

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

ԱՇԽԱՏԱՆՔԱՅԻՆ ԿԱՐՄԻՐ ԴՊՈՇԻ ԾՁԱՆԾԱՆԱԿԻՐ
Ա.Լ.ՄԱՋՈՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ՆՈՒՐԲ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ
ՔՈՄԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԱԿ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՄԻՆՔԵԶՆԵՐ

ՊՐԱԿ

IX

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆ

1972

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. А. Ароян (главный редактор), Н. А. Бабян, С. А. Вартанян,
Э. А. Маркарян, О. Л. Мнджоян, М. О. Маркарян, Н. М.
Оганджаниян (ответственный секретарь), Г. Л. Папаян,
Г. Т. Татевосян

ОТ РЕДАКЦИИ

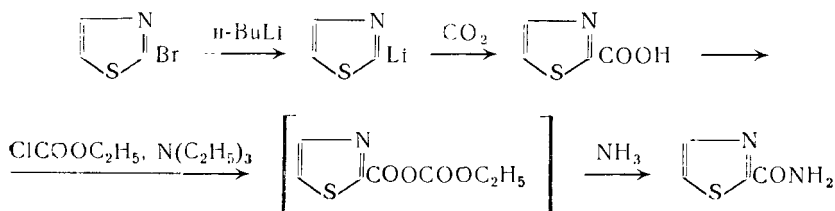
Девятый выпуск серии «Синтезы гетероциклических соединений» содержит описание методов получения тридцати различных производных пиразола, пиримидина, хинолина, изохинолина, тиазола, имидазола и других гетероциклических систем. При подборе методов для комплектования девятого выпуска редколлегия, как и прежде, руководствовалась такими признаками, как оригинальность проведения синтеза, доступность исходных веществ и возможность широкого применения получаемых соединений в органическом синтезе.

Часть описываемых методов разработана и предложена сотрудниками Института тонкой органической химии АН Армянской ССР и другими советскими и зарубежными учеными. При подготовке остальной части прописей использованы материалы, опубликованные в литературе, но при этом проводилась тщательная проверка методов и в ряде случаев вносились изменения в способ синтеза.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Амид тиазол-2-карбоновой кислоты	9
Амид α -фурил-О-бензоилгликолевой кислоты	13
1-Аминометилфалазон-4 (1-Аминометил-4-оксо-3,4-дигидрофала- зин)	15
3-(β -Аминоэтил)индол (Триптамин)	18
4-(α -Аминоэтил)пиридин	20
N-Бензил-2-имидазолальдегид	22
Бензоксазол-2-гуанидин	25
2-Бромтиазол	27
2,2-Диметилтетрагидропиранил-4-уксусная кислота	31
2,2-Диметил-4-циантетрагидропиран-4-ол	34
2,4-Диметил-3-(<i>n</i> -этоксibenзил)-5-карбэтокспиррол	36
6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-спироциклопентан	39
2,3-Дихлортетрагидрофуран	41
2,3-Дихлорхиноксалин	43
1,3-Дихлор-4(3'-хлортетрагидрофурил-2')бутен-2	45
3-Индолилуксусная кислота	47
1-Карбоксиметилфалазон-4(4-Оксо-3,4-дигидрофалазил-1-уксусная кислота)	50
2-(4-Кетопентил)бензимидазол	52
3(5)-Метилпиразол	54
5-(<i>n</i> -Метоксibenзил)-6-метилурацил	56
N-(4-Метоксibenзил)тиобарбитуровая кислота	59
2-(4-Метоксifenил)хинолин-4-карбоновая кислота	61
N-Окись 4-нитроникотиновой кислоты	63
3-(β -Окси- β -метилпропил)- Δ^2 -пиразолин	66
Оксиндол	68
цис-3(1H)-Оксо-2,3,4,5,5a,6,7,11в-октагидронафт(1,2-с)азепин	71
1,2,3,4-Тетрагидроакридин-9-карбоновая кислота	74
3-Тео-6-(2'-окспэтил)1,2,4-триазин-3,5(2H, 4H)дион	76
1-Фенил-3-аминопиразол	78
5-Цианцитозин	81

АМИД ТИАЗОЛ-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Предложили: П. Е. Иверсен, Г. Лунд
 Проверили: А. Берг, С. Бреннер-Иоргенсен

Получение

Тиазол-2-карбоновая кислота. Через полулитровую четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром, трубкой для ввода газа и капельной воронкой с трубкой для выравнивания давления (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 8, стр. 39), пропускают азот и охлаждают смесью сухого льда и ацетона. В колбу помещают 0,21 моля *n*-бутиллития в 350 мл эфира (примечание 1), охлаждают ниже -75° и в течение 20—30 минут прибавляют 18,5 мл (32,8 г, 0,2 моля) свежеперегнанного 2-бромтиазола (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 9, стр. 27), поддерживая температуру ниже -70° . Красно-коричневую реакционную смесь перемешивают при этой температуре еще 15 минут, капельную воронку

заменяют воронкой для порошка и, при энергичном перемешивании, осторожно добавляют избыток тонкоизмельченного сухого льда (примечание 2). При этом выпадает белый осадок и температура вначале быстро поднимается примерно до -40° , а затем понижается (примечание 3). Удаляют баню и смесь продолжают перемешивать в течение 1—2 часов. При температуре около -20° добавляют 75 мл воды и 5 мл концентрированной соляной кислоты, разделяют слои и эфир промывают 25 мл воды. Объединенные водные экстракты охлаждают и нейтрализуют рассчитанным количеством соляной кислоты (примечание 4); выпадает кремовый осадок кислоты. Смесь оставляют в холодильнике на ночь. Кристаллы отфильтровывают и сушат на воздухе.

Выход 23,7—24,3 г (92—94%); т. пл. $100-101^{\circ}$ (с декарбоксилированием) (примечание 5).

Амид тиазол-2-карбоновой кислоты. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термометром и градуированной капельной воронкой с трубкой, уравнивающей давление, помещают 32,3 г (0,25 моля) тиазол-2-карбоновой кислоты и 200 мл сухого тетрагидрофурана (примечание 6). Затем, охлаждая, приливают 36 мл (0,257 моля) триэтиламина (примечание 7). Содержимое колбы перемешивают и охлаждают до -40° . К густой массе в течение 10—15 минут приливают по каплям раствор 24,5 мл (0,257 моля) свежеперегнанного этилового эфира хлормуравьиной кислоты в 50 мл сухого тетрагидрофурана, поддерживая температуру около -40° . Реакционную массу перемешивают 3 часа, после чего температуру понижают примерно до -70° и через капельную воронку в течение 5 минут приливают 15—20 мл жидкого аммиака. При этом температура может подняться примерно до -20° ; удаляют охлаждающую баню, перемешивание продолжают в течение 0,5—1 часа и смесь оставляют на ночь для завершения реакции и удаления избытка аммиака. Далее реакционную смесь при перемешивании нагревают до кипения, отфильтровывают в горячем состоянии и осадок промывают на фильтре двумя порциями (по 50 мл)

теплого тетрагидрофурана. Объединенные фильтраты выпаривают в вакууме (примечание 8) и получают практически количественный выход светло-желтого твердого вещества с т. пл. 100—109°. Сырой амид перекристаллизовывают из 50 мл 50%-ного этилового спирта (примечание 9).

Выход 22,4—25,7 г, или 70,0—80,3% теоретического количества; т. пл. 117—118°.

Амид тиазол-2-карбоновой кислоты, $C_4H_4N_2OS$, мол. вес 128,15—бесцветные кристаллы, растворимые в воде и обычных органических растворителях.

Примечания

1. *n*-Бутиллитий получен по Джонсу и Гильману [1]. Целесообразнее дисперсирование расплавленного металлического лития в парафиновом масле и атмосфере азота с последующим промыванием лигроином, чем резка металла на мелкие куски.

2. Можно также использовать обычный способ карбонизации—вливать реакционную смесь при перемешивании в жидкую массу 200—300 г сухого льда и 200—300 мл эфира, находящуюся в однолитровой круглодонной колбе; в этом случае выход тиазол-2-карбоновой кислоты несколько снижается [2]. Этот метод следует применять при приготовлении больших количеств, чем 0,2 моля.

3. Нужно следить за тем, чтобы вначале в реакционной колбе не возникало избыточное давление (для безопасности можно прекратить ввод азота); основную порцию твердой двуокиси углерода не следует добавлять, пока не снизилась максимальная температура.

4. Молярность концентрированной соляной кислоты принимается равной 12. Данные о количестве кислоты, необходимые для нейтрализации, определяют обычным двойным титрованием эфирного раствора *n*-бутиллития [1].

5. Вещество пригодно для получения амида. Кислота может быть очищена растворением в водном растворе угле-

кислого калия, охлаждением и осаждением концентрированной соляной кислотой при рН 1—2. Тиазол-2-карбоновая кислота термически неустойчива (декарбоксилируется) и ее следует хранить на холоду. Описанный выше способ может быть применен для получения других гетероциклических аминокислот, таких, как 4-метилтиазол-2-карбоновая кислота [2] и N-бензилимидазол-2-карбоновая кислота [3].

6. Тетрагидрофуран очищен кипячением с гранулированным едким кали, перегнан над натрием при температуре 65—66° и оставлен над натрием.

7. Триэтиламин высушен над гранулированным едким кали.

8. Использован ротационный испаритель при температуре водяной бани 30—40°; выпаривание следует доводить только до сухого состояния, так как вещество склонно к сублимации.

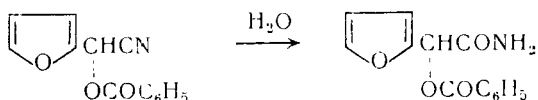
9. При перекристаллизации необходимо перед фильтрованием охладить раствор до 0°. Охлаждая фильтрат до —20°, можно получить еще 9% продукта с т. пл. 107°.

Другие способы получения

Амид тиазол-2-карбоновой кислоты, кроме смешанного ангидридного синтеза[4], получен из этилового эфира и аммиака [5], при окислении перманганатом 3-(2'-тиазолил)аланина[6].

1. R. G. Jones, H. Gilman, „Organic Reactions“, vol. VI, New York 1951, p. 352.
2. P. E. Iversen, Acta Chem. Scand., **22**, 694 (1968).
3. P. E. Iversen, H. Lund, Acta Chem. Scand., **21**, 279 (1967).
4. H. C. Beyerman, P. H. Berben, J. S. Bontekoe, Rec. trav. chim., **73**, 325 (1954); [C. A., **49**, 6230 (1955)].
5. H. Erlenmeyer, R. Marbet, H. Schenkel, Helv. Chim. Acta, **28**, 924 (1945).
6. J. M. Waiswiz, M. G. van der Hoeven, B. te Nijenhuis, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4524 (1957).

АМИД α -ФУРИЛ-О-БЕНЗОИЛГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ



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

Получение

В полулитровую круглодонную четырехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, термометром, мешалкой и газоотводной трубкой, помещают 23 г (0,1 моля) нитрила α -фурил-О-бензоилгликолевой кислоты (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 3, стр. 81), 120 мл абсолютного эфира и 0,8 мл воды (примечание 1). Содержимое колбы охлаждают до 0° (примечание 2) и насыщают при перемешивании хлористым водородом в течение 1,5 часа (примечание 3). При этом начальный светло-желтый раствор несколько темнеет. Перемешивание смеси продолжают при той же температуре в течение 1—2 часов, затем добавляют 30—40 мл абсолютного эфира, промытого водой (примечание 4), и оставляют в холодильнике при 0° на двое суток. По истечении этого времени на дне колбы оседают светло-серые кристаллы. Эфирный слой декантируют, остаток в колбе промывают 30 мл абсолютного эфира, а затем дважды петролейным эфиром, порциями по 30 мл каждая. Отфильтровывают, промывают на фильтре петролейным эфиром и высушивают в вакуум-эксикаторе. Выход сырого продукта с т. пл. 130—132° составляет около 20 г. Вещество растворяют в 30 мл абсолютного ацетона, кипятят с обратным холодильником в течение 2—3 минут, фильтруют, фильтр промывают 5 мл ацетона. К фильтрату добавляют 200 мл петролейного эфира, выделившееся вещество при охлаждении растирают,

полученные кристаллы отфильтровывают и промывают 20 мл петролейного эфира.

Выход 17,5—18,0 г, что составляет 70,5—72,5% теоретического количества; т. пл. 133—134°.

Амид α -фурил-О-бензоилгликолевой кислоты, $C_{13}H_{11}NO_4$, мол. вес 245,24—белые пластинчатые кристаллы, хорошо растворимые в спирте, ацетоне, эфире, нерастворимые в воде.

Примечания

1. При увеличении количества воды происходит гидролиз с выделением бензойной кислоты.

2. Повышение температуры способствует гидролизу.

3. При недостаточном количестве хлористого водорода часть нитрила не участвует в реакции, а при большем избытке происходит гидролиз с выделением бензойной кислоты.

4. Применяется увлажненный эфир, способствующий завершению реакции.

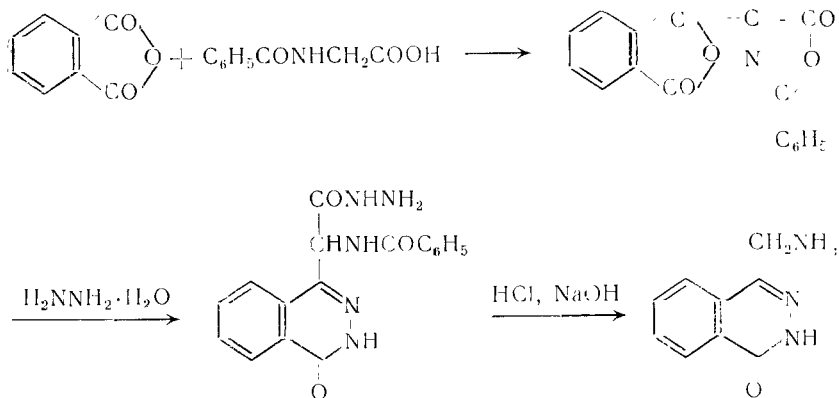
Другие способы получения

Амид α -фурил-О-бензоилгликолевой кислоты был получен только описанным выше способом[1].

1. F. Nerdel, W. Kieberg, G. Schönewald, Chem. Ber., 87, 276 (1954).

1-АМИНОМЕТИЛФТАЛАЗОН-4

(1-Аминометил-4-оксо-3,4-дигидрофталазин)



Предложили: А. Н. Кост, А. С. Пуоджюнас
 Проверили: М. Т. Грыгорян, В. Г. Африкян

Получение

2-Фенил-4-фталиденоксазолон-5. В круглодонную полулитровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещают хорошо размельченную смесь 37 г (0,25 моля) фталевого ангидрида, 44,8 г (0,25 моля) гиппуровой кислоты, 20,5 г (0,25 моля) свежеплавленного уксуснокислого натрия и приливают 90 мл уксусного ангидрида. Хорошо перемешивая, нагревают 2 часа при температуре смеси 100° . По окончании дают охладиться до $70-75^\circ$ и при перемешивании приливают 150 мл горячей воды. Выделившийся осадок отсасывают и многократно промывают горячей водой, затем ацетоном, пока вытекающая жидкость станет бесцветной. Получают 47,0—49,5 г (64,5—68,0%) продукта с т. пл. $256-257^\circ$ (с разложением) (примечание 1).

Гидразид α -бензоиламинофталазон-4-ил-1-уксусной кислоты. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 170 мл гидрата гидразина, колбу охлаждают ледяной водой и при перемешивании в течение 10 минут прибавляют 58,3 г (0,2 моля) 2-фенил-4-фталиденоксазолон-5. Удаляют охлаждающую баню и, не переставая перемешивать, нагревают реакционную смесь до кипения. Когда смесь начинает кипеть, прекращают нагревание и, удалив баню, оставляют при комнатной температуре для остывания. Выделившийся осадок отсасывают, промывают 50 мл гидрата гидразина, таким же количеством спирта и перекристаллизовывают из 185 мл этиленгликоля. Получают 25,0—27,0 г (37,0—40,0%) вещества белого цвета, плавящегося с разложением при 264—265°.

Гидрохлорид 1-аминометилфталазона-4. В литровую двугорлую колбу, снабженную термометром и обратным холодильником, помещают 33,7 г (0,1 моля) гидразида α -бензоиламинофталазон-4-ил-1-уксусной кислоты, 400 мл 30%-ной соляной кислоты и нагревают 48 часов при 105°. После охлаждения выпадает осадок, который отфильтровывают и сушат. Для удаления бензойной кислоты вещество переносят в стакан, приливают 200 мл абсолютного эфира, тщательно перемешивают стеклянной палочкой и фильтруют. Перекристаллизацию производят из 100 мл воды. Получают 18,7—19,2 г (88,3—91,0%) гидрохлорида с т. пл. 307—308° (с разложением).

1-Аминометилфталазон-4. В колбе Эрленмейера емкостью 100 мл растворяют при нагревании в 50 мл воды 21,2 г (0,1 моля) гидрохлорида 1-аминометилфталазона-4 и 4 г (0,1 моля) едкого натра, фильтруют и охлаждают фильтрат (примечание 2). Выкристаллизовавшийся продукт отсасывают, промывают 15—20 мл ледяной воды и сушат.

Выход 15,7—16,0 г, или 89,7—91,4% теоретического количества; т. пл. 201—202°.

1-Аминометилфталазон-4, $C_9H_9N_3O$, мол. вес 175,19—бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в метило-вом, этиловом спиртах, диоксане и нерастворимое в эфире, бензоле.

Примечания

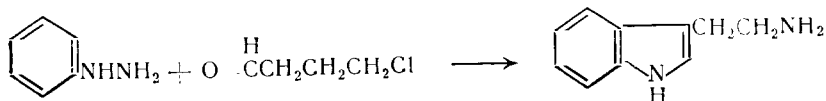
1. 2-Фенил-4-фталиденоксазолон-5 получен методом Эрленмейера^[1].
2. Для полной кристаллизации раствор лучше оставить на ночь в холодильнике.

Другие способы получения

1-Аминометилфталазон-4 получен в виде гидройодита восстановлением 1-нитрометилфталазона-4 йодистоводородной кислотой и красным фосфором^[2].

1. E. Erlenmeyer, Ann., 275, 1 (1898).
2. М. А. Мацканова, Г. Я. Ванг, ЖОХ, 28, 2798 (1958).

3-(β -АМИНОЭТИЛ)ИНДОЛ
(ТРИПТАМИН)



Предложили: И. И. Грандберг, Н. И. Боброва
Проверила: Т. И. Зуянова

Получение

В полулитровой круглодонной колбе, снабженной мощным обратным холодильником, смешивают растворы 10,8 г (0,1 моля) фенилгидразина (примечание 1) в 100 мл 80%-ного этилового спирта и 10,6 г (0,1 моля) свежеприготовленного γ -хлормасляного альдегида (примечание 2) в 200 мл этилового спирта и кипятят на водяной бане в течение 6 часов. Затем в вакууме водоструйного насоса отгоняют растворитель, сухой остаток гидрохлорида триптамина растворяют в 100 мл 0,1 н раствора соляной кислоты и экстрагируют нейтральные примеси 45 мл эфира (3 раза по 15 мл). Водный слой подщелачивают едким натром и выделившийся триптамин экстрагируют бензолом (три раза по 30 мл). Бензольный экстракт фильтруют, высушивают над прокаленным серноокислым натрием, отгоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса и маслообразный остаток перегоняют в токе сухого азота, собирая фракцию, кипящую при 185—188°/0,5 мм. Полученное желтоватое густое масло быстро затвердевает. При необходимости перекристаллизовывают из 50 мл смеси петролейного эфира и бензола 3:1.

Выход 11,2 г, или 70,0% теоретического количества; т. пл. 112—113°.

Триптамин, $C_{10}H_{12}N_2$, мол. вес 160,20—белые блестящие кристаллы с характерным, неприятным запахом, хорошо растворимые в спирте, эфире, бензоле, плохо—в петролейном эфире.

Примечания

1. Использован продажный фенилгидразин.

2. γ -Хлормасляный альдегид с т. кип. $52-53^\circ/16$ мм, п²⁰_D 1,4481, получен восстановлением хлорангидрида γ -хлормасляной кислоты^[1] в тетралине при $130-140^\circ$ по Роземунду с выходом 65% по методике Лофтфильда^[2].

Другие способы получения

Первый синтез триптамина был осуществлен по методу Фишера из γ -аминобутироацетала и фенилгидразина^[3]; триптамин получен также восстановлением индолилацетонитрила натрием в спирте^[4] или алюмогидридом лития^[5]. Описан синтез триптамина с выходом 46% взаимодействием этиленмина с бромистым индолилмагнием^[6]. Приведенная выше пропись разработана И. И. Грандбергом и сотр.^[7].

1. W. Reppe, Ann., 596, 190 (1955).

2. R. Lofffield, J. Am. Chem. Soc., 73, 1365 (1951).

3. A. J. Ewins, J. Chem. Soc., 270 (1911).

4. R. Majima, T. Hoshino, Ber., 58, 2042 (1925).

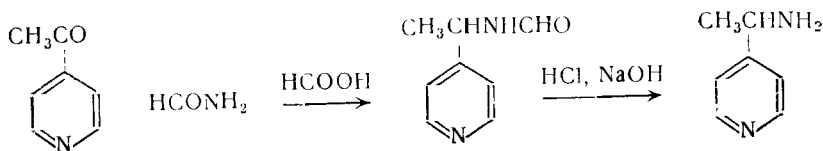
5. C. Jones, H. Herbest, G. Smith, J. Bentley, Nature, 169, 485 (1952);

P. E. Norris, F. F. Blicke, J. Am. Pharm. Assoc., 41, 637 (1952).

6. R. Bucourt, J. Valls, R. Joly, Пат. США 2. 920. 080 (1960); [С. А., 54, 13018 (1960)].

7. И. И. Грандберг, Т. И. Зуянова, Н. И. Афонина, Т. А. Иванова, Авт. свид. СССР № 192818 [Бюлл. изобр., № 6 (1967)].

4-(α -АМИНОЭТИЛ)ПИРИДИН



Проверили: В. Е. Бадалян, А. Г. Самодурова

Получение

4-(α -Формиламиноэтил)пиридин. В круглодонную четырехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещают 63,0 г (1,4 моля) формамида и, пустив в ход мешалку, нагревают содержимое колбы до 160°. При температуре 160—165° в течение 30 минут прикапывают раствор 12,1 г (0,1 моля) 4-ацетилпиридина (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 7, стр. 17) в 15 мл 98%-ной муравьиной кислоты и смесь нагревают при 160—165° еще 1,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры содержимое колбы вливают в 100 мл воды и подщелачивают 35—40%-ным раствором едкого натра до pH 11. Полученный раствор подвергают непрерывной экстракции эфиром в течение 20—30 часов. Эфирный раствор сушат сернокислым натрием и после удаления растворителя и следов формамида в вакууме водоструйного насоса (примечание) остаток перегоняют в вакууме, собирая продукт, кипящий при 172—177°/1 мм. Выход 10,0—10,4 г, или 66,6—69,3% теоретического количества. Вещество при охлаждении кристаллизуется. При перекристаллизации из абсолютного эфира получают белые призматические кристаллы с т. пл. 54—55°.

4-(α -Аминоэтил)пиридин. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 15,0 г (0,1 моля) 4-(α -формиламиноэтил)пиридина, 70 мл 8,5 н соляной кислоты и смесь кипятят в течение 4—5 часов. После

охлаждения раствор подщелачивают 35—40%-ным раствором едкого натра до рН 11 и подвергают непрерывной экстракции эфиром. Эфирный раствор сушат серноокислым натрием и после удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме, собирая продукт, кипящий при 110—112°/20 мм.

Выход 9,3—9,9 г, или 76,0—81,0% теоретического количества. 4-(α -Аминоэтил)пиридин, $C_7H_{10}N_2$, мол. вес 122,17; n_D^{25} 1,5336—бесцветная жидкость, растворимая в обычных органических растворителях.

Примечания

Отгонку остатков формамида необходимо проводить на кипящей водяной бане при остаточном давлении не более 10—12 мм.

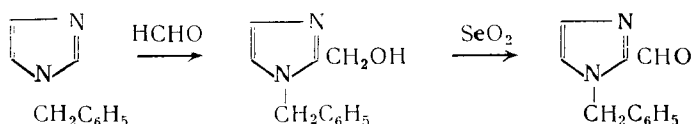
Другие способы получения

4-(α -Аминоэтил)пиридин может быть получен восстановлением оксима 4-ацетилпиридина водородом в присутствии скелетного никеля^[1].

Приведенный выше способ описан в работе Г. Смита и В. Раевской^[2].

1. H. G. Kolloff, J. H. Hunter, J. Am. Chem. Soc., **63**, 490 (1941).
2. H. E. Smith, V. Rajevsky, J. Heterocycl. Chem., **5**, 715 (1968).

N-БЕНЗИЛ-2-ИМИДАЗОЛАЛЬДЕГИД



Предложили: П. Е. Иверсен, Г. Лунд

Проверил: Г. Шролл

Получение

N-Бензил-2-оксиметилимидазол. В толстостенный сосуд емкостью 250 мл (примечание 1) помещают 31,6 г (0,2 моля) *N*-бензилимидазола с т. пл. 71—72° (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 8, стр. 20) и 60 мл 40%-ного водного раствора формальдегида. Сосуд нагревают до 120—125° и поддерживают эту температуру в течение 45—50 часов. После охлаждения до комнатной температуры сосуд осторожно открывают и светло-желтую реакционную смесь промывают метанолом или этанолом (примечание 2). К смеси прибавляют 55 мл 4н соляной кислоты и раствор выпаривают досуха в вакууме на водяной бане при температуре ниже 50°. Затем прибавляют 50 мл абсолютного этанола и смесь снова выпаривают досуха. Кристаллический остаток растворяют в горячем абсолютном этаноле, охлаждают и добавляют 200—300 мл сухого эфира. Выпавший гидрохлорид отфильтровывают и высушивают на воздухе. Из маточного раствора выпадает еще небольшое количество кристаллов. Общий выход гидрохлорида *N*-бензил-2-оксиметилимидазола 39,5—42,5 г, или 88—95% теоретического количества; т. пл. 157—158° (примечание 3). Для получения свободного основания к гидрохлориду *N*-бензил-2-оксиметилимидазола прибавляют избыток водного раствора углекислого калия и экстрагируют сначала 200 мл, затем 100 мл смеси метанол-эфир (1:1). Соединенные экстрак-

ты высушивают над безводным углекислым калием, удаляют растворитель в вакууме водоструйного насоса, получая *N*-бензил-2-оксиметилимидазол почти с количественным выходом; т. пл. 90—93° (примечание 4).

N-Бензил-2-имидазолальдегид. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 5,55 г (0,05 моля) тонкоизмельченного селенистого ангидрида (примечание 5), 10 мл воды и 100 мл диоксана (примечание 6). Колбу при перемешивании осторожно нагревают, пока не растворится двуокись селена, и прибавляют 18,8 г (0,1 моля) *N*-бензил-2-оксиметилимидазола и 25 мл диоксана. Смесь кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 70—75 часов. Молочная эмульсия вскоре становится прозрачной и начинается осаждение селена (вначале красного цвета, затем черного). После охлаждения селен отсасывают (около 3,9 г) и промывают диоксаном. Растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса, а желтоватый маслянистый остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 121—125°/0,4 мм. При стоянии в холодильнике вещество кристаллизуется.

Выход 12,6—14,9 г, или 68,0—80,1% теоретического количества. *N*-Бензил-2-имидазолальдегид, $C_{11}H_{10}N_2O$, мол. вес 186,21; т. кип. 110°/0,1 мм, n_D^{25} 1,5935—бесцветное, без запаха масло, растворимое в кислотах и большинстве органических растворителей, но нерастворимое в воде.

Примечания

1. Авторы употребили лимонадную бутылку емкостью 250 мл с силиконовой резиновой пробкой, однако можно также употреблять трубку Кариуса или другие аналогичные сосуды.

2. При непосредственном выпаривании реакционной смеси свободное основание остается в виде густого светло-желтого некристаллизующегося сиропа, не пригодного для окисления селенистым ангидридом.

3. Перекристаллизацией из абсолютного этанола примерно с 70%-ным выходом можно получить очень чистый гидрохлорид с т. пл. 161—162°. Чистый гидрохлорид не гигроскопичен.

Осаждение из маточного раствора сухим эфиром дает продукт, который обычно следует перекристаллизовать перед употреблением.

Перегрев при выпаривании или употребление нечистого исходного вещества могут вызвать значительное снижение выхода конечного продукта.

4. Продукт достаточно чист для большинства синтетических целей. Его можно очистить перекристаллизацией из толуола примерно с 10%-ным уменьшением выхода.

5. Селенистый ангидрид можно приготовить по методике, описанной в сборнике «Неорганические синтезы»[1].

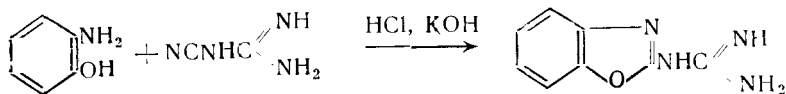
6. Диоксан очищен перегонкой над едким натром, т. кип. 101—102°.

Другие способы получения

N-Бензил-2-имидазолальдегид получен также окислением соответствующего карбинола двуокисью марганца[2], реакцией N-бензил-2-имидазоллития с диметилформамидом[3] и электролитическим восстановлением N-бензил-2-карбоксиимидазола или его амида [4].

1. R. H. Baker, R. H. Maxson, "Inorganic Syntheses", vol. 1, New York, 1939, p. 119.
2. H. Schubert, W.-D. Rudolf, *Angew. Chem.*, **78**, 715 (1966).
3. P. E. Iversen, H. Lund, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 2649 (1966).
4. P. E. Iversen, H. Lund, *Acta Chem. Scand.*, **21**, 279 (1967).

БЕНЗОКСАЗОЛИЛ-2-ГУАНИДИН



Проверили: Т. Р. Овсепян, П. Р. Аюлян

Получение

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 10,9 г (0,1 моля) о-аминофенола и добавляют раствор 12 мл концентрированной соляной кислоты ($d=1,176$) в 15 мл этилового спирта. Смесь кипятят на водяной бане в течение 15 минут. Затем добавляют 8,4 г (0,1 моля) дициандиамида и нагревание продолжают еще 2 часа. После 3 часов стояния при комнатной температуре образовавшиеся кристаллы отсасывают и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход сырого гидрохлорида бензоксазолил-2-гуанидина составляет 9,3—10,2 г, или 43,7—47,9% теоретического количества.

10,2 г сырого продукта растворяют в 100 мл кипящей воды (примечание 1), добавляют раствор 2,7 г едкого кали в 10 мл воды. Выпавшие желтые кристаллы отсасывают, дважды промывают водой по 30 мл и сушат на воздухе.

Выход моногидрата бензоксазолил-2-гуанидина 5,5—6,3 г, или 59,1—67,7% теоретического количества; т. пл. 183—184° (примечание 2).

Бензоксазолил-2-гуанидин, $C_8H_8N_4O \cdot H_2O$, мол. вес 194,20—кристаллическое вещество желтого цвета, растворимое в спирте, ацетоне, диоксане, плохо растворимое в эфире, бензоле, петролейном эфире, нерастворимое в воде.

Примечания

1. При сильном нагревании к стенкам колбы прилипает темный маслообразный продукт, с которого раствор следует декантировать.

2. Для получения чистого гидрохлорида растворяют 5,3 г моногидрата основания в 120 мл смеси абсолютного эфира с этанолом (5:1) и обрабатывают насыщенным эфирным раствором хлористого водорода до кислой реакции. Затем добавляют абсолютный эфир до полного выпадания гидрохлорида (около 150—200 мл). Осадок отфильтровывают, дважды промывают эфиром (по 50 мл) и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход 5,2—5,9 г, или 86,6—98,3% теоретического количества; т. пл. 260—262°.

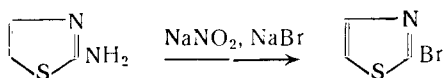
Другие способы получения

Гидрохлорид бензоксазолил-2-гуанидина получен из о-аминофенола и дициандиамида в присутствии водной соляной кислоты^[1], концентрированной соляной кислоты и спирта^[2], а также из гидрохлорида о-аминофенола и дициандиамида в спирте^[3].

Проверенный метод основан на работе Смита и др.^[2].

1. T. Urbanski, B. Skowronska-Serafinowa, H. Dabrowska, *Roczniki Chem.*, **29**, 450 (1955); [*C. A.*, **50**, 5548 (1956)].
2. G. B. L. Smith, J. H. Kane, C. W. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2522 (1929).
3. T. Takahashi, A. Niino, *J. Pharm. Soc. Japan*, **63**, 249 (1943); [*C. A.*, **45**, 5120 (1951)].

2-БРОМТИАЗОЛ



Предложили: П. Е. Иверсен, Г. Лунд

Проверили: А. Берг, С. Р. Ноансен

Получение

В литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную эффективной мешалкой, термометром и капельной воронкой с удлиненным концом (примечание 1), помещают 120 г (1,2 моля) 2-аминотиазола (примечание 2) и 400 мл 80%-ной фосфорной кислоты. Смесь охлаждают в бане со льдом и солью и по каплям приливают 180 мл концентрированной азотной кислоты в течение 20—30 минут, поддерживая температуру смеси ниже -5° . Затем приливают раствор 89,7 г (1,3 моля) нитрита натрия в 150 мл воды с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала -5° (примечание 3). Красно-коричневый раствор соли диазония перемешивают еще 30 минут, не удаляя при этом охлаждающую баню (примечание 4).

В пятилитровой трехгорлой круглодонной колбе, снабженной мешалкой, капельной воронкой и свободно вставленной воронкой, растворяют по частям при перемешивании 200 г (0,8 моля) сернокислой меди в 600 мл воды (примечание 5) и колбу погружают в баню со льдом и солью (примечание 6).

В литровой колбе растворяют 200,8 г (1,95 моля) бромистого натрия (примечание 7) в 250 мл воды и через капельную воронку прибавляют к раствору сернокислой меди одновременно с охлажденным раствором соли диазония, который приливают через свободно вставленную воронку с такой скоростью, чтобы смесь вспенивалась не очень сильно (примечание 8). Реакционную массу перемешивают в течение

почи для завершения выделения азота. Кислую смесь частично нейтрализуют (рН 6—7) 750 мл 33%-ного раствора едкого натра и перегоняют с водяным паром из реакционной колбы, собирая 1,5—2 л дистиллата, содержащего в нижнем слое сырой продукт. Дистиллат подщелачивают 250 г углекислого калия и экстрагируют эфиром вначале 300 мл, затем два раза порциями по 150 мл. Соединенные эфирные экстракты высушивают безводным хлористым кальцием, отфильтровывают, растворитель удаляют на эффективной колонке и маслянистый остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 56—62°/10 мм.

Выход 146,0—149,6 г, или 74,1—76,0% теоретического количества (примечание 9).

2-Бромтиазол, C_3H_2BrNS , мол. вес 164,03—бесцветное масло с неприятным запахом, с температурой кипения 56,5—57°/9 мм, n_D^{25} 1,5895, растворимое в кислотах и обычных органических растворителях, мало растворимое в воде.

Примечания

1. Авторы применяют мешалку с лопастями из тефлона и конец воронки устанавливают чуть выше лопасти мешалки. Если употребляют термометр для низких температур, его не следует погружать в начале опыта, так как при смешивании органического основания с концентрированной кислотой выделяется большое количество тепла.

2. Способ получения 2-аминотиазола описан в сборнике «Органические реакции»^[1].

3. При применении охлаждающей смеси льда и соли прибавление длится около 45 минут. Раствор нитрита натрия вначале следует добавлять осторожно, так как начинается выделение окислов азота.

4. Иногда раствор соли диазония имеет склонность к сильному вспениванию. В таком случае прекращают перемешивание и раствор употребляют немедленно. Можно избежать вспенивания, если проводить диазотирование при температуре —10—12°.

5. Применение больших количеств сернистой меди не повышает выхода.

6. Более удобно использовать в качестве охлаждающей бани большой металлический сосуд, установленный на нагреваемой плитке, что дает возможность нагревать ее непосредственно, облегчая этим перегонку с водяным паром.

7. Можно применять и бромистый калий, но он менее растворим и требует двойного объема воды.

8. При эффективном охлаждении и перемешивании прибавление раствора соли диазония занимает 5—10 минут. Нужно быть осторожным при прибавлении первых порций, которые не должны быть очень большими.

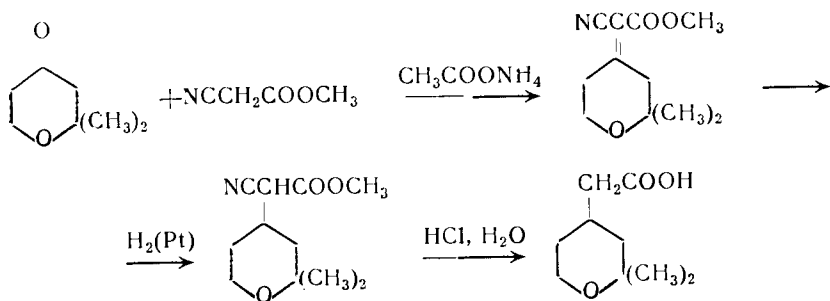
9. Полученный продукт достаточно чист для большинства целей, однако рекомендуется перед хранением вновь перегнать его, собирая при этом с 95%-ным выходом продукт с т. кип. 55,5—57,9°/9 мм. При длительном стоянии вещество желтеет.

Другие способы получения

2-Бромтиазол, в основном, получался реакцией Зандмейера; диазониное соединение получалось реакцией диазотирования в различных средах: смесь концентрированной фосфорной и азотной кислот^[2,3,4], 20%-ная серная кислота^[5], 50%-ная серная кислота, хлорная кислота и смесь ледяной уксусной и серной кислот^[4]. Имеются различные другие реакции получения 2-бромтиазола: бромирование тиазола N-бромсукцинимидом в четыреххлористом углероде^[6], бромирование хлормеркуритиазола в хлороформе^[7], бромирование соли диазония в ледяной уксусной кислоте^[8] и парафазное бромирование тиазола^[9], но ни один из указанных способов не является препаративным. Предлагаемый метод использован также для замещенных 2-аминотиазолов с хорошими выходами^[3,10] и по существу является методом Русселя и Метцгера^[3].

1. R. H. Wiley, D. C. England, L. C. Behr, "Organic Reactions" vol. VI, New York, 1951, p. 379.
2. P. E. Iversen, H. Lund, Acta Chem. Scand., **20**, 2649 (1966).
3. P. Roussel, J. Metzger, Bull. soc. chim. France, 2075 (1962).
4. K. Ganapathi, A. Venkatarman, Proc. Indian Acad. Sci., **22A**, 362 (1945); [C. A., **40**, 4059 (1946)].
5. G. I. Morgan, G. V. Morrow, J. Chem. Soc., 1291 (1915).
6. Б. М. Михайлов, В. П. Бронуницкая, ЖОХ, **27**, 726 (1957).
7. G. Travagli, Gazz. chim. ital., **85**, 926 (1955); [C. A., **51**, 13851 (1957)].
8. K. Takeda, H. Minato, E. Sakamoto, K. Shinmomi, J. Pharm. Soc. Japan, **67**, 193 (1947); [C. A., **45**, 9036 (1951)].
9. J. P. Wibaut, H. E. Jansen, Rec. trav. chim., **53**, 77 (1934); [C. A., **28**, 4417 (1934)].
10. H. Erlenmeyer, Ch. J. Morel, Helv. Chim. Acta, **25**, 1073 (1942).

2,2-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ-4-УКСУСНАЯ КИСЛОТА



Предложили: С. А. Вартамян, В. Н. Жамагор-
 цян, Л. Г. Григорян
 Проверили: А. С. Норавян, Л. О. Аветян

Получение

Метилловый эфир 2,2-диметилтетрагидропиранилиден-4-циануксусной кислоты. В круглодонную колбу емкостью 150 мл помещают 1,8 мл ледяной уксусной кислоты, 1,32 г уксуснокислого аммония, 30 мл сухого бензола, 16 г (0,16 моля) метилового эфира циануксусной кислоты и 20,5 г (0,16 моля) 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-она (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 8, стр. 30) (примечание 1). Колбу соединяют с обратным холодильником через водоотделитель и смесь кипятят 1,5—2 часа на бане (температура бани 110—120°). При этом в водоотделителе собирается примерно 2—2,5 мл воды. По охлаждении продукт реакции экстрагируют (3 раза по 10—15 мл) бензолом, бензольный экстракт промывают небольшим количеством воды (5—8 мл) и высушивают над прокаленным сернокислым магнием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 128—129°/3 мм (примечание 2). При стоянии вещество кристаллизуется; т. пл. 69° (из петролейного эфира).

Выход 25,0—26,0 г, или 74,8—77,8% теоретического количества (примечание 3).

Гидрирование. В сосуд для гидрирования («утка»), емкостью 100 мл, установленный на встряхивателе и присоединенный к газометру с водородом, помещают 10,1 г (0,048 моля) свежеперегнанного метилового эфира 2,2-диметилтетрагидропиранилиден-4-циануксусной кислоты, 25 мл этилового спирта и 0,002 г платинового катализатора (примечание 4). Сосуд продувают дважды водородом и встряхивают при комнатной температуре до окончания реакции, на что требуется примерно 1 час; за это время поглощается около 1,2 л водорода (вычисленное количество—1,16 л). Затем катализатор отфильтровывают, промывают небольшим количеством спирта (5—8 мл), отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 122—126°/2 мм. Выход 8,5—9,0 г, или 83,3—88,2% теоретического количества; $d_4^{20} 1,0830$; $n_D^{20} 1,4665$.

2,2-Диметилтетрагидропиранил-4-уксусная кислота. В круглодонную колбу, емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 22,8 г (0,1 моля) метилового эфира 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-уксусной кислоты, 80 мл концентрированной соляной кислоты ($d=1,19$) и смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 часов. По охлаждении продукт реакции 3—4 раза экстрагируют эфиром порциями по 15—20 мл каждая. Остаток разбавляют 100 мл воды и вновь экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные экстракты высушивают прокаленным серноокислым магнием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 124—126°/2 мм.

Выход 14,5—15,2 г, или 78,0—81,7% теоретического количества. 2,2-Диметилтетрагидропиранил-4-уксусная кислота, $C_9H_{16}O_3$, мол. вес 172,22—бесцветная жидкость, растворимая в органических растворителях и воде; $d_4^{20} 1,0612$; $n_D^{20} 1,4710$.

Примечания

1. Был применен свежеперегнаный 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-он с т. кип. 60—63°/10 мм. Остальные исходные вещества должны быть тщательно высушены.

2. При перегонке получается около 5 г непрореагировавшего пиранона, который может быть использован при повторном синтезе.

3. Описанный способ получения метилового эфира 2,2-диметилтетрагидропиранилиден-4-циануксусной кислоты основан на работе Копе и сотр.[¹].

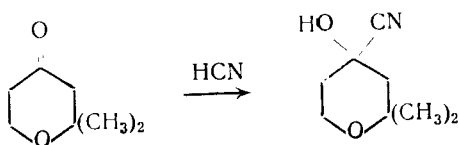
4. Платиновый катализатор приготовлен по методике Р. Адамса и сотр. [²].

Другие способы получения

2,2-Диметилтетрагидропиранил-4-уксусная кислота была получена только описанным выше способом [³].

1. A. S. Core, C. M. Hofmann, C. Wyckoff, E. Hardenbergh, J. Am. Chem. Soc., **63**, 3452 (1941).
2. «Синтезы органических препаратов», том I, М., ИЛ, 1949, стр. 357.
3. С. А. Вартамян, В. Н. Жамагорцян, Л. Г. Григорян, Арм. хим. ж., **19**, 619 (1966).

2,2-ДИМЕТИЛ-4-ЦИАНТЕТРАГИДРОПИРАН-4-ОЛ



Проверили: А. О. Тосунян, Л. Г. Месропян

Получение

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 25,6 г (0,2 моля) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 8, стр. 30) и 75 мл свежеприготовленного 40%-ного водного раствора бисульфита натрия (примечание). Колбу охлаждают ледяной водой и при перемешивании в течение одного часа по каплям добавляют раствор 16,2 г (0,25 моля) цианистого калия в 40 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 0—5°; затем перемешивание продолжают при комнатной температуре еще 1 час. Выделившийся маслянистый слой отделяют, а водный насыщают хлористым натрием и несколько раз экстрагируют небольшими порциями эфира. Эфирные экстракты присоединяют к основному продукту и промывают 25 мл 40%-ного раствора бисульфита натрия, затем 50 мл насыщенного раствора хлористого натрия и высушивают над прокаленным сульфатом магния. После удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 155—157°/13 мм. Продукт при стоянии кристаллизуется; после перекристаллизации из бензола плавится при 84—85°.

Выход 19,6—21,3 г, или 63,6—68,8% теоретического количества.

2,2-Диметил-4-циантетрагидропиран-4-ол, C₈H₁₃NO₂, мол.

вес 155,2—бесцветные кристаллы, растворимые в обычных органических растворителях и плохо растворимые в воде.

Примечания

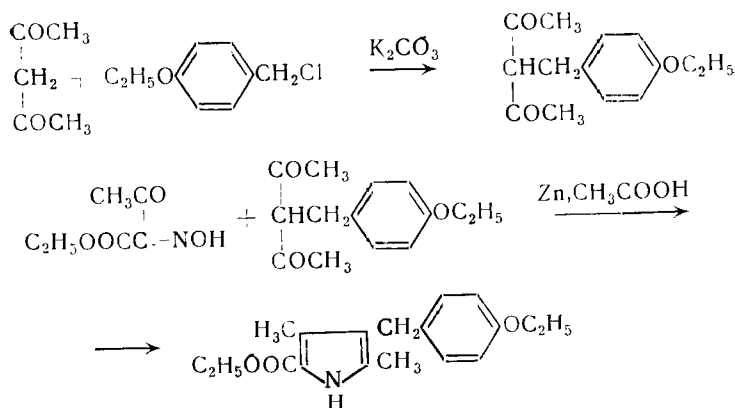
Бисульфит натрия приготовлен насыщением раствора 40 г едкого натра в 150 мл воды сернистым газом.

Другие способы получения

2,2-Диметил-4-циантетрагидропиран-4-ол получен только описанным выше способом^[1].

1. И. Н. Назаров, Б. В. Уиковский, ЖОХ, **26**, 3181 (1956).

2,4-ДИМЕТИЛ-3-(*n*-ЭТОКСИБЕНЗИЛ)-5-КАРБЭТОКСИПИРРОЛ



Предложили: Т. Р. Овсепян, А. А. Ароян
 Проверили: П. Р. Акопян, Н. А. Григорян

Получение

3-(*n*-Этоксibenзил)пентандион-2,4. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и термометром, помещают смесь 85,3 г (0,5 моля) *n*-этоксibenзилхлорида (примечание 1), 65 г (0,65 моля) свежеперегнанного ацетилацетона, 69 г (0,5 моля) углекислого калия, 300 мл безводного ацетона и кипятят при перемешивании в течение 30 часов. Осадок отделяют и дважды промывают безводным ацетоном по 50 мл. После отгонки ацетона остаток промывают 100 мл воды, экстрагируют эфиром, эфирный экстракт сушат над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 180—184°/1 мм.

Выход 63,8—66,5 г, или 54,5—56,8% теоретического количества.

Циклизация. В четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником

пиком, капельной воронкой и термометром, помещают 26 г (0,2 моля) свежеперегнанного ацетоуксусного эфира, 80 мл уксусной кислоты и при перемешивании и охлаждении из капельной воронки приливают раствор 14,5 г (0,21 моля) нитрита натрия в 50 мл воды с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 10°. Перемешивание продолжают еще 3 часа при температуре 18—20° и оставляют на 10—12 часов. Затем добавляют 46,8 г (0,2 моля) 3-(*n*-этоксibenзил)пентадиона-2,4 и при перемешивании маленькими порциями вносят 39 г (0,6 моля) цинковой пыли, поддерживая температуру при 70—80°. После добавления всего цинка нагревание и перемешивание продолжают еще час при температуре 100° и смесь вливают в стакан, содержащий 1 л ледяной воды. Выпавшее желтоватого цвета масло при растирании затвердевает (примечание 2). Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 160 мл метанола. Получают 30,1—32,2 г вещества с т. пл. 105—106°. Из маточника при стоянии выпадает еще 2,2 г продукта с той же температурой плавления.

Общий выход составляет 32,3—34,4 г, или 53,5—57,0% теоретического количества.

2,4-Диметил-3(*n*-этоксibenзил)-5-карбэтоксипиррол, $C_{18}H_{23}NO_3$, мол. вес 301,39 — желтоватое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в спирте, эфире, бензоле, хлороформе, плохо — в петролейном эфире и нерастворимое в воде.

Примечания

1. *n*-Этоксibenзилхлорид синтезирован хлорметилированием фенола формальдегидом и хлористым водородом^[1,2]. Выход 65—70%, т. кип. 94—97°/1 мм, $n_D^{20} 1,5510$.

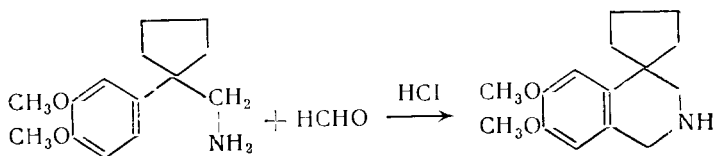
2. Иногда для кристаллизации образовавшегося масла требуется длительное стояние (20 часов и более). Чтобы избежать этого, воду сливают и остаток кристаллизуют с указанным количеством метанола.

Другие способы получения

2,4-Диметил-3-(*n*-этоксibenзил)-5-карбэтоксипиррол получен только по приведенной выше прописи^[3], разработанной аналогично с работой Гейса, Кеннера и Вильямса^[4].

1. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научные труды ЕГУ, **36**, 21 (1952);
А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, **13**, 275 (1960).
2. E. Profft, R. Druх, J. prakt. Chem., **3**, 274 (1956).
3. Т. Р. Овсеян, Н. А. Григорян и А. А. Ароян, Арм. хим. ж., **24**, 27 (1971).
4. A. Hayes, G. W. Kenner, N. R. Williams, J. Chem. Soc., 3779 (1958)

6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИН-4-СПИРОЦИКЛОПЕНТАН



Предложили: Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян
Проверили: Л. П. Соломина, Л. Ш. Пирджапов

Получение

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 10 г (0,04 моля) 1-(3', 4'-диметоксифенил)-1-(аминометил)циклопентана (примечание 1) и прибавляют по каплям 9,0 г 20%-ного формалина. Из прозрачного теплого раствора вскоре выделяется масло. Смесь нагревают в течение часа на кипящей водяной бане. Затем охлажденный раствор экстрагируют бензолом (40—50 мл); бензольный экстракт промывают водой и отгоняют растворитель. Остаток—вязкое масло растворяют в 10 мл 20%-ной соляной кислоты и выпаривают досуха на водяной бане. Кристаллический остаток растворяют в небольшом количестве воды (около 20 мл), добавляют 30%-ный раствор едкого кали до pH 10. Смесь экстрагируют эфиром (3 раза по 50 мл), сушат над безводным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая продукт, кипящий при 162—163°/0,8 мм.

Вещество после перегонки кристаллизуется; т. пл. 60—62°. Выход 6,8—7,6 г, или 64,7—72,3% теоретического количества (примечание 2).

6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-спироциклопентан, C₁₅H₂₁NO₂, мол. вес 247,34—бесцветные кристал-

лы, растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде (примечание 3).

Примечания

1. Амин получен по известному способу восстановлением нитрила 3,4-диметоксифенилциклопентан-1-карбоновой кислоты алюмогидридом лития [1].

2. Смешением эфирных растворов основания и хлористого водорода при охлаждении ледяной водой получают гидрохлорид 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-спироциклопентана; т. пл. 238—239° из смеси спирт—эфир (2:1).

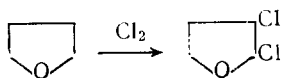
3. Аналогично из гомовератриламины с выходом 70—75% получается 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2]. Т. кип. 148—150°/3 мм, т. пл. 83—84°, т. пл. гидрохлорида 253—254° (спирт—вода, 1:1).

Другие способы получения

6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-спироциклопентан получен только описанным выше способом [3].

1. Германский пат. 1.124.485 (1962); [С. А., 57, 9738 (1962)]; А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Э. С. Марашян, ХГС, 638 (1971).
2. J. S. Bock, J. Am. Chem. Soc., 56, 1769 (1934).
3. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, ХГС (в печати).

2,3-ДИХЛОРТЕТРАГИДРОФУРАН



Проверили: А. О. Тосунян, Р. А. Куроян

Получение

В литровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термометром, обратным холодильником и трубкой для подачи хлора, доходящей до дна колбы, помещают 216 г (3 моля) тетрагидрофурана (примечание 1), 200 мл сухого четыреххлористого углерода (примечание 2) и 1 г йода. При перемешивании пропускают в колбу через промывную склянку с концентрированной серной кислотой ток хлора. Хлорирование начинается при комнатной температуре (20—25°) и через несколько минут исчезает темная окраска реакционной массы. Продолжают пропускать хлор в течение 4 часов с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась в пределах 25—35° (примечание 3). Затем для удаления избытка хлора подают ток сухого азота (2—3 минуты), растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса и остаток перегоняют в вакууме.

Получают около 320 г 2,3-дихлортetraгидрофурана, кипящего при 65—75°/23 мм, который подвергают повторной перегонке, собирая фракцию, кипящую при 63—65°/21 мм.

Выход 300—310 г, или 70,9—73,3% теоретического количества.

2,3-Дихлортetraгидрофуран, $\text{C}_4\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}$, мол. вес 141,01—бесцветная жидкость со своеобразным запахом, хорошо растворимая в эфире и бензоле; в воде и спирте разлагается. При стоянии вещество принимает светло-желтую окраску.

Примечания

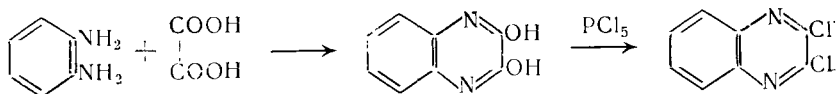
1. Тетрагидрофуран должен быть высушен и свежеперегнан над металлическим натрием.
2. Вместо четыреххлористого углерода можно использовать также хлороформ.
3. Во избежание образования три- и тетрахлортetraгидрофурана не следует допускать повышения температуры выше 35°. При необходимости смесь охлаждают водой.

Другие способы получения

2,3-Дихлортetraгидрофуран получен только описанным выше способом, разработанным Кромби и Харпером^[1].

1. L. Crombie, S. H. Harper, J. Chem. Soc., 1714 (1950); H. Normant, C. r., **226**, 185 (1948); W. Roppe, H. Kröber, Германский пат. 703. 956 (1941); [С. А., **36**, 1050 (1942)].

2,3-ДИХЛОРХИНОКСАЛИН



Проверили: К. Заур, М. Т. Григорян,
Э. А. Маркарян

Получение

2,3-Диоксихиноксалин. В полулитровой трехгорлой круглодонной колбе, снабженной мешалкой и обратным холодильником, смешивают 75 мл воды и 45 мл концентрированной соляной кислоты. К раствору прибавляют 21,6 г (0,2 моля) о-фенилендиамин и при перемешивании растворяют его. Затем добавляют 26,5 г (0,21 моля) дигидрата щавелевой кислоты (примечание 1) и смесь кипятят в течение 10—15 минут (примечание 2). При этом выпадает обильный белый осадок в виде игольчатых кристаллов. Содержимое колбы охлаждают водой, фильтруют, осадок промывают 30—40 мл холодной воды и высушивают в сушильном шкафу или под инфракрасной лампой. Получают 28,2—29,5 г (87,0—91,0%) вещества, плавящегося выше 300°.

2,3-Дихлорхиноксалин. В полулитровой круглодонной колбе смешивают встряхиванием 19,5 г (0,12 моля) 2,3-диоксихиноксалина и 57,0 г (0,27 моля) пятихлористого фосфора. Затем прибавляют 0,6 г хлорокиси фосфора и, снабдив колбу обратным холодильником, нагревают на масляной бане при 155—160° в течение 4—5 часов. Через 1,5—2 часа смесь полностью расплавляется (примечание 3). После охлаждения закристаллизовавшуюся массу размельчают стеклянной палочкой и, охлаждая ледяной водой, прибавляют около 200 г колотого льда (примечание 4). Осадок отфильтровывают, промывают 50 мл воды и сушат на воздухе.

Выход 23,0—23,7 г (96,2—99,2%); т. п.л. 145—146° (примечание 5). При перекристаллизации из 500—550 мл этилаце-

тата температура плавления повышается до 150—151°; выход 20,0—20,6 г, или 83,7—86,2% теоретического количества.

2,3-Дихлорхиноксалин, $C_8H_4Cl_2N_2$ мол. вес 199,05—желтоватые кристаллы, плохо растворимые в спиртах, этилацетате, бензоле и нерастворимые в воде.

Примечания

1. После прибавления щавелевой кислоты раствор окрашивается в красный цвет. Иногда незначительное количество кислоты остается нерастворенным.

2. Длительное кипячение приводит к окрашиванию конечного продукта.

3. В начале нагревания наблюдается незначительное сублимирование пятихлористого фосфора.

4. Прибавление льда следует вести осторожно, так как разложение протекает бурно.

5. Вещество достаточно чистое и пригодно для дальнейшего синтетического использования.

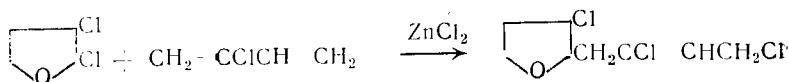
Другие способы получения

2,3-Дихлорхиноксалин получен из 2,3-диоксихиноксалина нагреванием с треххлористым фосфором^[1], хлорокисью фосфора^[2], пятихлористым фосфором^[3], фосгеном^[4], а также кипячением N-окиси-2-оксихиноксалина с хлорокисью фосфора^[3].

Настоящая пропись основана на работах Огга^[6] и Ковача^[7].

1. G. W. H. Cheeseman, J. Chem. Soc., 1804 (1955).
2. S. Houguchi, Nippon Kagaku Zasshi, **80**, 945 (1959); [C. A., **55**, 4514 (1961)].
3. H. M. Woodburn, W. E. Hoffman, J. Org. Chem., **23**, 262 (1958).
4. Английский пат., 927. 974 (1963); [C. A., **60**, 2987 (1964)].
5. А. С. Елина, ЖОХ, **32**, 2967 (1962).
6. R. A. Ogg, F. W. Bergstrom, J. Am. Chem. Soc., **53**, 1846 (1931).
7. O. Kovács, E. Tombácz, Acta Univ. Szeged., Chem. et Phys., **3**, 35 (1950); [C. A., **46**, 7573 (1952)].

1,3-ДИХЛОР-4-(3'-ХЛОРТЕТРАГИДРОФУРИЛ-2')БУТЕН-2



Предложили: С. А. Вартанян, А. О. Тосунян,
Р. А. Куроян
Проверили: Ф. В. Дангян, Л. Г. Месропян

Получение

В четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл. снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 26,5 г (0,3 моля) свежеперегнанного 2-хлорбутадиена-1,3, 50 мл абсолютного эфира, 2 г свежеплавленного хлористого цинка и при интенсивном перемешивании в течение 30 минут прикапывают 42,3 г (0,3 моля) 2,3-дихлортетрагидрофурана (см. стр. 41). Смесь перемешивают 12 часов при температуре 35°, затем эфирный раствор продукта реакции дважды промывают водой (по 15 мл) и сушат прокаленным сульфатом магния. Остаток после отгонки растворителя перегоняют в вакууме, собирая вещество, кипящее при 112—113°/2 мм.

Выход 55,2—57,0 г, или 80,2—82,8% теоретического количества (примечание).

1,3-Дихлор-4-(3'-тетрагидрофурил-2')бутен-2, $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}$, мол. вес 229,55; d_4^{20} 1,3121; n_D^{20} 1,5140—бесцветная жидкость с характерным запахом, хорошо растворимая в органических растворителях и нерастворимая в воде; при стоянии темнеет.

Примечания

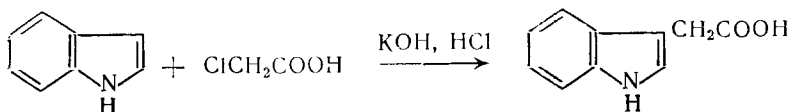
Аналогичным образом 2,3-дихлортетрагидрофуран присоединяется к дивинилу^[1], изопрену, изобутилену, стиролу^[2], а также к ацетилену^[3] и винилацетилену^[4].

Другие способы получения

1,3-Дихлор-4-(3'-хлортетрагидрофурил-2')бутен-2 был получен только описанным выше способом^[5].

1. С. А. Вартамян, Р. А. Куроян, А. О. Тосунян, ЖОрХ, **4**, 51 (1968).
2. С. А. Вартамян, Р. А. Куроян, А. О. Тосунян, Арм. хим. ж., **20**, 212 (1967); **21**, 335 (1968); **22**, 156 (1969).
3. С. А. Вартамян, А. О. Тосунян, Л. М. Косточка, Арм. хим. ж., **21**, 397 (1968).
4. С. А. Вартамян, Л. Г. Месропян, А. О. Тосунян, Арм. хим. ж., **21**, 250 (1968).
5. С. А. Вартамян, А. О. Тосунян, Р. А. Куроян, ЖОрХ, **2**, 610 (1966).

3-ИНДОЛИЛУКСУСНАЯ КИСЛОТА



Предложили: Н. Н. Суворов, В. Г. Авраменко,
Л. Б. Шагалов

Проверили: Б. Я. Ерышев, П. И. Мушулов

Получение

В автоклав емкостью 5 л загружают раствор 427,5 г (7,63 моля) едкого кали в 1 л воды, 83,5 г (0,71 моля) индола и осторожно добавляют 100 г (1,05 моля) хлоруксусной кислоты, растворенной в 1,1 л воды (примечание 1). Автоклав продувают азотом и нагнетают последний до давления 5 атмосфер. Затем включают мешалку, обогрев и нагревают автоклав до 245—250°, продолжая вести реакцию при этой температуре в течение 12 часов. Давление при этом поднимается до 45—50 атмосфер. После истечения указанного времени обогрев выключают, охлаждают автоклав, спускают давление, выгружают реакционную смесь и охлаждают ее до 6—10° смесью льда и воды до полного выделения непрореагировавшего индола. Охлажденную реакционную смесь переносят на нутчфильтр и отделяют не вступивший в реакцию индол и другие застывшие маслянистые примеси. Фильтрат, содержащий калиевую соль 3-индолилуксусной кислоты, подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:1) до кислой реакции на конго. Осадок выпавшей 3-индолилуксусной кислоты отфильтровывают, промывают водой до отсутствия кислой реакции на конго, отжимают и сушат. 3-Индолилуксусную кислоту сушат при 30—50° (примечание 2). Получают продукт светло-желтого цвета с т. пл. 164—167°.

Выход 112,4—121,1 г, или 90—97% теоретического количества. После перекристаллизации из 1000—1200 мл воды

получают 99,8—106,8 г (80,0—85,0%) гетероауксина с т. пл. 170—172°.

3-Индолилуксусная кислота, $C_{10}H_9NO_2$, мол. вес 175,17—светло-желтое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в горячей воде и обычных органических растворителях.

Примечания

1. Загрузка хлоруксусной кислоты ведется небольшими порциями во избежание выброса вследствие бурной реакции нейтрализации.

2. Более высокие температуры вызывают изменение цвета продукта, что указывает на интенсивные окислительные процессы.

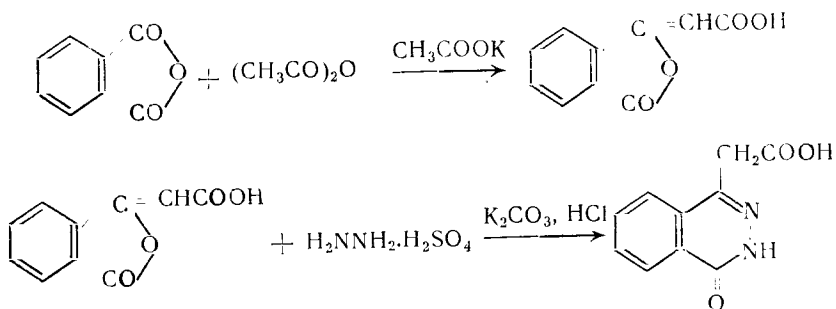
Другие способы получения

3-Индолилуксусная кислота получается по реакции Фишера^[1] из γ -цианпропионового альдегида с последующим гидролизом 3-индолилацетонитрила 20%-ным раствором едкого натра. Фокс и Бюлок^[2] получали гетероауксин с выходом 21%, исходя из глутаминовой кислоты, а Неницеску^[3] предложил схему синтеза 3-индолилуксусной кислоты, исходя из N-О-карбоксифенил-N-ацетиламиноуксусной кислоты. За последние годы гетероауксин получали почти исключительно из ее нитрила, который готовился либо из йодистого индолилмагния и хлорацетонитрила^[4], либо из индола, формальдегида и цианистого калия^[5,6]. Снайдер и Пилгрим^[7] получили 3-индолилуксусную кислоту кипячением грамина с цианистым натрием. Джонсон и Кросби^[8] получили 3-индолилуксусную кислоту с выходом 90% взаимодействием индола с гликолятом калия в автоклаве при температуре 250°.

1. L. Tanaka, J. Pharm. Soc. Japan, **60**, 219 (1940); [C. A., **34**, 5446 (1940)].
2. S. W. Fox, M. W. Bullock, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2754 (1951).
3. C. D. Nenzescu, D. Răileanu, Chem. Ber., **91**, 1141 (1958).

4. R. Majima, T. Hoshino, Ber., **58**, 2042 (1925).
5. Пат. США 2. 222. 344 (1940); [С. А., **35**, 1807 (1941)].
6. Японский пат. 161. 544 (1944); [С. А., **43**, 2236 (1949)].
7. H. R. Snyder, F. J. Pilgrim, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3770 (1948).
8. H. E. Johnson, D. G. Crosby, J. Org. Chem., **28**, 1246 (1963).

1-КАРБОКСИМЕТИЛФТАЛАЗОН-4
(4-Оксо-3,4-дигидрофталазил-1-уксусная кислота)



Предложили: А. Н. Кост, А. С. Пуоджюнас
Проверили: М. Т. Григсрян, В. Г. Африкян

Получение

Фталиденуксусная кислота. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещают 59,3 г (0,4 моля) ангидрида фталевой кислоты, 45,2 г (0,46 моля) свежеплавленного уксуснокислого калия, 80 мл уксусного ангидрида и при перемешивании нагревают на кипящей водяной бане 30 минут. Удалив баню, нагревание продолжают на воздушной бане до тех пор, пока температура реакционной смеси не достигнет 145—150° (примечание 1). При этой температуре нагревание продолжают еще 10 минут, дают охладиться до 90°, приливают 200 мл горячей воды, хорошо размешивают и горячую смесь фильтруют. Осадок многократно промывают сначала горячей водой, затем ацетоном, пока фильтрующаяся жидкость станет бесцветной. Получают 32,7—35,8 г (43,0—47,0%) вещества, плавящегося при 258—260° с разложением (примечание 2).

1-Карбоксиметилфталазон-4. В полулитровой трехгорлой круглодонной колбе, снабженной мешалкой, термометром и

обратным холодильником, при перемешивании растворяют 69,1 г (0,5 моля) углекислого калия в 250 мл воды, добавляют 31,2 г (0,24 моля) сульфата гидразина. Затем прибавляют небольшими порциями 38 г (0,2 моля) фталиденуксусной кислоты (примечание 3) и нагревают реакционную смесь 2 часа при температуре 95—100°. После охлаждения фильтруют, подкисляют концентрированной соляной кислотой, отсасывают выделившийся осадок и перекристаллизовывают из 600 мл воды с 7 г активированного угля.

Выход 30,6—31,1 г, или 75,0—76,2% теоретического количества; т. пл. 165° (с разложением).

1-Карбоксиметилфталазон-4, $C_{10}H_8N_2O_3$, мол. вес 204,19—бесцветное или слегка желтоватое вещество, растворимое в горячей воде, метиловом, этиловом спиртах и нерастворимое в бензоле, хлороформе.

Примечания

1. В процессе нагревания реакционная смесь сначала превращается в жидкость, затем при 85—90° густеет, когда температура достигает 105—110°—снова становится жидкой, а при 145—150° опять сгущается, принимая к концу коричневую окраску.

2. Получение фталиденуксусной кислоты основано на работах Габриеля и Неймана[¹].

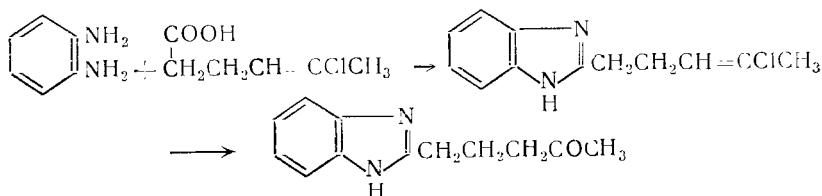
3. Прибавление фталиденуксусной кислоты вызывает бурное вспенивание. Если сначала же прилить в колбу 2—3 капли амилового или гексилового спирта, можно избежать вспенивания как при прибавлении кислоты, так и при нагревании.

Другие способы получения

1-Карбоксиметилфталазон-4 получен только по описанному выше способу.

1. S. Gabriel, A. Neumann, Ber., **26**, 951 (1893).

2-(4'-КЕТОПЕНТИЛ)БЕНЗИМИДАЗОЛ



Предложили: К. С. Карагезян, Г. Т. Татевосян
 Проверили: А. Э. Агаян, С. Г. Чшмартиян

Получение

2-(4'-Хлорпентен-3'-ил)бензимидазол. В полулитровую круглодонную колбу помещают 21,6 г (0,2 моля) *o*-фенилендиамина, 44,5 г (0,3 моля) γ -хлоркротилуксусной кислоты (примечание 1) и 250 мл 4*n* раствора соляной кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и добавляют 25%-ный раствор аммиака (около 240—250 мл) до слабощелочной реакции на лакмус. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 100 мл спирта. Получают 32,3—33,5 г (73,2—75,9%) светло-кремовых кристаллов с т. пл. 145—146°.

2-(4'-Кетопентил)бензимидазол. В двухгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, помещают 22,0 г (0,1 моля) 2-(4'-хлорпентен-3'-ил)бензимидазола и 45 мл серной кислоты ($d=1,75$). Реакционную смесь, выделяющую хлористый водород, перемешивают в течение 28—30 часов. Затем, продолжая перемешивание и охлаждая ледяной водой, смесь разбавляют 50 мл воды, сливают в стакан и подщелачивают углекислым натрием до полной нейтрализации кислоты. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 40—50 мл спирта (примечание 2).

Выход 12,7—12,8 г, или 62,8—63,3% теоретического количества; т. пл. 120—122°.

2-(4'-Кетопентил)бензимидазол, $C_{12}H_{14}N_2O$, мол. вес 202,26—бесцветные кристаллы, растворимые в обычных органических растворителях.

Примечания

1. Получение γ -хлоркротилуксусной кислоты описано Вихтерле[¹].

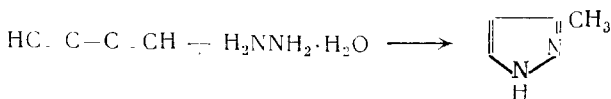
2. Вещество может быть перекристаллизовано из большого количества (380—400 мл) горячей воды.

Другие способы получения

2-(4'-Кетопентил)бензимидазол получен только описанным выше способом[²].

1. O. Wichterle, Chem. Listy, **37**, 180 (1943); [С. А., **39**, 1841 (1945)].
2. К. С. Карагезян, Л. В. Хажакян, Р. Т. Григорян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., **25**, 54 (1972).

3(5)-МЕТИЛПИРАЗОЛ



Предложили: С. Г. Мацюян, Э. Г. Дарбинян,

Ю. Б. Митарджян

Проверили: А. О. Тосунян, Р. А. Куроян

Получение

В четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником, верхний конец которого соединен с змеевиковой ловушкой, охлаждаемой смесью сухого льда и ацетона (примечание 1), термометром и трубкой для ввода газа, доходящей до дна колбы, помещают 15 г (0,3 моля) гидрата гидразина (примечание 2) и при перемешивании медленно пропускают 10 г (0,2 моля) диацетилена (примечание 3). При этом реакционная смесь разогревается; температуру в колбе поддерживают в пределах 40—50°, охлаждая ее водой. После пропускания всего количества диацетилена, на что требуется 2—2,5 часа, смесь перемешивают еще 1 час при 40—50° и перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 75—76°/4 мм (93—94°/10 мм).

Выход 13,5—14,7 г, или 82,3—89,6% теоретического количества.

3(5)-Метилпиразол, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$, мол. вес 82,1; d_4^{20} 1,0195; n_D^{20} 1,4930—бесцветная жидкость, растворимая в воде, спирте и бензоле. Пикрат плавится при 142° (из воды).

Примечания

1. Змеевиковая ловушка служит для улавливания не вступившего в реакцию диацетилена, который накапливается при быстрой подаче в количестве 0,5—1 г.

2. Для синтеза может быть использован гидрат гидразина марки ЧДА или ХЧ.

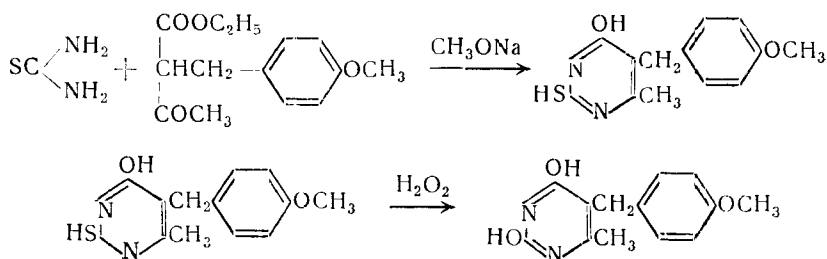
3. Диацетилен получают непосредственно перед опытом взаимодействием 1,4-дихлорбутана-2 с 40%-ным раствором едкого натра по способу, описанному Т. Герберцом^[1]. Необходимое количество диацетилена собирают в змеевиковой ловушке, охлаждаемой смесью сухого льда и ацетона. Из этой же ловушки диацетилен пропускают в реакционную колбу, причем равномерный ток диацетилена достигается постепенным испарением его при комнатной температуре.

Другие способы получения

3(5)-Метилпиразол, кроме описанного выше способа^[2], был получен конденсацией гидразина с формулацетоном^[3] или метил- β -хлорвинилкетон^[4].

1. T. Herbertz, Chem. Ber., **85**, 475 (1952).
2. С. Г. Мацюян, Э. Г. Дарбинян, Ю. Б. Митарджян, Арм. хим. ж., **21**, 998 (1968); С. Г. Мацюян, Э. Г. Дарбинян, Ю. Б. Митарджян, Авт. свид. СССР № 237905 [Бюлл. изобр., № 9 (1969)].
3. L. Knorr, L. Mac Donald, Lieb. Ann., **279**, 190, 217 (1894).
4. А. Н. Несмеянов, Н. Н. Кочетков, М. И. Рыбинская, Изв. АН СССР, ОХН, **1950**, 350.

5-(*n*-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-6-МЕТИЛУРАЦИЛ



Предложили: А. А. Ароян, М. С. Крамер
 Проверили: М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян

П о л у ч е н и е

*5-(*n*-Метоксibenзил)-6-метилтиоурацил.* В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 200 мл метилового спирта и небольшими кусочками добавляют 10,35 г (0,45 г-ат) металлического натрия. К полученному алкоголяту при перемешивании последовательно прибавляют 11,4 г (0,15 моля) тиомочевины и 37,5 г (0,15 моля) *n*-метоксibenзилацетоуксусного эфира (см. «Синтезы гетероциклических соединений», 8, стр. 9).

Реакционную смесь при перемешивании кипятят на водяной бане 7—8 часов. Метанол отгоняют, а образовавшийся осадок растворяют в 50 мл горячей воды, переносят в плоскодонную колбу и осторожно (примечание 1) подкисляют 30 мл ледяной уксусной кислоты. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, тщательно промывают холодной водой и высушивают.

Выход сырого продукта с т. пл. 205—206° составляет 29,2—30,6 г (74,3—77,9%).

После переосаждения (примечание 2) выход очищенного продукта с т. пл. 225—226° составляет 25,3—27,3 г, или 65,0—70,0% теоретического количества.

5-(*n*-Метоксибензил)-6-метилурацил. В четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещают 26,2 г (0,1 моля) сырого 5-(*n*-метоксибензил)-6-метилтиоурацила и раствор 16 г (0,4 моля) едкого натра в 100 мл воды. Реакционную смесь перемешивают до образования гомогенного раствора и осторожно, по каплям, и при перемешивании приливают 50 мл 30%-ной перекиси водорода в 40 мл воды, поддерживая температуру не выше 50—60° (примечание 3). Затем содержимое колбы нагревают на водяной бане 30—40 минут, охлаждают и подкисляют концентрированной соляной кислотой. Выделившийся маслообразный продукт кристаллизуется после охлаждения в холодильнике в течение 2—3 часов. Кристаллы отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 200 мл этилового спирта.

Выход продукта с т. пл. 242—243° составляет 21,0—21,7 г, или 85,3—88,1% теоретического количества.

5-(*n*-Метоксибензил)-6-метилурацил, $C_{13}H_{14}N_2O_3$, мол. вес 246,27—мелкокристаллический белый порошок, трудно растворимый в этиловом и метиловом спиртах, нерастворимый в эфире, бензоле и воде.

Примечания

1. Разложение натриевой соли уксусной кислотой необходимо проводить осторожно, так как при этом происходит сильное вспенивание, что может привести к механическим потерям продукта.

2. Ввиду нерастворимости 5-(*n*-метоксибензил)-6-метилтиоурацила в обычных органических растворителях очистка последнего проводится следующим образом: 19,5 г тиоурацила растворяют в 50 мл 10%-ного раствора едкого натра, фильтруют и фильтрат подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго.

3. Окисление, особенно вначале, сильно экзотермичное.

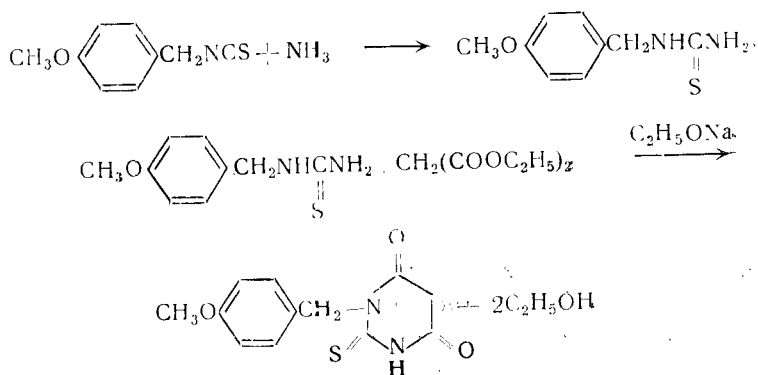
поэтому температуру реакционной смеси поддерживают скоростью прибавления перекиси водорода, охлаждая колбу водой.

Другие способы получения

5-(*n*-Метоксибензил)-6-метилурацил получают также реакцией 5-(*n*-метоксибензил)-6-метилтиоурацила с хлоруксусной кислотой и последующим гидролизом промежуточного 5-(*n*-метоксибензил)-6-метилкарбоксиметилтиоурацила соляной кислотой^[1].

1. М. С. Крамер, Н. Г. Карапетян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., **24**, 191 (1971).

N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ТИОБАРБИТУРОВАЯ КИСЛОТА



Предложили: А. А. Арсян, М. А. Калдриян
 Проверили: Т. Р. Овсепян, М. С. Крамер

Получение

4-Метоксибензилтиомочевина. В двухгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную газопроводной трубкой, доходящей до дна колбы, и отводной трубкой, помещают 17,9 г (0,1 моля) 4-метоксибензилизотиоцианата (примечание 1) и 50 мл абсолютного эфира. Колбу охлаждают льдом и через смесь пропускают ток аммиака до насыщения. Реакционную массу оставляют на ночь в холодильнике. Полученные кристаллы отсасывают и промывают абсолютным эфиром (примечание 2).

Выход 4-метоксибензилтиомочевины с т. пл. 132—133° составляет 10,5—11,0 г (53,5—56,1%).

N-(4-Метоксибензил)тиобарбитуровая кислота. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 100 мл абсолютного этилового спирта (примечание 3) и небольшими кусочками добавляют 2,3 г (0,1 г-ат) металлического натрия. Затем к полученному алкоголяту при перемешивании прибавляют 9,6 г (0,06 моля) малонового эфира и 11,7 г (0,06 моля) 4-метоксибензилтио-

мочевины. Реакционную массу нагревают на водяной бане в течение 30—35 часов (примечание 4). По охлаждении смесь подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до кислой реакции на конго и оставляют на ночь в холодильнике. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают водой и растворяют в 50—60 мл 5%-ного раствора едкого кали. Нерастворимую часть отфильтровывают, фильтрат подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго. Кристаллы отсасывают, промывают трижды водой и сушат на воздухе.

Выход продукта 14,0—14,3 г, или 89,1—91,0% теоретического количества; т. пл. 139—140°.

N-(4-Метоксибензил)тиобарбитуровая кислота, $C_{12}H_{12}N_2O_3S$, мол. вес 264,31—желтоватое кристаллическое вещество, плохо растворимое в обычных органических растворителях и нерастворимое в воде.

Примечания

1. 4-Метоксибензилизотиоцианат синтезирован^[1] взаимодействием 0,1 моля 4-метоксибензилхлорида с 0,1 моля роданистого калия в 100 мл диметилформамида при 40—60°. Выход 76,0%; т. кип. 141—143°/1 мм.

2. Продукт достаточно чист и вполне пригоден для проведения следующей стадии. При необходимости вещество можно перекристаллизовать из 50 мл этилового спирта.

3. Для успешного проведения синтеза спирт должен быть не ниже 99,9%. Другие исходные продукты также должны быть сухими.

4. При сокращении времени нагревания выход продукта снижается.

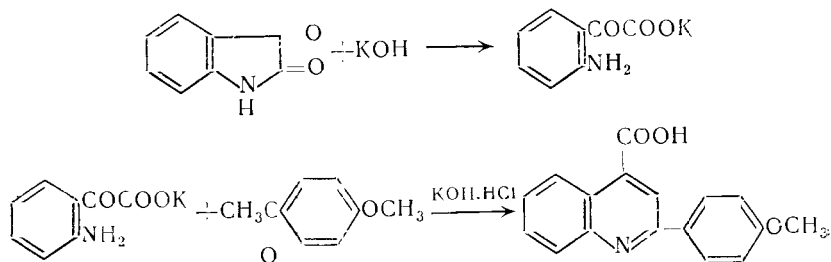
Другие способы получения

N-(4-Метоксибензил)тиобарбитуровая кислота была получена только описанным выше способом^[2].

1. А. А. Ароян, Т. Р. Овсеян, П. Р. Акопян, Арм. хим. ж., **22**, 493 (1969).

2. А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Арм. хим. ж., **24**, 913 (1971).

2-(4'-МЕТОКСИФЕНИЛ)ХИНОЛИН-4-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



Предложили: А. С. Азарян, Ш. А. Аветян
 Проверили: М. А. Қалдрикян, М. А. Ирадян

Получение

В трехгорлую круглодонную колбу, емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещают 14,7 г (0,1 моля) изатина, 120 мл этанола, 60 мл 33%-ного раствора едкого кали и при перемешивании в течение 25—30 минут прибавляют 15 г (0,1 моля) 4-метоксиацетофенона (примечание 1). Смесь нагревают на кипящей водяной бане 7—8 часов. Затем отгоняют растворитель, приливают 500 мл воды, отфильтровывают и фильтрат 3—4 раза промывают эфиром (по 50 мл). Для удаления растворенного эфира водный слой переносят в литровую перегонную колбу, которую снабжают капилляром, и нагревают на водяной бане в вакууме водоструйного насоса в течение 30 минут.

По охлаждении раствор переносят в литровый стакан, подкисляют 75 мл 20%-ной соляной кислоты (примечание 2) и оставляют на 10—12 часов. Осадок отсасывают, 2—3 раза промывают водой (по 100 мл), растворяют в 300 мл 15%-ного раствора соды, приливают 1 л воды, содержащей 25—30 г поваренной соли, и оставляют на ночь. Затем раствор отфильтровывают и подкисляют 150 мл 1н соляной кислоты. Полученные кристаллы отсасывают, 2—3 раза промывают

водой (по 100 мл) и перекристаллизовывают из 150 мл 75%-ного этанола. Выход 2-(4'-метоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты с т. пл. 215—216° составляет 22,5—24,0 г, или 80,6—85,9% теоретического количества.

2-(4'-Метоксифенил)хинолин-4-карбоновая кислота, $C_{17}H_{13}NO_3$, мол. вес 279,29—светло-желтое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в ацетоне, метиловом и этиловом спиртах, плохо—в эфире, бензоле, нерастворимое в воде.

Примечания

1. Применяется свежеперегнанный 4-метоксиацетофенон с т. кип. 141—142°/15 мм (т. пл. 36—38°). При прибавлении последнего наблюдается сильное нагревание реакционной смеси, поэтому иногда приходится охлаждать реакционную колбу водой.

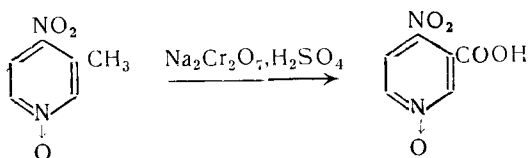
2. При применении избытка соляной кислоты образуется гидрохлорид 2-(4'-метоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты с т. пл. 180—182°. Подкисление следует проводить осторожно, так как при этом происходит сильное вспенивание смеси.

Другие способы получения

2-(4'-Метоксифенил)хинолин-4-карбоновая кислота получена взаимодействием анилина с анисовым альдегидом и пировиноградной кислотой^[1]. Приведенная выше пропись разработана на основе работы Пфицингера, проводившего аналогичную конденсацию изатина с ацетофеноном^[2].

1. R. Ciusa, R. Luzzatto, Atti acad. Lincei, 22, 1, 305 (1913); [С. А., 7, 2629 (1913)]; Gazz. chim. ital., 44, 1, 64 (1914); [С. А., 8, 2371 (1914)].
2. W. Pfitzinger, J. prakt. Chem., 38, 2/, 583 (1888), 56, 293 (1897).

N-ОКИСЬ 4-НИТРОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ



Предложил: Р. П. Рао

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

Получение

В полулитровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, помещают 60 г двуххромовокислого натрия и 100 мл концентрированной серной кислоты ($d=1,84$). Смесь при перемешивании охлаждают льдом и солью до 0° и по каплям приливают раствор 25 г (0,16 моля) N-окиси 3-метил-4-нитропиридина (примечание 1) в 80 мл концентрированной серной кислоты (примечание 2) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась в пределах $20\text{--}30^\circ$ (примечание 3). После прибавления смесь оставляют в ледяной бане 30 минут, затем удаляют баню и оставляют еще полчаса при комнатной температуре. Продолжая перемешивание, реакционную массу нагревают на водяной бане до $50\text{--}55^\circ$ в течение 5 часов (примечание 4). После охлаждения до комнатной температуры вязкую реакционную смесь сливают в стакан, содержащий 300 г колотого льда. Реакционную колбу многократно ополаскивают водой (около 200 мл), которую приливают к основной порции. Содержимое стакана оставляют на ночь в холодильнике при $-5\text{--}0^\circ$. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре 3—4 раза водой порциями по 15—20 мл каждая, тщательно отсасывают и высушивают в вакуум-эксикаторе над концентрированной серной кислотой или

безводным хлористым кальцием. Выход сырого продукта, представляющего собой светло-зеленые кристаллы, 19,2—22,3 г, или 64,4—74,8% теоретического количества; т. пл. 170—172°.

Продукт в таком виде достаточно чист и пригоден для большинства химических реакций. Для получения бесцветного вещества кислоту растворяют в минимальном количестве (около 25 мл) разбавленной гидроокиси аммония (один объем концентрированного аммиака уд. веса 0,88 и 3 объема воды). Образовавшуюся аммонийную соль отфильтровывают, помещают в баню со льдом и снова осаждают разбавленной соляной кислотой (1:1). Кристаллы отфильтровывают, промывают дважды ледяной водой и сушат в вакуум-эксикаторе.

Выход 17,5—20,5 г, или 58,7—68,8% теоретического количества; т. пл. 172°.

N-Окись 4-нитроникотиновой кислоты, $C_6H_4N_2O_5$, мол. вес 184,11—бесцветные кристаллы, растворимые в воде, горячем спирте, ацетоне и нерастворимые в эфире, бензоле, хлороформе.

Примечания

1. N-Окись 3-метил-4-нитропиридина получена по способу Э. Тейлора и А. Кроветти^[1].

2. Раствор приготовлен следующим образом: в стакан емкостью 250 мл помещают 80 мл концентрированной серной кислоты и при перемешивании и охлаждении льдом и солью добавляют в течение получаса 25 г N-окси 3-метил-4-нитропиридина.

3. Не следует допускать повышения температуры реакционной смеси выше 30°, так как реакция может стать нерегулируемой. Когда температура достигает 26—27°, прекращают добавление раствора N-окси 3-метил-4-нитропиридина. Однако, если температура продолжает подниматься, реакционную колбу следует интенсивно охлаждать льдом и солью до 20° и затем продолжать прикапывание. На

прибавление всего количества N-окиси 3-метил-4-нитропиридина требуется около 1—1,5 часа.

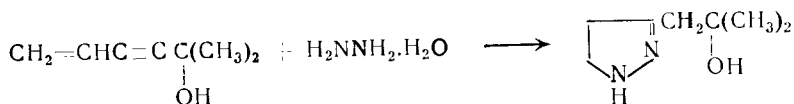
4. В этой стадии требуется большая осторожность. После того как колбу погружают в теплую воду (50°) на 20—30 минут, температура смеси поднимается до 60°. Как только температура достигает 60°, колбу удаляют из водяной бани и помещают в баню со льдом, чтобы охладить реакционную смесь до 20°. Колбу снова помещают в водяную баню и еще 1 час следят за повышением температуры смеси.

Другие способы получения

N-Окись 4-нитроникотиновой кислоты была получена окислением N-окиси 3-метил-4-нитропиридина рядом исследователей^[2,3]. Описанный выше способ основан на работе Баджера и Рао^[4].

1. «Синтезы органических препаратов», том. 8, М., ИЛ, 1958, стр. 27.
2. E. C. Taylor, A. J. Croveti, J. Am. Chem. Soc., **78**, 214 (1956).
3. W. Herz, D. R. K. Murty, J. Org. Chem., **26**, 122 (1961).
4. G. M. Badger, R. P. Rao, Aust. J. Chem., **17**, 1399 (1964).

3-(β-Окси-β-метилпропил)-Δ²-пиразолин



Предложили: С. Г. Мацюян, Э. Г. Дарбинян,
М. А. Элиазян

Проверили: А. С. Норавян, А. П. Мкртчян

Получение

В двухгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 110,2 г (0,1 моль) диметилвинилэтинилкарбинола (примечание 1) и 75 г (1,5 моля) гидрата гидразина (примечание 2). Смесь кипятят на масляной бане в течение 20 часов, поддерживая температуру бани в пределах 110—120°. Затем колбу снабжают капиллярной трубкой, нисходящим холодильником и отгоняют избыток гидрата гидразина в вакууме 40—50 мм при температуре бани 60—70°. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 113—119°/5 мм.

Выход 108,0—113,0 г, или 76,0—79,4% теоретического количества.

3-(β-Окси-β-метилпропил)-Δ²-пиразолин, C₇H₁₄N₂O, мол. вес 142,20; d₄²⁰ 1,0490; n_D²⁰ 1,5000—бесцветная, вязкая жидкость, хорошо растворимая в воде, спирте и эфире. Пикрат плавится при 135,5—137° (из этилацетата).

Примечания

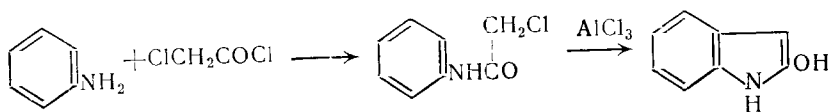
1. Для синтеза применен промышленный продукт.
2. Был использован гидрат гидразина марки ЧДА или ХЧ.

Другие способы получения

3-(β -Окси- β -метилпропил)- Δ^2 -пиразолин получен только описанным выше способом^[1].

1. С. Г. Мацюян, Э. Г. Дарбинян, А. А. Саакян, Авт. свид. СССР № 199899 [Бюлл. изобр., № 16 (1967)]; Э. Г. Дарбинян, А. А. Саакян, М. А. Элиазян, С. Г. Мацюян, Арм. хим. ж., 23, 180 (1970).

ОКСИНДОЛ



Предложили: Г. И. Жуңгиегу, Г. А. Драгалина
Проверили: М. А. Калдрикян, С. А. Хуршудян

Получение

Хлорацетанилид. В литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 205,5 г (2,21 моля) свежеперегнанного анилина и 300 мл сухого бензола. Мешалку пускают в ход и при охлаждении колбы ледяной водой медленно приливают по каплям 113 г (1 моль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты (примечание 1), растворенного в 300 мл сухого бензола. Приливание занимает примерно 1 час, в течение которого реакционная смесь загустевает вследствие выделения солянокислого анилина (примечание 2). Затем перемешивание продолжают еще 30 минут и реакционную смесь оставляют на ночь. На следующий день осадок отфильтровывают и промывают на фильтре двумя порциями бензола по 25 мл каждая. Фильтр переносят в стакан и для растворения гидрохлорида анилина тщательно перемешивают с 200—300 мл воды, вновь отфильтровывают, промывают 50 мл воды и высушивают на воздухе. Получают 141,2—146,6 г (83,3—86,5%) сырого хлорацетанилида с т. пл. 134—135°, пригодного для дальнейшего использования (примечание 3).

Циклизация. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и термометром, помещают 84,8 г (0,5 моля) хлорацетанилида и 133,5 г (1 моль) безводного

хлористого алюминия. Смесь нагревают до 80° , при этом начинается интенсивное выделение хлористого водорода и температура резко возрастает. Температуру смеси доводят до 200° и выдерживают ее в течение 1,5 часа. Затем содержимое колбы охлаждают до $100-110^{\circ}$ и при интенсивном перемешивании осторожно вливают в литровый стакан, содержащий 500 г колотого льда и 15 мл концентрированной соляной кислоты. Выделившееся темно-коричневое масло при стоянии кристаллизуется. Кристаллы отфильтровывают и промывают холодной водой. Выход сырого продукта 53,6—54,8 г ($80,5-82,3\%$); т. пл. $95-105^{\circ}$. Для дальнейшей очистки полученный оксиндол перекристаллизовывают из 1 л воды; т. пл. чистого вещества $124-125^{\circ}$.

Выход 28,9—31,1 г, или 43,4—46,7% теоретического количества. Оксиндол, C_8H_7NO , мол. вес 133,15—бесцветные иголки, хорошо растворимые в спирте, бензоле, ацетоне и эфире.

Примечания

1. Хлорангидрид монохлоруксусной кислоты получают кипячением 1 моля монохлоруксусной кислоты с 1,5 молями хлористого тионила около 6 часов. Хлорангидрид перегоняют с дефлегматором при $106-110^{\circ}$, выход 81,4—85,8%.

2. В случае сильного загустевания реакционной смеси ее разбавляют 100 мл сухого бензола.

3. При работе с хлорацетанилидом следует соблюдать осторожность, так как он сильно раздражает слизистую оболочку носа, а также кожу лица и рук.

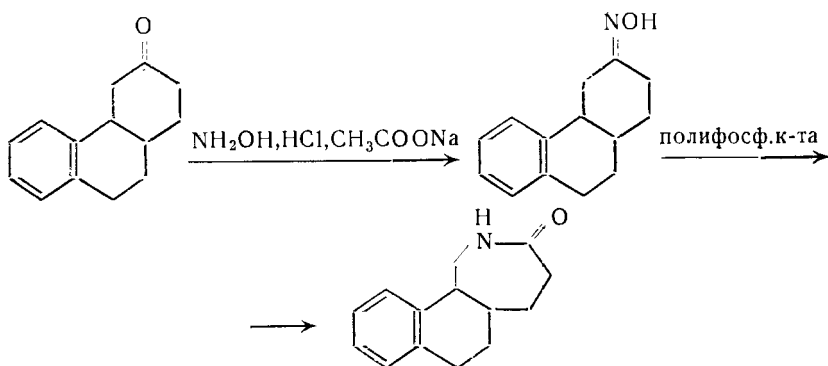
Другие способы получения

Оксиндол получают восстановлением 2-нитрофенилуксусной кислоты цинком и соляной кислотой [1], при перегонке с паром продукта взаимодействия индола с хлористым сульфуром в присутствии соляной кислоты [2].

Приведенная выше пропись разработана по аналогии с получением 1-метил-3-этилоксиindoла [3] и основана на методе Штолле[4].

1. L. I. Smith, C. W. Macmullen, J. Am. Chem. Soc., **58**, 629 (1936).
2. G. Mazzaro, A. Borgo, Gazz. Chim. ital., **35**, 11, 320, 563 (1905).
3. «Синтезы органических препаратов», том 4, М., ИЛ, 1953, стр. 324.
4. R. Stolle, R. Bergdoll, M. Luther, A. Auerhahn, W. Wacker, J. pr. Chem., **128**, 1 (1930); [C. A., 25, 293 (1931)].

цис-3-ОКСО-2,3,4,5,6,7,11в-ОКТАГИДРО-1Н-НАФТ-
(1,2-с)АЗЕПИН



Предложили: А. П. Бояхчян, Г. Т. Татевосян
Проверили: Р. С. Гюли-Кевхян, Л. Л. Оганесян

Получение

Оксим цис-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена.
В полулитровую круглодонную колбу помещают 10 г (0,05 моля) *цис*-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена (примечание 1), растворенного в 100 мл 96%-ного этилового спирта, 5,2 г (0,074 моля) солянокислого гидроксилamina и 6,06 г (0,074 моля) безводного уксуснокислого натрия. Затем приливают такое количество воды, чтобы смесь стала гомогенной (около 50 мл). Реакционную смесь кипятят на водяной бане с обратным холодильником в течение 5 часов, обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют примерно 50 мл спирта. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и при перемешивании сливают на 200 мл холодной воды (примечание 2). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 3 раза водой порциями по 50 мл каждая и сушат на воздухе; т. пл. сырого продукта 153—154°. Перекристаллизованный из метанола оксим плавится при 158°. Выход 9,6—10,2 г, или 90,6—95,3% теоретического количества.

цис-3-Оксо-2,3,4,5,5а,6,7,11в-октагидро-1Н-нафт(1,2-с)азепин. В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 300 г полифосфорной кислоты (примечание 3) и нагревают на масляной бане до 100°. Затем при перемешивании небольшими порциями присыпают 10 г (0,046 моля) оксима *цис-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена*. После прибавления всего количества оксима температуру бани поднимают до 140° и поддерживают ее в течение 10—15 минут. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и при перемешивании сливают на ледяную воду (300 мл воды и 300 г льда) (примечание 4). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре 100 мл воды, 5%-ным раствором углекислого натрия (200 мл), тремя порциями воды по 50 мл каждая и сушат в эксикаторе над серной кислотой. Для очистки лактам кипятят несколько раз с 100 мл сухого эфира до тех пор, пока новая порция эфира не станет прозрачной (примечание 5).

Выход 7,6—8,2 г, что составляет 76,0—82,0% теоретического количества; т. пл. 216—217°.

цис-3-Оксо-2,3,4,5,5а,6,7,11в-октагидро-1Н-нафт(1,2-с)азепин, C₁₄H₁₇NO, мол. вес 215,3—мелкокристаллический порошок кремового цвета, хорошо растворимый в хлороформе, спирте, этилацетате, нерастворимый в эфире.

Примечания

1. *цис-3-Кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен* получен по прописи Бояхчян и Татевосяна [1].

2. Иногда оксим выделяется в виде масла; в этом случае его экстрагируют эфиром, эфирные экстракты высушивают безводным серноокислым натрием и отгоняют растворитель, остаток закристаллизовывается.

3. Полифосфорная кислота получена по прописи Поппа и Мак-Эвена [2].

4. Сливать нужно небольшими порциями и выделившееся масло растирать стеклянной палочкой до тех пор, пока оно не закристаллизуется.

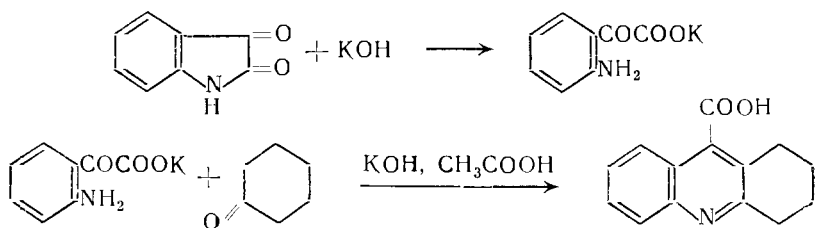
5. Обычно достаточно прокипятить 3 раза, при этом непрореагировавший оксим переходит в эфир.

Другие способы получения

цис-3-Оксо-2,3,4,5,5а,6,7,11в-октагидро-1Н-нафт(1,2-с) азе-
пин получен только описанным выше способом^[3].

1. А. П. Бояхчян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., **22**, 955 (1969).
2. F. D. Popp, W. E. McEwen, Chem. Revs., **58**, 321 (1958).
3. А. П. Бояхчян, Г. Т. Татевосян, Л. Л. Оганесян, Арм. хим. ж., **24**, 1000 (1971).

1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОАКРИДИН-9-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



Проверили: Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян

Получение

В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 10,3 г (0,07 моля) изатина в 40 мл 33%-ного едкого кали и 19,6 г (0,2 моля) циклогексанона в 80 мл спирта. Смесь при перемешивании нагревают на кипящей водяной бане в течение 6—7 часов, затем обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса; оставшуюся массу обрабатывают 100 мл воды и фильтрацией отделяют смолообразный остаток. Фильтрат охлаждают ледяной водой и подкисляют 150 мл 50%-ной уксусной кислоты. Полученные желтоватые кристаллы отсасывают и сушат в вакуум-эксикаторе.

Выход 13,2—14,1 г, или 83,0—88,6% теоретического количества; т. пл. 284—285° (примечание).

1,2,3,4-Тетрагидроакридин-9-карбоновая кислота, C₁₄H₁₃NO₂, мол. вес 227,26—желтоватые кристаллы, растворимые в горячем спирте и уксусной кислоте, плохо растворимые в теплой воде.

Примечания

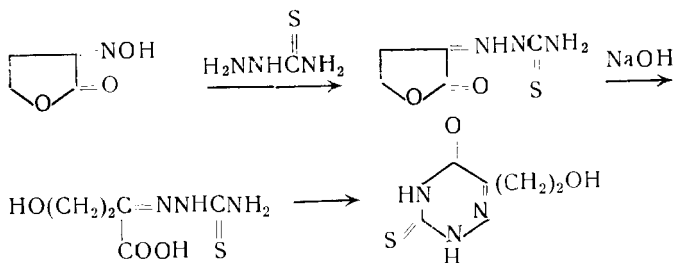
Температура плавления после перекристаллизации из спирта не меняется.

Другие способы получения

1,2,3,4-Тetraгидроакридин-9-карбоновая кислота получена только описанным выше способом^[1].

1. W. Borsche, Ber., **41**, 2203 (1908); Lieb. Ann., **377**, 70 (1910); О. Ю. Магидсон, А. И. Травин, ЖОХ, **7**, 842 (1937).

3-ТИО-6-(2'-ОКСИЭТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗИН-3,5-(2Н,4Н)ДИОН



Предложили: М. Хамори-Хорняк, Г. Долешалл,
Д. Хорняк

Проверили: Э. А. Маркарян, В. Е. Бадалян

Получение

Тиосемикарбазон α -оксо- γ -бутиролактона. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 13,8 г (0,12 моля) α -изонитрозо- γ -бутиролактона (примечание 1), 10,9 г (0,12 моля) тиосемикарбазида и 55—60 мл разбавленной соляной кислоты (1:3). Содержимое колбы кипятят 3—5 минут, после чего начинается экзотермическая реакция с бурным вскипанием реакционной смеси. По окончании реакции смесь охлаждают ледяной водой и фильтруют. Осадок промывают 100—150 мл ледяной воды, отжимают на фильтре по возможности досуха и сушат на воздухе (примечание 2). Получают 17,4—18,6 г (83,6—89,4%) светло-желтого порошкообразного вещества с т. пл. 215—217° (примечание 3).

3-Тιο-6-(2'-оксиэтил)-1,2,4-триазин-3,5-(2Н, 4Н)дион. В круглодонную колбу емкостью 250 мл помещают 17,3 г (0,1 моля) тиосемикарбазона α -оксо- γ -бутиролактона и 4,0 г едкого натра в 70 мл воды. Смесь кипятят с обратным холодильником 15—20 минут до образования прозрачного раствора, охлаждают до 10—15° и подкисляют концентрированной соляной кислотой до рН 3. Реакционную смесь охлаждают в

ледяной бане около двух часов, отфильтровывают выпавший осадок, промывают 30—50 мл ледяной воды и сушат.

Выход 15,0—15,2 г, или 86,7—87,9% теоретического количества; т. пл. 187—188° (примечание 4).

3-Тио-6-(2'-оксиэтил)-1,2,4-триазин-3,5-(2Н, 4Н) дион, $C_5H_7N_3O_2S$, мол. вес 173,20—бесцветные кристаллы, растворимые в спирте, горячей воде.

Примечания

1. α -Изонитрозо- γ -бутиролактон с т. пл. 186—188° получают из α -ацетил- γ -бутиролактона и этилового эфира азотистой кислоты^[1] в метанольном растворе при температуре 0, —5°.

2. Быстрее и удобнее высушивать вещество инфракрасной лампой.

3. Вещество достаточно чисто для применения в следующей стадии- Тиосемикарбазон α -оксо- γ -бутиролактона хорошо растворим в горячей воде. диметилформамиде, нерастворим в спирте и эфире.

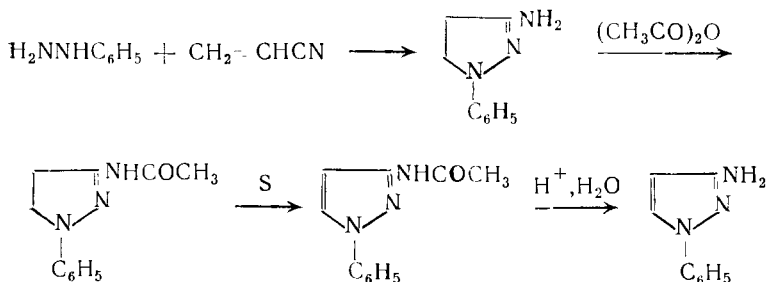
4. Продукт можно перекристаллизовать из 120—130 мл воды, однако точка плавления при этом не меняется.

Другие способы получения

3-Тио-6-(2'-оксиэтил)-1,2,4-триазин-3,5-(2Н,4Н) дион получен только описанным выше способом ^[2,3].

1. H. R. Snyder, J. H. Andreen, G. W. Cannon, C. F. Peters, J. Am. Chem. Soc., **64**, 2082 (1942).
2. G. Doleschall, G. Hornyak, M. Hornyak-Hamori, K. Lempert, A. Wolfner, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., **53**, 385 (1967); [C. A., **68**, 29682 (1968)].
3. G. Doleschall, M. Hornyak-Hamori, K. Lempert, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., **55**, 319 (1968); [C. A., **69**, 43893 (1968)].

1-ФЕНИЛ-3-АМИНОПИРАЗОЛ



Предложили: И. И. Грандберг, Дин Вей-Пы,
В. И. Щеголева, А. Н. Кост
Проверили: Н. И. Боброва, М. А. Ирадян

Получение

1-Фенил-3-амино-Δ²-пиразолин. В круглодонной колбе, емкостью 250 мл, снабженной холодильником Димрота, в 85 мл абсолютного метанола растворяют 4,6 г (0,2 г-ат) металлического натрия и прибавляют 64,8 г (0,6 моля) свежеперегнанного фенилгидразина. Затем смесь нагревают на водяной бане до кипения и осторожно прикапывают 34,4 г (0,65 моля) свежеперегнанного акрилонитрила. После прибавления приблизительно 1/4 части акрилонитрила его прибавление прекращают и нагревают смесь до кипения, пока не начнется кристаллизация, сопровождающаяся сильным разогреванием. Только после этого в кипящую смесь постепенно прибавляют остальное количество акрилонитрила. Затем реакционную массу кипятят еще 2 часа и по охлаждении прибавляют к ней смесь 15 мл воды и 12 мл уксусной кислоты. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, тщательно промывают на фильтре 100 мл 60%-ного метанола и высушивают в вакуум-эксикаторе. Выход 1-фенил-3-амино-Δ²-пиразолина с т. пл. 168—170° составляет 78,2 г, или 81,0% теоретического

количества. Продукт достаточно чист для дальнейшего синтеза.

1-Фенил-3-ацетиамидо- Δ^2 -пиразолин. В стакане емкостью 250 мл, снабженном мешалкой, нагревают до 85° 59,2 г (0,58 моля) уксусного ангидрида и затем, поддерживая температуру в пределах 95—105°, вносят постепенно 78,2 г (0,48 моля) **1-фенил-3-амино- Δ^2 -пиразолина**. После окончания прибавления сильно загустевшую смесь размешивают при 100° еще 1 час и оставляют на 3 часа при комнатной температуре. Затем к застывшей реакционной массе прибавляют 60 мл метанола, нагревают до кипения и оставляют на ночь. Кристаллы отсасывают, кипятят их 20 минут с 100 мл метанола и после охлаждения до 0° снова отсасывают. Выход продукта 58,1 г, или 60,0% теоретического количества; т. пл. 188—190°. Препарат достаточно чист для дальнейшего синтеза.

1-Фенил-3-аминопиразол. В стакане емкостью 250 мл расплавляют 81,2 г (0,4 моля) 1-фенил-3-ацетиамидо- Δ^2 -пиразолина и при 195—200° постепенно прибавляют 12,8 г (0,4 моля) черенковой серы с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 200—205° и выделение сероводорода не было слишком бурным (примечание). После окончания выделения газа реакционную массу осторожно вливают в 150 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят 1 час. Затем прибавляют 5 г активированного угля и кипятят еще 5 минут, фильтруют через стеклянный фильтр и подщелачивают избытком аммиака (около 100 мл). Выделившийся в начале в виде масла аминопирозол вскоре закристаллизовывается. Кристаллическую массу отсасывают, растворяют в 80 мл кипящего бензола и отфильтровывают неорганические соли. Фильтрат упаривают до объема, примерно равного 100 мл, прибавляют петролейный эфир (около 100 мл) до начала кристаллизации. Выпавшие буроватые кристаллы 1-фенил-3-аминопиразола отфильтровывают, сушат в вакуум-эксикаторе и перегоняют в вакууме из колбы Кляйзена с низким широким отводом; т. кип. 160—162°/1 мм.

Выход 35,8—38,5 г, или 56,2—60,5% теоретического количества; т. пл. 87—88°.

1-Фенил-3-аминопиразол, $C_9H_9N_2$. мол. вес 159,19—белые кристаллы, хорошо растворимые в ацетоне, бензоле, метаноле, плохо—в эфире.

Примечания

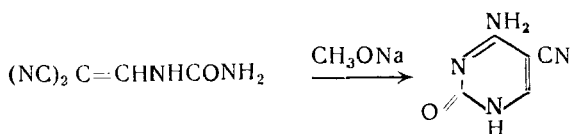
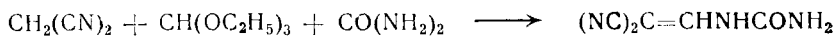
Синтез следует проводить в хорошо действующем вытяжном шкафу.

Другие способы получения

Кроме описанного выше способа^[1], 1-фенил-3-аминопиразол был получен также окислением защищенного по аминогруппе 1-фенил-3-амино- Δ^2 -пиразолина перманганатом калия^[2].

1. И. И. Грандберг, Дин Вей-Пы, В. И. Щеголева, А. Н. Кост, ЖОХ, 31, 1892 (1961).
2. G. F. Duffin, J. D. Kendall, J. Chem. Soc., 408 (1954).

5-ЦИАНЦИТОЗИН



Проверили: Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджян

Получение

Уреидометиленмалонитрил. В трехгорлую круглодонную колбу, емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 16,5 г (0,25 моля) малонитрила, 15 г (0,25 моля) мочевины и 74 г (0,5 моля, 80 мл) этилового эфира ортомуравьиной кислоты. Пустив в ход мешалку, колбу погружают в предварительно нагретую до 130° баню. Как только реакция начинается (примечание 1), баню удаляют и смесь оставляют стоять 10 минут. Затем продолжают нагревание и перемешивание в течение 20 минут при температуре 120°. По охлаждении осадок отфильтровывают, дважды промывают ацетоном (по 30 мл), горячим (60—65°) этанолом (дважды по 20 мл) и затем—абсолютным эфиром.

Выход 25,6—27,2 г, или 75,3—80,0% теоретического количества. Уреидометиленмалонитрил не плавится до 360° (примечание 2).

5-Цианцитозин. В колбу емкостью 250 мл помещают 150 мл абсолютного метанола и осторожно кусочками вносят 3 г (0,13 г-ат) металлического натрия (примечание 3). После образования метилата натрия добавляют 17,7 г (0,13 моля) уреидометиленмалонитрила. Смесь оставляют стоять 15 часов при комнатной температуре. За это время образуется натриевое производное 5-цианцитозина. Последнее

отфильтровывают, дважды промывают этанолом (по 20 мл) и растворяют в 200 мл теплой (35—40°) воды. Водный раствор фильтруют и к фильтрату добавляют 10 мл уксусной кислоты. Выпавший светло-желтый осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

Выход · 15,4—16,7 г, или 87,0—94,3% теоретического количества. Вещество чернеет при 275° и не плавится до 420° (примечание 4).

5-Цианцитозин, $C_5H_4N_4O$, мол. вес 136,12—кристаллическое вещество светло-желтого цвета, трудно растворимое в обычных органических растворителях и в холодной воде, умеренно растворимое в кипящей воде.

Примечания

1. Начало реакции отмечается бурным кипением смеси с одновременным образованием осадка.

2. Продукт достаточно чист и в таком виде может быть использован в следующей стадии. При необходимости его можно перекристаллизовать из смеси диметилформамида в соотношении 2:1.

3. Авторы, разработавшие приведенный способ получения цианцитозина [1], применяли десятикратный избыток металлического натрия. Однако, как показала проверка, циклизацию уреидометиленмалононитрила с успехом можно осуществлять и с эквивалентным количеством метилата натрия.

4. Продукт можно перекристаллизовывать из 1,5 л воды. Т. пл. цианцитозина, как и других окси- и аминопроизводных пиримидина, очень высокая и не является характерной. Этим, по-видимому, нужно объяснить расхождение данных различных авторов [1,2].

Другие способы получения

5-Цианцитозин был получен гидролизом 2-меркаптоэтил-5-циано-6-аминопиримидина соляной кислотой [2].

Приведенная выше пропись разработана Присташом и Шормом^[1].

1. M. Prystas, F. Sorm, Coll., **31**, 3990 (1966).
2. S. K. Chatterjee, N. Anand, J. Sci. Ind. Research, **17B**, 63 (1958); [C. A., **52**, 20188 (1958)].

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Азот 9, 11, 18, 41
 Азотная кислота 27, 29
 Акрилонитрил 78
 Алюминий хлористый 69
 Алюмогидрид лития 19, 40
 Амид тиазол-2-карбоновой кислоты **9**,
 10, 11, 12
 Амид α -фурил-0-бензоилгликолевой
 кислоты **13**, 14
 γ -Аминобутироацеталь 19
 1-Аминометил-4-оксо-3,4-дигидрофта-
 лазин **15**
 1-Аминометилфалазин-4 **15**, **16**, 17
 2-Аминотиазол 27, 28, 29
 о-Аминофенол 25, 26
 3-(β -Аминоэтил)индол **18**
 4-(α -Аминоэтил)пиридин **20**, 21
 Аммиак 12
 Аммиак жидкий 10
 Аммоний уксуснокислый 31
 Ангидрид фталевой кислоты 50
 Анилин 62, 68
 Анисовый альдегид 62
 Ацетилацетон 36
 α -Ацетил- γ -бутиролактон 77
 Ацетилен 45
 4-Ацетилпиридин 20
 Ацетоуксусный эфир 36
 Ацетофенон 62
- N-Бензильмидазол 22
 N-Бензил-2-имидазолаальдегид **22**, **23**,
 24
 N-Бензильмидазол-2-карбоновая кис-
 лота 12
 N-Бензил-2-имидазолиллитий 24
 N-Бензил-2-карбоксымидазол 24
 N-Бензил-2-оксиметильмидазол **22**, **23**
- Бензойная кислота 14, 16
 Бензоксазол-2-гуанидин **25**, 26
- N-Бромсукцинимид 29
 2-Бромтиазол 9, **27**, 28, 29
 n-Бутиллитий 9, 11
 Винилацетилен 45
 Водород 32
 Гетероауксин 48
 Гидразид α -бензоламинофала-
 зон-4-ил-1-уксусной кислоты **16**
 Гидразин 55
 Гидразин гидрат 16, 54, 55, 66
 Гидроксиламин солянокислый 71
 Гидрохлорид 1-аминометилфалазо-
 на-4 **16**
 Гидрохлорид 2-(4'-метоксифенил)хи-
 нол-4-карбоновой кислоты 62
 Гиппуровая кислота 15
 Гликолят калия 48
 Глутаминовая кислота 48
 Гомовератрилампи 40
 Грамин 48
- Двуокись марганца 24
 Диацетилен 54, 55
 Дивинил 45

- Диметилвинилэтилкарбинол 66
 2,2-Диметилтетрагидропиран-4-он 31, 32, 34
 2,2-Диметилтетрагидропиранил-4-уксусная кислота 31, 32, 33
 Диметилформамид 25, 26
 2,2-Диметил-4-циантетрагидропиран-4-ол 34, 35
 2,4-Диметил-3-(*n*-этоксibenзил)-5-карбэтоксипиррол 36, 37, 38
 6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин 40
 6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-спироциклопентан 39, 40
 1-(3,4-Диметоксифенил)-1-(аминометил)циклопентан 39
 2,3-Диоксихиноксалин 43, 44
 1,4-Дихлорбутин-2 55
 2,3-Дихлортетрагидрофуран 41, 42, 45
 1,3-Дихлор-4-(3'-хлортетрагидрофурил-2')бутен-2 45, 46
 2,3-Дихлорхиноксалин 43, 44
 Дициандиамид 25, 26
 Изатин 61, 62, 74
 Изобутилен 45
 α -Изонитрозо- γ -бутиролактон 76, 77
 Изопрен 45
 Индол 47, 48, 69
 3-Индолилацетонитрил 19, 48
 Индолилмагнийбромид 19
 Индолилмагнийнитрит 48
 3-Индолилуксусная кислота 47, 48
 Йод 41
 Йодистоводородная кислота 17
 Калн едкое 47, 61, 74
 Каллий марганцевокислый 80
 Каллий роданистый 60
 Каллий углекислый 12, 22, 36
 Каллий уксуснокислый 50
 Каллий цианистый 34, 48
 1-Карбоксиметилфталазон-4 50, 51
 N-0-Карбоксифенил-N-ацетиламиноуксусная кислота 48
 цис-3-Кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенатрен 71
 2-(4'-Кетопентил)бензимидазол 52, 53
 Литий 11
 Малоновый эфир 59
 Малононитрил 81
 Медь сернокислая 27, 29
 2-Меркантоэтил-5-циано-6-аминопиримидин 82
 Метанол 56, 78, 81
 Метилловый эфир 2,2-диметилтетрагидропиранилиден-4-шануксусной кислоты 31, 32, 33
 Метилловый эфир 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-уксусной кислоты 32
 Метилловый эфир шануксусной кислоты 31
 3(5)-Метилпиразол 54, 55
 4-Метилпиазол-2-карбоновая кислота 12
 Метил- β -хлорвинилкетон 55
 1-Метил-3-этилоксиндол 70
 4-Метоксиацетофенон 61, 62
n-Метоксибензилацетоуксусный эфир 56, 57, 58
 4-Метоксибензилизотиоцианат 59, 60
 5-(*n*-Метоксибензил)-6-метилкарбоксиметилтиоурацил 58
 5-(*n*-Метоксибензил)-6-метилтиоурацил 56, 57, 58
 5-(*n*-Метоксибензил)-6-метилурацил 56
 N-(4-Метоксибензил)тиобарбитуровая кислота 59, 60
 4-Метоксибензилтиомочевина 59
 4-Метоксибензилхлорид 60
 2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-карбоновая кислота 61

Натр едкий 16, 35, 55, 67, 76
 Натрий 56, 59, 78, 81, 82
 Натрий азотистокислый 27, 28, 37, 46
 Натрий бромистый 27
 Натрий двухромовокислый 63
 Натрий уксуснокислый 15, 71
 Натрий шанистый 48
 Натрия бисульфит 34, 35
 Никель скелетный 21
 Нитрил 3,4-диметоксифенилциклопентан-1-карбоновой кислоты 40
 Нитрил α -фурил-0-бензонгликолевой кислоты 13
 1-Нитрометилфалазон-4 17
 2-Нитрофенилуксусная кислота 69
 N-Окись 3-метил-4-нитропиридина 63, 64, 65
 N-Окись 4-нитроникотиновой кислоты 63, 64, 65
 N-Окись 2-оксихиноксалина 44
 Оксим 4-ацетилпиридина 21
 3-(3-Окси-3-метилпропил)- Δ^2 -пиразолин 66, 67
 Оксим *цис*-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена 71, 72
 Оксиндол 68, 69
 4-Оксо-3,4-дигидрофалазил-1-уксусная кислота 50
цис-3-Оксо-2,3,4,5,5а,6,7,11в-октагидро-1 Н-нафт(1,2-с)азепин 71, 72, 73
 Перекись водорода 57, 58
 Пировиноградная кислота 62
 Платиновый катализатор 32, 33
 Полифосфорная кислота 72
 1,2,3,4-Тетрагидроакридин-9-карбоновая кислота 74, 75
 Тетрагидрофуран 41, 42
 Тетралин 19

Тпазол 29
 3-(2-Тпазолл)аланин 12
 Тпазол-2-карбоновая кислота 9, 10, 11, 12
 Тиомочевина 56
 Тионил хлористый 69
 3-Тио-6-(2'-оксиптил)-1,2,4-триазин-3,5-(2Н, 4Н)дион 76, 77
 Тиосемикарбазид 76
 Тиосемикарбазон α -оксо- γ -бутиролактона 76, 77
 Триптамин 18, 19
 Триэтиламин 10, 12
 Селен 23
 Селенистый ангидрид 23, 24
 Сера 79
 Серная кислота 29, 52, 63, 64
 Сернистый ангидрид 35
 Соляная кислота 16, 20, 22, 32, 39, 43, 52, 58, 62, 69, 76, 79, 82
 Стирол 45
 Углекислота твердая 10, 11
 Уксусная кислота 29, 31, 37, 58
 Уксусный ангидрид 15, 50, 79
 Уреидометиленмалонитрил 81, 82
 Фенетол 37
 1-Фенил-3-аминопиразол 78, 79, 80
 1-Фенил-3-амино- Δ^2 -пиразолин 78, 79, 80
 1-Фенил-3-ацетамидо- Δ^2 -пиразолин 79
 2-Фенил-4-фталиденоксазолон-5 15, 16, 17
 Фенилгидразин 18, 19, 78
 о-Фенилендиамин 43, 52
 Формалин 39
 Формальдегид 22, 37, 48
 Формамид 20, 21
 4-(α -Формиламиноэтил)пиридин 20
 Формилацетон 55

Фосген 44
Фосфор красный 17
Фосфорная кислота 29
Фосфор пятихлористый 43, 44
Фосфор треххлористый 44
Фталевый ангидрид 15
Фталиденуксусная кислота 50, 51

Хлор 41
Хлорангидрид монохлоруксусной
кислоты 68, 69
Хлорангидрид γ -хлормасляной кисло-
ты 10
Хлорацетанилид 68, 69
Хлорацетонитрил 48
2-Хлорбутadiен-1,3 45
Хлористый водород 13, 14, 26, 37, 40
 γ -Хлоркrotилуксусная кислота 52, 53
 γ -Хлормасляный альдегид 18, 19
Хлормеркурийтиазол 29
Хлорная кислота 29
Хлорокись фосфора 43, 44

2(4'-Хлорпентен-3'-ил)бензимидазол
52
Хлоруксусная кислота 47, 48, 58, 69
 γ -Цианпропионовый альдегид 48
5-Цианцитозин 81, 82
Циклогексанон 74
Цинк 69
Цинковая пыль 37
Цинк хлористый 45

Щавелевая кислота 43, 44

Этанол 59
Этиленгликоль 16
Этиленимин 19
Этиловый эфир азотистой кислоты 77
Этиловый эфир ортомуравьиной
кислоты 81
Этиловый эфир хлормуравьиной
кислоты 10
3-(*n*-Этоксibenзил)пентадион-2,4 36
n-Этоксibenзилхлорид 36, 37

СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
Выпуск 9

*Печатается по решению ученого совета Ордена Трудового
Красного Знамени Института тонкой органической химии
им. А. Л. Миндзобяна АН Армянской ССР*

Редактор издательства
Ж. В. НАЛЧАДЖЯН

Худож. оформление
К. Т. ТИРАТУРЯНА

Технич. редактор
М. А. КАПЛАНЯН

Корректор
М. Б. ГЕВОРКЯН

ВФ 05627 Заказ 761 Тираж 1000
Изд. 3697, РИСО 1417. Слано в производство
20/VI 1972 г., подписано к печати 2 II 1973 г.,
Печ. л. 5,25, изд. 2,9 л., бумага № 1,60×90¹/₁₆.
Цена 58 коп.

Типография Издательства Академии наук
Армянской ССР г. Эчмиадзин

ОПЕЧАТКА

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
66	3 св.	110,2 г (0,1 моль)	110,2 г (1 моль)