечание 3).

Оротовая кислота, $C_5H_4N_2O_4 \cdot H_2O$, мол. вес 174,12, кристаллизуется с одной молекулой воды в виде бесцветных призм и разлагается при 334—347°, трудно растворима в воде и практически нерастворима в обычных органических растворителях.

Примечания

1. Был применен диэтиловый эфир щавелевоуксусной кислоты с т. кип. 95—96°/1 мм, полученный по Вислищенусу—конденсацией диэтилового эфира щавелевой кислоты с этилацетатом в присутствии этилата натрия [1, 14].

2. 5-(Карбэтоксиметилден)гидантоин, белое кристаллическое вещество, трудно растворимое в воде и практически нерастворимое в обычных органических растворителях. Его можно перекристаллизовывать из кипящей воды, взятой в соотношении 1 : 17.

3. Полученная оротовая кислота иногда бывает окрашена в кремовый цвет. Для обесцвечивания (практически без потерь) оротовую кислоту растворяют в 500 мл 1N раствора едкого натра, прибавляют несколько кристаллов перманганата калия, фильтруют и подкисляют при охлаждении водой.

Оротовую кислоту можно перекристаллизовывать из воды, взятой в соотношении 1 : 140.

Оротовая кислота может быть получена из мочевины и лимонной [2] или ацетилендикарбоновой [3] кислот действием олеума. Описано также получение этой кислоты из этилового эфира метоксифумаровой кислоты и мочевины действием едкого натра [4], или из метилового эфира α, α' -диметокси-янтарной кислоты и мочевины действием хлористого водорода [5], а также из моноуреида малеиновой кислоты или ее эфира [6].

В патентной литературе есть указание о ферментативном способе получения оротовой кислоты [7,8].

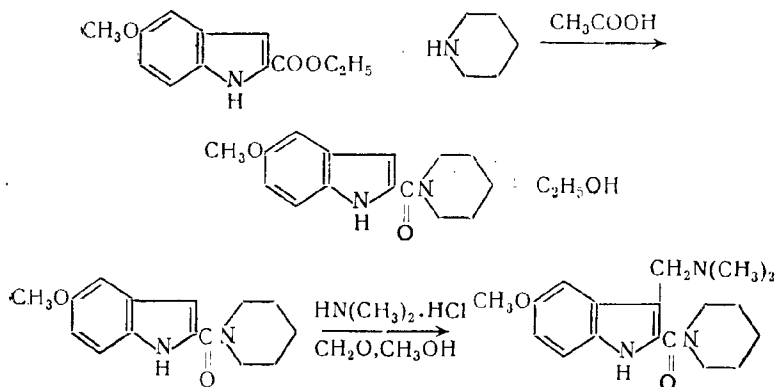
Веелер первым получил эту кислоту омылением 5-(карбэтоксиметилден)гидантоина, синтезированным из мочевины и щавелевоуксусного эфира действием хлористого водорода [9]. В дальнейшем этот метод был применен и частично улучшен рядом авторов [10,11,12,13].

Приведенная выше пропись разработана Чхиквадзе, Магидсоном [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Wislicenus, Ann. Chem., 246, 323(1888).
2. G. E. Hilbert, J. Am. Chem. Soc., 54, 2076(1932).
3. G. Furatsukuri, M. Ueda, Япон. пат., 3731(1962)(1959) [С. А., 58, 9098с(1963)].
4. M. Sumi, K. Kazami, Япон. пат., 21,338(1963)(1959) [С. А., 60, 2972b(1964)].
5. M. Sumi, K. Kazami, Япон. пат., 1725(1962)(1959). [С. А., 58, 7956с(1963)].
6. С. И. Завьялов, И. А. Михайлопуло, В. И. Гунар, Изв. АН СССР, сер. хим., № 10, 1887 (1965).
7. Sh. Kinoshita, K. Tanaka, K. Kimura, Америк. пат., 3, 086, 917 (1963) [С. А., 58, 14666g(1963)].
8. Чешский пат., 9256 (1959) [Р. Ж. хим., 1961, 6:1 417].
9. Wheeler, Am. Chem. J., 38, 362(1907).
10. H. K. Mitchell, I. F. Nye, J. Am. Chem. Soc., 39, 674(1917).
11. H. Vanderhaege, Bull. Soc. Chim. Belges, 62, 611(1953). [С. А. 49, 4661b (1955)].
12. Английский пат., 800.709 (1958) [С. А. 53, 16172a (1959)].
13. К. А. Чхиквадзе, Н. Е. Бритикова, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, 34, 161 (1964).
14. К. А. Чхиквадзе, О. Ю. Магидсон, Мед. пром. СССР, 14, № 10, 24 (1960) [С. А. 55, 6487с (1961)].

ПИПЕРИДИЛАМИД 3-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛ-5-МЕТОКСИИНДОЛ-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Предложили: Г. Л. Папаян, Г. Е. Габриелян
 Проверили: Л. С. Галстян, С. М. Давтян

Получение

Пиперидиламид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты. В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 22 г (0,1 моля) этилового эфира 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (примечание 1), 100 мл пиперидина (примечание 2) и постепенно добавляют 10 мл ледяной уксусной кислоты (примечание 3). Смесь нагревают на колбонагревателе при слабом кипении пиперидина в течение 6—7 часов. По охлаждении приливают 150 мл абсолютного эфира (примечание 4) и взбалтывают. Выделенный амид отфильтровывают и 2—3 раза промывают на фильтре абсолютным эфиром, порциями по 20 мл. Т. пл. высушенного амида 194—195°. Перекристаллизовывают из смеси 40 мл сухого ацетона и 80 мл абсолютного эфира. Выход 20,0 г (77,5%); т. пл. 197—198° (примечание 5).

Пиперидиламид 3-диметиламинометил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты. В круглодонную колбу емкостью

200 мл, снабженную мешалкой и холодильником, помещают 12,9 г (0,05 моля) пиперидиламида 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты, 4 г (0,05 моля) солянокислого диметиламина, 1,5 г (0,05 моля) параформальдегида и 100 мл сухого метанола. Смесь при перемешивании нагревают на водяной бане 5—6 часов. По охлаждении в колбу добавляют 100 мл абсолютного эфира. Выделившееся масло—хлоргидрат вещества—кристаллизуют трением, отфильтровывают и промывают 20 мл абсолютного эфира. Выход хлоргидрата 13,7 г (78,5%); т. пл. 62—63° (гигроскопичен).

Основание получают растворением указанного количества хлоргидрата в 25 мл воды и подщелачиванием концентрированным раствором едкого натра до щелочной реакции. Выделившееся основание трижды экстрагируют эфиром, порциями по 30 мл, высушивают над безводным сульфатом натрия и отгоняют растворитель. Остаток кристаллизуется.

Выход 11,5—11,8 г, или 73,0—76,0% теоретического количества. Т. пл. 126—127° (примечание 6).

Пиперидиламид 3-диметиламинометил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты, C₁₈H₂₅N₂O₂, мол. вес 315,41,—белые кристаллы, хорошо растворимые в ацетоне, бензоле, этиловом и метиловом спиртах, эфире и нерастворимые в воде.

Примечания

1. Этиловый эфир 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты получен диазотированием п-анилилина с дальнейшей конденсацией с этиловым эфиром меглацетоксусной кислоты [1].

2. Проведение реакции в абсолютном бензоле снижает выход. Избыток пиперидина служит и реакционной средой.

3. При добавлении ледяной уксусной кислоты образуется осадок, который по мере нагревания становится все больше, а к концу реакции, по охлаждении, вся масса затвердевает.

4. Осаждение амида можно провести добавлением воды. Описанный в тексте метод обработки позволяет регенерировать часть пиперидина для использования в повторном опыте.

5. Вследствие частичного растворения амида в пиперидине после отгонки эфира и пиперидина остается около 1 г вещества с той же температурой плавления. Общий выход составляет 81,4%.

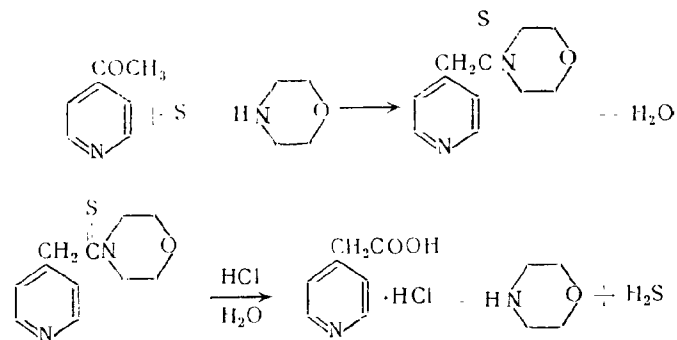
6. Перекристаллизация из абсолютного спирта и эфира не отражается на температуре плавления. Из эфирного раствора основания действием йодистым метилом получен йодметилат. Т. пл. 205—206°.

Другие способы получения

Пиперидиламид 3-диметиламинометил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты был получен только описанным выше способом.

1. G. K. Hughes, F. Lions, T. Mc. Kean, A. T. Murrey, J. Proc. Roy. Soc., N. S., Wales, 71, 475 (1938) [С. А., 33, 587 (1939)]; M. Amorosa, Gazz. Chim. ital., 8, 1415 (1955).

4-ПИРИДИЛУКСУСНАЯ КИСЛОТА (ХЛОРИДРАТ)



Предложили: О. Л. Миджоян, О. Е. Гаспарян
Проверили: М. З. Пахлеванян, Э. Л. Манукян

Получение

4-Пиридилтиоацетморфолид. В 250-миллилитровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 22,7 г (0,18 моля) 4-ацетилпиридина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 7, стр. 17), 6 г (0,18 моля) серы и 16,4 г (0,18 моля) морфолина (примечание 1). Смесь нагревают на водяной бане 3 часа, затем кипятят на масляной бане в течение 12 часов. Полученный раствор в горячем состоянии сливают на 100 г колотого льда и перемешивают до полной кристаллизации. Отфильтровывают, промывают 15—20 мл ледяной воды и сушат на воздухе. Выход сырого продукта 29,0—30,0 г. После перекристаллизации из 70 мл абсолютного этанола получают 27,5—29,0 г (57,0—70,9%); т. пл. 98—101° (примечание 2).

4-Пиридилуксусная кислота (хлоридрат). В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником и газоотводной трубкой, помещают 26,8 г (0,12 моля) 4-пиридилтиоацетморфолида и 27 мл концентрированной соля-

ной кислоты. Смесь кипятят на масляной бане при 140—145° в течение 5—6 часов до полного удаления сероводорода. По окончании реакции смесь охлаждают до 0°. Выпавшую при этом хлористоводородную соль 4-пиридилуксусной кислоты промывают абсолютным эфиром и сушат в эксикаторе. Выход 14,6—15,0 г.

Выход хлоргидрата, перекристаллизованного из абсолютного этанола—14,0—14,6 г, или 68,19—71,0% теоретического количества; т. пл. 130—132°.

Хлористоводородная соль 4-пиридилуксусной кислоты, C₇H₈ClNO₂, мол. вес—173,50—кристаллическое вещество слабо-желтого цвета, хорошо растворимое в воде, трудно в этиловом спирте, практически нерастворимо в эфире.

Примечания

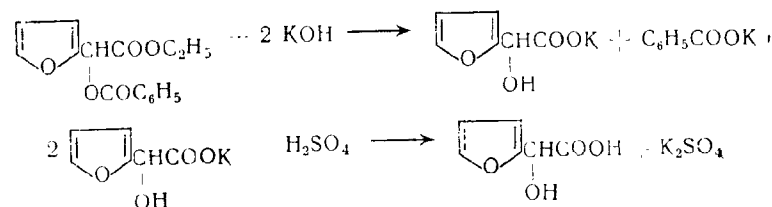
1. Применен свежеперегнанный морфолин с т. кип. 116—123°.
2. Температура плавления, по литературным данным, 104—105°.

Другие способы получения

Хлористоводородная соль 4-пиридилуксусной кислоты была получена кипячением 4-пиридилтиоацетморфолида со спиртовой щелочью в течение 72 часов [1], а также гидролизом 4-пиридилтиоацетморфолида с концентрированной соляной кислотой [2]. Настоящая пропись разработана на основе приведенных выше работ.

1. R. L. Malden, P. M. Dean, J. Am. Chem. Soc., 69, 1797 (1947).
2. A. R. Katritzky, J. Chem. Soc., 2591 (1955).

α-ФУРИЛГЛИКОЛЕВАЯ КИСЛОТА



Проверили: О. Л. Минджоян, Э. Р. Багдасарян

Получение

В полулитровую двугорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 45 г (0,15 моля) этилового эфира α-фурил-О-бензоилгликолевой кислоты (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 5, стр. 80), 27 г (0,48 моля) гидрата окиси калия и 48 мл воды. Содержимое колбы при непрерывном перемешивании нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов (примечание 1). После охлаждения экстрагируют дважды эфиром, порциями по 100 мл каждая. Водный слой охлаждают до 0° и прибавляют 20%-ную серную кислоту, охлажденную до 0° (примечание 2) до кислой реакции на конго, фильтруют, выпавшую в осадок бензойную кислоту промывают на фильтре ледяной водой (примечание 3). Объем фильтрата доводят до 150—200 мл упариванием воды при уменьшенном давлении при 35—40° и остаток экстрагируют 10—12 раз эфиром, порциями по 70—80 мл каждая (примечание 4). Соединенные эфирные экстракты высушивают над безводным сульфатом магния, прибавляют 5 г активированного угля, встряхивают в течение 2—3 минут и фильтруют. Из фильтрата отгоняют эфир, при этом вещество закристаллизовывается в виде иголок светло-желтого цвета.

Выход 17,0—18,2 г, или 72,9—79,3% теоретического количества. Т. пл. 104—106° с разложением. При перекристалли-

защиты из смеси дибутилового эфира и лигронна (10 : 1) т. пл. 108—110° (примечание 5).

α -Фурилгликолевая кислота, $C_6H_6O_4$, мол. вес 142,11—кристаллическое вещество слабо-желтого цвета, темнеющее на воздухе. Хранить в темной закрытой склянке в атмосфере азота. Хорошо растворяется в эфире, спирте, ацетоне, воде, трудно—в дибутиловом эфире, плохо—в лигронне.

Примечания

1. В течение двух часов нагревание проводится при температуре бани 60°, затем два часа при 80° и после этого еще 4 часа на кипящей водяной бане.

2. Охлаждение необходимо для предотвращения осмоления продукта.

3. Необходимо тщательное промывание для полного удаления остатков α -фурилгликолевой кислоты, которая хорошо растворяется в воде. Оставшаяся на фильтре бензойная кислота после высушивания весит 20 г, что соответствует количественному выходу.

4. Многократной экстракцией полностью извлечь α -фурилгликолевую кислоту из воды не удастся, поэтому нужно применить непрерывную экстракцию.

5. При перекристаллизации нужно избегать сильного нагревания для предупреждения осмоления кислоты. После повторной перекристаллизации температура плавления не изменяется.

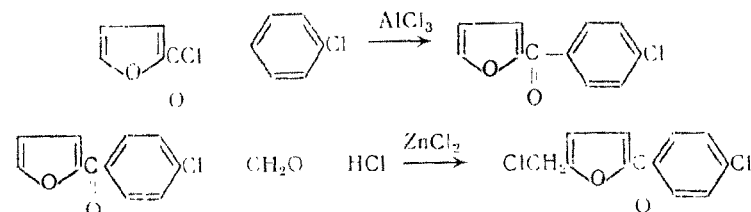
Другие способы получения

α -Фурилгликолевая кислота была получена гидролизом этилового эфира α -фурилгликолевой кислоты [1] и гидролизом этилового эфира α -фурил-О-бензоилгликолевой кислоты в присутствии едкого кали [2]. Приведенная выше пропись основана на работах Дегеринга и Ботригта [2].

1. H. Normant, С. г., 225, 580 (1947) [С. А., 42, 1933а (1948)].

2. F. F. Degering, L. G. Boatright, J. Am. Chem. Soc., 72, 5137 (1950).

5-ХЛОРМЕТИЛФУРИЛ-2-п-ХЛОРФЕНИЛКЕТОН



Предложили: А. Л. Миджоян, Г. Л. Панаи
Проверили: Л. С. Галстян, Г. Е. Габриелян

Получение

Фурил-2-п-хлорфенилкетон. В полулитровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с затвором, термометром, доходящим до дна, и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 26 г (0,2 моля) хлорапгидрида фуран-2-карбоновой кислоты (см. «Синтезы гетероциклических соединений, 1, стр. 68) и 120 мл хлорбензола (примечание 1). При перемешивании в течение 30—40 минут вносят небольшими порциями 26,6 г (0,2 моля) безводного хлористого алюминия; при этом температура реакционной смеси повышается до 30—35°. По окончании прибавления смесь нагревают на водяной бане (температура смеси 80—85°) в течение 4—5 часов. Затем при охлаждении колбу водой вносят в нее 50 г измельченного льда. Для растворения образовавшейся гидроксид алюминия приливают 50 мл разбавленной (1 : 1) соляной кислоты. Хлорбензольный слой отделяют, а водный дважды экстрагируют эфиром, порциями по 50 мл; соединенные растворы промывают водой, 10%-ным раствором углекислого натрия, снова водой до нейтральной реакции промывных вод и высушивают над прокаленным сернокислым натрием.

После отгонки хлорбензола под уменьшенным давлением остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 158—160°/4 мм; при стоянии вещество закристаллизовывается; т. пл. 62—63° (примечание 2). Выход 36,7—38,5 г (89,2—93,4%).

5-Хлорметилфурил-2-п-хлорфенилкетон. В полулитровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, стеклянной трубкой для пропускания хлористого водорода, доходящей до дна колбы, газоотводной трубкой и термометром, помещают 20,6 г (0,1 моля) фурил-2-п-хлорфенилкетона, 200 мл сухого хлороформа, 15,2 г (0,5 моля) параформальдегида и 15,2 г безводного хлористого цинка. При перемешивании в течение 40—50 минут пропускают быстрый ток хлористого водорода (примечание 3). Смесь постепенно окрашивается в темно-красный цвет. Перемешивание продолжают еще 15—20 минут, затем содержимое колбы сливают на 200 г измельченного льда и в течение 8—10 минут помешивают стеклянной палочкой. Отделяют водный слой от хлороформного, последний промывают двумя порциями воды, по 100 мл, и высушивают над безводным сернистым натрием. После полной отгонки растворителя остаток при охлаждении кристаллизуется в зеленоватую массу (примечание 4). Вещество растворяют в ацетоне, кипятят с 2 г активированного угля, отфильтровывают и по охлаждению осаждают 150—200 мл воды.

Выход 22,9—23,7 г, или 90—93% теоретического количества; т. пл. 89—90° (примечание 5).

5-Хлорметилфурил-2-п-хлорфенилкетон, $C_{12}H_8Cl_2O_2$, мол. вес 255,11—белого цвета кристаллы, нерастворимые в воде и растворимые в обычных органических растворителях.

Примечания

1. По литературным данным [1], указанный кетон получен взаимодействием молярных количеств фурилхлорида и хлорбензола в среде сероуглерода. Применение избытка хлор-

бензола в качестве реакционной среды взамен сероуглерода способствует получению более чистого кетона и обеспечивает высокий выход.

2. Температура плавления кетона, по данным тех же авторов [1],—42°, однако при повторении опыта в указанных ими условиях получен кетон с т. пл. 61—62°. Строение кетона доказано окислением его перманганатом калия в щелочной среде.

3. Хлорметилирование проводилось без охлаждения, так как при повышении температуры до 25—30° осмоления не наблюдается.

4. Перегонка вещества снижает выход до 17,8—18,4 г (70—72%). Отгон кристаллизуется и плавится при 91—92°.

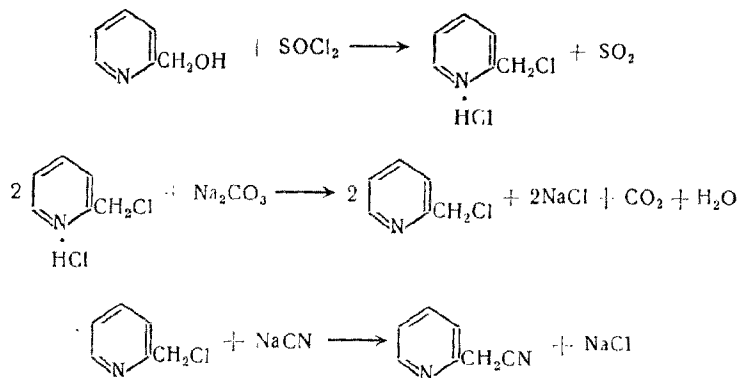
5. Аналогичным образом, но со значительно более низким выходом (55—57%) можно получить хлорметилпроизводное из фурил-2-фенилкетона; т. пл. 47—49°.

Другие способы получения

5-Хлорметилфурил-2-п-хлорфенилкетон был получен только описанным выше способом.

1. N. Maxim, S. Popesco, Bull. Soc. Chim. Romania, 16, 89 (1931) [С. А., 29, 4355⁸ (1931)].

2-ЦИАНМЕТИЛПИРИДИН



Проверили: В. А. Мнацаканян, И. С. Каграманян

Получение

2-Хлорметилпиридин. В четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой с затвором, термометром, капельной воронкой и холодильником, помещают 119 г (1 моль) свежеперегнанного хлористого тионил. Колбу охлаждают смесью льда с солью и при перемешивании из капельной воронки в течение 40 минут приливают 43,7 г (0,4 моля) 2-оксиметилпиридина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 7, стр. 59), следя за тем, чтобы температура в колбе была ниже 5°. Затем смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре и 2 часа кипятят на водяной бане. Избыток хлористого тионила отгоняют в вакууме водоструйного насоса, остаток растворяют в 100 мл воды, промывают сначала тремя порциями эфира по 30 мл, затем двумя порциями бензола по 30 мл. Водный раствор подщелачивают насыщенным раствором карбоната натрия до pH 9 и экстрагируют 500 мл бензола, порциями по 100 мл (примечание). Бензол отгоняют в вакууме водоструйного насоса, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 64—73,3 мм.

Выход 35,5—37,3 г, или 69,5—73,0% теоретического количества.

2-Цианметилпиридин. В литровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой с затвором, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают раствор 19,6 г (0,4 моля) цианистого натрия, в 80 мл воды, и 350 мл этилового спирта. Пустив в ход мешалку, приливают из капельной воронки в течение 15—20 минут раствор 34 г 2-хлорметилпиридина в 70 мл этилового спирта. Смесь перемешивают 20 часов при комнатной температуре, концентрируют в вакууме водоструйного насоса до объема 100 мл и приливают 300 мл хлороформа. Хлороформный раствор промывают 50 мл 10% раствора карбоната натрия, 20 мл воды и сушат безводным карбонатом калия. Хлороформ отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 94—100,4 мм.

Выход 23,0—24,6 г, или 72,0—77,0% теоретического количества.

2-Цианметилпиридин, $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2$, мол. вес 118,13, n_D^{20} 1,5262—светло-желтое масло, легко растворимое в органических растворителях.

Примечания

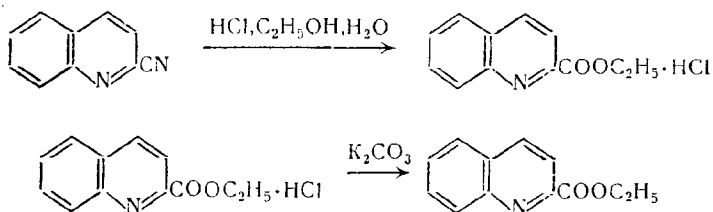
Обработку и перегонку 2-хлорметилпиридина, из-за сильного раздражающего действия на кожу и глаза, следует проводить в перчатках и в вытяжном шкафу.

Другие способы получения

2-Цианметилпиридин был получен из 2-хлорметилпиридина и цианистого калия [1]. Приведенный способ основан на работах Винтерфельда и Флика и Иган и Огура [2].

1. K. Winterfeld, K. Flick, Arch. Pharm., 26, 448 (1956).
2. T. Itai, H. Ogura, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 296 (1955) [С. А., 50, 1810g (1956)].

ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР ХИНАЛЬДИНОВОЙ КИСЛОТЫ



Проверили: О. Л. Миджоян, Э. Р. Багдасарян

Получение

В полулитровую круглодонную трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, мешалкой, газопроводной и отводной трубками, помещают 23,1 г (0,15 моля) нитрила хинальдиновой кислоты с т. пл. 90—92° (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 5, стр. 34), 250 мл 96%-ного этилового спирта (примечание) и насыщают раствор высушенным хлористым водородом, на что требуется 1,5—2 часа. При этом температура смеси самопроизвольно повышается до 70—75°. После насыщения содержимое колбы кипятят на водяной бане в течение 4—5 часов с непрерывным пропуском хлористого водорода. Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, после чего полностью отгоняют спирт при уменьшенном давлении.

По охлаждении содержимое колбы закристаллизовывается. Кристаллы растворяют в 30 мл воды, подщелачивают насыщенным раствором углекислого калия, экстрагируют 4—5 раз эфиром или хлороформом, порциями по 50 мл каждая, высушивают над обезвоженным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме; т. кип. 156—160°/3 мм.

Выход 22,5—23,7 г, или 74,7—78,7% теоретического количества.

Этиловый эфир хинальдиновой кислоты, $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, мол. вес—201,23.—жидкость светло-желтого цвета, хорошо растворимая в органических растворителях, плохо—в воде.

Примечания

При увеличении количества воды или разбавлении этилового спирта выход конечного продукта снижается до 42—46%.

Другие способы получения

Этиловый эфир хинальдиновой кислоты был получен взаимодействием хинальдиновой кислоты и этилового спирта в присутствии серной кислоты [1], взаимодействием хлорангидрида хинальдиновой кислоты и этилового спирта [2], из нитрила хинальдиновой кислоты с помощью соляной кислоты [3]. Настоящая пропись основана на работе Джонса и Вудда.

1. K. W. Campbell, C. H. Helbing, J. E. Kerniw, J. Am. Chem. Soc., 68, 1841(1946).
2. D. L. Hammick, W. P. Dickinson, J. Chem. Soc., 214(1929).
3. G. Jones, J. Wood, Tetrahedron, 21 (9) 2529 (1965) [C. A., 64, 2049b (1966)].

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Азот 39, 40, 46
 Азотная кислота (дымящая) 56
 Акрилонитрил 11, 13
 Алюмогидрид лития 12, 16, 28
 Аммиак 52
 Аммиак жидкий 20
 2-Амино-4-окси-5-(п-метоксибензил)-6-метилпиримидин 9, 10
 2-Аминопиридин 49
 2-(3-Аминопропил)изоиндолин 11, 12
 п-Анизидин 73
 Ацетат натрия 62
 2-Ацетилбензофуран 14, 15
 Ацетилеидикарбоновая кислота 70
 4-Ацетилпиридин 75
 2-Ацетилфуран 58
 Ацетон 61
 3-Ацетонил-3-окси-2-оксиндол 61, 62
 Ацетоуксусный эфир 10

 N-бензиламиноацеталь 22
 1-Бензил-4-(2-аминоэтил)пиперазин 16, 17
 N-бензylimидазол 20—22
 N-бензил-2-имидазолилальдегид 48
 N-бензлиндол-3-альдегид 18, 19
 N-бензил-2-меркаптоимндазол 22
 Бензиловый спирт 22
 1-Бензилпиперазин 16, 17
 1-Бензил-4-пиперазиноацетонитрил 16, 17
 3'-(5-Бензилфуран-2)-пропионовая кислота 23, 25, 26

 5-Бензилфурфурилмалоновая кислота 25
 5-Бензилфурфуриловый спирт 23
 5-Бензилфурфурилхлорид 23, 24, 26
 Бензойная кислота 37, 77
 Бром 36
 N-бромсукцинимид 38
 N-бутиллитий 40, 41, 46
 n-Бутиловый спирт 51
 N-(4'-Бутоксифенил)-1-аминометил-1-фенилциклопентан 27, 29
 1-(4'-Бутоксифенил)-4-спиро-циклопентан-3,4-дигидронзохиолин 27, 28
 1-(4'-Бутоксифенил)-4-спиро-циклопентаи-1,2,3,4-тетрагидроизохиоли хлоргидрат 27, 28

 Гидрат окиси кальция 77
 Гидроксиламин солянокислый 62
 Глицерин 63
 Грамин 54
 Гуанидина хлоргидрат 9

 Диметиламин солянокислый 73
 2,2-Диметилтетрагидропиран-4-он 30, 31
 2,2-Диметилтетрагидропиран-4-он 31
 Диметилформамид 18, 46, 47
 2,6-Диокси-5-(п-метоксибензил)пиримидин 32
 4,6-Дихлор-5-(п-метоксибензил)пиримидин 32, 33

 Диэтиламин 61
 Диэтиловый эфир 5-бензилфурфурилмалоновой кислоты 24—26
 Диэтиловый эфир щавелевоуксусной кислоты 69

 Изатин 61
 Индол-3-альдегид 18
 Имидазол 20—22

 Йодистый метил 67

 Калия гидросульфид 35
 5-(Карбэтоксиметилиден)гидантоин 69, 70

 Лимонная кислота 71
 Литий 41

 Малоновый эфир 24, 52
 Меркаптоацетон 45
 2-Меркаптохиолины 34, 35
 4-Метил-2-ацетокситиазол 42
 4-Метил-2-бензонлоксиметилтиазол 42
 5-Метил-1,5-гександиол-3-он 31
 5-Метил-1-гексен-3-ин-5-ол 30, 31
 4-Метил-2-диазоний-тиазол 45
 5-Метил-1,5-дихлоргексан-3-он 31
 N-метилимидазол 22
 2-Метилмеркаптоимидазолин 2
 4-Метил-2-меркаптотиазол 45
 5-Метил-1-метокси-4-гексен-3-он 31
 Метиловый эфир 4,5-бис-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты 37
 Метиловый эфир 4-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты 37
 Метиловый эфир α,α' -диметоксиянтарной кислоты 71
 Метиловый эфир 4-хлорметил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты 36—38
 Метиловый эфир 4-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты 36—38

 4-Метил-2-оксиметилтиазол 39, 41
 4-Метилтиазол 40—43, 44—47
 4-Метил-2-тиазолилальдегид 46—48
 5-Метил-2-тиазолилальдегид 48
 4-Метил-2-тиазолиллитий 47
 4-Метил-2-тиазолкарбоновая кислота 45
 4-Метилтиазолон-2 45
 5-Метил-5-хлор-1-гексен-3-он 31
 4-Метил-2-хлортиазол 45
 п-Метоксибензальдегид 49—50
 2-(п-Метоксибензиламино)пиридин 49, 50
 п-Метоксибензилацетоуксусный эфир 9, 10
 2-п-Метоксибензил-4,6-диоксипиримидин 51, 52
 п-Метоксибензилхлорид 10, 50
 6-Метокси-8-нитрохиолины 63—65
 п-Метоксифенилацетонитрил 51, 52
 Моноуред малеиновой кислоты 71
 Монохлорацетон 14, 15
 Моноэтиоламин 67
 Мочевина 69
 Муравьиная кислота 49

 Натрий металлический 9, 20, 21, 24, 52
 Натрия тиоцианат 22
 Натрия этилат 10, 24
 Нитрат серебра 12
 Нитрил хинальдиновой кислоты 84
 3-Нитро-4-аминоаизол 63
 Нитрограмин 54
 4-Нитроиндол 55
 2-Нитрофуран 56, 57, 58
 5-Нитро-2-фуранкарбоновая кислота 58
 5-Нитро-2-хлормеркурифурани 58
 2-Оксиметилпиридин 82
 6-Окси-8-нитрохиолины 63—65

- 3-Окси-3(2'-оксимино)пропил-2-оксиндол 61, 62
- 2-(β -Оксипропиламино)имидазолин 2
- N-окись 2,4-диметилтиазола 42
- N-окись изоникотиновой кислоты 60
- N-окись этилового эфира изоникотиновой кислоты 59, 60
- Оротовая кислота 69, 70
- Параформальдегид 40, 73, 80
- Пергидроль 59
- Перекись бензоила 36, 38
- Пиперидиламид 3-диметиламинометил 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты 72
- Пиперидиламид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты 72, 74
- Пиперидин 72, 74
- 4-Пиридилтиоацетоморфолид 75
- 4-Пиридилуксусная кислота (хлоргидрат) 75
- Пиридин 23, 26, 32, 56
- Пятисернистый фосфор 43,44
- Ртуть сернокислая 30, 31
- Салициловый альдегид 14, 15
- Сероуглерод 66
- Тетрагидрофуран 12, 13, 20
- 2-Тиазолилальдегид 48
- Тиокарбостирил 34
- Тиомочевина 34
- Тиоил хлористый 23, 24
- Тиофен 44
- Триметилбензиламмоний бромистый: 12
- Триметилбензиламмония гидроокись (трифон В) 11, 12, 13
- 1,2,2-Триметил-4-пиперидон 31
- Уксусный ангидрид 42, 56
- Уксусная кислота 45, 54, 59, 69, 72
- Урацил-4-карбоновая кислота 69
- Уротропин 50
- 1-Фенилсульфонил гидразид 4-метил-5-тиазолилкарбоновой кислоты 48
- Формаид 43, 44
- Фосфора пентасульфид 35
- Фталимид 11, 13
- β -Фталимидопронионитрил 11, 12
- Фуран 56, 57
- 2-Фуранкарбоновая кислота 58
- α -Фурилгликолевая кислота 77, 78
- Фурил-2-фенилкетон 81
- Фурил-2-п-хлорфенилкетон 79
- Хинальдиновая кислота 85
- Хинолилизотиомочевина солянокислая 34
- Хлорагидрид фуран-2-карбоновой кислоты 79
- Хлорагидрид хинальдиновой кислоты 85
- Хлорацетон 43—45
- Хлорацетонитрил 15, 17
- Хлорбензол 79
- Хлоргидрат бутилового иминоэфира п-метоксифенилуксусной кислоты 51
- Хлоргидрат п-метоксифенилацетамидина 51, 52
- Хлористый аммоний безводный 79
- Хлористый бензил 18, 20—22
- Хлористый тионил 23, 82
- Хлористый цинк безводный 80
- 2-Хлорметилпиридин 82, 83
- 5-Хлорметилфурил-2-п-хлорфенилкетон 79, 80, 81
- Хлорокись фосфора 27, 32
- 2-Хлорхинолин 34, 35
- Цианистый водород 45
- Цианистый натрий 83
- 2-Цианметилпиридин 82, 83
- Цинк 45
- Этилендиамин 66
- N,N'-этиленттиомочевина 66
- Этиловый эфир изоникотиновой кислоты 59
- Этиловый эфир метилацетоуксусной кислоты 73
- Этиловый эфир 5-метоксииндол 2-карбоновой кислоты 72, 73
- Этиловый эфир метоксифумаровой кислоты 71
- Этиловый эфир α -фурил-О-бензоилгликолевой кислоты 77
- Этиловый эфир α -фурилгликолевой кислоты 78
- Этиловый эфир хинальдиновой кислоты 84, 85
- 6-Этокси-8-нитрохинолин 65