

Проф. А. М. БЕРКЕНГЕЙМ

ПРАКТИКУМ
ПО СИНТЕТИЧЕСКИМ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ и ДУШИСТЫМ
ВЕЩЕСТВАМ
И ФОТОРЕАКТИВАМ

СОСТАВЛЕНО ПРИ УЧАСТИИ

проф. Л. Я. БРЮСОВОЙ, доц. С. И. ЛУРЬЕ, доц. Р. С. ЛИВШИЦ,
асс. Т. Ф. ДАНКОВОЙ и инж. И. И. ЛЕВКОЕВА



ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
ХИМИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА 1942 ЛЕНИНГРАД

Книга содержит подробное описание ряда синтезов тонких органических препаратов. Она состоит из трех самостоятельных частей. Первая часть содержит синтезы лекарственных средств; во второй части приводятся синтезы душистых веществ и третья часть посвящена синтезу фотореактивов.

Книга предназначена для студентов старших курсов химических вузов в качестве учебного пособия для практических лабораторных работ. Она может также служить справочным пособием для химиков, ведущих научно-исследовательскую работу в области органических синтезов.

К ЧИТАТЕЛЮ

Издательство просит присылать Ваши замечания и отзывы об этой книге по адресу: Москва, Новая площадь, д. 10, подъезд 11, Госхимиздат.

ОТ ИЗДАТЕЛЬСТВА

Учебник покойного проф. А. М. Беркенгейма «Химия и технология синтетических лекарственных средств», вышедший в 1935 г., состоял из трех разделов: 1) Химия синтетических лекарственных средств, 2) Практические лабораторные работы по синтезу лекарственных средств и 3) Технологические методы производства лекарственных средств.

Книга А. М. Беркенгейма быстро разошлась, и автор решил переработать и расширить свою книгу изложением новых успехов химии и технологии лекарственных средств, а также изложением химии и технологии душистых веществ и фотореактивов применительно к тому объему знаний, который соответствует курсу «Химии и технологии тонких органических соединений», созданному А. М. Беркенгеймом в Институте тонкой химической технологии. А. М. Беркенгейм разработал план нового учебника, но не успел довести до конца свою работу; после его смерти работа по составлению нового учебника была завершена коллективом его ближайших сотрудников по кафедре.

Раздел учебника, содержащий описание практических работ по синтезу лекарственных и душистых веществ и фотореактивов, выпускается отдельно в виде настоящего практикума.

Материалом для составления первой части практикума — «Лекарственные средства» послужили, главным образом, лабораторные отчеты, записи и журналы сотрудников и студентов кафедры, работавших под руководством А. М. Беркенгейма. В обработке материалов кафедры для печати принимали участие следующие сотрудники: доц. С. И. Лурье (стрептоциды: белый и красный, новокаин, атофан и риванол), доц. Р. С. Лившиц (адалин, тирамин, фенацетин, анестезин и гваякол) и асс. Т. Ф. Данкова (люминал, веропал, фенилэтиловый спирт, обепин, пирамидон).

Часть вторая — «Душистые вещества» написана проф. Л. Я. Брюсовой по материалам Экспериментального завода Главпарфюмера. Третья часть — «Фотореактивы» написана инж. И. И. Левковым при участии Н. Н. Свешникова по материалам Научно-исследовательского фото-киноинститута.

Работа по объединению и согласованию всего материала выполнена Н. Г. Ярцевой.

Редактор Р. А. Фришман

Подп. в печать 11.VII 1942 г. Л51876 Тираж 2000 экз. Печ. листов 14¹/₂. Уч.-издат. л. 13,65

Типогр. знаков в 1 печ. листе 45600 Зак. № 84. Цена в переплете 6 р. 50 к.
без переплета 3 р.

13-я тп л. СГИЗ РСФСР треста „Полигр. фкинга“. Москва, Денисовский пер., 30.

СОДЕРЖАНИЕ

От издательства	3
Сокращения названий журналов и книг	8
Введение	9

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

1. Бромурал	11
1) Изовалериановая кислота. 2а) Бромангидрид α -бромизовалериановой кислоты. 2б) Хлорангидрид α -бромизовалериановой кислоты. 3) Уреид α -бромизовалериановой кислоты (бромурал)	
2. Адалин	17
1) Малоновый эфир. 2) Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты. 3) Диэтилмалоновая кислота. 4) Диэтилуксусная кислота а) из диэтилмалоновой кислоты; б) из эфира диэтилмалоновой кислоты. 5) Бромангидрид бромдиэтилуксусной кислоты. 6) Бромдиэтил-ацетилмочевина (адалин).	
3. Веронал	26
1) Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты. 2) Диэтилбарбитуровая кислота (веронал)	
4. Люминал	28
1) Цианистый бензил. 2) Этиловый эфир фенилуксусной кислоты. 3) Диэтиловый эфир шавелевой кислоты. 4) Диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты. 5) Диэтиловый эфир фенилэтилмалоновой кислоты. 6) Фенилэтилбарбитуровая кислота (люминал).	
5. Антипирин	36
1) Фенилгидразин. 2) Ацетоуксусный эфир. 3) Фенилметилпиразолон. 4) 1-Фенил-2,3-диметил-5-пиразолон (антипирин)	
6. Пирамидон	43
1) Нитрозоантипирин. 2) Na-соль аминоантипиринсульфоновой кислоты. 3) Диметиламиноантипирин (пирамидон).	
7. Атофан	46
1) Пировиноградная кислота. 2) Фенилцинкониновая кислота (атофан)	
8. Уротропин-атофан	49
9. Пиперазин	50
1) Этиленбромид. 2) Дифенилпиперазин. 3) Динитрозодифенилпиперазин. 4) Солянокислый пиперазин. 5) Основание пиперазина.	
10. Анестезин	54
Первый метод: 1) <i>p</i> -Ацетотолуидин. 2) <i>p</i> -Ацетаминобензойная кислота. 3) Этиловый эфир <i>p</i> -аминобензойной кислоты (анестезин). Второй метод: 1) <i>p</i> -Нитробензойная кислота. 2) Этиловый эфир <i>p</i> -нитробензойной кислоты. 3) Этиловый эфир <i>p</i> -аминобензойной кислоты (анестезин).	

11. Новокаин	61
Первый метод: 1) Диэтиланилин. 2) Диэтиламин. 3) Диэтиламиноэтанол. 4) Хлоргидрат <i>p</i> -аминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин). Второй метод: 1) <i>p</i> -Нитробензойная кислота. 2) Хлорангидрид <i>p</i> -нитробензойной кислоты. 3) Диэтиламиноэтанол. 4) <i>p</i> -Нитробензоилдиэтиламинэтанол. 5) Хлоргидрат <i>p</i> -аминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин).	
12. Новортоформ	72
1) Метилловый эфир <i>p</i> -оксибензойной кислоты. 2) Метилловый эфир <i>m</i> -нитро- <i>p</i> -оксибензойной кислоты. 3) Метилловый эфир <i>m</i> -амино- <i>p</i> -оксибензойной кислоты (новортоформ).	
13. Тирамин	78
1) <i>p</i> -Нитробензилцианид. 2) <i>p</i> -Аминобензилцианид. 3) <i>p</i> -Оксибензилцианид. 4) β - <i>p</i> -оксифенилэтиламин (тирамин).	
14. Фенацетин	82
Первый метод: 1) <i>p</i> -Нитрофенол. 2) <i>p</i> -Нитрофенетол. 3) <i>p</i> -Фенетидин. 4) <i>p</i> -Этоксидетанилид (фенацетин). Второй метод: 1) <i>p</i> -Нитрохлорбензол. 2) <i>p</i> -Нитрофенетол.	
15. Солянокислый морфий	91
1) Экстракция опия. 2) Выделение технического основания морфия. 3) Очистка основания морфия. 4) Получение хлоргидрата морфия.	
16. Дионин	94
1) Этилморфин. 2) Солянокислый этилморфин (дионин).	
17. Геронн	97
1) Диацетилморфин. 2) Солянокислый диацетилморфин (геронн).	
18. Солянокислый папаверин	100
1) Выделение технического папаверина из опийной настойки. 2) Очистка технического папаверина. 3) Солянокислый папаверин.	
19. Пирокатехин	104
1) <i>o</i> -Хлорфенол. 2) <i>o</i> -Диоксибензол (пирокатехин).	
20. Гваякол	107
Первый метод: 1) Натриевая соль монометилсульфата. 2) <i>o</i> -Метоксифенол (гваякол). Второй метод: 1) <i>o</i> -Нитрофенол. 2) <i>o</i> -Нитроанизол. 3) <i>o</i> -Анизидин. 4) Гваякол.	
21. Санодин	114
1) Эруксовая кислота. 2) Моноидобгеновая кислота. 3) Кальциевая соль моноидобгеновой кислоты (санодин)	
22. Неосальварсан	119
1) <i>p</i> -Оксифениларсиновая кислота. 2) <i>m</i> -Нитро- <i>p</i> -оксифениларсиновая кислота. 3) 3,3'-Диамино-4,4'-диоксиарсенобензол (сальварсан). 4) Неосальварсан.	
23. Новиформ	124
1) Тетрабромпирокатехин. 2) Висмутовая соль тетрабромпирокатехина (новиформ).	
24. Хинозол	127
1) <i>o</i> -Нитрофенол. 2) <i>o</i> -Аминофенол. 3) <i>o</i> -Оксихинолин. 4) <i>o</i> -Оксихинолинсульфат (хинозол).	

25. Лоретин	130
1) <i>o</i> -Нитрофенол. 2) <i>o</i> -Аминофенол. 3) <i>o</i> -Оксихинолин. 4) Сульфо- <i>o</i> -оксихинолин. 5) 7-Иод-6-сульфо-8-оксихинолин (лоретин). Ятрен.	
26. Стрептоцид белый	132
1) Хлорагидрид ацетилсульфаниловой кислоты. 2) Амид ацетил- сульфаниловой кислоты. 3) Амид сульфаниловой кислоты (белый стрептоцид).	
27. Стрептоцид красный (руберол)	135
28. Риванол	136
1) 2-Хлор-4-нитробензойная кислота. 2) 4'-Этоксн-5-нитродифенил- амино-2-карбоновая кислота. 3) 2-Этоксн-6-нитро-9-хлоракридин. 4) 2-Этоксн-6-нитро-9-аминоакридин. 5) 2-Этоксн-6,9-диаминоак- ридин. 6) Лактат 2-этоксн-6,9-диаминоакридина.	

ЧАСТЬ ВТОРАЯ. ДУШИСТЫЕ ВЕЩЕСТВА

29. Фенилэтиловый спирт	143
1) Фенилуксусная кислота. 2) Этиловый эфир фенилуксусной кис- лоты. 3) Фенилэтиловый спирт.	
30. Коричный спирт	147
1) Изоамилат алюминия. 2) Коричный спирт.	
31. Эвгенол	149
1) Аллиловый спирт. 2) Бромистый аллил. 3) Гваяколкарбоновая кислота. 4) Метилловый эфир гваяколкарбоновой кислоты. 5) Ме- тиловый эфир аллилгваяколкарбоновой кислоты. 6) Аллилгва- яколкарбоновая кислота. 7) Аллилгваякол (эвгенол).	
32. Изоэвгенол	157
33. Метилловый эфир гептинкарбоновой кислоты	158
1) Гептиленхлорид. 2) Гептин. 3) Гептинкарбоновая кислота. 4) Метилловый эфир гептинкарбоновой кислоты.	
34. Линалилацетат	161
1) Линалоол. 2) Хлористый ацетил. 3) Линалилацетат.	
35. Метилловый эфир анраниловой кислоты	164
36. Фенилацетальдегид	165
1) Изоамилат натрия. 2) Этиловый эфир фенилглицидной кислоты. 3) Натриевая соль фенилглицидной кислоты. 4) Фенилацетальдегид.	
37. Анисовый альдегид (обепин).	168
Первый метод. 1) Окисление анетола. 1) Очистка обепина. Второй метод. 1) <i>p</i> -Крезол. 2) Метилловый эфир <i>p</i> -крезола. 3) Ани- совый альдегид (обепин).	
38. Ваилаль	175
1) 4-Окси-3-этоксифенилтрихлорметилкарбинол. 2) Окисление 4-окси- 3-этоксифенилтрихлорметилкарбинола.	
39. α -Амилкоричный альдегид (жасмин-альдегид)	177
40. Ундекалактон	178
41. α -Изоамилбутиролактон	179
1) Изоамилбромид. 2) Изоамилмалоновый эфир. 3) β -Окснэтил- изоамилмалоновая кислота. 4) α -Изоамилбутиролактон.	

42. Ионы	183
1) Централь из кориандрового масла. 2) Псевдоионон. 3) Ионы. 4) Разделение иониев.	
43. Амбровый мускус	188
1) <i>m</i> -Крезол. 2) Метилловый эфир <i>m</i> -крезола. 3) Метилловый эфир трет.-бутил- <i>m</i> -крезола. 4) Амбровый мускус.	

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ. ФОТОРЕАКТИВЫ

44. 2-Метилбензтриазол	196
Первый метод. 1) Тисацетанилид. 2) Метилбензтриазол. Второй метод. 1) 2,2'-Динитродифенилдисульфид. 2) 2-Метилбенз- триазол.	
45. Этил- <i>p</i> -толусульфонат 2-метил- β -нафтотриазола	201
1) 1-Ацетнафталид. 2) 1-Тиоацетнафталид. 3) 2-Метил- β -нафтотриа- зола. 4) Этил- <i>p</i> -толусульфонат 2-метил- β -нафтотриазола	
46. Иодэтилат 2-метилбензтриазола	205
47. Иодэтилат хинолина	206
48. Ортоуксусноэтиловый эфир	207
1) Ацетамид. 2) Ацетонитрил. 3) Хлоридрат ацетимидоэтилового эфира. 4) Ортоуксусноэтиловый эфир.	
49. Хлоридрат дианила глутаконового альдегида	210
1) Хлординитро-(2,4)-фенилат пиридина. 2) Хлоридрат дианила глутаконового альдегида.	
50. 3,3'-Диэтилтиакарбоцианиниодид	213
51. 3,3'-Диэтилтиатрикарбоцианиниодид	214
52. 3,1'-Диэтилтиаизоцианиниодид	215
53. 3,3'-Диэтил-9-метил-4,5,4',5'-добензотиакарбоцианинбромид	216
54. Пинакриптол зеленый	218
1) 2-Нитродифениламин. 2) Хлоридрат 2-аминодифениламина. 3) 2-(2',4',6'-тринитрофенил)-аминодифениламин. 4) 1,3-Диамино- <i>N</i> - фенилфеназонийхлорид (пинакриптол зеленый).	
55. Пинакриптол желтый	223
1) Этиловый эфир β - <i>p</i> -этоксифениламинокротоновой кислоты. 2) 6-Этоксн-4-оксихинальдин. 3) 6-Этоксн-4-хлорхинальдин. 4) 6-Эт- оксихинальдин. 5) Метил-метилсульфат 6-этокснхинальдина. 6) Ме- тил-метилсульфат 6-этоксн-2- <i>m</i> -нитростирилхинолина (пинакрип- тол желтый).	
Предметный указатель	230

Анил. пром.	Журнал Анилинокрасочной промышленности
Ann.	Liebig's Annalen der Chemie
Ann. chim. phys.	Annales de chimie et de physique
B.	Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft
Bull. Soc. chim.	Bulletin de la Société chimique de France
Бюл. НИХФИ	Бюллетень научно-исследовательского химико-фармацевтического института
C.	Chemisches Zentralblatt
C. r.	Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, Paris.
Frd.	Friedländer's Fortschritte der Teerfarbenfabrikation
Helv. chim. Acta	Helvetica chimica acta
Ind. Eng. Chem.	Industrial and Engineering chemistry
J. Am. Soc.	Journal of the American chemical Society
J. Chem. Soc.	Journal of the Chemical Society
J. prakt. Chem.	Journal für praktische Chemie
J. Soc. chem. Ind.	Journal of the Society of Chemical Industry
ЖПХ	Журнал прикладной химии
ЖОХ	Журнал общей химии
ЖРХО	Журнал Русского физико-химического общества
Ж. Хим.-фарм. инст.	Журнал химико-фармацевтического института
Rec.	Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas
Сб. тр. Главпарфюмера	Синтезы душистых веществ. Сборник трудов Экспериментального завода Главпарфюмера, 1939 г. Москва, изд. НКПП.
Труды 2 МГУ	Труды 2-го Московского университета, изд. „Работник просвещения“ Москва, 1928 г.
Фото-хим. пром.	Журнал фото-химической промышленности

Приступая к практическим работам по синтезу тонких органических соединений, а равным образом и по их так называемому полусинтезу, т. е. получению из продуктов, выделенных из естественного сырья растительного или животного происхождения, химик должен усвоить ряд общих положений, всегда полезных не только при лабораторной работе, но и при работе на производстве.

Первым и главным таким положением является то, что всякий химик при выборе метода получения какого-либо вещества должен прежде всего основательно ознакомиться с литературой по данному препарату, отнюдь не ограничиваясь при этом учебниками или руководствами, как бы хороши они ни были, так как по таким хрестоматиям невозможно достаточно основательно ознакомиться с вопросом. Эту литературу следует всего лучше изучать по оригинальным работам, обычно помещаемым авторами в специальных журналах, или по крайней мере по специальным монографиям, посвященным данному вопросу, причем следует обязательно знакомиться с литературой в журналах как русских, так и иностранных; весьма желательно, чтобы химик разыскивал литературу и на английском, и на французском, и на немецком языках. Химик должен использовать все находящиеся в его распоряжении возможности, чтобы найти помощь среди лиц, знающих тот язык, на котором напечатана интересующая его работа. При этом он должен всегда помнить, что много нужных ему сведений он сумеет найти в патентной литературе и поэтому он должен уметь пользоваться такими изданиями, как Thorpe's Dictionary of applied chemistry, «Fortschritte der Theerfarbenfabrikation» (P. Friedländer) и т. п.

Вторым основным положением является то, что при всяком синтезе тонкого органического соединения в громадном большинстве случаев, если не всегда, следует исходить из возможно более чистых исходных продуктов. Чем чище исходное вещество, тем чище будет полученный продукт и тем лучше будет выход. Это касается в одинаковой мере каждой отдельной стадии всякого сложного синтеза, так как чем чище продукт, полученный в одной какой-либо стадии, тем чище будет и продукт, полученный в результате следующей стадии. Поэтому не следует труд по очистке препарата относить на конец, т. е. на последнюю стадию производства сложного препарата, а всегда, за редкими лишь исключениями, разумнее вести тщательную очистку продукта в каждой отдельной стадии.

При разработке метода получения какого-либо сложного препарата химик должен считаться с возможностью достать исходное сырье и всегда помнить, что следует предпочесть такой метод, для которого исходные продукты доступнее. Никогда не следует держаться политики: «дай мне птичье молоко, и я получу птичьи сливки». Вместе с тем не надо и впадать в панику, в случае если нельзя добыть необходимое сырье, так как химик должен знать, что в конце концов он сам может себе приготовить нужный ему продукт или же так изменить самый метод, чтобы обойтись без этого недоступного продукта.

Получая какой-либо химико-фармацевтический препарат, химик не должен свысока относиться к требованиям фармакопеи, — требованиям, которым препарат обязательно должен удовлетворять.

Приступая к синтезу сложного препарата, химик должен отдавать себе отчет (по литературным данным) о тех выходах в каждой отдельной стадии, какие он может надеяться получить, и на этом основании предварительно сосчитать, из какого количества исходного вещества ему следует исходить и какие количества промежуточных продуктов ему нужно получить, чтобы в конечном счете иметь определенное минимальное количество интересующего его препарата. При этом все расчеты будут проще и яснее, если он эти количества высчитает в долях моля.

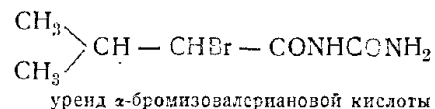
Химик, работающий по синтезу химико-фармацевтического вещества, должен поставить себе за правило работать не только скрытно, но даже и изящно. Не говоря уже о том, что он должен во всей своей работе стремиться к чистоте, он должен научиться изящно собирать необходимые ему установки, не брезгуя ни одной деталью, причем всякую установку он должен собирать основательно; чтобы, например, приемник при перегонке стоял как следует, а не с разными неестественными наклонами; холодильник был укреплен прочно; вакуум был установлен хорошо и т. д. Несоблюдение всех таких иногда на вид мелких условий и подробностей нередко ведет к крушению всей установки, к авариям, потерям, плохим выходам и т. д.

Химик не должен пренебрегать подробностями, указанными в описании выбранного им метода, как-то: чтобы исходный препарат или продукт был высушен как следует и как указано в методике; он должен часто проверять свои измерительные приборы, свой термометр, манометр и т. д.

При соблюдении всех этих по виду мелочей химик может быть уверен, что работа его пройдет удачно и даст хорошие выходы.

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

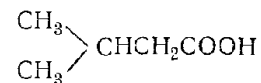
1. Бромурал



Стадии синтеза

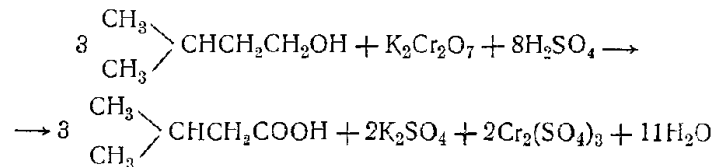
- 1) Изовалериановая кислота.
- 2) Бромангидрид или хлорангидрид α -бромизовалериановой кислоты.
- 3) Урейд α -бромизовалериановой кислоты (бромурал).

1) Изовалериановая кислота



Изовалериановую кислоту получают окислением изоамилового спирта: а) бихроматом калия в присутствии серной кислоты, б) перманганатом в щелочной среде.

а) Химический процесс



Исходные продукты

Изоамиловый спирт	79 г (0,9 моля)
Бихромат калия	212 „ (0,72 моля)
Серная кислота (уд. вес 1,84)	273 „
Сода	100 „

В широкогорлую банку емкостью 1,5 л, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой, термометром и двумя капельными воронками, помещают 212 г бихромата калия и 310 мл воды. Смесь нагревают до 40—50° на водяной бане, причем растворяется лишь незначительная часть бихромата. При этой температуре постепенно при хорошем размешивании вводят из капельных

воронку в течение 1,5—2 час. 270 г серной кислоты и 79 г свежеперегнанного (фракция 129—131°) изоамилового спирта. Регулирование температуры достигается постепенным добавлением холодной воды и кусочков льда в баню, в которой находится реакционный сосуд. После прибавления спирта и кислоты реакционную массу размешивают 2 часа без нагревания и затем при перемешивании мешалкой нагревают в течение 5—6 час. на кипящей водяной бане при 103—105° (достигается прибавлением в баню поваренной соли). По окончании нагревания полученную темнозеленую жидкость перегоняют с водяным паром до исчезновения кислой реакции дестиллата (проба на лакмус).

Отгон (4—5 л) состоит из двух слоев: верхнего — маслянистого, слегка окрашенного в зеленый цвет, и нижнего — водного. Верхний маслянистый слой, состоящий, главным образом, из амилового эфира изовалериановой кислоты, отделяют в делительной воронке от водного слоя, промывают 10%-ным раствором соды (примерно 75—100 г) для удаления из него изовалериановой кислоты, высушивают прокаленным сульфатом натрия и затем фракционируют.

Темп. кип. эфира 190—191°.

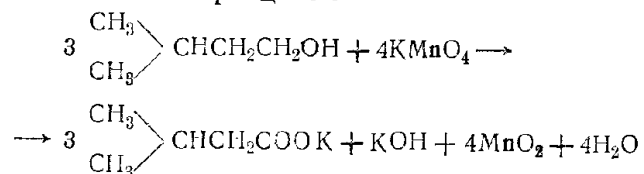
Выход 30—32 г (40—41% теории).

Нижний водный слой, содержащий изовалериановую кислоту, нейтрализуют содой (~ 35—40 г), причем кислота переходит в хорошо растворимую в воде натриевую соль. Раствор натриевой соли изовалериановой кислоты (сюда же прибавляют и содовый раствор, полученный после промывания эфира) упаривают до сиропообразной консистенции и для выделения изовалериановой кислоты обрабатывают технической соляной кислотой до появления реакции на бумажку конго. Выделившуюся изовалериановую кислоту отделяют в делительной воронке от раствора поваренной соли. Последний для полного извлечения кислоты обрабатывают 50—100 мл эфира. Эфирную вытяжку прибавляют к выделенной кислоте, сушат прокаленным сульфатом натрия и по отгонке эфира перегоняют.

Темп. кип. изовалериановой кислоты 172—175°.

Выход 33—38 г (36—40% теории).

б) Химический процесс



Исходные продукты

Изоамиловый спирт	43 г (0,49 моля)
Перманганат калия	101 г (0,64 ")
Едкий натр 33%-ный раствор	55,3 "
Лед	215 "

В стеклянную банку емкостью 500 мл, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают

55,3 г 33%-ного раствора NaOH (содержит 18,2 г NaOH), 215 г мелкораздробленного льда и 101 г мелкокристаллического перманганата калия. Реакционную банку погружают в баню с ледяной водой и при хорошем перемешивании мешалкой из капельной воронки медленной струей вводят 43 г свежеперегнанного изоамилового спирта (фракция 129—131°). Температура реакционной массы не должна превышать 21°, что достигается прибавлением в реакционный сосуд мелких кусочков льда.

После того как весь спирт введен, продолжают перемешивание еще 1—2 часа при той же температуре. По окончании реакции выделившуюся перекись марганца отфильтровывают на бюхнеровской воронке и тщательно промывают водой до исчезновения в промывных водах следов изовалериановой кислоты¹.

Фильтрат, содержащий водный раствор соли изовалериановой кислоты, переносят в фарфоровую чашку и упаривают на водяной бане до одной трети первоначального объема. Для выделения свободной изовалериановой кислоты сконцентрированный раствор соли обрабатывают технической соляной кислотой до появления реакции на конго. Выделившуюся кислоту в делительной воронке отделяют от раствора неорганических солей, который для полноты выделения кислоты экстрагируют 75—100 мл эфира. Эфирную вытяжку прибавляют к полученной кислоте, сушат прокаленным сульфатом натрия и по отгонке эфира кислоту фракционируют. Главная фракция перегоняется при 172—173° и представляет собой водную изовалериановую кислоту. Эту фракцию еще раз обрабатывают небольшим количеством эфира (50—60 мл) и сушат прокаленным сульфатом натрия. По отгонке растворителя отгоняется фракция 173—177°, которая представляет собой чистую изовалериановую кислоту.

Выход 34—36 г (68—72% теории).

Литература

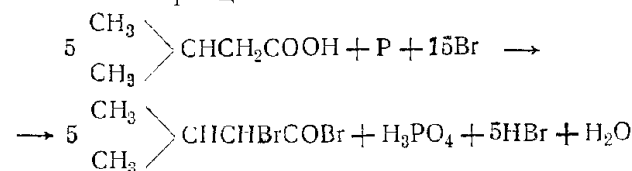
Erlenmeyer, Hell, Ann. 160, 275 (1871).

Швицер Ю., Производство химико-фармацевтических и техно-химических препаратов, ОНТИ, Ред.-хим. лит. 1934.

2а) Бромангидрид α-бромизовалериановой кислоты



Химический процесс



¹ Проба: в пробирку берут 5—10 мл промывной воды, прибавляют туда несколько капель H₂SO₄ и 3—5 мл эфира, эфирную вытяжку отделяют на часовое стекло. После испарения эфира на часовом стекле не должно оставаться изовалериановой кислоты, которая легко обнаруживается по запаху.

Исходные продукты

Изовалериановая кислота	31 г (0,3 моля)
Красный фосфор	4 „ (0,13 „)
Бром	83 „
Абсолютный эфир	—

В круглодонную колбу емкостью 250—300 мл, снабженную капельной воронкой и соединенную с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, помещают 4 г хорошо высушенного в эксикаторе над серной кислотой красного фосфора и 31 г свежеперегнанной (в интервале 173—175°) изовалериановой кислоты. Из капельной воронки медленно вводят бром; если реакция идет очень бурно, реакционную колбу охлаждают погружением в баню с холодной водой. Скорость приливания брома регулируется так, чтобы бром не улетал через холодильник вместе с выделяющимся при реакции HBr (реакцию ведут под тягой). После того как весь бром введен, реакционную смесь нагревают на водяной бане при 35—40° в течение 3 час., затем температуру повышают до 70° и при этой температуре нагревание продолжают еще 3 часа. Наконец, водяную баню доводят до кипения и на кипящей водяной бане нагревают реакционную массу в течение 5—6 час. до прекращения выделения HBr и исчезновения паров брома в холодильнике.

По окончании реакции содержимое колбы обрабатывают абсолютным эфиром (примерно 100—125 мл), отделяют эфирный раствор полученного бромангида α-бромизовалериановой кислоты от желтоватой стеклообразной массы фосфорной кислоты и небольшого количества непрореагировавшего фосфора, быстро фильтруют через складчатый фильтр (по возможности защищая от влаги воздуха) и отгоняют эфир на водяной бане.

Бромангидрид α-бромизовалериановой кислоты получают в виде сильно дымящей на воздухе жидкости темнокрасного цвета с резким неприятным запахом.

Выход технического продукта 73—74 г, что составляет несколько более 100% вследствие того, что продукт содержит свободный бром.

Продукт легко разлагается, — хранить на холоде в темной, хорошо защищенной от влаги воздуха склянке. Во избежание разложения полученный бромангидрид без дальнейшей очистки употребляют для получения бромурала.

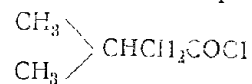
2б) Хлорангидрид α-бромизовалериановой кислоты

б) получение хлорангида α-бромизовалериановой кислоты. водится в две фазы:

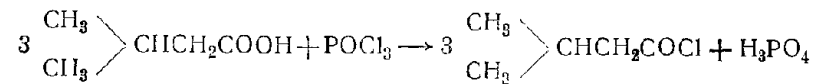
а) получение хлорангида изовалериановой кислоты,

б) получение хлорангида α-бромизовалериановой кислоты

а) Хлорангидрид изовалериановой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Изовалериановая кислота	34 г (0,33 моля)
Хлорокись фосфора	51 „ (0,33 „)

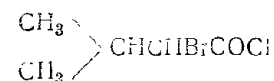
В круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную термометром, капельной воронкой и соединенную с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, помещают 34 г свежеперегнанной в интервале 173—175° изовалериановой кислоты. Из капельной воронки медленно в течение 1,5—2 час. вводят 51 г хлорокиси фосфора, поддерживая температуру реакционной массы 18—20°.

После введения всего количества хлорокиси фосфора реакционную смесь нагревают на водяной бане при 65—70° 2 часа, затем температуру медленно поднимают до 95° и при этой температуре продолжают нагревание 1 час.

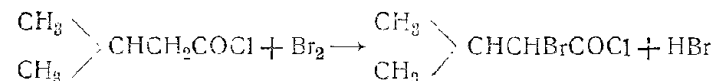
Полученную в результате реакции жидкость темнокоричневого цвета фракционируют. Фракция 112—115° представляет собой хлорангидрид изовалериановой кислоты.

Выход 34 г (85% теории).

б) Хлорангидрид α-бромизовалериановой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

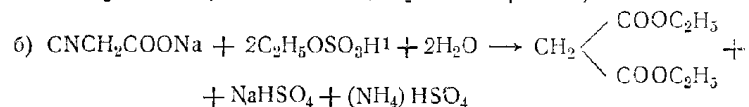
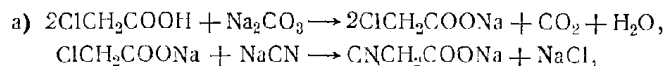
Хлорангидрид изовалериановой кислоты	34 г (0,28 моля)
Бром	46 „ (0,58 „)

В круглодонную колбу емкостью 150—200 мл, снабженную капельной воронкой и обратным холодильником, верхний конец которого соединен при помощи изогнутой трубки с колбой, наполненной водой для поглощения выделяющегося при реакции HBr (конец трубки должен быть над водой), помещают 34 г хлорангида изовалериановой кислоты. Из капельной воронки медленно в течение 2,5—3 час. вводят 46 г брома при нагревании реакционной смеси на водяной бане до 60°. После введения всего брома продолжают нагревание при той же температуре до прекращения выделения HBr, на что требуется 12—14 час.

По окончании реакции продукт перегоняют в вакууме. Фракция 72—76° представляет собой хлорангидрид α-бромизовалериановой кислоты.

Выход 54—56 г (98—100% теории).

Химический процесс



Исходные продукты

Монохлоруксусная кислота	70,5 г (0,75 моля)
Сода	~45 "
Цианистый натрий	37 "
Спирт 96%-ный	145 мл
Олеум с 18%-ным содержанием свободного SO ₃	85 "
Бензол	~75 "

а) 70,5 г монохлоруксусной кислоты смешивают с 140 мл воды и нейтрализуют содой до слабощелочной реакции (~45 г соды).

Водный раствор натриевой соли монохлоруксусной кислоты переносят в круглодонную колбу емкостью 700 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой, термометром и обратным холодильником. При работе мешалки вводят через капельную воронку в течение 30 мин. водный раствор цианистого натрия (37 г NaCN в 75 мл воды). Температура реакционной массы поднимается до 50—60°. Как только температура начинает падать подогревают до 93° и продолжают перемешивание в течение 4 час.

Реакционную массу охлаждают до 60° и осторожно приливают из капельной воронки при перемешивании соляной кислоты с таким расчетом, чтобы реакция сохранилась слабощелочной (розовое окрашивание с фенолфталеином). Затем температуру поднимают до 75—80° и при работе мешалки продувают через барботер (стеклянную трубку) воздух² в течение 3—4 час. до полного удаления остатков синильной кислоты.

Водному раствору натриевой соли циануксусной кислоты дают отстояться, затем сливают в фарфоровую чашку и упаривают на водяной бане досуха. К концу упаривания часто помешивают стеклянной палочкой во избежание образования плотных комков. Сухую соль растирают в фарфоровой ступке и досушивают в шкафу при 100—105°. Натриевая соль циануксусной кислоты гигроскопична, поэтому ее сохраняют в эксикаторе или в закрытой банке.

Выход технического продукта примерно 65—60%-ного (с примесью хлористого натрия) 120—125 г, что составляет при расчете на 100%-ный продукт 95% теории.

б) В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой, термометром и обратным холодильником, наливают 145 мл 96%-ного спирта. При наружном охлаждении (охладительной смесью) и ра-

¹ Этилсерная кислота получается при действии олеума на спирт.

² Воздух продувают при помощи воздуходувки.

боте мешалки вводят из капельной воронки 85 мл олеума. Скорость прибавления олеума регулируют таким образом, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 40°. После введения всего количества олеума перемешивание продолжают еще 30 мин. Затем при температуре в 25° вносят в реакционную колбу 125 г натриевой соли циануксусной кислоты. Реакция сопровождается выделением тепла. Перемешивание без подогревания ведут до тех пор, пока поднимающаяся в результате реакции температура (50—60°) начинает снижаться. Колбу нагревают на водяной бане, медленно повышая температуру до 80°. При этой температуре размешивание продолжают в течение 2,5 часа. Во время реакции происходит сильное выделение хлористого водорода.

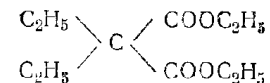
По охлаждении реакционной массы до 30° медленно вливают в колбу при перемешивании 175 мл воды. Малоновый эфир выделяется в виде масла, которое отделяют в делительной воронке от водного раствора. Последний встряхивают два раза с бензолом. Бензольные вытяжки соединяют с основной массой продукта и сушат над хлористым кальцием. По отгонке бензола на водяной бане перегоняют остаток при уменьшенном давлении.

Темп. кип. при 30 мм рт. ст. 105—110°.

Выход 79—82 г (70—73% теории).

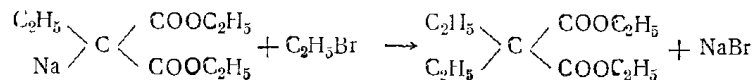
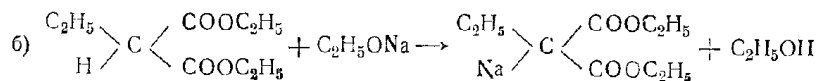
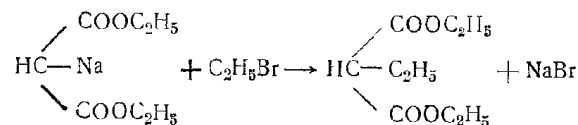
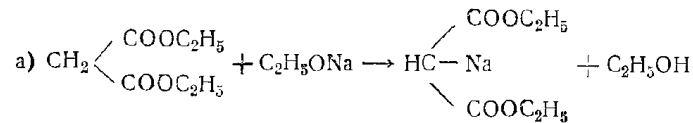
Малоновый эфир представляет собой бесцветную жидкость. Темп. кип. при нормальном давлении 198,4°, при 13 мм рт. ст. 88—89°; уд. вес $d_{15}^{19} = 1,061$.

2) Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты



Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты обычно получают либо через натриевое производное малонового эфира (А), либо при желании избежать работы с металлическим натрием часто избирают второй метод, где натрий заменен цинком (Б).

Химический процесс (А)



Исходные продукты

Малоновый эфир	70 г (0,437 моля)
Спирт абсолютный	290 мл
Металлический натрий	21,3 г
Бромистый этил	100 "
Эфир (бензол)	100 мл

а) В круглодонную колбу емкостью 750 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой, термометром и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружают раствор этилата натрия, приготовленный в другой колбе. Раствор этилата натрия готовится из 145 мл абсолютного спирта и 10,65 г металлического натрия. Реакция идет с большим выделением тепла, поэтому натрий следует прибавлять осторожно.

К охлажденному до 30—35° раствору этилата натрия прибавляют из капельной воронки в течение 30 мин. при работе мешалки 70 г малонового эфира. Затем вводят 50 г бромистого этила, перемешивают 30 мин. при комнатной температуре, после чего нагревают колбу на водяной бане, медленно поднимая температуру до кипения смеси, и продолжают перемешивание в течение 3 час. К концу нагревания реакция смеси должна быть нейтральной. Обратный холодильник меняют на нисходящий и отгоняют избыток спирта и непрореагировавший бромистый этил (~ 100 мл).

б) Содержимое колбы после отгонки спирта охлаждают до 30—35°, соединяют колбу с обратным холодильником и при перемешивании прибавляют предварительно приготовленный раствор этилата натрия (10,65 г металлического натрия в 145 мл абсолютного спирта). После 0,5 часа размешивания вводят при 30—35° 50 г бромистого этила. Продолжают размешивание при комнатной температуре 20—30 мин., затем нагревают на водяной бане, медленно поднимая температуру до кипения смеси, и ведут реакцию в течение 4 час.

По окончании реакции реакционная масса должна быть нейтральной¹. Отгоняют спирт и непрореагировавший бромистый этил. К охлажденному до 30° остатку прибавляют при работе мешалки 50—75 мл воды до полного растворения бромистого натрия. Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты выделяется в виде масла, которое отделяют в делительной воронке от водного раствора. Последний встряхивают 2 раза с бензолом или эфиром. Бензольные (или эфирные) вытяжки соединяют с основной массой продукта и тщательно высушивают над плавленым хлористым кальцием. После отгонки бензола (эфира) на водяной бане остаток фракционируют в вакууме при 40 мм рт. ст.:

- 1-я фракция до 120° — смесь моно- и диэтилмалонового эфира.
- 2-я фракция 120—130° — диэтилмалоновый эфир.

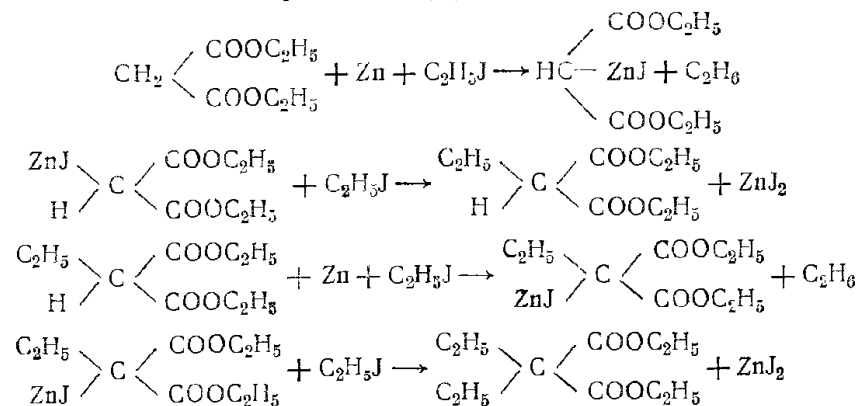
Первую фракцию подвергают повторной перегонке.

Выход 82 г диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты (86—87% теории).

¹ Проба: полпробирки дистиллированной воды с 1—2 каплями фенолфталеина и 2—3 каплями реакционной массы.

Кроме того, получают от 3 до 5% моноэтилового эфира. Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты представляет собой бесцветную жидкость. Темп. кип. при нормальном давлении 218—224°.

Химический процесс (Б)



Исходные продукты

Малоновый эфир	80 г (0,5 моля)
Иодистый этил	360 "
Металлический цинк	120 "
Сода или поташ	120 "
Лед	250 "

В круглодонную колбу емкостью 1 л, соединенную с обратным холодильником, от верхнего конца которого проведена газоотводная трубка в газометр, вносят цинк, иодистый этил и малоновый эфир. Нагревают на водяной бане, постепенно доводя последнюю до кипения. Обычно через час начинается реакция, за ходом которой можно следить по количеству выделяющегося этана, соответственно регулируя нагревание. Когда выделение газа прекратится, реакционную смесь обрабатывают водой со льдом (150—200 мл), вводя воду небольшими порциями.

Избыток иодистого этила отгоняют с водяным паром, собирая его под водой, а затем перегоняют и эфир диэтилмалоновой кислоты. Отделив главную массу продукта, водный слой высаливают и извлекают эфиром или бензолом. Эфирную вытяжку соединяют с главной массой продукта и сушат прокаленным сульфатом натрия. По отгонке эфира остаток фракционируют.

Выход диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты, кипящего при 218—220°, 97 г (90—96% теории).

Фракция 208—218° содержит эфир моноэтилмалоновой кислоты. Выход последнего 1—2%.

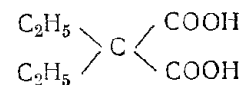
Использование остальных продуктов реакции

После отгонки непрореагировавшего иодистого этила и эфира диэтилмалоновой кислоты водный раствор отфильтровывают. На фильтре остается цинк, который промывают и высушивают, после

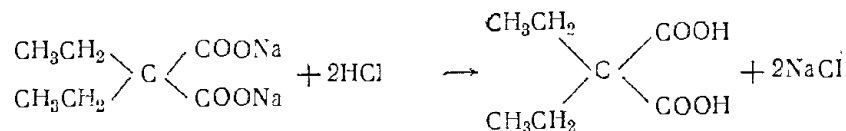
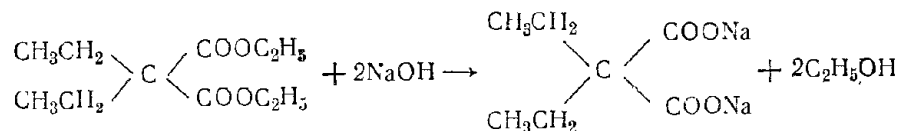
чего он снова может быть применен для той же реакции. Возвращается около 40% взятого в реакцию цинка.

Фильтрат осаждают раствором соды или поташа (проба на полноту осаждения). Отсасывают выпавший углекислый цинк и высушивают его. Раствор упаривают. Из него выкристаллизовывается иодистый натрий (или калий).

3) Диэтилмалоновая кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты	82 г (0,38 моля)
Едкий натр	33 „
Спирт 96°-ный	58 мл
Соляная кислота концентрированная (техническая)	115 г

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, загружают 82 г диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты, 58 мл спирта и водный раствор едкого натра (33 г NaOH в 95 мл воды). Нагревают при температуре кипения смеси и при работе мешалки в течение 5—5,5 час.

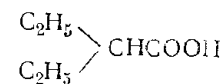
По окончании нагревания отгоняют спирт до тех пор, пока температура реакционной массы не повысится до 95—97° (~50 мл). К охлажденному до 30° остатку прибавляют в течение 20 мин. при перемешивании 115 г концентрированной соляной кислоты. Продолжают перемешивание 30 мин. и оставляют стоять для более полного выделения диэтилмалоновой кислоты на 6—7 час. Выделившийся осадок диэтилмалоновой кислоты тщательно отсасывают на бюхнеровской воронке и сушат при 50°.

Темп. пл. чистой диэтилмалоновой кислоты 123°.

Выход 51,5 г (86—87% теории).

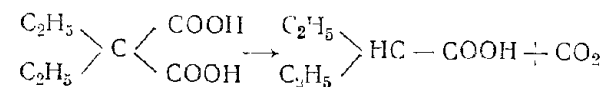
Техническая диэтилмалоновая кислота вполне пригодна для следующей стадии.

4) Диэтилуксусная кислота



а) Из диэтилмалоновой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Диэтилмалоновая кислота 50 г (0,312 моля)

В колбу Вюрца емкостью 100 мл, снабженную термометром и соединенную с нисходящим холодильником, помещают 50 г диэтилмалоновой кислоты. Колбу нагревают на масляной бане до 150—160° (температура бани). Начинается выделение CO₂, которое длится около 30—40 мин. Затем медленно повышают температуру бани и при 200—250° начинает отгоняться диэтилуксусная кислота. Собирают две фракции:

1-я фракция до 187°.

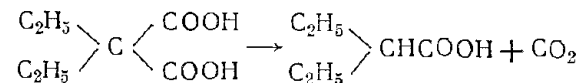
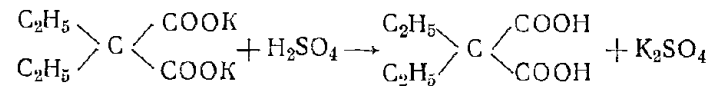
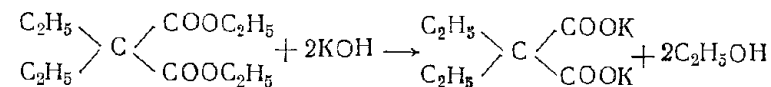
2-я фракция 187—192° (диэтилуксусная кислота).

Первую фракцию подвергают повторной перегонке.

Выход 29 г диэтилуксусной кислоты (80% теории).

б) Из эфира диэтилмалоновой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Эфир диэтилмалоновой кислоты	81 г (0,37 моля)
Едкое кали	58 г
Спирт 96°-ный	150 мл
Серная кислота (уд. вес 1,84)	45 г

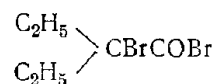
В колбе емкостью 500 мл, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой, смешивают этиловый эфир диэтилмалоновой кислоты (81 г), раствор едкого кали (58 г KOH в 58 мл воды) и спирт (135 мл). Смесь кипятят при работе мешалки в течение 8 час. Дают остыть и прибавляют 1/6 того количества серной кислоты, которое нужно для нейтрализации получившегося продукта (45 г серной кислоты уд. веса 1,84 и 40 мл воды).

Отсасывают выпавшие кристаллы сернокислого калия, промывают их на фильтре небольшим количеством спирта (10—15 мл) и промывной спирт присоединяют к главному фильтрату, от которого затем отгоняют спирт. Когда останется приблизительно треть первоначального объема, прибавляют 20 г разбавленной серной кислоты (10 г серной кислоты уд. веса 1,84 и 10 мл воды) и, не отделяя выпавших кристаллов сернокислого калия, перегоняют на масляной бане. Сначала гонится вода, остатки неразложившегося эфира диэтилмалоновой кислоты и небольшое количество диэтилуксусной кислоты, затем при 160° начинается бурное выделение CO₂, после чего переходит главная масса диэтилуксусной кислоты, которую собирают отдельно и подвергают фракционированной перегонке.

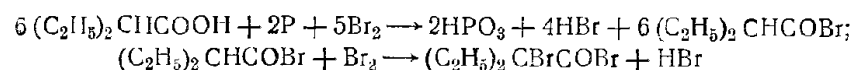
Темп. кип. диэтилуксусной кислоты 192°.

Выход 34,5 г диэтилуксусной кислоты, что составляет около 80% теории, считая на диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты.

5) Бромангидрид бромдиэтилуксусной кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Диэтилуксусная кислота	23,2 г (0,2 моля)
Красный фосфор	2,5 "
Бром	32+36 "

В круглодонную колбу емкостью в 100 мл, снабженную капельной воронкой, термометром и обратным холодильником, помещают 2,5 г хорошо высушенного красного фосфора¹ и 23,2 г диэтилуксусной кислоты.

При наружном охлаждении прибавляют из капельной воронки 32 г брома². Прибавление брома регулируют таким образом, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 30°. После введения всего количества брома поддерживают температуру в течение 1 часа при 35°, затем медленно поднимают до 65°. При этой температуре вводят из капельной воронки 36 г брома, затем температуру доводят постепенно до 95—100° и продолжают нагревание до тех пор, пока не прекратится выделение бромистого водорода и избытка брома.

По охлаждении сливают бромангидрид бромдиэтилуксусной кислоты с застывшей метафосфорной кислоты.

Технический бромангидрид бромдиэтилуксусной кислоты представляет собой буроватого цвета жидкость с резким запахом. $d_{15}^{15} = 1,66—1,67$.

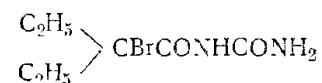
Выход 50—52 г технического продукта (95—97% теории).

Технический бромангидрид бромдиэтилуксусной кислоты вполне пригоден для следующей стадии.

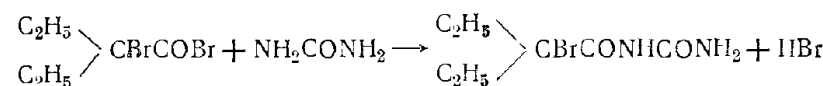
Температуры кипения бромангидрида бромдиэтилуксусной кислоты:

При 8—9 мм рт. ст.	80—85°
" 13—15 мм рт. ст.	86—89°
" 20—26 " " "	98—105°
" 27 " " "	105—110°

6) Бромдиэтилацетилмочевина (адалин)



Химический процесс



Исходные продукты

Бромангидрид бромдиэтилуксусной кислоты	25,8 г (0,1 моля)
Мочевина	18 "

В круглодонную колбу емкостью в 75 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, стеклянной трубкой (для введения мочевины) и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружают 25,8 г бромангидрида бромдиэтилуксусной кислоты. Колбу нагревают на вазелиновой бане до 45—50° и при этой температуре в течение 1 часа прибавляют 18 г мочевины при работе мешалки. Затем температуру бани поднимают до 80—85°. Реакционная масса становится жидкой, а затем начинает загустевать. Перемешивание продолжают, пока масса не загустеет настолько, что мешалка остановится. Продолжительность реакции 5—6 час.

По охлаждении реакционной массы прибавляют в колбу 60 мл воды и 10%-ный раствор бикарбоната натрия до щелочной реакции. После отстаивания отсасывают выделившийся адалин на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 50°.

Технический адалин перекристаллизовывают из 2,5-кратного количества 60%-ного спирта.

Темп. пл. 114—116°.

Выход 14 г адалина, что составляет 60% теории, считая на диэтилуксусную кислоту.

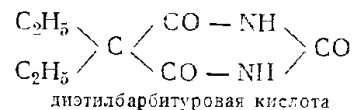
Адалин представляет собой бесцветные кристаллы. Растворим в кипящем спирте (3:1), в холодном (1:15), в эфире (1:15), в хлороформе (1:5), в холодной воде почти не растворим.

¹ Красный фосфор сушат в эксикаторе над P₂O₅ или над серной кислотой.

² Бром предварительно взбалтывают в делительной порожке 2 раза с серной кислотой.

Conrad M., Ann. 204, 134, 138 (1880).
 Claisen L., Grismer L., Ann. 218, 131 (1883).
 Phelps I. K., Tillotson E. W., American Journal of Science 26, 257, 264, 267 (1908).
 Каминский П. И., Червяков А. А., авт. свид. 44926 (1935).
 Anwers K., Berhardt B., B. 24, 2216 (1891).
 Frd. VIII, 1122; C. 1906, II, 1693.
 Rassow B., Bauer R., J. prakt. Chem. (2) 80, 265 (1909). C. 1910, II, 1008.
 Frd. X, 1160; C. 1910, II, 1008.

3. Веронал¹

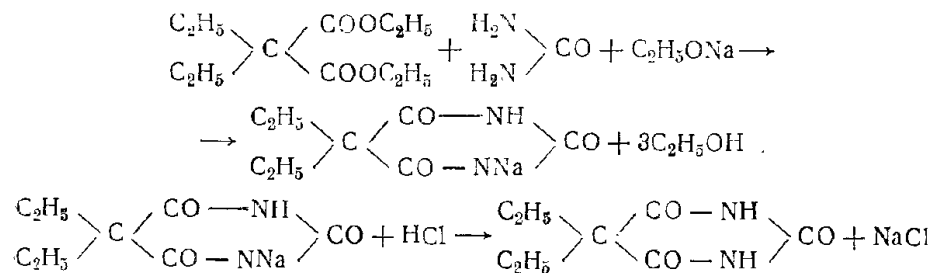


Стадии синтеза

- 1) Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты².
- 2) Диэтилбарбитуровая кислота (веронал).

2) Диэтилбарбитуровая кислота (веронал)

Химический процесс



Исходные продукты

Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты	26 г
Мочевина	10,4 "
Натрий металлический	5,6 "
Спирт этиловый абсолютный 99,9°-ный	76 мл
Соляная кислота химически чистая	29 г
Уголь активированный	0,5 "

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 200—250 мл, соединенную с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, и снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, термометром и капельной воронкой, помещают 76 мл абсолютного этилового спирта и постепенно небольшими порциями прибавляют 5,6 г металлического натрия, хорошо отжатого от керосина между листами фильтровальной бумаги. После полного растворе-

ния металлического натрия пускают мешалку и охлаждают полученный раствор алкоголята натрия до 40°. При этой температуре и при размешивании из капельной воронки в реакционную колбу прибавляют 26 г диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты, размешивают 15 мин. и быстро, избегая длительного соприкосновения реакционной массы с влагой воздуха, вносят в колбу заранее отвешенные 10,4 г хорошо высушенной мочевины (темп. пл. 133°). Реакционную массу размешивают 10—15 мин., после чего обратный холодильник быстро заменяют нисходящим, соединенным с приемником, закрытым хлоркальциевой трубкой, и начинают нагревать реакционную массу на водяной бане так, чтобы в течение 30—40 мин. довести ее до температуры кипения спирта. Отгонку спирта ведут очень медленно (в течение ~ 15 час. отгоняется 75—80 мл). Остаток спирта удаляют в вакууме.

По окончании отгонки всего спирта продукт реакции, представляющий собой белую густую массу натриевого производного диэтилбарбитуровой кислоты (мединал), охлаждается и растворяется в 70—75 мл дистиллированной воды. Полученный раствор мединыла фильтруется и переносится в фарфоровый стакан, снабженный механической мешалкой и капельной воронкой и охлажденный ледяной водой. К раствору при перемешивании медленно из капельной воронки прибавляют химически чистой концентрированной HCl до слабокислой реакции на конго (требуется около 29 г HCl). После прибавления соляной кислоты раствор с выделившимся осадком перемешивают при наружном охлаждении 4—5 час. и оставляют при комнатной температуре до следующего дня. Выделившийся технический веронал отфильтровывают на воронке Бюхнера, тщательно промывают небольшим количеством холодной дистиллированной воды от следов кислоты (проба промывных вод на бумажку конго), хорошо отжимают и затем очищают перекристаллизацией из горячей воды. Технический продукт (~ 19 г) растворяют в 410—420 мл горячей дистиллированной воды, прибавляют 0,5 г активированного угля, кипятят в течение 30 мин. и фильтруют через воронку для горячего фильтрования. При охлаждении раствора выкристаллизовывается чистый веронал. Его отфильтровывают, промывают на воронке небольшим количеством холодной дистиллированной воды, хорошо отжимают и сушат в водяном сушильном шкафу.

Выход веронала с темп. пл. 190—191° 17,7—18 г (80—81% теории).

Веронал представляет собой белые кристаллы с темп. пл. 191°. Трудно растворим в холодной воде (1 ч. в 145 ч.), легче в кипящей (1 ч. в 12 ч.). Хорошо растворим в эфире, теплом спирте, ацетоне; хуже — в хлороформе и уксусной кислоте. Очень легко растворяется в щелочах.

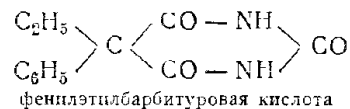
Литература

Fischer, Dulthey, Ann. 335, 334 (1904); B. 35, 854 (1902).
 Böttcher, B. 39, 1596 (1906).
 Meyer H., B. 39, 198 (1906).
 Frd. VII, 651, 659; XX, 792.

¹ Методика завода им. Семашко, Вохимфарм.

² Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты см. при синтезе адалина, § 2.

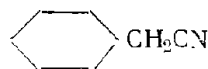
4. Люминал



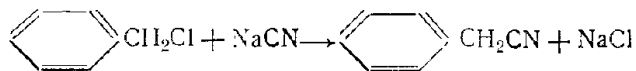
Стадии синтеза

- 1) Цианистый бензил.
- 2) Этиловый эфир фенилуксусной кислоты.
- 3) Диэтиловый эфир щавелевой кислоты.
- 4) Диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты.
- 5) Диэтиловый эфир фенилэтилмалоновой кислоты.
- 6) Фенилэтилбарбитуровая кислота (люминал).

1) Цианистый бензил



Химический процесс



Исходные продукты

Хлористый бензил (темп. кип. 174—182°)	61 г
Цианистый натрий	25,9 „
Спирт 96°-ный	76 мл

Реакция проводится в круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой и соединенной с обратным холодильником. Работа ведется в вытяжном шкафу. В колбу помещают 25,9 г измельченного цианистого натрия и 25 мл воды, пускают в ход мешалку и из капельной воронки медленной струей приливают раствор 61 г хлористого бензила в 76 мл 96°-ного спирта, после чего реакцию смесь нагревают на водяной бане до кипения. Температуру водяной бани поддерживают так, чтобы стекающая из обратного холодильника струя жидкости не была слишком сильной. Кипячение реакционной массы при перемешивании ведут 7 час., после чего обратный холодильник заменяют на нисходящий и из реакционной колбы при нагревании на водяной бане отгоняют спирт. После отгонки спирта реакционную массу охлаждают и отфильтровывают на воронке Бюхнера образовавшийся при реакции NaCl (возможна и примесь некоторого количества непрореагировавшего NaCN).

Отфильтрованный осадок хорошо отжимают на воронке и промывают небольшим количеством спирта. Промывной спирт прибавляют к фильтрату, который подвергают перегонке в вакууме. Вначале отгоняется водно-спиртовая фракция. Главная масса продукта при 38—40 мм рт. ст. перегоняется при 135—140°.

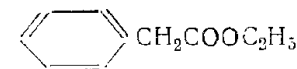
Выход цианистого бензила около 46 г (81—82% теории).

Цианистый бензил представляет собой бесцветную или светло-желтую жидкость, обладающую резким специфическим запахом. Темп. кип. его при нормальном давлении 232° (с разложением), при 12 мм рт. ст. 120—124°; $d^{17,5} = 1,017$.

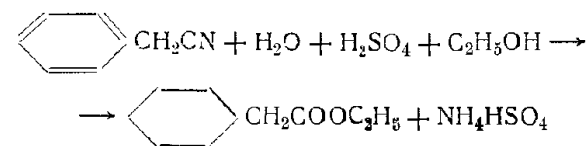
Литература

- Cannizzaro, Ann. 96, 247 (1855).
 Mann W., B. 14, 1645 (1881).
 Staedel W., B. 19, 1950 (1886).
 Gomborg, Buchler, J. Am. Soc. 42, 2059 (1920).
 Синтезы органических препаратов. т. I, стр. 238. Госхимтехиздат М. 1932.

2) Этиловый эфир фенилуксусной кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Цианистый бензил	46 г
Спирт 96°-ный	96 мл
Серная кислота (уд. вес 1,84)	43 „

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, соединенную с обратным холодильником и снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, помещают 96 мл 96°-ного спирта. При размешивании и охлаждении ледяной водой из капельной воронки постепенно прибавляют 43 мл крепкой серной кислоты (уд. вес 1,84) (охлажденной), после чего из капельной же воронки приливают 46 г цианистого бензила. Реакционную смесь нагревают на водяной бане до кипения. Кипячение и перемешивание продолжают в течение 8 час., после чего реакционную массу охлаждают до 20—25° и приливают к ней 200 мл воды. Перемешивают 25—30 мин. до растворения образовавшегося во время реакции осадка бисульфата аммония и переносят в делительную воронку. Отстоявшийся нижний водно-спиртовой раствор NH_4HSO_4 отделяют; верхний слой, содержащий эфир фенилуксусной кислоты, промывают 20—25 мл 10% -ного раствора соды, насыщенного NaCl (для отделения фенилуксусной кислоты, образовавшейся вследствие омыления эфира), затем небольшим количеством воды до нейтральной реакции на конго, сушат сплавленным сульфатом натрия и перегоняют в вакууме.

Основная масса этилового эфира фенилуксусной кислоты перегоняется при 20 мм рт. ст. в пределе 120—125°. Этиловый эфир фенилуксусной кислоты представляет собой бесцветную жидкость со специфическим медовым запахом.

Темп. кип. при нормальном давлении 226—227°, при 28 мм рт. ст. 124—126°, при 14 мм рт. ст. 107—110°, при 3 мм рт. ст. 92—94°.

$$d_{19}^{15} = 1,0462.$$

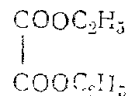
$$n_D^{19} = 1,4992.$$

Выход продукта 56 г (87% теории).

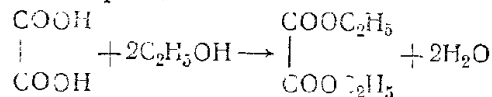
Литература

Синтезы органических препаратов, т. I, стр. 261. Госхимтехиздат М. 1932.
Wislicenus, В. 20, 592 (1887); Ann. 296, 361 (1897).
Fischer, Speier, В. 28, 3254 (1895).
Sanderens, Abaulenc, С. т. 152, 556 (1911).

3) Диэтиловый эфир щавелевой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Щавелевая кислота кристаллическая	53 г
Толуол сухой	180 мл
Спирт 96°-ный	225—250 мл

Для получения диэтилового эфира щавелевой кислоты применяется обезвоженная щавелевая кислота.

Процесс обезвоживания продажной кристаллической кислоты проводится в том же приборе, что и дальнейшая этерификация.

В круглодонную колбу емкостью 350 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой и соединенную с нисходящим холодильником, помещают 53 г кристаллической щавелевой кислоты и 80 мл хорошо высушенного толуола. При нагревании на масляной бане и перемешивании отгоняют толуол, который увлекает с собой и кристаллизационную воду кислоты. Отгон собирают в мерный цилиндр, что позволяет судить о количестве отогнанного толуола и воды.

Во время процесса отгонки из капельной воронки в реакционную колбу прибавляют новые порции сухого толуола. Когда начинает отгоняться совершенно прозрачный толуол, прекращают нагревание, берут пробу щавелевой кислоты и определяют ее температуру плавления. Обезвоженная кислота должна плавиться при 189°. По окончании обезвоживания отгоняют толуол, а остатки его удаляют в вакууме.

К обезвоженной таким образом кислоте прибавляют 65—70 мл 96°-ного спирта и нагревают реакционную массу на водяной бане до слабого кипения в течение 1,5 часа, после чего при более

сильном нагревании начинают отгонять спирт со скоростью 20—25 мл в час и одновременно из капельной воронки добавляют к реакционной массе новые порции 96°-ного спирта, примерно равные полученному отгону. Вместе со спиртом отгоняется и вода, образовавшаяся в процессе реакции, поэтому крепость первых порций отгона спирта около 60—70°. По мере хода реакции она увеличивается до 93—94°, и, когда крепость спирта в отгоне станет постоянной, прекращают прибавление новых порций и из реакционной колбы отгоняют весь оставшийся спирт.

Полученный эфир щавелевой кислоты сушат сплавленным сульфатом натрия и затем перегоняют в вакууме. При 20 мм рт. ст. эфир перегоняется при 90—95°. Фракцию, собранную до 90°, подвергают вторичной перегонке в вакууме.

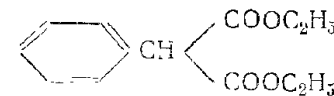
Выход эфира щавелевой кислоты 49—50 г (80—81% теории).

Диэтиловый эфир щавелевой кислоты представляет собой бесцветную жидкость с темп. кип. (при атмосферном давлении) 185°, при 20 мм рт. ст. 93—95°, при 25 мм рт. ст. 106—107°; $d_{15}^{15} = 1,082$.

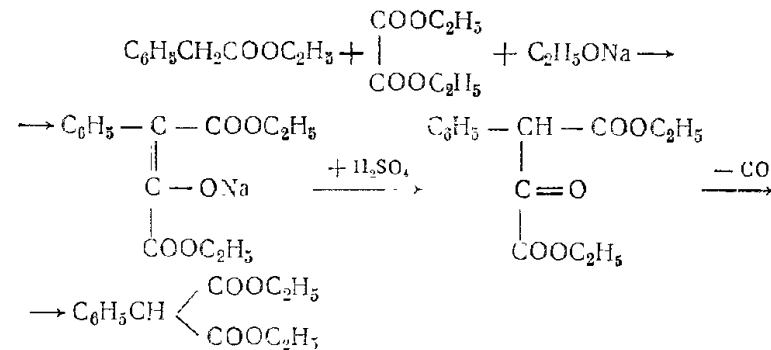
Литература

Schatzky E., J. prakt. Chem. (2), 34 (1886).
Liebig, Ann. 63, 350 (1848).
Anschütz R., В. 16, 2114 (1883).
Kumar-Dutt, J. Chem. Soc. 123, 2714 (1923).
Wahl M., Bull. Soc. chim. (4), 57 (1925).
Frankland, Aston, J. Chem. Soc. 79, 517 (1901).

4) Диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Спирт абсолютный	110 г
Металлический натрий	8,2 „
Этиловый эфир фенилуксусной кислоты	56 „
Диэтиловый эфир щавелевой кислоты	49,9 „
Серная кислота (уд. вес 1,84)	19 „

В трехгорный круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой и обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, помещают 110 г абсолютного спирта и постепенно вносят небольшими кусочками 8,2 г металлического натрия (металлический натрий предварительно хорошо отжимают от керосина фильтровальной бумагой). Когда весь металлический натрий растворится, раствор охлаждают до 25—30° и при перемешивании мешалкой из капельной воронки в реакционную колбу вводят непрерывной струей 49,9 г диэтилового эфира щавелевой кислоты, после чего немедленно приливают 56 г этилового эфира фенилуксусной кислоты. Реакционная масса постепенно загустевает и через 15—20 мин. мешалка останавливается.

После 6—7-часового стояния полученный продукт конденсации разлагают серной кислотой следующим образом: в фарфоровый стакан емкостью 500 мл, снабженный механической мешалкой и охлаждаемый ледяной водой, помещают 335 мл воды и прибавляют 9,5 г крепкой серной кислоты. Пускают в ход мешалку и в разбавленную серную кислоту небольшими порциями вносят полученный продукт. По мере растворения натриевого производного постепенно добавляют еще 9,5 г крепкой серной кислоты, следя за тем, чтобы образующийся раствор имел слабокислую реакцию (проба на бумажку конго). По окончании растворения содержимое стакана переносят в делительную воронку, стакан ополаскивают водой, которую присоединяют к основной массе продукта. Когда жидкость в делительной воронке отстоится и произойдет полное разделение слоев, нижний слой отделяют, верхний (спиртоводный слой) несколько раз экстрагируют небольшими порциями эфира. Эфирные вытяжки соединяют с выделенным продуктом реакции и сушат над сплавленным сульфатом натрия. Высушенный эфирный раствор помещают в колбу Клайзена и отгоняют эфир.

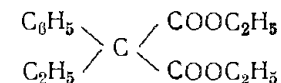
Колбу Клайзена, в которой находится продукт реакции, соединяют через холодильник и систему приемников с вакуум-насосом и при 20 мм рт. ст. осторожно нагревают на масляной бане. При температуре (в парах) 80—95° начинается отщепление CO, что можно легко наблюдать по вспениванию жидкости и увеличению давления. Температура бани поддерживается 170—180° (температура паров не должна превышать 190°, так как иначе продукт при сильном вспенивании легко перебрасывается). Когда выделение CO прекращается, температуру бани повышают до 200° и отгоняют образовавшийся этиловый эфир фенилмалоновой кислоты. При 20 мм рт. ст. собирают первую фракцию до 150°, которая содержит непрореагировавший продукт и небольшое количество фенилмалонового эфира. Главная масса второй фракции перегоняется при 160—168°. Первую фракцию подвергают вторичной разгонке и выделяют из нее диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты.

Выход 56—58 г (70—73% теории).

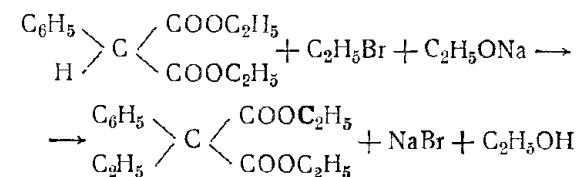
Диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты представляет собой бесцветную жидкость с темп. кип. при 20 мм рт. ст. 168°; темп. заст. 17°; $d_{20}^{20} = 1,095$.

- Wislicenus, B. 27, 1091 (1894).
 Rising, Stieglitz, J. Am. Soc. 40, 723 (1918).
 Ruhemann, J. Chem. Soc. 81, 1214 (1902).
 Picard, Jates, J. Chem. Soc. 95, 1014 (1909).
 Forster, Müller, J. Chem. Soc. 97, 135 (1910).
 Baker, Ingold, J. Chem. Soc. 49, 835 (1927).
 Blum-Bergmann, B. 65, 109 (1932).
 Nelson, Greicher, J. Am. Soc. 50, 2760 (1928).

5) Диэтиловый эфир фенилэтилмалоновой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Этиловый спирт абсолютный	149 мл
Натрий металлический	6,05 г
Диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты	56 "
Бромистый этил	33,6 "

Для получения диэтилового эфира фенилэтилмалоновой кислоты служит тот же прибор, что и для предыдущего продукта. В реакционную колбу помещают 92 мл абсолютного спирта и прибавляют, как указывалось выше, 5,5 г металлического натрия. Полученный раствор алкоголята натрия охлаждают до 25—30° и из капельной воронки при работе мешалки прибавляют сначала раствор 56 г фенилмалоната в 37 мл абсолютного спирта, а затем постепенно вводят 31 г бромистого этила, после чего реакционную смесь при размешивании нагревают на водяной бане до кипения и кипятят так, чтобы струя жидкости, стекающая из обратного холодильника, не была слишком сильной. Кипячение продолжают до тех пор, пока реакционная жидкость не будет иметь нейтральную реакцию на фенолфталеин. Чтобы определить конец реакции (после примерно 4 час. нагревания), берут пробу: 1—2 капли жидкости вносят в пробирку, содержащую 2—3 мл воды и 1—2 капли фенолфталеина. Если при этом появится исчезающее красное окрашивание, то нагревание продолжают, если же окраска исчезнет, то нагрев прекращают, обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют спирт на водяной бане до тех пор, пока температура в парах не достигнет 78°. Отгоняется при этом 36—45 мл спирта, содержащего до 13% бромистого этила. После отгонки спирта реакционную массу охлаждают до 20—25°

и продолжают этилировать. Для этого нисходящий холодильный снова заменяют обратным, прибавляют из капельной воронки steadily приготовленный (из 20 мл абсолютного спирта и 0,55 г металлического натрия) раствор алкоголята натрия, пускают в ход мешалку и через капельную воронку вводят в реакционную массу 2,6 г бромистого этила, растворенного в отогнанном спирте, после чего смесь нагревают, как указано выше, до нейтральной реакции на фенолфталеин. После окончания реакции отгоняют почти весь спирт на водяной бане; остаток спирта отгоняют в вакууме. К оставшейся после отгонки спирта массе прибавляют 60—65 мл воды для растворения образовавшегося при реакции NaBr, размешивают до полного растворения и жидкость переносят в делительную воронку. После расслоения жидкости отделяют верхний слой (диэтилового эфира фенолэтилмалоновой кислоты) от нижнего (водного раствора бромистого натрия). Последний экстрагируют небольшим количеством эфира, эфирную вытяжку присоединяют к основной массе продукта и сушат над сплавленным сульфатом натрия. После отгонки эфира продукт перегоняют в вакууме при нагревании на масляной бане.

При 20 мм рт. ст. собирают 1-ю фракцию до 165°. Она содержит непрореагировавший диэтиловый эфир фенолмалоновой кислоты, эфир фенолуксусной кислоты и диэтиловый эфир фенолэтилмалоновой кислоты. 2-ю фракцию, содержащую продукт реакции, собирают при темп. 165—170°. 1-ю фракцию подвергают вторичной разгонке и из нее получают еще некоторое количество продукта.

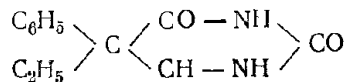
Выход 53—54 г (84—86% теории).

Диэтиловый эфир фенолэтилмалоновой кислоты представляет собой бесцветную жидкость с темп. кип. при 19 мм рт. ст. 170°; $d^{20} = 1,071$.

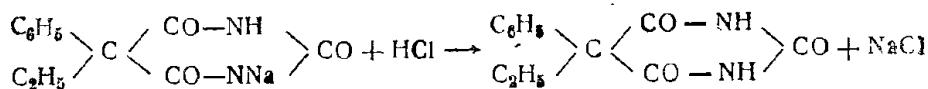
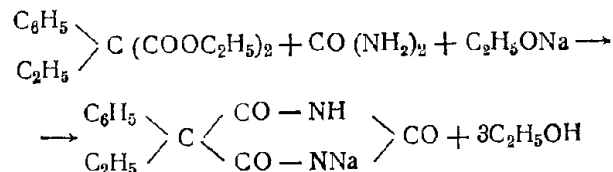
Литература

Rising, Stieglitz, J. Am. Soc. 40, 723 (1918).
Rising, Tsoh-Wu-Zee, J. Am. Soc. 49, 541 (1927); 50, 1208 (1928).

6) Фенилэтилбарбитуровая кислота (люминал)



Химический процесс



Исходные продукты

Диэтиловый эфир фенолэтилмалоновой кислоты	53 г
Мочевина	24 "
Спирт абсолютный	200 мл
Металлический натрий	9,2 г
Соляная кислота (уд. вес 1,18)	60 мл
Уголь активированный	~0,5 г

Реакция получения люминала ведется в том же приборе, что и предыдущие операции.

В реакционную колбу помещают 200 мл абсолютного спирта, к которому постепенно прибавляют 9,2 г металлического натрия. Полученный раствор алкоголята натрия охлаждают до 20—25°. Пускают в ход мешалку и из капельной воронки прибавляют 53 г диэтилового эфира фенолэтилмалоновой кислоты, после чего удаляют капельную воронку и через боковой тубус колбы быстро вносят 24 г хорошо высушенной при 100° мочевины (темп. пл. 133°). Обратный холодильник заменяют нисходящим и реакционную массу при перемешивании нагревают на водяной бане так, чтобы происходила медленная отгонка спирта (в час должно отгоняться 25—27 мл). Нагревание и отгонка спирта продолжают 7 час. После отгонки спирта (~185 мл) к остатку (представляющему собой натриевое производное фенолэтилбарбитуровой кислоты) прибавляют 150—160 мл воды. При перемешивании содержимое колбы переходит в раствор, который переносят в делительную воронку, и, после того как жидкость разделится на 2 слоя, отделяют нижний слой (водный раствор Na-производного люминала), переносят его в фарфоровый стакан, снабженный мешалкой, а верхний слой, представляющий смесь масла с кристаллами (побочные продукты реакции), обрабатывают в делительной горонке 15—20 мл воды (для извлечения оставшегося там натриевого производного люминала). Водный слой отделяют и присоединяют его к основному водному раствору.

К этому же раствору при перемешивании прибавляют постепенно HCl (1:1) до полноты осаждения, что проверяют пробой на метилоранж (отфильтрованная от осадка проба должна давать слабокислую реакцию). На осаждение люминала идет около 12 мл HCl (1:1). По осаждении продукт оставляют стоять 7—8 час., после чего выделившийся люминал отфильтровывают на воронке Бюхнера, хорошо отжимают и промывают холодной дистиллированной водой до полного удаления HCl.

Полученный технический люминал очищают перекристаллизацией из воды, нагретой до 80—85°. К раствору добавляют 1—2% активированного угля, размешивают 20—30 мин. и фильтруют еще горячий раствор. При охлаждении выпадает кристаллический люминал, его отфильтровывают, хорошо отжимают на воронке и сушат при 50—60°.

Выход люминала 23—24 г (50—51,5% теории).

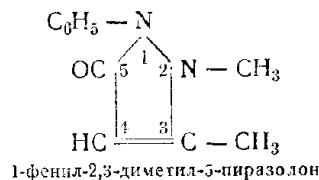
Люминал представляет собой белое кристаллическое вещество без запаха. Он обладает слегка горьковатым вкусом. Растворяется

в холодной (1:1000) и в горячей (1:40) воде. Легко растворим в едких и углекислых щелочах, трудно — в бензоле и хлороформе, несколько лучше в ацетоне, уксусноэтиловом эфире (1:15) и спирте (1:10). Темп. пл. люминала 173—174°.

Литература

Frd. XI, 928, 926; XX, 792.

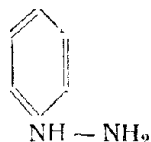
5. Антипирин



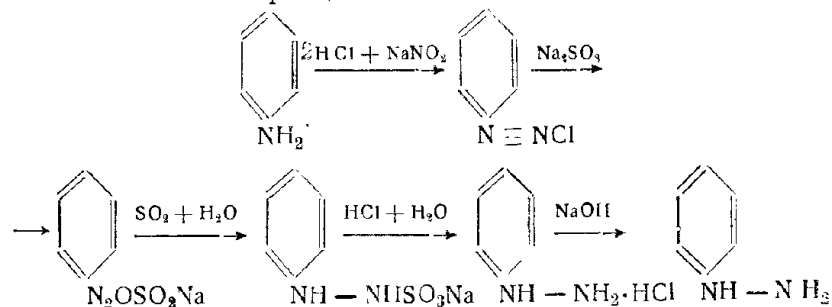
Стадии синтеза

- 1) Фенилгидразин.
- 2) Ацетоуксусный эфир.
- 3) Фенилметилпиразолон.
- 4) 1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолон (антипирин).

1) Фенилгидразин



Химический процесс



Исходные продукты

Анилин	93 г (1 моль)
Соляная кислота 28%-ая техническая	286 "
Лед	140 "
Нитрит натрия	72 "
Едкий натр технический	280 "
Сернистый газ	~300 "
Соляная кислота 28%-ая техническая	600 "
Едкий натр 25%-ый раствор	375 "
Бензол	~250 "

В стеклянную банку емкостью 3 л, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, вносят 93 г свежеперегнанного анилина, 286 г технической соляной кислоты и 90 г льда. Реакционную смесь охлаждают смесью льда и поваренной соли до 0°—5° и медленно при хорошем перемешивании приливают из капельной воронки водный раствор нитрита натрия (72 г нитрита в 110 мл воды). Температуру реакционной массы поддерживают на нуле и во всяком случае не выше 3—5°. По мере хода реакции прибавляют еще около 100 г льда. О конце реакции судят по посинению иодкрахмальной бумажки.

Пока идет процесс диазотирования, а еще лучше до начала его, заготавливают водный раствор сернистоуксусного натрия.

В колбе емкостью 3 л растворяют 280 г технического едкого натра в 640 мл воды и в полученный раствор пропускают при охлаждении ток сернистого ангидрида до появления нейтральной реакции на фенолфталеин, причем нейтральность устанавливают в отдельной пробе, предварительно разбавленной водой; окраска должна быть слабозеленая.

После установления нейтральности пропускают сернистый ангидрид в течение еще 2—3 мин.

Полученный раствор сернистоуксусного натрия охлаждают до —2° и к нему приливают при хорошем перемешивании возможно быстрее раствор хлористого диазобензола. В реакционную смесь во время хода реакции прибавляют 60 г льда. Выпадает сернистоуксусная соль диазобензола в виде объемистого желтого осадка. Реакционную массу начинают медленно нагревать, доводят до 60° и эту температуру поддерживают в течение 1 часа. После этого пропускают в жидкость при той же температуре ток сернистого ангидрида до полного растворения осадка и оставляют стоять на несколько часов. Полученный таким образом раствор сульфата фенилгидразина фильтруют, нагревают до 50—55° и при помешивании прибавляют к нему 600 г технической соляной кислоты. Снова нагревают в течение получаса и затем охлаждают до 0°. Выпадают бледнорозовые кристаллы солянокислого фенилгидразина. Их отсасывают на бюхнеровской воронке.

Полученную соль фенилгидразина помещают в колбу емкостью 1 л, прибавляют 375 г 25%-ого раствора едкого натра или раствора кристаллической соды (270 г соды на 400 мл воды); выделяется светложелтое масло — основание фенилгидразина. Его отделяют в делительной воронке от слоя воды; водный слой экстрагируют дважды бензолом и вытяжку соединяют с основной массой фенилгидразина, отделенной от воды.

Бензольный раствор сушат твердым едким натром. Отгоняют бензол на водяной бане при обыкновенном давлении, а фенилгидразин перегоняют в вакууме при 10 мм рт. ст.

Темп. кип. при 10 мм рт. ст. 116—118°, при 18 мм рт. ст. 137—138°.

При охлаждении фенилгидразин закристаллизовывается. Темп. пл. кристаллического фенилгидразина 23°.

Выход 77 г (71,5—72,5% теории).

уксусного эфира, предварительно разбавленного 10 г 96°-ного этилового спирта.

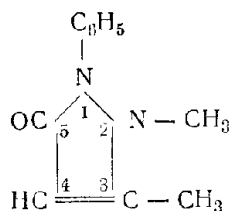
Реакционную смесь нагревают на водяной бане, пока взятая проба не будет целиком застывать в кристаллическую массу, что достигается после нагревания приблизительно в течение 4—6 час. Далее, содержимое колбы выливают в фарфоровую чашку; при охлаждении полученный фенилметилпиразолон закристаллизовывается. Кристаллическую массу отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают 96°-ным этиловым спиртом до белого цвета. Если фенилметилпиразолон остается окрашенным, его перекристаллизовывают из спирта же, причем на каждые 10 вес. ч. продукта берут 6 вес. ч. спирта.

Из маточника отгоняют спирт и полученное дополнительное количество фенилметилпиразолона снова перекристаллизовывают.

Белые кристаллы, плавятся при 127°.

Выход 87 г (90% теории).

4) 1-Фенил-2,3-диметил-5-пиразолон (антипирин)



Метилирование фенилметилпиразолона производят или а) метиловым эфиром *p*-толуолсульфонокислоты или б) бромистым метилом.

а) Метилирование метиловым эфиром *p*-толуолсульфонокислоты

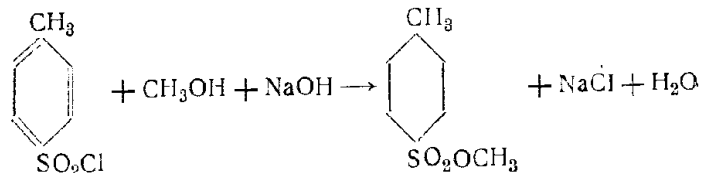
Стадия метилирования фенилметилпиразолона состоит из следующих двух фаз:

1) Получение метилового эфира *p*-толуолсульфононовой кислоты.

2) Действие метилового эфира *p*-толуолсульфононовой кислоты на фенилметилпиразолон.

1) Получение метилового эфира *p*-толуолсульфононовой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Толуолсульфохлорид	118 г (0,62 моля)
Метиловый спирт	65 "
Едкий натр 25%-ный раствор	105 "
Сода	10—20 г

В колбу или стакан емкостью 1 л, снабженные мешалкой и капельной воронкой, загружают 118 г предварительно отмытого и высушенного *p*-толуолсульфохлорида¹; к толуолсульфохлориду приливают 65 г метилового спирта и при хорошем помешивании и охлаждении до 5—7° добавляют из капельной воронки 25%-ный раствор едкого натра (105 г). После прибавления всей щелочи смесь продолжают размешивать в течение 2—3 час. Далее реакцию массу охлаждают до 0°. Спустя несколько часов метиловый эфир *p*-толуолсульфонокислоты выпадает в виде мелких кристаллов. Их отсасывают на бюхнеровской воронке, нагревают до расплавления и фильтруют. На фильтре остается поваренная соль и непрореагировавшие кристаллы толуолсульфохлорида.

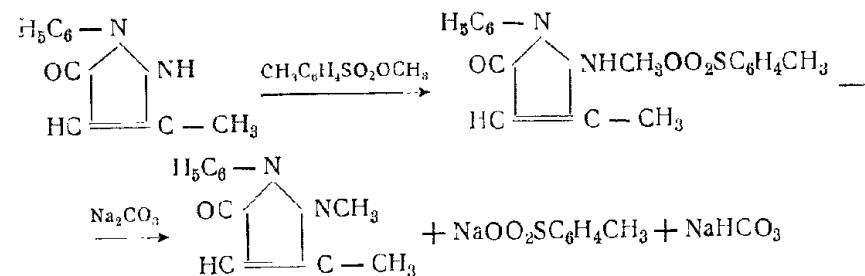
Для получения эфира в кристаллическом виде фильтрат снова замораживают.

Выход 93—95 г (80—85% теории).

Литература

Ullman, Werner, App. 327, 120 (1903).
Родионов, Ж. Хим.-фарм. инст. 2, 54 (1921).

2) Метилирование фенилметилпиразолона Химический процесс



Исходные продукты

Фенилметилпиразолон	87 г (0,5 моля)
Метиловый эфир <i>p</i> -толуолсульфонокислоты	93 "
Кристаллическая сода	70 "
Бензол	1250 мл

В круглодонную колбу емкостью 350 мл, снабженную мешалкой и холодильником, загружают 87 г фенилметилпиразолона и 93 г метилового эфира *p*-толуолсульфонокислоты и нагревают на масляной бане при хорошем размешивании до 135—140° в течение 40—45 час. Затем реакцию массу охлаждают до 95—100° и при этой температуре прибавляют около 100 мл воды и снова перемешивают в течение получаса, после чего выливают в фарфоровую чашку; *p*-толуолсульфонат фенилметилпиразолона

¹ Очистку см. при синтезе фенаcetина, § 14.

на холоду закристаллизовывается. Его отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают дважды водой¹ и сушат при 40—50°.

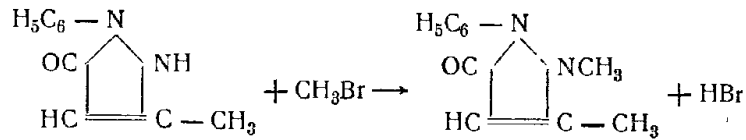
К полученному сульфату фенилметилпиразолона приливают 100 г воды и постепенно вносят раствор кристаллической соды (70 г соды в 100 мл воды). Полученный раствор антипирина и натриевой соли *p*-толуолсульфоновой кислоты фильтруют и далее многократно экстрагируют бензолом (бензола расходуется приблизительно 1—1¼ кг). Вытяжки соединяют вместе и почти полностью отгоняют растворитель до получения весьма концентрированного раствора антипирина, который по охлаждению закристаллизовывается в виде мелких, слегка окрашенных кристаллов. Их перекристаллизовывают из воды (на каждую весовую часть антипирина берут 0,5 ч. воды), к которой добавляют небольшое количество раствора бисульфита (несколько кубических сантиметров) и животного угля. Полученные кристаллы отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Антипирин, полученный из маточника, перекристаллизовывают 2—3 раза.

Выход 75 г (80% теории).

Антипирин может быть перекристаллизован также из спирта, причем на 1 вес. ч. антипирина берут 0,3 вес. ч. спирта. Кристаллизацию ведут медленно.

б) Метилирование бромистым метилом

Химический процесс

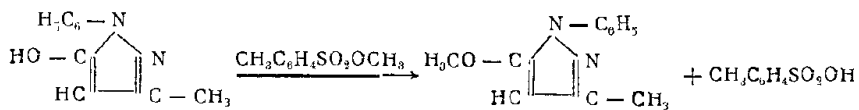


Исходные продукты

Фенилметилпиразолон	87 г (0,5 моля)
Метиловый спирт	30 "
Бромистый метил	48 "
Едкий натр 40%-ный раствор	50 "
Бензол	~1,5 кг

Реакцию ведут в эмалированном автоклаве емкостью 1 л, в который загружают 87 г фенилметилпиразолона, 30 г метилового спирта и 48 г бромистого метила и нагревают до 118—130° в течение 17 час., причем давление доходит до 2,5 ат. Затем ав-

¹ В фильтрате и промывных водах содержится побочный продукт реакции метоксифенилметилпиразолон:



Для выделения этого продукта промывные воды упаривают до трети объема, обрабатывают концентрированным раствором щелочи (~75 г 50%-ной) и нагревают в течение 2 час. на кипящей бане.

По охлаждению отделяют слой масла, содержащий метоксифенилметилпиразолон.

токлав охлаждают, осторожно выпускают образовавшийся HBr, который поглощают в промывалках со щелочью. Далее реакционную массу переносят в колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, и нагревают около 3 час. при температуре 115°. После нагревания переставляют обратный холодильник на нисходящий и отгоняют спирт. По окончании перегонки реакционную массу охлаждают примерно до 50°, прибавляют щелочь до щелочной реакции (около 50 г 40%-ного едкого натра) и около 500—1000 г бензола и снова нагревают до 50° в течение 5 час.

Образовавшиеся два слоя разделяют в делительной воронке. Нижний водный слой снова экстрагируют бензолом (500 г). Бензольные вытяжки соединяют и отгоняют растворитель. Полученный антипирин перекристаллизовывают из воды или спирта.

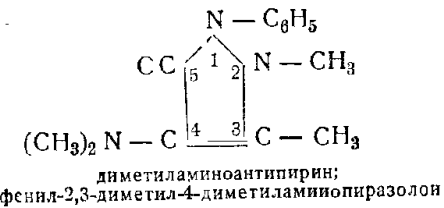
Белый кристаллический порошок; темп. пл. 113°, темп. кип. 211—212° при 10 мм рт. ст.

Выход около 84 г (90% теории).

Литература

Knorr, B. 16, 2597 (1883); 17, 549 (1884); Ann. 238, 147, 203 (1887).
Fischer E., B. 8, 589 (1875); Ann. 190, 67 (1877).
Frd. I, 208, 210; III, 933, 936; IV, 1192;

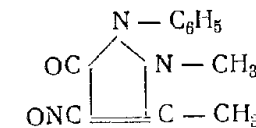
6. Пирамидон



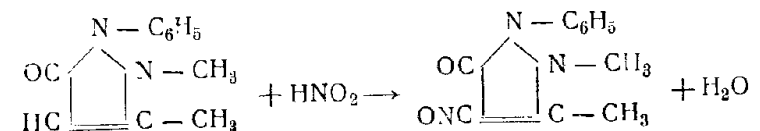
Стадии синтеза

- 1) Нитрозоантипирин.
- 2) Na-соль аминоантипиринсульфоновой кислоты.
- 3) Диметиламиноантипирин (пирамидон).

1) Нитрозоантипирин



Химический процесс



Исходные продукты

Антипирин	77 г
Серная кислота (уд. вес 1,84)	23,5 "
Лед	180 "
Азотистокислый натрий	30 "

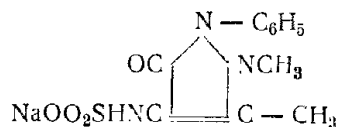
В стеклянную банку емкостью 500 мл, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 77 г антипирина, 100 мл воды, 180 г мелко истолченного льда и вводят туда же 23,5 г концентрированной серной кислоты уд. веса 1,84. Банку помещают в баню с охлаждающей смесью и реакционную массу размешивают до полного растворения антипирина. Температуру раствора доводят до 0° и затем медленно из капельной воронки прибавляют раствор 30 г нитрита натрия в 80 мл воды так, чтобы температура жидкости не превышала 2—3°. При прибавлении нитрита натрия светложелтый раствор принимает зеленую окраску и из него выпадает кристаллический осадок изумрудно-зеленого цвета. Конец реакции нитрозирования определяют: 1) пробой на иодкрахмальную бумажку (капля раствора должна давать на бумаге слабое посинение, не изменяющееся в течение 10—15 мин.); 2) отрицательной реакцией на свободный антипирин (проба, нейтрализованная содой, не должна давать с раствором хлорного железа красного окрашивания).

По окончании реакции продукт не выделяется и вся реакционная масса берется для дальнейшего восстановления.

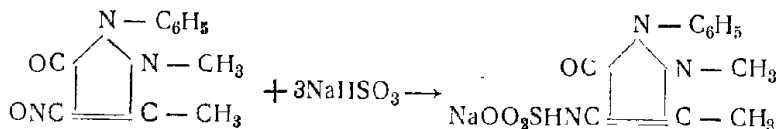
Литература

Кпогг, В. 17, 2039 (1884).
Frd. III, 934; С. 1894, I, 63.

2) Na-соль аминоантипиринсульфоновой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Нитрозоантипирин	реакционная масса I стадии
Бисульфит натрия (продажный 40%-ный раствор)	423 г
Соляная кислота (уд. вес 1,18)	154 мл
Едкий натр, 40%-ный раствор	154 "

В круглодонную колбу емкостью 1,5—2 л, соединенную с обратным холодильником и стеклянной трубкой, проходящей через

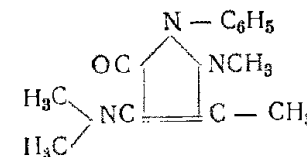
пробку почти до дна колбы, переносить реакционную массу I стадии, содержащую нитрозоантипирин, прибавляют 423 г продажного 40%-ного раствора бисульфита натрия и смесь кипятят, нагревая реакционную колбу на воронке Бабо до полного прекращения выделения SO₂, на что требуется 5—6 час. Выделение SO₂ контролируется пробой на влажную синюю лакмусовую бумажку. Для ускорения вытеснения остатков SO₂ к концу реакции прибор соединяют с водоструйным насосом через верхний конец холодильника и через реакционную массу продувают воздух.

По окончании реакции раствор, принявший светложелтую окраску, охлаждают, вводят в него 154 мл крепкой соляной кислоты (уд. вес 1,18) и всю массу оставляют стоять на 24 часа. За это время из раствора выделяется аминоантипиринсульфоновая кислота в виде белой кристаллической массы. Последнюю отфильтровывают на воронке Бюхнера и промывают небольшим количеством холодной воды. Отфильтрованную кислоту переводят в раствор натриевой соли, для чего продукт взмучивают в небольшом количестве воды и прибавляют к нему 40%-ный раствор едкого натра до нейтральной реакции (требуется ~154 мл раствора NaOH). Полученный раствор натриевой соли аминоантипиринсульфоновой кислоты берется для следующей стадии получения пирамидона.

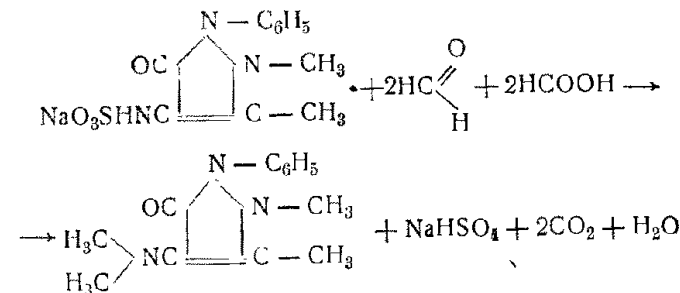
Литература

Frd. VIII, 98; С. 1908, I, 1001.

3) Диметиламиноантипирин (пирамидон)



Химический процесс



Исходные продукты

Натриевая соль аминоантипиринсульфоновой кислоты	раствор II стадии
Формалин (продажный 40%-ный раствор)	77 мл
Муравьиная кислота (уд. вес 1,19)	142 "
Едкий натр 40%-ный раствор	200 "
Бензол	300—350 мл
Бензин	350 мл

В круглодонную литровую колбу, соединенную с обратным холодильником и снабженную механической мешалкой с ртутным затвором и капельной воронкой, помещают 77 мл формалина (40%-ный раствор) и 142 мл муравьиной кислоты (уд. вес 1,19). Смесь при размешивании нагревают на масляной бане до кипения и в кипящую метилирующую смесь медленно из капельной воронки прибавляют полученный во II стадии раствор натриевой соли аминокантипириносulфоновой кислоты. После введения раствора реакционную смесь продолжают нагревать при перемешивании до прекращения выделения CO₂, на что требуется 12—14 час. Выделение контролируется пробой на баритовую воду. По окончании реакции горячий раствор отфильтровывают от образовавшихся в незначительном количестве смол. Фильтрат при охлаждении льдом обрабатывают 40%-ным раствором едкого натра до щелочной реакции (требуется ~ 200 мл раствора NaOH), после чего всю массу переносят в делительную воронку и многократно экстрагируют бензолом. Бензольную вытяжку сушат над сплавленным сульфатом натрия и бензол отгоняют в вакууме. Оставшийся в перегонной колбе технический пирамидон перекристаллизовывают из бензина и полученный продукт сушат в вакуум-эксикаторе.

Пирамидон получают в виде белых блестящих кристаллов с темп. пл. 107—108°.

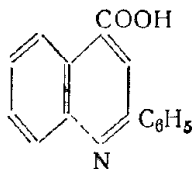
Выход 57—58 г (60—61% теории).

Пирамидон легко растворяется в спирте и других органических растворителях. В воде при 15° он растворим в отношении 1 : 18, легче — в горячей.

Литература

- Клогг, В. 17, 2039 (1884).
 Клогг, Stolz, Ann. 293, 5866 (1896).
 Гуликов и др., авт. свид. 46924 (1936).
 Клебаиский, Лемке, Шигельская, ЖПХ, 8, № 2, 273 (1935).
 Швейц. пат. 99452 (1923); С. 1924, I, 1272.
 Frd. VIII, 980; С. 1908, I, 1001.

7. Атофан



2-фенилцинолин-4-карбоновая кислота;
2-фенилцинониновая кислота

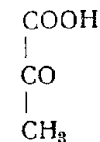
Атофан можно получить по методу Дебнера из пировиноградной кислоты или же по методу Пфитцингера из изатина.

Первый метод

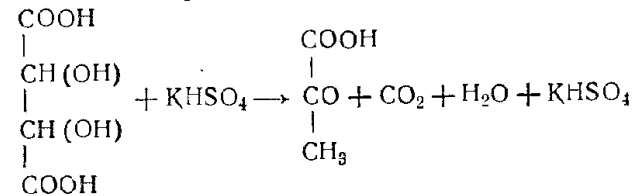
Стадии синтеза

- 1) Пировиноградная кислота.
- 2) Фенилцинониновая кислота (атофан).

1) Пировиноградная кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Винокаменная кислота	230 г
Кислый сернокислый натрий или калий	75 „
Песок речной	75 „

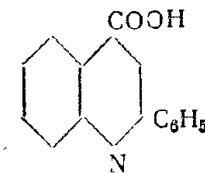
В реторту емкостью 2 л, помещенную в масляную баню, загружают 230 г винокаменной кислоты, 75 г бисульфата калия или натрия и 75 г промытого и хорошо высушенного или даже прокаленного песка. Реторту нагревают на масляной бане. При 180° начинается реакция и в приемнике собирается светложелтая жидкость — водная пировиноградная кислота. В конце реакции масляную баню нагревают до 260—280°. Водной пировиноградной кислоты отгоняется 125 г; ее фракционируют в вакууме, причем при 60 мм рт. ст. пировиноградная кислота гонится в пределах 60—90°.

Выход чистой пировиноградной кислоты 85—88 г (60—65% теории).

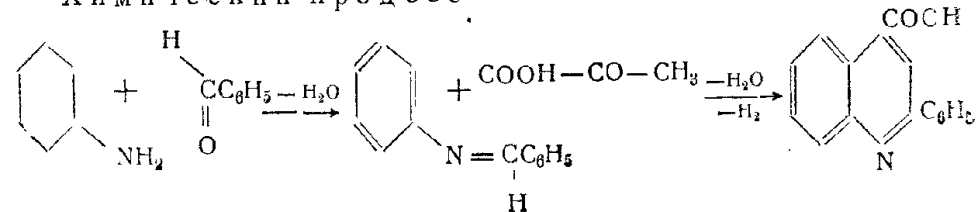
Литература

- Böttinger, Ann. 188, 293 (1877); 172, 240 (1874).
 Wohl, Maag, B. 43, 2188 (1910).
 Erlenmeyer, B. 14, 321 (1881).

2) Фенилцинониновая кислота (атофан)



Химический процесс



Исходные продукты

Анилин	93 г (1 моль)
Бензальдегид	106 " (1 ")
Пировиноградная кислота	88 " (1 ")
Спирт 96°-ный	546+88 г
Едкий натр 5%-ный раствор	~1 кг
Соляная кислота химически чистая 10%-ная	~400 г
Углекислый газ	

В колбу емкостью 2 л, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и стеклянной трубкой для ввода углекислоты, загружают 546 г 96°-ного спирта, 93 г свежеперегнанного анилина и 106 г бензальдегида. Смесь нагревают на водяной бане в течение получаса, затем охлаждают до комнатной температуры, пускают ток CO₂ и начинают медленно из капельной воронки приливать 88 г пировиноградной кислоты, разбавленной 88 г этилового спирта. После прибавления всей пировиноградной кислоты прекращают пропускание CO₂ и нагревают до кипения в течение 3 час., стараясь держать температуру не выше 78—79°. Затем реакционную массу переливают в стакан (лучше фарфоровый) и оставляют на ночь. На следующий день отфильтровывают выпавшую смесь атофана и побочных продуктов, растворяют примерно в 1 кг 5%-ной щелочи (едкое кали или натр) и щелочный раствор фильтруют. На фильтре остается побочный продукт, не растворимый в щелочи, а в фильтрате — натриевая (или калиевая) соль фенилцинониновой кислоты. Свободную кислоту выделяют слабым раствором соляной кислоты (на 1 ч. кислоты уд. веса 1,19 берут 3 ч. воды). Атофан отфильтровывают, промывают хорошо водой и сушат при 40—50°.

Светложелтый порошок, темп. пл. 212—213°.

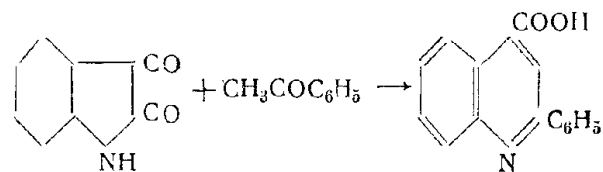
Выход 93—100 г (32—39% теории).

Литература

- Doebner, Gieseck, B. 32, 2276 (1899).
 Garzaroni, B. 32, 2275 (1899).
 Pfitzinger, J. prakt. Chem. (2) 38, 582 (1888).
 Bodfors, Ann. 455, 41 (1927).
 Skita, Wulff, Ann. 455, 17 (1927).
 Borsche, B. 41, 3884 (1908).
 Беркенгейм, Смирнов, Труды 2 МГУ (1928).

Второй метод

Химический процесс



Исходные продукты

Изатин	14,7 г (0,1 моля)
Ацетофенон	12 " (0,1 ")
Едкое кали 33%-ный раствор	60 "
Уксусная кислота 35%-ная	100 "

В круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, загружают 14,7 г изатина, 60 г 33%-ного едкого кали и 12 г свежеперегнанного ацетофенона. Реакционную смесь нагревают на водяной бане при 70° в течение 8 час. По окончании нагревания растворяют в литре горячей воды, добавляют 1/2% активированного угля, кипятят несколько минут, фильтруют, охлаждают до 40° и нейтрализуют 35%-ной уксусной кислотой. Выпадает слегка розоватый осадок. Для очистки его снова растворяют в 10% щелочи и при 40° осаждают уксусной кислотой. Белый или слегка кремовый порошок.

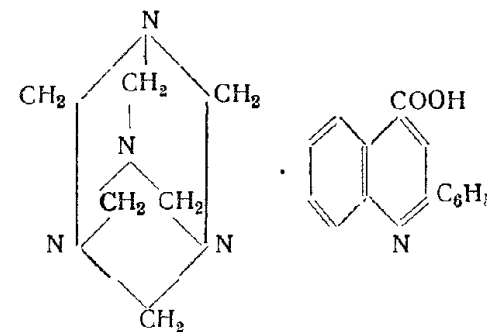
Темп. пл. 212—214°.

Выход 20 г (78,7% теории).

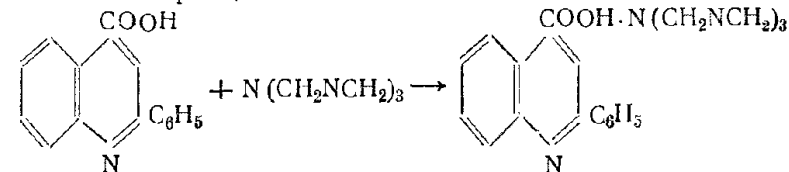
Литература

- Pfitzinger, J. prakt. Chem. (2) 33, 100 (1886); 38, 582 (1888); 56, 283 (1897); 66, 263 (1902).
 Frd. V, 394; X, 353; XII, 719.

8. Уротропин-атофан



Химический процесс



Исходные продукты

Уротропин	14 г (0,1 моля)
Атофан	25 " (0,1 ")
Спирт	185 "
Спирт абсолютный	195 "

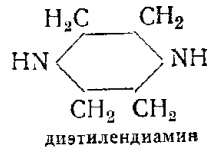
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную трехколечатым форштоссом и холодильником, загружают 14 г уротропина и 195 г абсолютного спирта. При 60° уротропин рас-

творяется. К раствору небольшими порциями через форштосс присыпают 25 г атофана, причем спиртовой раствор окрашивается в желтый цвет. Реакционную смесь нагревают в течение 4—5 час.

По окончании реакции раствор охлаждают, причем выпадают светложелтые кристаллы. Их отфильтровывают и из маточника отгоняют спирт в вакууме.

Уротропин-атофан — светложелтые кристаллы с темп. пл. 164°. Выход уротропин-атофана около 27 г (70% теории).

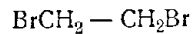
9. Пиперазин



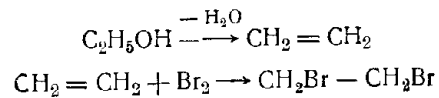
Стадии синтеза

- 1) Этиленбромид.
- 2) Дифенилпиперазин.
- 3) Динитрозодифенилпиперазин.
- 4) Солянокислый пиперазин.
- 5) Основание пиперазина.

1) Этиленбромид



Химический процесс



Исходные продукты

Спирт	100 г
Каолин	100—150 г
Бром	40 г (0,5 моля)

Прибор для получения этиленбромида состоит из медной реторты (с электрообогревом), в тубус которой входит капельная воронка с длинным изогнутым концом. Реторта соединена с прибором для каталитического расщепления спирта, состоящим из внутренней медной трубки 75 см длины, диаметром 3 мм, снабженной электрообогревом и вставленной в другую трубку, служащую для защиты проводов от внешних воздействий и для уменьшения излучения тепла. К другому концу внутренней трубки присоединены один за другим холодильник, приемник для конденсации непрореагировавшего спирта (со следами эфира и альдегида), промывалка с серной кислотой, предохранительная промывалка, две

промывалки с бромом, пустая промывалка, наконец, промывалка со щелочью. В реторту загружается сухой речной песок, а в трубку для катализа — шарики из каолина (рис. 1).

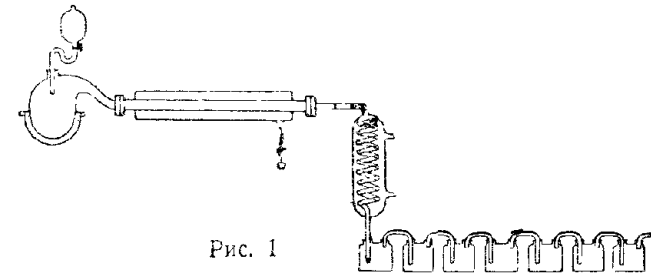


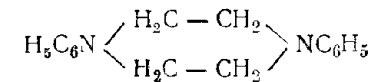
Рис. 1

Реторту нагревают до 200° и приливают небольшими порциями спирт. Образующиеся пары спирта попадают в трубку для катализа, нагретую до 400—420°. Здесь спирт разлагается на воду и этилен. Этилен вместе с непрореагировавшим спиртом попадает через холодильник в первый приемник, где спирт остается; дальше этилен проходит через промывные склянки и поступает в склянки с бромом. Этилен пропускают до полного обесцвечивания брома. Полученный этиленбромид промывают водой, сушат хлористым кальцием и перегоняют.

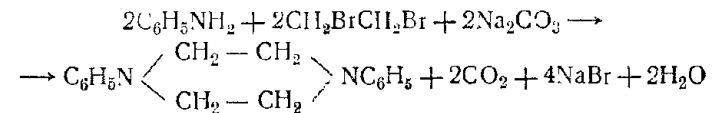
Темп. кип. 131,6°.

Выход 40 г (85% теории).

2) Дифенилпиперазин



Химический процесс



Исходные продукты

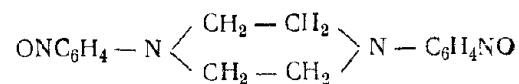
Анилин	20 г (0,21 моля)
Этиленбромид	40 г (0,21 ")
Сода	18 г

В круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную механической мешалкой с ргунтым затвором и обратным холодильником, загружают 20 г анилина, 40 г этиленбромида и 18 г соды. Реакционную смесь нагревают на масляной бане в течение 5 час. при хорошем перемешивании, причем первые 2 часа поддерживают температуру 120—130°, а последние 3 часа 150—160°. По окончании реакции полученный продукт кипятят с пятикратным количеством воды до тех пор, пока осадок не сделается мелкокристаллическим. Отфильтровывают, промывают водой и сушат. Ди-

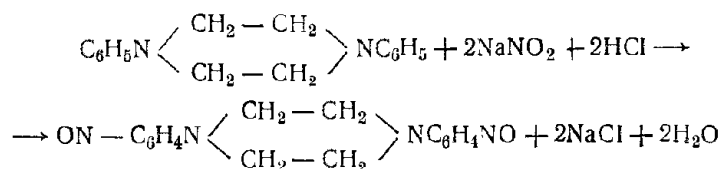
фенилпиперазин можно очистить для чего его растворяют в хлороформе, а затем к хлороформному раствору прибавляют спирт. Прибегать к такой очистке приходится очень редко, так как продукт получается без очистки с хорошей температурой плавления (163°).

Выход 25 г (96—97% теории).

3) Динитрозодифенилпиперазин



Химический процесс



Исходные продукты

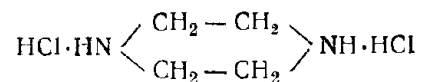
Дифенилпиперазин	25 г (0,1 моля)
Нитрит натрия	20 .
Соляная кислота	100 .

В стеклянную банку емкостью 500 мл, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром, загружают 25 г дифенилпиперазина и 100 г концентрированной химически чистой соляной кислоты. Реакционную смесь хорошо перемешивают, охлаждают до 0° и медленно приливают из капельной воронки раствор нитрита натрия (20 г в 30 мл воды). Температура реакционной массы не должна быть выше 3—5°. По мере прибавления раствора азотистокислого натрия реакционная масса постепенно меняет свою окраску и к концу приливания раствора нитрита выпадают кристаллы солянокислого динитрозодифенилпиперазина красновато-коричневого цвета; их быстро отфильтровывают на бюксеровской воронке, один раз промывают ледяной водой и во влажном состоянии пускают тотчас же в дальнейшую реакцию, так как нитрозопроduct очень легко разлагается на воздухе.

Выход влажного продукта 40—50 г.

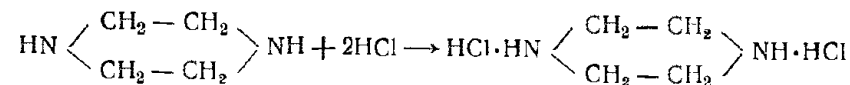
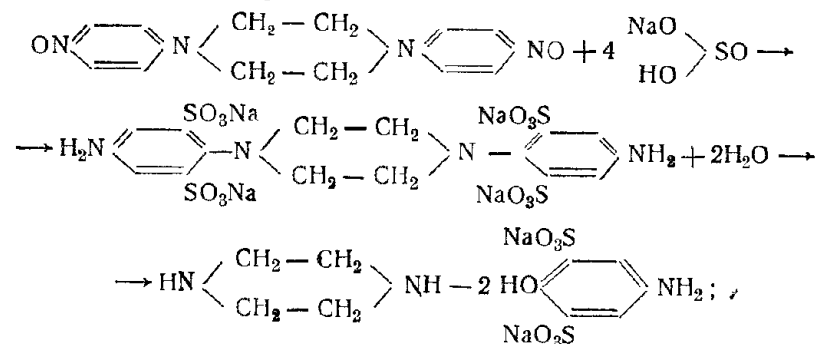
Динитрозодифенилпиперазин плавится, разлагаясь, при 160—165°¹.

4) Солянокислый пиперазин



¹ Полученный продукт можно очистить по способу Морлея (Morley): хорошо отжатый нитрозопроduct растворяют в ацетоне, к полученному желтому раствору прибавляют двойное количество (по отношению к ацетону) спирта. Смесь растворителей отгоняют до трети первоначального веса; из раствора выпадают черные игольчатые кристаллы динитрозодифенилпиперазина.

Химический процесс



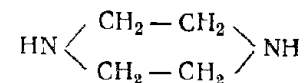
Исходные продукты

Солянокислая соль динитрозодифенилпиперазина (влажная)	40—50 г.
Бисульфит натрия 38° Вё	230 г
Соляная кислота химически чистая	~25 .
Едкое кали 50%-ный раствор	120 .

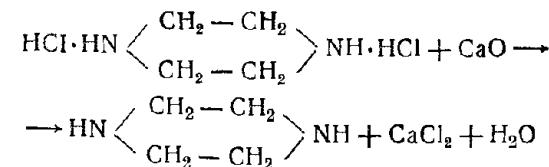
В колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, загружают 40—50 г солянокислой соли динитрозодифенилпиперазина и 230 г раствора бисульфита натрия 38 Вё. Реакционную массу нагревают при хорошем перемешивании на водяной бане при температуре бани 85—90° в течение 6 час., после чего красновато-коричневый раствор отфильтровывают от осадка, образовавшегося во время реакции; к фильтрату прибавляют около 120 г 50%-ного раствора едкого кали до сильнощелочной реакции и отгоняют пиперазин. Вначале пиперазин отгоняется с водяным паром легко, а под конец отгонку приходится вести перегретым паром. О конце перегонки судят по пробе с раствором пикриновой кислоты; последняя с пиперазином дает желтый кристаллический осадок. Водный отгон, содержащий пиперазин, подкисляют соляной кислотой, нагревают с животным углем, отфильтровывают и упаривают в вакууме почти досуха.

Выход 7,5 г (54% теории).

5) Основание пиперазина



Химический процесс



Исходные продукты

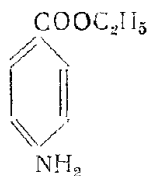
Солянокислый пиперазин	7,5 г
Окись кальция	3 „

В колбу Вюрца емкостью 100 мл загружают солянокислый пиперазин и окись кальция, хорошо растертую в мелкий порошок. Смесь нагревают на сетке. Пиперазин отгоняется при 144—146° в виде светложелтого масла, быстро закристаллизовывающегося. Полученные кристаллы хранятся в эксикаторе над едким натром. Основание пиперазина образует кристаллы, плавящиеся при 104°. Темп. кип. 145—146°. Пиперазин очень гигроскопичен, расплывается на воздухе, а потому обычно его получают в виде солянокислой или углекислой соли.

Литература

Prattew, В. 34, 3579 (1901).
 Ипатьев, ЖРХО 34, 351 (1902).
 Сабатье П., Катализ в органической химии, стр. 41, Госхимтехиздат Л. 1932.
 Hoffmann, В. 23, 3297 (1890).
 Bischoff, В. 22, 1778 (1889).
 Morley, В. 12, 1795 (1879).
 Pratta, J. Am. Soc., 40, 1428 (1918).
 Frd. III, 946, 948, 954, 957.

10. Анестезин



этиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты

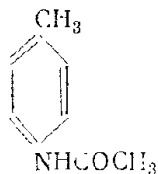
Анестезин можно получать двумя методами: из *p*-толуидина или из *p*-нитротолуола.

Первый метод

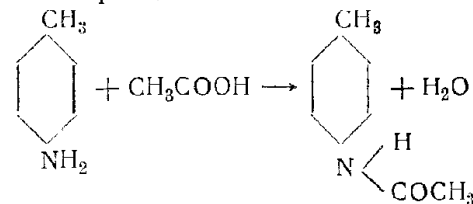
Стадии синтеза

- 1) *p*-Ацетотолуидин.
- 2) *p*-Ацетоаминобензойная кислота.
- 3) Этиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты (анестезин).

1) *p*-Ацетотолуидин



Химический процесс



Исходные продукты

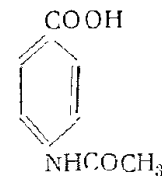
<i>p</i> -Толуидин (темп. пл. 44—45°)	34 г (~0,32 моля)
Уксусная кислота 80%-ная	51 „

В круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную дефлегматором и прямым холодильником, загружают 34 г *p*-толуидина и 51 г 80%-ной уксусной кислоты. Колбу нагревают на масляной бане до температуры кипения реакционной массы и медленно отгоняют воду, которая частично гонится с уксусной кислотой. К концу реакции температуру масляной бани поднимают до 140°. Процесс продолжается от 6 до 8 час. Отгон равен примерно 25 г. Затем содержимое колбы выливают при тщательном помешивании стеклянной палочкой в 200 мл воды. Из водного раствора выделяется *p*-ацетотолуидин в виде мелкокристаллического осадка сероватого цвета. Осадок отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат.

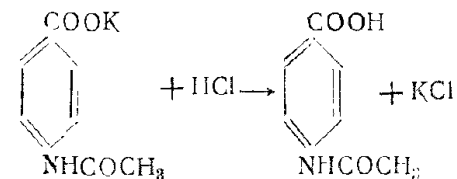
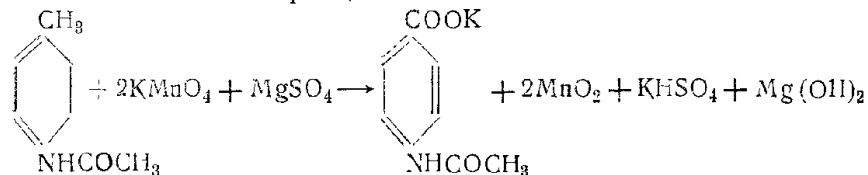
Темп. пл. 147°.

Выход 43 г *p*-ацетотолуидина (91% теории).

2) *p*-Ацетоаминобензойная кислота



Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Ацетотолуидин	43 г (0,29 моля)
Марганцовокислый калий	136 „

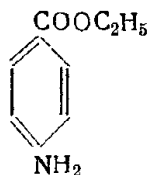
Уксуснокислый натрий	43 г
Сернистый магний	43
Техническая соляная кислота	~140

В керамиковую банку емкостью 2 л, снабженную механической мешалкой и термометром, загружают 860 мл воды, 43 г сернистого магния и 43 г уксуснокислого натрия и нагревают на водяной бане. В нагретый до 70° раствор при перемешивании вводят 43 г тщательно измельченного *p*-ацетотолуидина, а затем при 75—80° небольшими порциями вносят 136 г марганцевокислого калия. Прибавление марганцевокислого калия регулируют таким образом, чтобы в растворе не было большого избытка последнего: фильтровальная бумага, смоченная несколькими каплями раствора, должна окрашиваться в бледнолиловый цвет. Реакция продолжается около 6 час. После введения всего количества марганцевокислого калия перемешивание продолжают еще некоторое время до полного обесцвечивания раствора. Горячий раствор отфильтровывают на бюхнеровской воронке от образовавшейся перекиси марганца; последнюю промывают несколько раз горячей водой до полного отделения калийной соли *p*-ацетоаминобензойной кислоты. Водные растворы обрабатывают технической соляной кислотой до слабокислой реакции на конго (приблизительно 140 г). Выделяется белый осадок *p*-ацетоаминобензойной кислоты, который отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат.

Темп. пл. 250°.

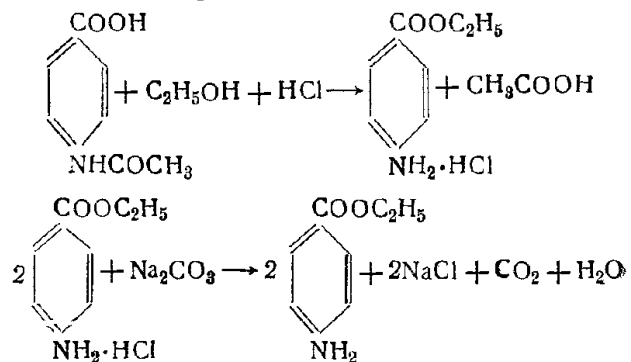
Выход 44 г *p*-ацетоаминобензойной кислоты (85% теории).

3) Этиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты (анестезин)



Этилирование и омыление *p*-ацетоаминобензойной кислоты можно провести: а) спиртовым раствором хлористого водорода, б) при помощи спирта и серной кислоты.

а) Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Ацетоаминобензойная кислота	44 г (0,24 моля)
Спирт 96°-ый	132
Хлористый водород для насыщения спирта	

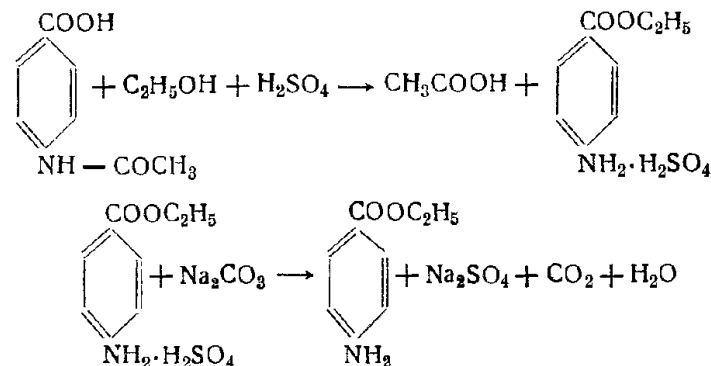
В круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, загружают 132 г 96°-ного этилового спирта, предварительно насыщенного на холоду сухим хлористым водородом¹, и 44 г *p*-ацетоаминобензойной кислоты.

Реакционную смесь нагревают на водяной бане до кипения при перемешивании в течение 4 час., а затем переносят в стакан. По охлаждении выкристаллизовывается солянокислая соль анестезина. Последнюю отсасывают на бюхнеровской воронке от спиртового маточного раствора. После отгонки спирта из маточника выкристаллизовывается еще некоторое количество солянокислой соли анестезина. Солянокислую соль растворяют в пятикратном количестве воды и обрабатывают 20%-ным раствором соды до полного выделения свободного основания анестезина, которое отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°. Основание анестезина представляет собой порошок кремового или светложелтого цвета. После одной кристаллизации из трехкратного количества 50%-ного спирта при обесцвечивании спиртового раствора активированным углем анестезин получается в виде совершенно белого кристаллического порошка.

Темп. пл. 90—91°.

Выход 33 г (81% теории).

б) Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Ацетоаминобензойная кислота	21 г (0,12 моля)
Спирт этиловый 98—99°-ый	63
Серная кислота 66° Вё	17
Сода	20

¹ Хлористый водород получают действием серной кислоты на сухой хлористый натрий, смоченный концентрированной соляной кислотой. В реакционную колбу его пропускают через две склянки с химически чистой концентрированной серной кислотой.

В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, загружают 21 г *p*-ацетоминобензойной кислоты и 63 г 99⁹/₆-ного этилового спирта. При работе мешалки медленно вводят через капельную воронку 17 г серной кислоты 66° Вё. Затем колбу нагревают на водяной бане при температуре кипения реакционной смеси в течение 3 час. при непрерывном размешивании.

По окончании реакции содержимое колбы выливают в 300 мл ледяной воды и раствор обрабатывают 20⁹/₆-ным раствором соды до слабощелочной реакции на фенолфталеин. Выделившийся осадок этилового эфира *p*-аминобензойной кислоты отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

Выход 18,4 г (95⁹/₆ теории).

Технический анестезин (кремового цвета) перекристаллизовывают из трехкратного количества 50°-ного спирта.

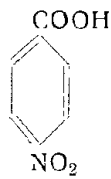
Анестезин представляет собой бесцветный кристаллический порошок, плавящийся при 90—91°; нерастворим в воде, хорошо растворяется в спирте и эфире.

Второй метод

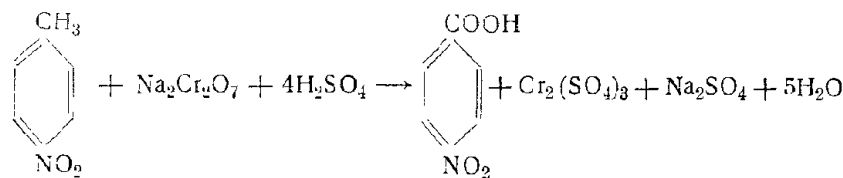
Стадии синтеза

- 1) *p*-Нитробензойная кислота.
- 2) Этиловый эфир *p*-нитробензойной кислоты.
- 3) Этиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты (анестезин).

1) *p*-Нитробензойная кислота



Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Нитротолуол	31 г (0,22 моля)
Двуххромовокислый натрий (или соответствующее количество двуххромовокислого калия) ¹	92 "
Серная кислота (уд. вес 1,84)	460 "
Серная кислота 5%-ная	150 мл
Едкий натр 5%-ный раствор	~200 "
Серная кислота 10%-ная	~100 "

¹ Окисление *p*-нитротолуола можно вести также и марганцевоокислым калием; см. при синтезе новокаина, § 11.

В круглодонную колбу емкостью 1 л, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой и обратным холодильником, загружают 92 г измельченного двуххромовокислого натрия, 200 мл воды и 31 г *p*-нитротолуола. При работе мешалки вводят через капельную воронку в течение получаса 230 г концентрированной серной кислоты¹. Вследствие разбавления серной кислоты водой температура смеси поднимается, *p*-нитротолуол расплавляется и начинается энергичная реакция окисления. Затем вводят в реакционную смесь еще 230 г концентрированной серной кислоты, причем скорость прибавления кислоты регулируют таким образом, чтобы избежать слишком бурной реакции.

После введения всего количества серной кислоты и окончание саморазогревания смесь нагревают на масляной бане и поддерживают слабое кипение в течение 1 часа.

По охлаждении реакционной массы вливают в колбу 300 мл воды, снова охлаждают, отфильтровывают осадок на бюхнеровской воронке через полотняный фильтр и промывают примерно 150 мл воды.

Для более тщательного отделения от хромовых солей осадок *p*-нитробензойной кислоты взбалтывают с 150 мл 5⁹/₆-ной серной кислоты при нагревании на водяной бане. По охлаждении осадок отсасывают и промывают водой. Затем *p*-нитробензойную кислоту растворяют в 5⁹/₆-ном растворе едкого натра (~200 мл), раствор отфильтровывают от непрореагировавшего *p*-нитротолуола и незначительного количества гидроокиси хрома. По охлаждении в раствор приливают, при тщательном размешивании стеклянной палочкой, 10⁹/₆-ную серную кислоту до слабокислой реакции на конго (более чистая *p*-нитробензойная кислота получается, если раствор соли прибавляют к серной кислоте). Выделившуюся *p*-нитробензойную кислоту отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

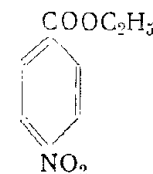
Техническая *p*-нитробензойная кислота лимонного цвета, вполне пригодна для следующей стадии.

Для получения бесцветного продукта техническую *p*-нитробензойную кислоту перекристаллизовывают из бензола.

Темп. пл. 238°.

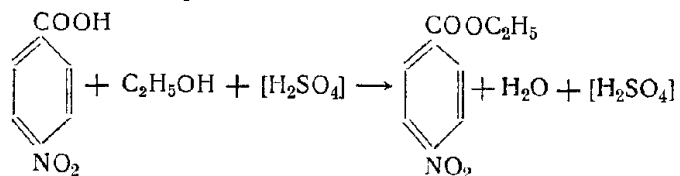
Выход 30 г *p*-нитробензойной кислоты (80⁹/₆ теории).

2) Этиловый эфир *p*-нитробензойной кислоты



¹ При работе со значительными количествами исходных продуктов удобнее водный раствор двуххромовокислого натрия прибавлять к смеси *p*-нитротолуола и серной кислоты.

Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Нитробензойная кислота	30 г (0,18 моля)
Этиловый спирт 96°-ный	120 "
Серная кислота 66° Вé	30 "
Сода кальцинированная	~35 "

В круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружают предварительно приготовленную смесь из 120 г этилового спирта и 30 г концентрированной серной кислоты, а затем прибавляют 30 г *p*-нитробензойной кислоты. При работе мешалки нагревают реакционную массу в продолжение 8 час. при температуре кипения спирта.

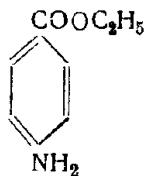
По окончании реакции содержимое колбы охлаждают и оставляют до следующего дня. Выкристаллизовавшийся этиловый эфир *p*-нитробензойной кислоты вместе со спиртовым раствором переносят в стакан (на 1 л) и при наружном охлаждении нейтрализуют, при размешивании стеклянной палочкой, 15%-ным раствором кальцинированной соды до слабощелочной реакции на фенолфталеин. После отстаивания отсасывают этиловый эфир *p*-нитробензойной кислоты на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

Этиловый эфир *p*-нитробензойной кислоты представляет собой белые кристаллы, плавящиеся при 56°.

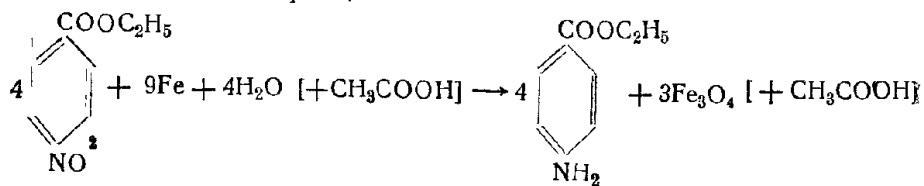
Выход 30 г (85—86% теории).

Из маточного раствора, после отгонки спирта, выделяют соляной кислотой не вошедшую в реакцию *p*-нитробензойную кислоту (~3 г).

3) Этиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты (анестезин)



Химический процесс



Исходные продукты

Этиловый эфир <i>p</i> -нитробензойной кислоты	24 г (~0,12 моля)
Обезжиренные чугунные опилки	30 "
Уксусная кислота 80%-ная	6 "
Бензол или дихлорэтан	~200 мл

В круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и трубкой для введения эфира, загружают 30 г обезжиренных чугунных опилок¹ и 15 г воды. Колбу со смесью нагревают на водяной бане до 70° и затем вводят 6 г 80%-ной уксусной кислоты. Далее прекращают нагревание и при 45—50° вводят медленно небольшими порциями 24 г этилового эфира *p*-нитробензойной кислоты. Прибавление эфира продолжается 1½—2 часа. Температуру реакции поддерживают постоянной, около 50°. После введения всего количества эфира добавляют 8 мл воды и нагревание (при той же температуре) с перемешиванием продолжают еще 4 часа. Реакция закончена, если фильтровальная бумага, смоченная раствором соды, не окрашивается от нескольких капель раствора. По охлаждении реакционную смесь нейтрализуют 20%-ным раствором соды до щелочной реакции на лакмус и далее экстрагируют бензолом (или дихлорэтаном) при 60°. Экстрагирование повторяют 3 раза. Бензольные растворы сушат сплавленным поташом, затем отгоняют бензол, а остаток перегоняют при уменьшенном давлении. Перегонку прекращают, как только появляются окрашенные капли. Перегнаный анестезин перекристаллизовывают из 50%-ного спирта; он представляет собой белый кристаллический порошок.

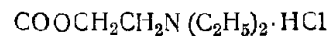
Темп. пл. 90—91°.

Выход 16,5 г анестезина (81% теории).

Литература

Швицер Ю., Производство химико-фармацевтических и техно-химических препаратов, стр. 161, ОНТИ, Ред.-хим. лит. 1934.
 Ullmann, *Uzbachian*, В. 36, 1801 (1903).
 Kaiser, С. 1903, II, 283; В. 18, 2942 (1885).
 Beilstein, *Kühnberg*, Ann. 156, 74 (1870).
 Erd. IV, 146; V, 752.

11. Новокаин



хлоридат *p*-аминобензондиэтиламиноэтанола

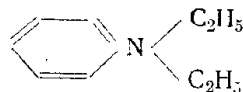
Для получения новокаина можно исходить: 1) из аминобензойной кислоты или 2) из *p*-нитротолуола.

¹ Обезжиривание чугунных опилок см. при синтезе фенаcetина, § 14.

Стадии синтеза

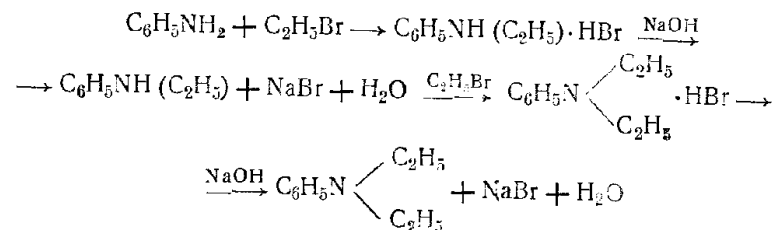
- 1) Диэтиланилин.
- 2) Диэтиламин.
- 3) Диэтиламиноэтанол.
- 4) Хлоридрат *p*-аминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин).

1) Диэтиланилин



Диэтиланилин может быть получен: а) действием бромистого этила на анилин или б) нагреванием спирта с солянокислым анилином в автоклаве в присутствии катализаторов.

а) Химический процесс



Исходные продукты

Анилин	186 г (2 моля)
Бромистый этил	480 "
Едкий натр 25%-ный раствор	1 кг

В колбу емкостью 1 л, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружают 186 г свежеперегнанного анилина и 240 г бромистого этила и очень осторожно подогревают. Реакция протекает очень быстро, и через 1—1,5 часа в колбе образуется твердая масса, состоящая из бромистоводородной соли моноэтиланилина.

По охлаждении приливают 500 г 25%-ного раствора едкого натра, причем образуются два слоя: верхний — моноэтиланилин, а нижний — водный раствор бромистого и едкого натра. Их разделяют делительной воронкой.

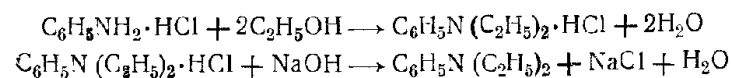
Полученный моноэтиланилин загружают в ту же колбу, приливают 240 г бромистого этила и нагревают до тех пор, пока вся реакционная масса не закристаллизуется, после чего к охлажденному продукту прибавляют 50 мл воды и отгоняют непрореагировавший бромистый этил. Затем приливают 500 г 25%-ного едкого натра и отделяют верхний маслянистый слой, представляющий собой диэтиланилин. Для определения процентного содержания диэтиланилина из полученного продукта отгоняют непрореагировавший бромистый этил и анилин и определяют удельный вес.

Удельный вес	Диэтиланилин в %	Удельный вес	Диэтиланилин в %	Удельный вес	Диэтиланилин в %	Удельный вес	Диэтиланилин в %
0,9646	0,0	0,9590	23,3	0,9520	50,8	0,9450	77,5
0,9643	1,0	0,9585	25,3	0,9515	52,7	0,9445	79,4
0,9640	2,3	0,9580	27,3	0,9510	54,7	0,9440	81,3
0,9637	3,7	0,9575	29,2	0,9505	56,7	0,9435	83,2
0,9634	4,8	0,9570	31,2	0,9500	58,6	0,9430	85,0
0,9630	6,4	0,9565	33,2	0,9495	60,4	0,9425	86,7
0,9626	8,2	0,9560	35,2	0,9490	62,3	0,9420	88,4
0,9622	9,8	0,9555	37,2	0,9485	64,2	0,9415	90,2
0,9618	11,6	0,9550	39,1	0,9480	66,1	0,9410	92,1
0,9614	13,3	0,9545	41,0	0,9475	68,0	0,9405	93,9
0,9610	15,0	0,9540	43,0	0,9470	70,0	0,9400	95,6
0,9605	17,0	0,9535	45,0	0,9465	71,9	0,9395	97,4
0,9600	19,1	0,9530	47,0	0,9460	73,8	0,9390	99,2
0,9595	21,2	0,9525	48,9	0,9455	75,6	0,93875	100,0

Технический диэтиланилин обычно содержит 75% диэтиланилина и 25% моноэтиланилина.

Выход диэтиланилина около 250—260 г (85% теории).

б) Химический процесс



Исходные продукты

Анилин	93 г (1 моль)
Соляная кислота техническая	100 "
Бромистый натрий сухой	9 "
Полухлористая медь	4 "
Хлористый кальций сплавленный	4 "
Спирт	350 "
Едкий натр 10%-ный раствор	~300 "

Необходимую для проведения реакции солянокислую соль анилина готовят следующим образом: в стеклянный стакан емкостью 250 мл загружают 100 г технической соляной кислоты и постепенно из капельной воронки при помешивании приливают 93 г свежеперегнанного анилина. По введении всего анилина реакционную смесь оставляют стоять в течение 2 час., затем отфильтровывают солянокислую соль анилина на бюхнеровской воронке и сушат в сушильном шкафу.

Выход почти теоретический (108—110 г).

Солянокислую соль анилина (108—110 г) загружают в кислотупорный автоклав емкостью 1 л, рассчитанный на 50 ат давления, сюда же вливают 350 г этилового спирта и добавляют в качестве катализаторов 9 г сухого бромистого натрия, 4 г сплавленного хлористого кальция и 4 г полухлористой меди.

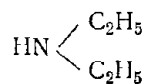
Автоклав нагревают в течение 8 час. при 175—180°, давление при этом поднимается до 28 ат. Затем реакционную массу пере-

носят в колбу и отгоняют спирт и эфир, образующийся при этой реакции в качестве побочного продукта.

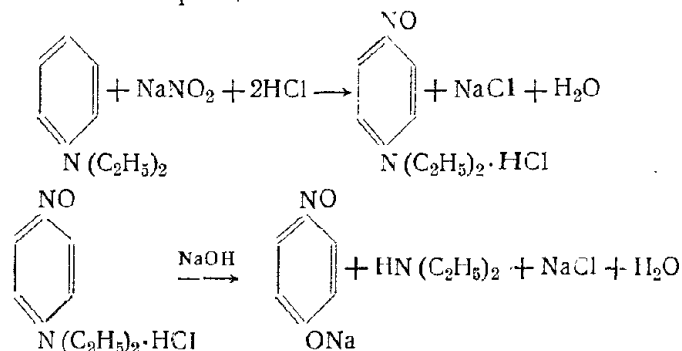
Оставшуюся массу обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра и выделяют технический диэтиланилин. Содержание диэтиланилина в этом техническом продукте колеблется от 75 до 85%.

Выход около 93 г.

2) Диэтиламин



Химический процесс



Исходные продукты

Диэтиланилин 75—85%-ный	250 г
Соляная кислота (уд. вес 1,19)	370
Нитрит натрия	68
Едкий натр	360+25

В стеклянную банку емкостью 1 л, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают 250 г диэтиланилина и 370 г соляной кислоты. Смесь охлаждают до 0° и постепенно вводят из капельной воронки при хорошем перемешивании раствор 68 г нитрита натрия в 130 мл воды. Температура реакционной массы не должна быть выше 7°. После прибавления всего нитрита продолжают перемешивать реакционную массу в течение 1 часа и затем оставляют стоять до следующего дня. Солянокислая соль *p*-нитрозодиэтиланилина выкристаллизовывается в виде желтых кристаллов; ее отфильтровывают (выход 460—480 г) и подвергают гидролитическому расщеплению.

Прибор для гидролитического расщепления состоит из железного котелка емкостью 10—12 л, снабженного делительной воронкой для приливания раствора нитрозодиэтиланилина и отводной трубкой, которая соединена с колбой, служащей приемником для отгоняющейся при реакции воды и высококипящих продуктов реакции. Колба с другой стороны соединяется с длинным холодильником, а этот последний — с главным приемником для сбора технического диэтиламина. Приемник снабжен обратным холодильником для конденсации паров диэтиламина и одной или двумя предохранительными склянками со слабой соляной кисло-

той. Как приемник, так и предохранительные склянки снаружи хорошо охлаждаются льдом (рис. 2).

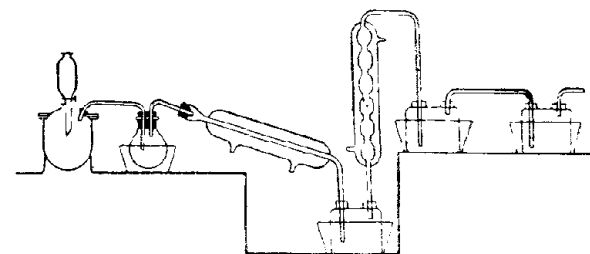


Рис. 2

В котелок загружают 360 г технического едкого натра и 2400 мл воды. Раствор щелочи доводят до кипения, а затем оставляют горелку, приливают раствор солянокислой соли *p*-нитрозодиэтиланилина (460 г в 3680 мл воды) порциями в 200—250 мл. Каждую новую порцию вводят только тогда, когда закончилось гидролитическое расщепление предыдущей, о чем судят по появлению мути в жидкости, стекающей в приемник. Когда весь раствор солянокислой соли *p*-нитрозодиэтиланилина введен, реакционную смесь еще раз нагревают до кипения в течение 1/4 часа, а затем током воздуха вытесняют из аппарата остатки диэтиламина.

Выход около 200 г.

Технический диэтиламин очищают перегонкой над твердым едким натром. В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную делительной воронкой и отводной трубкой, загружают 25 г технического едкого натра; отводную трубку соединяют с колбой Вюрца, которую, в свою очередь, соединяют с холодильником. В первую колбу наливают водный диэтиламин и слегка нагревают. Диэтиламин вначале перегоняется в вюрцевскую колбу, из которой он далее перегоняется при температуре 56—60°, и собирается в хорошо охлаждаемый приемник.

Темп. кип. диэтиламина 56—57°.

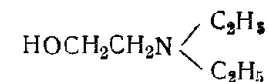
Уд. вес. 0,712.

Выход около 80—84 г (85% теории).

Литература

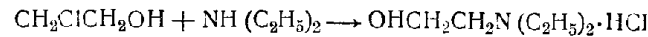
- Hinsberg, В. 23, 2963; 24, 416 (1891).
Соловья, ЖРХО, 29, 404 (1897). Ind. Eng. Chem. 12, 634 (1920). J. Soc. Chem. Ind. 35, 147 (1916).
Frd. I, 21; XI, 156.

3) Диэтиламиноэтанол



Диэтиламиноэтанол можно получить: 1) из хлоргидрина или 2) из окиси этилена.

Химический процесс



Исходные продукты

Хлоргидрин	50 г
Диэтиламин	80 "
Едкий натр 50%-ный раствор	55 "

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником, мешалкой и капельной воронкой, загружают 80 г диэтиламина и сюда же медленно из капельной воронки приливают 50 г хлоргидрина, кипящего в пределах 128—134°. После введения всего хлоргидрина реакционную массу нагревают на водяной бане при 60—70° в течение 10 час. и затем оставляют стоять до следующего утра. На следующий день к реакционной массе приливают 55 г 50%-ного раствора едкого натра и отгоняют избыточный диэтиламин (в количестве ~50% от взятого, т. е. ~40 г). После отгонки диэтиламина образуются два слоя: верхний, состоящий из диэтиламиноэтанола, диэтиламина, хлоргидрина, и нижний — водный слой, содержащий хлористый натрий и едкий натр. Их разделяют в делительной воронке и верхний слой фракционируют.

1-я фракция (до 120°) содержит диэтиламин, воду и часть хлоргидрина.

2-я фракция (от 120 до 159°) содержит хлоргидрин и диэтиламиноэтанол.

3-я фракция (от 159 до 162°) содержит диэтиламиноэтанол.

При повторной перегонке второй фракции можно получить еще некоторое количество диэтиламиноэтанола.

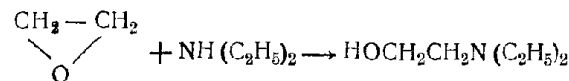
Общий выход диэтиламиноэтанола 50 г (70% теории).

Литература

Ladenburg, B. 16, 1407 (1883).
 Ostenberg, Kendal, J. Am. Soc. 43, 1370 (1920).
 Sondermann, Johnson, J. Am. Soc. 47, 1390 (1925).
 Bouchardat, C. r. 100, 453 (1885).

Второй метод

Химический процесс



Исходные продукты

Окись этилена	80 г
Диэтиламин	100 "
Метиловый спирт	100 "

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную барботером, термометром и отводной трубкой, соединенной со склянкой Тищенко с метиловым спиртом, загружают 100 г метилового спирта и 100 г диэтиламина. Колбу нагревают на водяной бане до 45—55° и при этой температуре постепенно через барботер 80 г окиси этилена. Реакционную смесь охлаждают до 35° и дают стоять 1 час, а затем фракционируют. Диэтиламиноэтанол собирают при 159—163°.

Выход 110—112 г (69,2% теории).

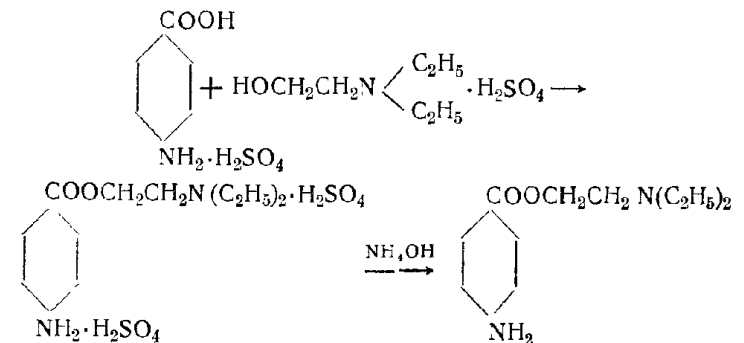
При применении вместо чистого метилового спирта отгона первой фракции (до 159°) выход увеличивается до 71,5%.

Литература

Wurtz, Ann. 21, 226 (1837); 114, 51 (1860).
 Knorr, B. 30, 908 (1897).
 Hooper W., Seiner K., J. Am. Soc. 54, 2925 (1932).

4) Хлоргидрат *p*-аминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин)

Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Ацетоаминобензойная кислота ¹	220 г
Серная кислота 25%-ная	110+125 "
Серная кислота 96%-ная	440 "
Диэтиламиноэтанол	50 " (0,43 моля)
Спирт 98—100%-ный	100 "
Соляная кислота 10%-ная	~200 мл
Аммиак	100 "

Для получения новокаина предварительно переводят *p*-ацетоаминобензойную кислоту в сернокислую соль *p*-аминобензойной кислоты; переводят также в сернокислую соль и диэтиламиноэтанол.

В круглодонную колбу емкостью 1,5 л, снабженную отводной трубкой, загружают приблизительно 220 г ацетоаминобензойной кислоты и 110 г 25%-ной серной кислоты. Реакционную смесь

¹ Полученне см. § 10.

1) *p*-Нитробензойная кислота

нагревают в течение 4 час. на асбестовой сетке. По окончании нагревания выливают содержимое колбы в фарфоровую чашку и охлаждают. Вся масса закристалливывается, ее отфильтровывают, слегка промывают водой и сушат в сушильном шкафу при 60—70°.

Сернокислую же соль диэтиламиноэтанола получают, действуя 25%-ным раствором серной кислоты (125 г) на водный раствор диэтиламиноэтанола (1:1). Полученный раствор упаривают на водяной бане до консистенции сиропа.

В колбу емкостью 1,5 л, снабженную мешалкой и капельной воронкой, загружают 220 г сернокислой соли *p*-аминобензойной кислоты и 440 г 96%-ной серной кислоты. Нагревают до растворения и из капельной воронки приливают к раствору при хорошем помешивании сернокислую соль диэтиламиноэтанола. После введения всего диэтиламиноэтанола реакционную массу нагревают при хорошем перемешивании на масляной бане в течение 10 час. при 130°. Затем реакционную массу охлаждают, выливают на лед и нейтрализуют, вначале кристаллической содой, а потом аммиаком. Аммиак прибавляют до полноты осаждения. На поверхность воды всплывает маслянистый слой желтого цвета. Всю массу экстрагируют эфиром 2—3 раза. Отделяют в делительной воронке эфирный слой и взбалтывают его с углем, фильтруют и отгоняют эфир. К оставшемуся после отгонки эфира основанию новокаина прибавляют небольшое количество воды, фильтруют, промывают водой и сушат в эксикаторе.

Высушенный новокаин-основание растворяют в двукратном количестве 98—100%-ного спирта и на холоду прибавляют 10%-ный раствор соляной кислоты; количество потребной кислоты предварительно вычисляют¹, но все же необходимо проверять реакцию на конго. По прибавлении кислоты спиртовой раствор новокаина нагревают с углем, фильтруют и охлаждают. Выпавшие кристаллы солянокислого новокаина отфильтровывают и слегка промывают холодным спиртом.

Если в реакцию были взяты чистые продукты, то перекристаллизовывать новокаин не приходится.

Маточный спиртовой раствор отгоняют; после отгонки спирта выпадает еще некоторое количество кристаллов новокаина.

Выход новокаина 37—38 г (32% теории).

Второй метод

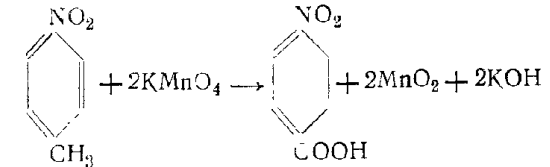
Стадии синтеза

- 1) *p*-Нитробензойная кислота.
- 2) Хлорангидрид *p*-нитробензойной кислоты.
- 3) Диэтиламиноэтанол.
- 4) *p*-Нитробензоилдиэтиламиноэтанол.
- 5) Хлоридрат *p*-аминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин).

¹ Уравнение реакции см. стр. 71.



Химический процесс



Исходные продукты

Нитротолуол	137 г (1 моль)
Марганцевокислый калий	395 "
Соляная кислота	~200 мл

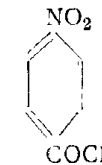
В керамиковую банку емкостью 8 л, снабженную мешалкой и термометром, загружают 137 г нитротолуола и 5,5 л воды, нагревают смесь на водяной бане до 70° и вносят 395 г марганцевокислого калия порциями по 10 г.

Каждую новую порцию прибавляют после обесцвечивания раствора. Реакцию ведут примерно 4 часа. После прибавления всего перманганата нагревают реакционную массу в течение 2 час. при 85°, а затем в горячем виде фильтруют. На фильтре остается перекись марганца, которую промывают горячей водой для извлечения абсорбированной нитробензойной кислоты. Промывные воды присоединяют к основному фильтрату и осаждают из него нитробензойную кислоту соляной кислотой (в количестве ~200 мл). Выпавшую *p*-нитробензойную кислоту отфильтровывают и сушат.

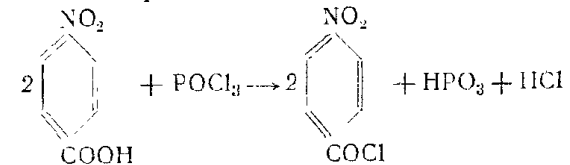
Белые или слегка кремовые кристаллы, плавятся при 237—238°.

Выход 137—140 г (82—84% теории).

2) Хлорангидрид *p*-нитробензойной кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Нитробензойная кислота	140 г (0,83 моля)
Хлорокись фосфора	70 "
Лигроин или петролейный эфир	300 мл

В колбу емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, которая соединена с отводной трубкой, помещенной над сосудом с водой для отвода HCl, загружают 140 г сухой нитробензойной кислоты и 70 г хлорокиси фосфора. Колбу нагревают на водяной бане в течение 24—30 час. до прекращения выделения хлороводорода.

По окончании реакции получают два слоя: верхний, после охлаждения кристаллический — хлорангидрид нитробензойной кислоты и нижний стекловидный — фосфорная кислота. Хлорангидрид экстрагируют лигроином или петролейным эфиром.

Отгоняют 3/4 объема растворителя, а оставшийся раствор переносят в кристаллизатор.

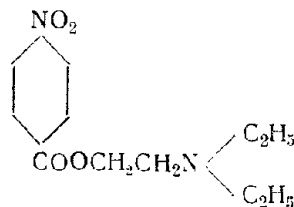
Хлорангидрид *p*-нитробензойной кислоты выпадает в виде светложелтых иголочек с темп. пл. 75°.

Выход 127—128 г (82—83% теории).

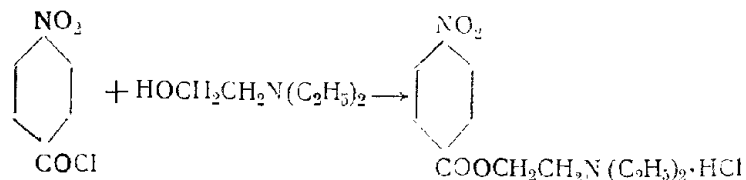
3) Диэтиламиноэтанол

Способ получения см. выше, стр. 65.

4) *p*-Нитробензоилдиэтиламиноэтанол



Химический процесс



Исходные продукты

Хлорангидрид <i>p</i> -нитробензойной кислоты	127 г (0,7 моля)
Диэтиламиноэтанол	127 "
Поташ	~150 "
Эфир	300 мл

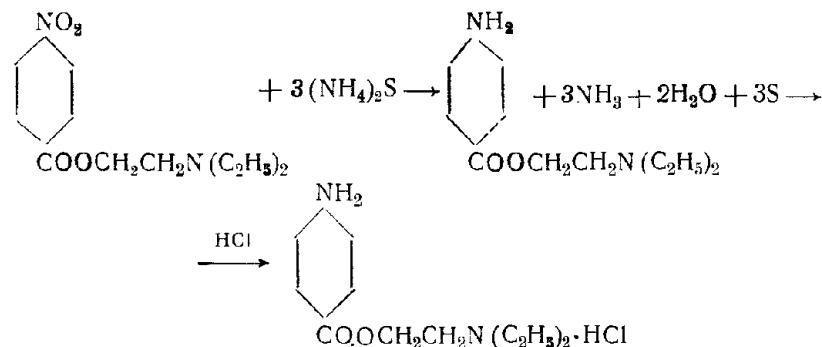
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, загружают 127 г хлорангидрида *p*-нитробензойной кислоты и при наружном охлаж-

дении осторожно из капельной воронки приливают 127 г диэтиламиноэтанола. Реакционную массу нагревают на масляной бане при температуре бани 120—125° в течение 2 час., затем охлаждают, выливают в 500 мл холодной воды и нейтрализуют поташом, причем выпадает желтое масло, которое экстрагируют эфиром. Эфир отгоняют. Остаточное масло для очистки растворяют в слабой соляной кислоте, фильтруют и раствор нейтрализуют поташом. Продукт экстрагируют снова эфиром и эфир отгоняют. Получается красноватое масло, которое при длительном стоянии закристаллизовывается.

Выход 158—160 г (70% теории).

5) Хлоридрат *p*-аминобензоилдиэтиламиноэтанола (новокаин)¹

Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Нитробензоилдиэтиламиноэтанол	160 г (0,6 моля)
Спирт 96°-ный	750+320 "
Аммиак (газообразный)	75 "
Сероводород	75 "
Соляная кислота	200 "
Аммиак (водный раствор)	~150 мл

В эрленмейеровскую колбу емкостью 1 л, снабженную трубками для ввода и отвода газа (последняя с хлоркальциевой трубкой), загружают 750 г 96°-ного спирта, охлаждают и на холоду же пропускают сначала 75 г сухого аммиака, затем в аммиачно-спиртовой раствор также на холоду пропускают 75 г сероводорода.

К полученному раствору [иногда выпадает небольшой осадок (NH4)2S] приливают спиртовой раствор *p*-нитробензоилдиэтиламиноэтанола (на 160 г *p*-нитробензоилдиэтиламиноэтанола 320 г спирта). Температура реакционной смеси поднимается до 36—40° и выделяется аммиак. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 2—3 часа. Затем спирт отгоняют до половины объема. Выпавшую серу отфильтровывают, фильтрат разбавляют

¹ Формулу см. выше, стр. 61.

водой и подкисляют соляной кислотой (около 200 г) до сильно-кислой реакции.

Раствор фильтруют и к фильтрату прибавляют аммиака до щелочной реакции, причем выпадает осадок, который отфильтровывают и промывают водой. Если осадок окрашен, его снова растворяют в разбавленной соляной кислоте и, прибавив немного гипосульфита, фильтруют и осаждают аммиаком или поташом.

Полученное основание новокаина переводят в солянокислую соль¹.

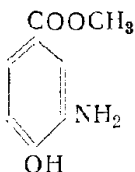
Темп. пл. хлористоводородной соли 156°.

Выход 114 г (70% теории).

Литература

Einhorn, Ann. 371, 125 (1909).
Master, Alman, J. Am. Soc. 50, 145 (1928),
Frd. VIII, 993, 997, 1000.

12. Новортоформ

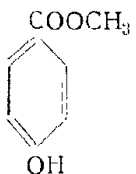


метилловый эфир *m*-амино-*p*-оксибензойной кислоты

Стадии синтеза

- 1) Метилловый эфир *p*-оксибензойной кислоты.
- 2) Метилловый эфир *m*-нитро-*p*-оксибензойной кислоты.
- 3) Метилловый эфир *m*-амино-*p*-оксибензойной кислоты (новортоформ).

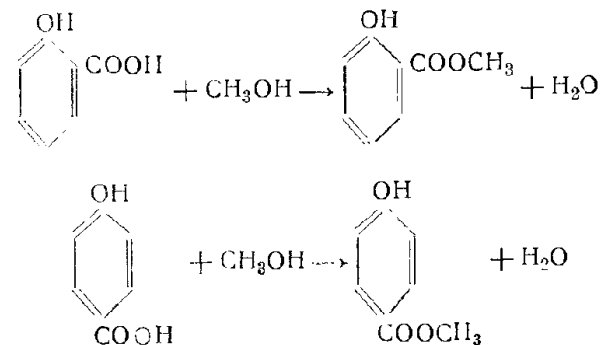
1) Метилловый эфир *p*-оксибензойной кислоты



Метилловый эфир *p*-оксибензойной кислоты можно получить:
а) из смеси салициловой кислоты (*o*-оксибензойной) и *p*-оксибензойной кислоты и б) из аминокбензойной кислоты.

¹ Методу см. выше, стр. 68

а) Химический процесс



При упаривании маточников, получающихся в производстве салициловой кислоты, после выделения главной массы ее остается смесь *o*-оксибензойной и *p*-оксибензойной кислот. Эти кислоты всего лучше отделяются одна от другой в виде их метиловых эфиров. При перегонке эфиров с водяным паром переходит один лишь эфир салициловой кислоты, а эфир *p*-оксибензойной кислоты остается в виде неперегоняющегося кристаллического осадка.

Исходные продукты

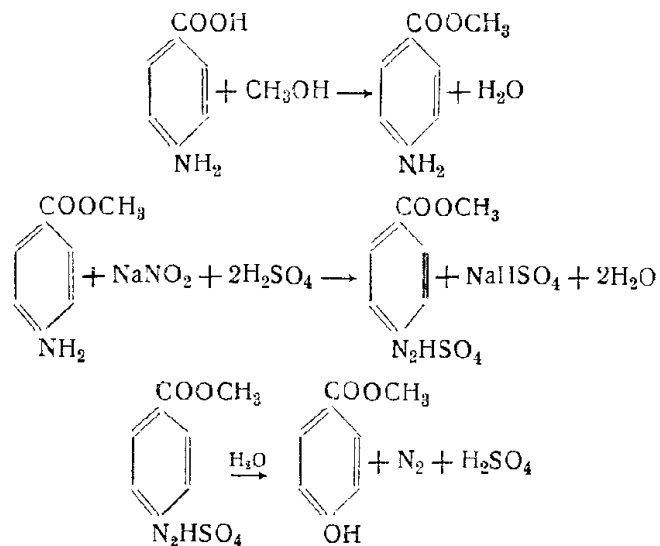
Смесь <i>o</i> - и <i>p</i> -оксибензойных кислот	500 г
Метилловый спирт	500 "
Сода кальцинированная	~200 "
Сухой хлористый водород	

В колбу емкостью 2 л, снабженную холодильником и стеклянной трубкой, доходящей почти до дна, помещают 500 г смеси салициловой и *p*-оксибензойной кислот и 500 г метилового спирта. Смесь нагревают до 40° и при этой температуре пропускают ток сухого хлороводорода до насыщения, т. е. до начала заметного выделения HCl из холодильника. Далее реакцию смесь нагревают до кипения в течение 1—1,5 часа. По охлаждении выливают на лед (около 0,5 кг) и нейтрализуют кальцинированной содой (в количестве примерно 200 г); при этом выпадает смесь эфиров обеих кислот. Эту смесь подвергают перегонке с водяным паром. Метилловый эфир *o*-оксибензойной кислоты нацело отгоняется, а эфир *p*-оксибензойной кислоты остается вместе с солями непрореагировавших кислот. Смесь охлаждают, причем эфир *p*-оксибензойной кислоты выпадает в виде кристаллической массы, в растворе же остается натриевая соль *p*- и *o*-оксибензойных кислот. Эфир отфильтровывают и перекристаллизовывают из горячей воды.

Из 500 г смеси получают около 200 г эфира *p*-оксибензойной кислоты, 100—125 г эфира *o*-оксибензойной кислоты (салициловой) и 70—80 г непрореагировавших кислот.

Непрореагировавшие кислоты выделяют подкислением маточника, полученного после отделения эфира *p*-оксибензойной кислоты; их можно снова этерифицировать.

б) Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Аминобензойная кислота	68,5 г (0,5 моля)
Метиловый спирт	200 г
Серная кислота	25 "
Едкий натр	~20 "
Азотистокислый натрий	36 "
Серная кислота 50%-ная	120 "
Медный купорос	35 "

В колбу емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником, загружают 68,5 г *p*-аминобензойной кислоты и смесь 200 г метилового спирта с 25 г серной кислоты. Реакционную смесь нагревают до температуры кипения на водяной бане в течение 7 час., затем отгоняют 40—50% взятого количества спирта, а оставшуюся массу выливают на лед. Обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра или аммиаком до слабощелочной реакции. Выпавший метиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты отфильтровывают и сушат.

Выход около 65 г (85% теории).

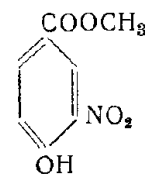
Полученный эфир загружают в стеклянную банку емкостью 1 л, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, сюда же прибавляют 120 г 50%-ной серной кислоты и 300 г воды. Охлаждают реакцию смесь до 0° и начинают приливать из капельной воронки раствор 36 г нитрита в 40 мл воды. Температура реакции должна быть не выше 5°. Одновременно в колбе на 2 л растворяют при нагревании 35 г медного купороса в 300 мл воды. К моменту окончания диазотирования раствор медного купороса доводят до кипения и к кипящему раствору приливают быстро при очень осторожном помешивании диазораствор. Тут же начинается выделение азота. По окончании выделения пузырьков газа колбу слегка нагревают до появления слоя

масла, а затем смесь охлаждают; при этом закристаллизуется метиловый эфир *p*-оксибензойной кислоты. Фильтруют и перекристаллизовывают из трехкратного количества воды.

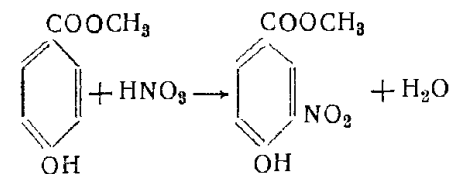
Белые кристаллы, плавящиеся при 131°.

Выход 42—43 г (75% теории).

2) Метиловый эфир *m*-нитро-*p*-оксибензойной кислоты



Химический процесс



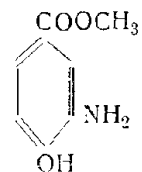
Исходные продукты

Метиловый эфир <i>p</i> -оксибензойной кислоты	42 г (0,28 моля)
Азотная кислота (уд. вес 1,4)	42 "
Спирт 60%-ный	~200 "

В колбу емкостью 1 л, снабженную мешалкой, загружают 42 г эфира *p*-оксибензойной кислоты, 336 г воды и 42 г азотной кислоты. Смесь нагревают при хорошем перемешивании при 60—70° в течение 7 час., затем охлаждают; при этом закристаллизуется метиловый эфир *m*-нитро-*p*-оксибензойной кислоты; его отфильтровывают и перекристаллизовывают из пятикратного количества 60%-ного спирта (~200 г).

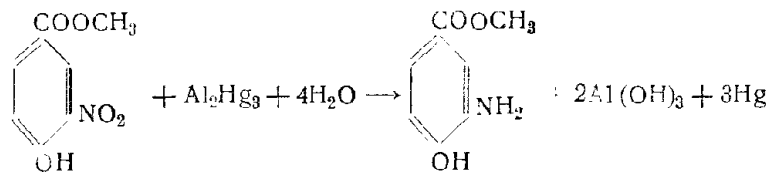
Светложелтые игольчатые кристаллы, плавящиеся при 75—76°. Выход 46—49 г (85—90% теории).

3) Метиловый эфир *m*-амино-*p*-оксибензойной кислоты (новортоформ)



Метиловый эфир *m*-амино-*p*-оксибензойной кислоты можно получить восстановлением метилового эфира *m*-нитро-*p*-оксибензойной кислоты: а) амальгамой алюминия или б) железом с соляной кислотой.

а) Химический процесс



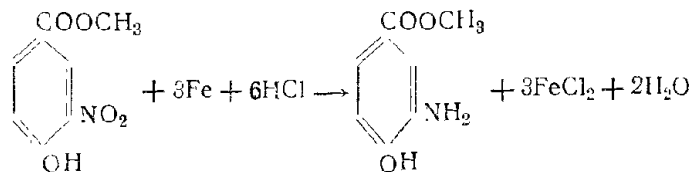
Исходные продукты

Метилловый эфир <i>m</i> -нитро- <i>p</i> -оксибензойной кислоты	49 г (0,24 моля)
Спирт 80°-ный	600 .
Алюминий в пластинках	50 .
Раствор селены 0,2%-ный	50—75 .
Едкий натр 30%-ный раствор	50—60 .
Углекислый аммоний	10—15 .
Соляная кислота 15%-ная	40 мл
Спирт 96°-ный	~300 .

Мелко нарезанные металлические пластинки алюминия (50 г) обливают 50—60 г раствора 30%-ного едкого натра. Когда начинается бурное выделение водорода, быстро смывают щелочь водой и погружают отмытый от щелочи алюминий на 10—15 мин. в 0,2%-ный раствор селены (50—75 г). Затем отмызают от селены на бюхнеровской воронке спиртом и, наконец, сухим эфиром. В круглодонную колбу емкостью 2 л, снабженную двухколечатым форштоссом и длинным холодильником, загружают 49 г метилового эфира *m*-нитро-*p*-оксибензойной кислоты, 600 г 80°-ного спирта и, нагрев до 50°, прибавляют 25 г амальгамы алюминия, приготовленной вышеуказанным способом; при этом реакционная смесь сильно разогревается и вскипает, поэтому приходится слегка охлаждать колбу. По прекращении вскипания прибавляют еще 15 г этой же амальгамы алюминия и нагревают на водяной бане в течение 8 час. По охлаждении отфильтровывают от гидрата окиси алюминия, в котором остаются абсорбированными продукты восстановления, промежуточные и исходные продукты. Все это извлекают спиртом (около 200 мл) в аппарате Сокслета. Спиртовую вытяжку присоединяют к основной массе и отгоняют спирт. Остаток после отгонки растворяют в слабой соляной кислоте (40 мл 15%-ной HCl) и фильтруют. Из солянокислого раствора основание осаждают углекислым аммонием или поташом. Полученный продукт перекристаллизовывают из двухкратного количества спирта (~100 г).

Выход 22 г (50% теории).

б) Химический процесс



Исходные продукты

Метилловый эфир <i>m</i> -нитро- <i>p</i> -оксибензойной кислоты	49 г (0,24 моля)
Железные опилки	49 .
Соляная кислота 5 N	500 мл
Сода 5%-ный раствор	150 .
Бензол	50 .
Насыщенный раствор поваренной соли	200—300 .
Углекислый аммоний	10—15 г

В банку емкостью 1,5 л, снабженную мешалкой, загружают 49 г метилового эфира *m*-нитро-*p*-оксибензойной кислоты и 500 мл 5 N соляной кислоты. Реакционную смесь нагревают до 40° и при этой температуре прибавляют небольшими порциями приблизительно 49 г железных опилок, предварительно промытых 5%-ным раствором соды, а затем горячим бензолом. Когда все железо прибавлено, повышают температуру реакционной массы до 60° и продолжают перемешивание при этой же температуре в течение 2—2,5 час. (проба на полную растворимость в воде). По охлаждении реакционной массы закристиаллизовывается солянокислый новортоформ, который отфильтровывают и растворяют в двухкратном количестве воды. Отфильтровывают от железа и из водного раствора выделяют солянокислую соль новортоформа насыщенным раствором поваренной соли. Осадок отфильтровывают снова, растворяют в воде и осаждают основание новортоформа углекислым аммонием или содой.

Выход 26 г (60% теории).

При восстановлении амальгамой и при восстановлении железом получаются разные модификации одного и того же продукта.

Кристаллы, полученные при восстановлении амальгамой, имеют темп. пл. 110—112°, кристаллы же, полученные при восстановлении железом, плавятся при 142°.

Если в раствор кристаллов, плавящихся при 110—112°, внести кристаллик вещества, плавящегося при 142°, вся масса переходит в модификацию, плавящуюся при 142°.

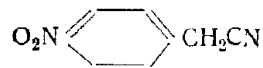
Литература

Anwers, Röhrig, B. 30, 989 (1897).
 Einhorn, Ann. 325, 305 (1902).
 Wislicenus, Kauffmann, B. 28, 1326 (1895).
 Wislicenus, J. prakt. Chem. 54, 60 (1896); B. 24, 3416 (1891).
 Thiele, Mira, Ann. 415, 225 (1916).
 Schall, B. 12, 816 (1879).
 Griess, B. 20, 408 (1887).
 Diepolder, B. 29, 1757 (1897).
 Frd. II, 132; XI, 208.
 Am. pat. 288116, 407906; Frd. XII, 159.

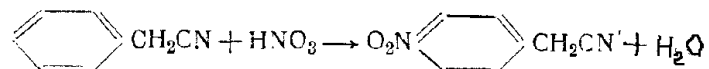


Стадии синтеза

- 1) *p*-Нитробензилцианид.
- 2) *p*-Аминобензилцианид.
- 3) *p*-Оксибензилцианид.
- 4) β-*p*-Оксифенилэтиламин (тирамин).

1) *p*-Нитробензилцианид

Химический процесс



Исходные продукты

Цианистый бензил ¹	29,25 г (0,25 моля)
Азотная кислота (уд. вес 1,4)	120 "
Серная кислота (уд. вес 1,835)	240 "
Спирт 95°-ный	~70 "

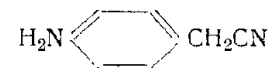
В стеклянную банку емкостью 750 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой, термометром и отводной трубкой, наливают смесь из 240 г серной кислоты уд. веса 1,835 и 120 г азотной кислоты уд. веса 1,4. По охлаждению нитрующей смеси до -5° (льдом с солью) вводят по каплям в течение 1,5—2 час. при непрерывном перемешивании 29,25 г цианистого бензила, после чего перемешивание продолжают еще 2 часа. Температуру реакционной смеси поддерживают в пределах $2-5^\circ$. По окончании реакции содержимое банки выливают на лед (~800 г). После двухчасового стояния отсасывают выделившийся желтоватый хлопьевидный осадок, промывают водой (до нейтральной реакции промывной воды) и сушат над сплавленным хлористым кальцием в вакуум-эксикаторе.

Сухой *p*-нитробензилцианид перекристаллизовывают два раза из 95°-ного спирта (на 1 ч. продукта 2 ч. спирта).

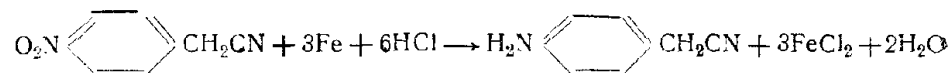
Выход 24,5 г (60% теории).

p-Нитробензилцианид представляет собой кремового цвета кристаллы, плавящиеся при $116-117^\circ$.

¹ Темп. кип. цианистого бензила при 40 мм рт. ст. $135-140^\circ$, при 12 мм рт. ст. $107,5^\circ$.



Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Нитробензилцианид	24,3 г (0,15 моля)
Чугунные опилки	35 "
Соляная кислота (уд. вес 1,19)	330 "
Спирт 95°-ный	300 мл

В круглодонную колбу емкостью 1,5 л, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой, термометром и обратным холодильником, загружают 300 мл 95°-ного спирта, 24,3 г мелко измельченного *p*-нитробензилцианида и 35 г чугунных опилок, предварительно очищенных¹. При работе мешалки и наружном охлаждении (водой со льдом) вводят медленно из капельной воронки 330 г соляной кислоты уд. веса 1,19. Прибавление соляной кислоты регулируют таким образом, чтобы температура держалась в пределах $22-25^\circ$. Затем реакционную массу нагревают до 50° и при этой температуре продолжают перемешивание до тех пор, пока взятая проба не даст красного окрашивания со щелочью (отсутствие нитрогруппы). Реакция продолжается около 10 час.

По окончании нагревания реакционную массу охлаждают до -5° . Выкристаллизовавшийся осадок солянокислой соли *p*-аминобензилцианида вместе с непрореагировавшими чугунными опилками тщательно отсасывают от маточника на бюхнеровской воронке и 2 раза промывают небольшим количеством ледяной воды.

Осадок растворяют в 200 мл горячей воды, раствор отфильтровывают от чугунных опилок и по охлаждению обрабатывают 30%-ным раствором едкого натра. Выделившийся *p*-аминобензилцианид экстрагируют 2—3 раза эфиром. Эфирную вытяжку тщательно сушат над прокаленным поташом. После отгонки главной массы эфира на водяной бане удаляют остатки эфира в вакуум-эксикаторе.

Выход 13,8 г (70% теории).

Технический *p*-аминобензилцианид плавится при $42-44^\circ$ и вполне пригоден для следующей стадии.

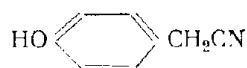
Из спиртового маточника после удаления главной массы солянокислой соли *p*-аминобензилцианида отгоняют в вакууме спирт, остаток разбавляют водой, доводят 30%-ным раствором едкого натра до щелочной реакции и основание *p*-аминобензилцианида экстрагируют эфиром. После отгонки эфира получают 3 г продукта.

¹ Очистку чугунных опилок см. при синтезе фенацетина, стр. 87.

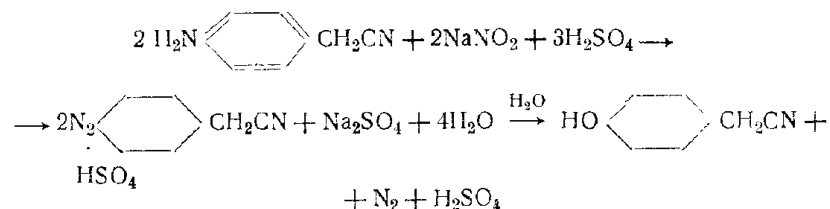
Общий выход 85% теории.

Перекристаллизованный из разбавленного спирта *p*-аминобензилцианид представляет собой белого цвета кристаллы, плавящиеся при 45—46°.

3) *p*-Оксибензилцианид



Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Аминобензилцианид	16,5 г (0,125 моля)
Азогистокислый натрий	9,9 "
Серная кислота концентрированная	90 "

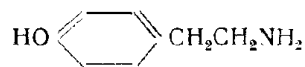
В круглодонную колбу емкостью 1,5—2 л, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, наливают раствор серной кислоты (90 г концентрированной серной кислоты в 500 мл воды). К нагретому до кипения раствору прибавляют при работе мешалки 16,5 г *p*-аминобензилцианида. Затем вводят из капельной воронки по каплям раствор нитрита натрия (9,9 г NaNO₂ в 35 мл воды). Во время реакции температуру поддерживают при 95—97°. После прибавления всего количества нитрита натрия реакционную массу кипятят несколько минут, осторожно встряхивают с небольшим количеством животного угля и отфильтровывают. По охлаждении из фильтра экстрагируют *p*-оксибензилцианид эфиром. Эфирные вытяжки промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой и тщательно сушат над прокаленным сульфатом натрия. После отгонки эфира выделяется технический *p*-оксибензилцианид, плавящийся при 64—67°.

Выход 12,4 г (75% теории).

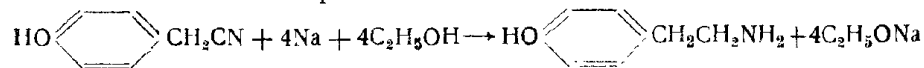
Технический продукт вполне пригоден для следующей стадии.

Перекристаллизованный из воды *p*-оксибензилцианид представляет собой белые кристаллы, плавящиеся при 69—70°.

4) β-*p*-оксифенилэтиламин (тирамин)



Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Оксибензилцианид	5 г
Металлический натрий	7 "
Спирт абсолютный	90 мл
Соляная кислота (уд. вес 1,19)	~37 "
Эфир	~200 "

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, обогреваемую электрической баней и снабженную двухколенчатым форштоссом, один отросток которого соединен с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, помещают 5 г *p*-оксибензилцианида и 50 мл абсолютного спирта. В нагретый до кипения раствор вводят постепенно небольшими порциями 7 г металлического натрия. Во время реакции, по мере выделения алкоголята натрия, добавляют в реакционную смесь 20 мл абсолютного спирта. После введения всего количества металлического натрия добавляют еще 20 мл спирта и продолжают реакцию при температуре кипения смеси до полного растворения натрия. Затем реакционную колбу быстро охлаждают, подкисляют при наружном охлаждении содержимое колбы соляной кислотой до кислой реакции и упаривают досуха при уменьшенном давлении. Сухой остаток встряхивают несколько раз с эфиром для удаления побочного продукта (крезола), затем обрабатывают насыщенным раствором соды для выделения свободного амина и снова содержимое колбы упаривают в вакууме досуха.

Сухой осадок многократно кипятят с ксилолом. По охлаждении из ксилольного раствора выделяются слегка желтоватого цвета кристаллы основания тирамина, плавящиеся при 163—165°.

Темп. кип. *p*-оксифенилэтиламина при 2 мм рт. ст. 161—163°, при 8 мм рт. ст. 175—181°.

Выход 3 г (58,25% теории).

β-*p*-Оксифенилэтиламин растворим в кипящем спирте в отношении 1:10, мало растворим в холодной и горячей воде, лучше в кипящем бензоле и ксилоле.

Солянокислую соль β-*p*-оксифенилэтиламина получают обработкой основания абсолютным спиртом, насыщенным сухим хлористым водородом. Для полного выделения соли к спиртовому раствору прибавляют абсолютный эфир.

Солянокислая соль β-*p*-оксифенилэтиламина хорошо растворима в холодной воде. Водный раствор имеет нейтральную реакцию.

Темп. пл. 270—272°.

Выход 98—100% теории.

Литература

Pschorr R., Wolfes O., Buckow W., B. 33, 170—171 (1900).
 Salkowski H., B. 22, 2139 (1889).
 Barger G., Walpole S., J. Chem. Soc. 95, 1720 (1909); B. 1938, I, 872.
 Barger G., J. Chem. Soc. 95, 1127 (1909).
 Decker H., Becker P.; B. 45, 2405 (1912).
 Bischler, Napieralski, B. 26, 1907 (1893).
 Пакендорф К. Г., авт. свид. 39777 (1933); С. 1938, I, 872.

14. Фенацетин



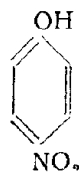
Наиболее приемлемы следующие два метода получения фенацетина: 1) из фенола; 2) из хлорбензола.

Первый метод

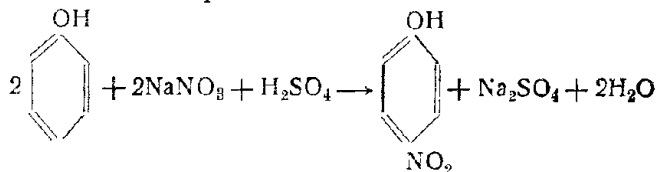
Стадии синтеза

- 1) *p*-Нитрофенол.
- 2) *p*-Нитрофенетол.
- 3) *p*-Фенетидив.
- 4) *p*-Этоксацетанилид (фенацетив).

1) *p*-Нитрофенол



Химический процесс



Исходные продукты

Фенол	80 г (0,85 моля)
Азотнокислый натрий или соответствующее количество азотнокислого калия	130 „
Серная кислота 66° Вё	220 „
Мел	~300 „

В стеклянную 2-литровую банку, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают предварительно приготовленный раствор из 130 г азотнокислого натрия в 350 мл воды. Банку охлаждают снаружи льдом. При постоянном перемешивании в этот раствор вводят через капельную воронку 220 г серной кислоты 66° Вё. Прибавление серной кислоты регулируют таким образом, чтобы температура раствора не поднималась выше 15—20°. Затем раствор охлаждают до 5° и, не переставая перемешивать, медленно прибавляют смесь из 80 г

фенола и 17 мл воды. При этом температуру реакционной смеси поддерживают не выше 15°. Прибавление фенола продолжается примерно 1—1,5 часа. После введения фенола перемешивание продолжают еще в течение 2 час. По окончании реакции отделяют декантацией верхний водный раствор от нижнего слоя масла, добавляют 300 мл воды, тщательно размешивают, дают отстояться и снова отделяют водный раствор. Затем вторично вводят 300 мл воды и нейтрализуют смесь мелом. Осадок отжимают на бюхнеровской воронке от маточного раствора и подвергают перегонке с водяным паром, причем отгоняется *o*-нитрофенол, а *p*-нитрофенол остается в перегонной колбе. Перегонку с водяным шаром продолжают до тех пор, пока из взятой пробы дистиллата по охлаждении не перестанут выделяться кристаллы. Во время перегонки нужно следить, чтобы температура воды в холодильнике была не выше 40—45°, иначе *o*-нитрофенол затвердевает в форштоссе. По охлаждении дистиллата выкристаллизовывается *o*-нитрофенол, который тщательно отжимают на бюхнеровской воронке и сушат в эксикаторе.

Темп. пл. 45°.

Выход *o*-нитрофенола 35 г (29,6% теории).

В перегонной колбе после отгонки *o*-нитрофенола остается смолистый темный осадок *p*-нитрофенола. По охлаждении смеси осадок отсасывают на бюхнеровской воронке и вносят в 800 мл 2%-вой соляной кислоты. Раствор кипятят полчаса с животным или активированным углем и фильтруют через горячую воронку. По охлаждении выкристаллизовывается *p*-нитрофенол в виде светлых длинных игольчатых кристаллов. Кристаллы отсасывают на бюхнеровской воронке и сушат в водяном шкафу при 40°. При насыщении маточного раствора хлористым натрием можно выделить еще небольшое количество продукта. Если выделяются темные кристаллы, осадок подвергают вторичной перекристаллизации из 2%-ного раствора соляной кислоты.

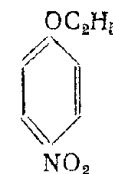
Темп. пл. 111—113°.

Выход *p*-нитрофенола 27—35 г (22,8—29,6% теории).

Литература

Goldstein, В. 11, 1943 (1878).
Hart, J. Am. Soc. 32, 1105 (1910).

2) *p*-Нитрофенетол

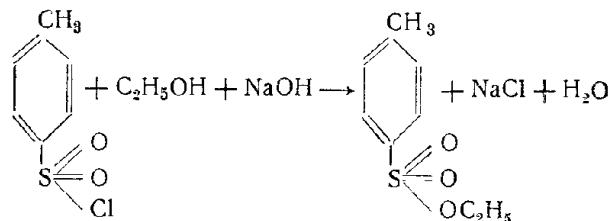


Метод этилирования *p*-нитрофенола этиловым эфиром *p*-толуолсульфоновой кислоты состоит из двух фаз:

- а) получение этилового эфира *p*-толуолсульфоновой кислоты;
- б) этилирование *p*-нитрофенола.

а) Получение этилового эфира *p*-толуолсульфоновой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Очищенный <i>p</i> -толуолсульфохлорид	65 г (0,34 моля)
Этиловый спирт 96%-ный	65 „
Едкий натр	56 „

Технический *p*-толуолсульфохлорид большей частью бывает загрязнен серной кислотой и другими примесями; для очистки его обрабатывают 5%-ным раствором соды до нейтральной или слабощелочной реакции, затем отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают несколько раз водой. После этого влажный *p*-толуолсульфохлорид переносят в стакан с водой и нагревают на водяной бане до тех пор, пока он не расплавится. По охлаждении сливают водный слой, осадок отсасывают на бюхнеровской воронке и сушат в вакуум-эксикаторе или в сушильном шкафу при 30—35°. Темп. пл. чистого *p*-толуолсульфохлорида 69°.

В стеклянную банку емкостью 350 мл, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и термометром, загружают 85 г этилового спирта и 65 г очищенного *p*-толуолсульфохлорида. Из капельной воронки вводят медленно при постоянном перемешивании и наружном охлаждении раствор из 16 г едкого натра в 48 мл воды. Температуру реакционной смеси поддерживают от 6 до 10°. После введения раствора едкого натра реакционная смесь должна быть слабощелочной (проба на фенолфталеин). Реакцию проводят в течение приблизительно 2 час., после чего перемешивание продолжают еще 3 часа. Продукт реакции выливают в 400 мл холодной воды; выделяется осадок этилового эфира *p*-толуолсульфокислоты; его отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают холодной водой и переносят в стакан. Нагревают на водяной бане до 45° и фильтруют на бюхнеровской воронке (предварительно воронку нагревают). По охлаждении этиловый эфир *p*-толуолсульфокислоты сушат в вакуум-эксикаторе.

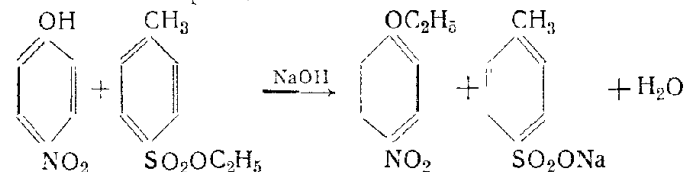
Темп. пл. 32°.

Выход 58 г (85% теории).

Если работать с совершенно чистым *p*-толуолсульфохлоридом, выход эфира достигает 95% теории.

б) Этилирование *p*-нитрофенола этиловым эфиром *p*-толуолсульфоновой кислоты

Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Нитрофенол	30 г (~0,21 моля)
Этиловый эфир <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	54 „
Едкий натр	14 „

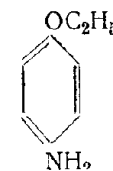
В круглодонной колбочке емкостью в 150 мл, снабженной трехколечным форштоссом, через одно отверстие которого проходит мешалка, через второе — обратный холодильник и через третье — капельная воронка, нагревают на водяной бане 30 г *p*-нитрофенола и 54 г этилового эфира *p*-толуолсульфоновой кислоты. По расплавлению смеси при температуре бани в 80° пускают мешалку и начинают вводить из капельной воронки раствор 14 г едкого натра в 35 мл воды. Щелочь вводят следующим образом: 70% раствора в течение 1,5 часа при 80°, а остальные 30% в продолжение 2,5 часа при температуре бани в 95—100°. После введения всей щелочи нагревание продолжают еще 2 или 3 часа, не прерывая размешивания. Затем при тщательном помешивании стеклянной палочкой реакционную массу выливают в 250 мл холодной воды. Выделяется масло, которое быстро закристаллизовывается. Осадок отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 35°.

Темп. пл. 59—60°.

Выход 32 г (90% теории).

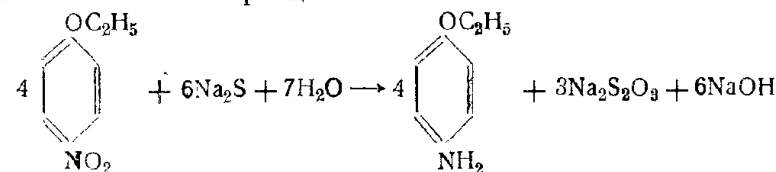
p-Нитрофенетол получают в виде мелких кристаллов светложелтого цвета. При тщательной работе с совершенно чистыми веществами выход *p*-нитрофенетола достигает 97% теории.

3) *p*-Фенетидин



а) Восстановление сернистым натрием

Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Нитрофенетол	32 г (~0,19 моля)
Сернистый натрий	85 „
Эфир или бензол	~ 300 мл

В круглодонную колбу емкостью 150 мл, снабженную пробкой с тремя отверстиями для трехколенчатого форштосса (через одно отверстие которого проходит механическая мешалка, а через другое — обратный холодильник), термометра и стеклянной трубочки, загружают 85 г измельченного сернистого натрия и 25 мл воды. Колбу нагревают на масляной бане. По растворении сернистого натрия пускают в ход мешалку и при температуре 95° начинают вводить маленькими порциями через стеклянную трубочку 32 г *p*-нитрофенетола. Скорость прибавления последнего регулируют таким образом, чтобы температура не поднималась выше 110°. Введение *p*-нитрофенетола продолжается 1,5 часа, после чего реакционную массу нагревают при постоянном размешивании в течение 6 час. до 118—120°.

По окончании реакции содержимое колбы охлаждают до 90° и вливают в 250 мл воды. *p*-Фенетидин выделяется в виде масла, которое экстрагируют в делительной воронке бензолом или эфиром. Бензольную (или эфирную) вытяжку сушат прокаленным поташом.

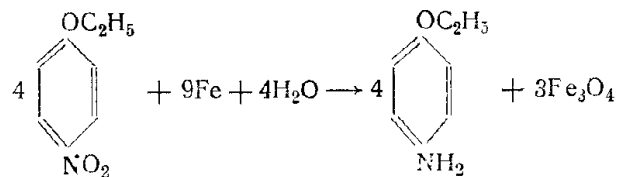
Бензол (или эфир) отгоняют на водяной бане, а остаток перегоняют при уменьшенном давлении.

Темп. кип. *p*-фенетидина при 18 мм рт. ст. 132—134°.

Выход 21 г (80% теории).

б) Восстановление чугунными опилками

Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Нитрофенетол	32 г (0,19 моля)
Обезжиренные чугунные опилки	38 „
Хлористое железо	3 „
Эфир или бензол	300 мл

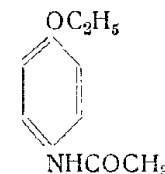
В круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой,

термометром и стеклянной трубочкой, загружают 65 мл воды. Колбу нагревают на водяной бане. При 60° и постоянном размешивании вводят через стеклянную трубочку небольшими порциями 32 г *p*-нитрофенетола и 38 г обезжиренных чугунных опилок¹. Одновременно из капельной воронки постепенно прибавляют 5 г технической соляной кислоты. Введение *p*-нитрофенетола и чугунных опилок продолжают примерно в течение 2 час., после чего в реакционную смесь вводят раствор 3 г хлористого железа в 15 мл воды. Реакцию продолжают в течение 10—15 час. при нагревании до 60—70° и при постоянном размешивании. О конце реакции судят следующим образом: фильтровальная бумага, смоченная раствором желтой кровяной соли, не должна синеть от прибавления нескольких капель, взятых из реакционной колбы. По окончании процесса реакционной массе дают отстояться, осторожно сливают водный слой, остаток смешивают с березовыми опилками и экстрагируют бензолом или эфиром (~300 мл). Бензольный (или эфирный) раствор фенетидина сушат прокаленным поташом. После отгонки бензола (или эфира) остаток перегоняют при уменьшенном давлении.

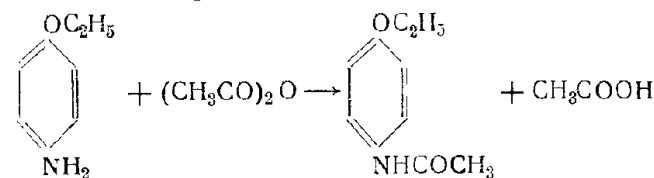
Темп. кип. 132—134° при 18 мм рт. ст.

Выход 18 г (70% теории).

4) *p*-Этоксиацетанилид (фенацетин)



Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Фенетидин	18 г (0,13 моля)
Уксусный ангидрид	36 „

В круглодонную колбочку емкостью 200 мл, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, вносят 18 г *p*-фене-

¹ Для обезжиривания чугунные опилки (предварительно измельченные в ступке и отсеянные от мелкой пыли) промывают 2 раза небольшими количествами спирта и воды, а затем несколько раз 2%-ным раствором соляной кислоты, водой, 5%-ным раствором соды и снова водой до нейтральной реакции. Далее опилки отсасывают на бюхнеровской воронке и высушивают.

тидина и 18 мл ледяной воды. При работе мешалки и паружном охлаждении льдом медленно вводят через капельную воронку 36 г уксусного ангидрида, после чего размешивание продолжают еще в течение 1 часа. Во время прибавления уксусного ангидрида выделяются кристаллы фенацетина. По окончании реакции осадок отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

Выход 21,2 г чистого фенацетина (90% теории).

Фенацетин представляет собой бесцветные кристаллы, плавящиеся при 135°.

Растворимость фенацетина в холодной воде 1:1500, в горячей 1:80; в холодном спирте 1:16, в горячем 1:2.

Литература

- Kraft, Roos, B. 25, 2259 (1892); 26, 2823 (1893).
 Ullmann, Wepfer, App. 327, 120 (1903).
 Родионов, Ж. Хим.-фарм. инст. № 2 (1921).
 Hofmann, App. 103, 351 (1857).
 Hinsberg, App. 305, 278 (1899).

Второй метод

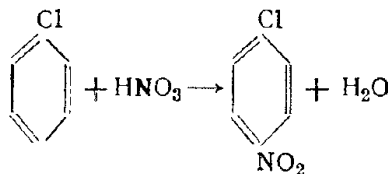
Стадии синтеза

- 1) *p*-Нитрохлорбензол.
- 2) *p*-Нитрофенетол.
- 3) *p*-Фенетидин.
- 4) Фенацетин.

1) *p*-Нитрохлорбензол



Химический процесс:



Исходные продукты

Хлорбензол	35 г (0,31 моля)
Азотная кислота (уд. вес 1,5)	21,9 "
Серная кислота 66° Вё	44 "

В стеклянную банку емкостью 150 мл, снабженную термометром и трехколенчатым форштоссом, через одно отверстие которо-

го проходит капельная воронка, через второе — механическая мешалка, а через третье — отводная трубка или обратный холодильник, загружают 35 г хлорбензола и нагревают на водяной бане. При температуре 25—35° вводят из капельной воронки постепенно при постоянном перемешивании предварительно приготовленную смесь из 21,9 г азотной кислоты уд. веса 1,5 и 44 г серной кислоты 66° Вё. Реакцию продолжают в течение 3 час. Затем поднимают температуру до 50° и продолжают перемешивание еще 2 часа. По охлаждении реакцию массу отсасывают на бюхнеровской воронке, сливают маточник и промывают осадок небольшим количеством ледяной воды.

Осадок представляет собой технический *p*-нитрохлорбензол, а маточник — раствор *o*-нитрохлорбензола с примесью некоторого количества *p*-изомера. Из раствора вымораживанием выделяют *p*-нитрохлорбензол. Эту операцию приходится повторять несколько раз.

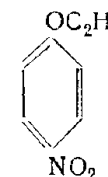
Технический *p*-нитрохлорбензол тщательно размешивают в стакане с 50 мл воды, нагретой до 60°; при этом продукт полностью расплавляется. Помешивание стеклянной палочкой продолжают до тех пор, пока *p*-нитрохлорбензол не закристаллизуется. Он выделяется в виде мелких кристаллов, которые по охлаждении отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают небольшим количеством ледяной воды.

Для очистки продукта указанную операцию приходится повторить 3—4 раза.

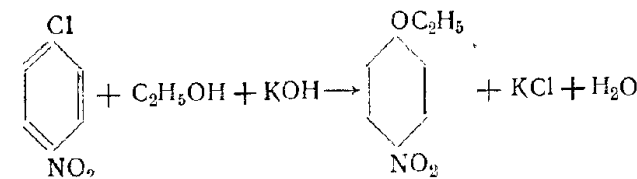
Выход 26,5 г *p*-нитрохлорбензола (55% теории) и 17 г *o*-нитрохлорбензола (35% теории).

Более тщательного отделения *p*-нитрохлорбензола от примеси *o*-изомера можно достигнуть фракционированной перегонкой в аппарате с высокой колонкой, что удобнее проводить, когда работают с большими количествами вещества.

2) *p*-Нитрофенетол



Химический процесс



<i>p</i> -Нитрохлорбензол	26 г (0,16 моля)
Едкое кали 94%-ное	11,5 "
Спирт 96%-ный	175 г
Сернистокислый калий	4,8 "

В круглодонную колбу емкостью 350 мл, снабженную мешалкой, термометром, обратным холодильником и небольшой стеклянной трубкой для введения сернистокислого калия, загружают 175 г 96%-ного этилового спирта, 11,5 г едкого кали (не ниже 94%) и 26 г *p*-нитрохлорбензола. Смесь нагревают на водяной бане. При 50° (в реакционной смеси) вводят через стеклянную трубку 1 г сернистокислого калия. При постоянном перемешивании поддерживают указанную температуру в течение 6 час. Затем вводят еще 0,3 г сернистокислого калия и при 55° продолжают перемешивание также в течение 6 час. Эту операцию повторяют каждые 6 час., поднимая каждый раз температуру на 5°. При введении новой порции сернистокислого калия пробуют реакцию среды. В случае надобности прибавляют некоторое количество едкого кали. Когда температура достигнет 80°, вводят в колбу 0,5 г сернистокислого калия и перемешивание продолжают еще в течение 12 час. при нагревании до 85°. По охлаждении отсасывают осадок от спиртового раствора, переносят обратно раствор в реакционную колбу, вводят 1,5 г сернистокислого калия, нагревают до 85° и при этой температуре продолжают перемешивание в течение 3—4 час. Последнюю операцию проводят для более полного прохождения реакции, так как образующийся хлористый калий примешивается к сернистокислому калию, и тем самым к концу замедляет реакцию. По отгонке спирта выкристаллизовывается *p*-нитрофенетол, загрязненный неорганическими солями; его (а также осадок, отфильтрованный от спиртового раствора) смешивают с водой для отделения от неорганических солей, отсасывают на бюхнеровской воронке и перекристаллизовывают из 75%-ного спирта.

Темп. пл. 59—60°.

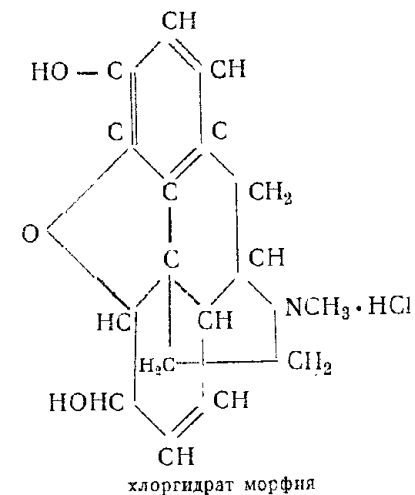
Выход 24,5 г (89% теории).

Следующие две стадии синтеза фенацетина — восстановление *p*-нитрофенетола и ацетилирование фенетидина — проводят, как и в первом методе.

Литература

- Holleman, С. 1906, I, 458.
 Brand, J. prakt. Chem. (2) 67, 161 (1903).
 Willgerodt, В. 15, 1003 (1882).
 Швицер Ю., Производство химико-фармацевтических и техно-химических препаратов, стр. 211, ОНТИ, Ред.-хим. лит. 1934.
 Lobry de Bruyn, Rec. 9, 203 (1890).

15. Солянокислый морфий



Стадии получения

- 1) Экстракция опия: получение опийной настойки.
- 2) Выделение технического основания морфия.
- 3) Очистка основания морфия.
- 4) Получение хлоридата морфия.

1) Экстракция опия: получение опийной настойки

Исходные продукты

Опий (с 8,5%-ным содержанием морфия) . . . 500 г

Перед экстракцией опий должен быть по возможности очищен от упаковки и разрезан или разбит на мелкие куски примерно в 50 г. Еще до резки берут среднюю пробу опия для анализа¹. Затем опий вносят в 3,5 л нагретой до 50° дистиллированной воды, находящейся в 5-литровой керамической банке, снабженной механической мешалкой. При постоянном перемешивании нагревают в течение 2 час. при 50—60°. Еще горячую жидкость отфильтровывают через полотняный мешок. Нерастворившийся остаток экстрагируют при тех же условиях еще два раза семикратным количеством дистиллированной воды. Фильтрат после каждой экстракции, так называемая опийная настойка, подвергается анализу для определения количества содержащегося в ней морфия¹.

Выход экстрагируемого морфия составляет 97—99% от количества его в опии.

2) Выделение технического основания морфия

Исходные продукты

Опийная настойка, полученная при экстракции . . .	500 г
Спирт	300 мл
Аммиак примерно 28%-ный	42 г

¹ См. литературу по анализу опия, стр. 94.

Опийную настойку концентрируют в вакууме до веса взятого опия, т. е. до 500 г. В начале упаривания жидкость пенится и во избежание перебрасывания приходится часто впускать через капилляр воздух в перегонную колбу. Температура при упаривании должна быть не выше 70°, так как при более высокой температуре настойка осмоляется. Упаренную опийную настойку разбавляют 300 мл спирта. Медленно выделяется осадок, который представляет собой смесь белков и углеводов. Спиртово-опийному раствору дают отстояться до следующего дня. Большая часть жидкости сливается прозрачной и лишь небольшое количество раствора приходится отфильтровать от осадка. Осадок отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают спиртом. В настойку после фильтрования вводят при помешивании 42 г аммиака (аммиак прибавляют в количестве, равном весу морфия в настойке). При этом выделяется основание морфия, наркотин и частично меконовокислый аммоний в виде кристаллического осадка. Для более полного выделения осадка смесь оставляют стоять до следующего дня. Затем осадок отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают 2—3 раза спиртом, а под конец водой, нагретой до 80°. Промывка водой проводится для растворения меконовокислого аммония. Осадок сушат при 40°.

Выход 58 г 70%-ного кристаллического технического основания морфия светлокоричневого цвета, т. е. 97% от количества морфия в настойке.

Из водно-спиртового аммиачного фильтрата бензольной экстракцией выделяют папаверин, кодеин и тебаин.

3) Очистка основания морфия

Исходные продукты

Техническое основание морфия	58 г
Уксусная кислота 2%-ная	580 „
Раствор бисульфита (~40%-ный)	20 мл
Аммиак 10%-ный	115 г

В керамиковую банку емкостью 1 л, снабженную механической мешалкой, загружают 580 г 2%-ной уксусной кислоты и нагревают на водяной бане до 50°. При постоянном перемешивании вводят 58 г технического основания морфия и продолжают нагревание при той же температуре в течение 1 часа. Морфий, как более сильное основание, чем наркотин, переходит в уксуснокислый раствор, наркотин же остается в осадке. По охлаждении сливают прозрачную жидкость с осадка, который затем отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают водой. Осадок наркотина сушат при 40°. Уксуснокислый раствор морфия нагревают до кипения, вводят при помешивании 20 мл раствора бисульфита (приблизительно 40%-ного) и отфильтровывают через полотняный мешок. В горячий фильтрат приливают при помешивании стеклян-

ной палочкой 10%-ного аммиака до полного выделения основания морфия.

По охлаждении отсасывают осадок на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

Получают 46,3 г 86%-ного мелкокристаллического очищенного основания морфия светложелтого цвета, что составляет 98% от количества морфия в неочищенном техническом основании¹.

4) Получение хлоргидрата морфия

Исходные продукты

Очищенное основание морфия	46,3 г
Соляная кислота химически чистая (уд. вес 1,19)	15 „
Активированный уголь	~5 „

В керамиковую банку емкостью 500 мл загружают 185 мл дистиллированной воды и 15 г соляной кислоты уд. веса 1,19 и нагревают на водяной бане. В горячий солянокислый раствор вносят 46,3 г очищенного основания морфия. По растворении осадка нагревают еще полчаса с активированным углем (не содержащим железа) при частом помешивании стеклянной палочкой. Реакция раствора должна быть слабокислой; в случае надобности приливают еще соляной кислоты. Раствор отфильтровывают от угля через горячую воронку. По охлаждении выкристаллизовывается хлоргидрат морфия, который отсасывают на бюхнеровской воронке от маточника и промывают два раза небольшим количеством холодной воды. Отжатый осадок растворяют в двухкратном количестве горячей дистиллированной воды, добавляют несколько мл соляной кислоты (до слабокислой реакции) и вторично обесцвечивают раствор активированным углем. По охлаждении раствора тщательно отсасывают осадок хлоргидрата морфия от маточного раствора, промывают небольшим количеством дистиллированной воды, затем спиртом, а под конец эфиром и сушат при 40°. Водные маточные растворы упаривают на водяной бане до небольшого объема.

Хлоргидрат морфия, выделившийся из маточных растворов, в зависимости от его чистоты перекристаллизовывают один или два раза.

Из последних маточных растворов выделяют аммиаком морфий в виде основания, которое вновь подвергается очистке растворением в уксусной кислоте и осаждением аммиаком. Уголь, которым обесцвечивали растворы, а также использованные фильтры содержат небольшое количество морфия. Для выделения

¹ На одном из заводов разделение морфия и наркотина производится следующим образом: техническое основание морфия смешивают с 7-кратным количеством воды и прибавляют разбавленной HCl до слабокислой реакции. Раствор нагревают до 60° и при помешивании прибавляют уксуснокислого натрия до полноты осаждения наркотина.

последнего нагревают уголь и фильтры с дистиллированной водой и из водного раствора осаждают аммиаком основание морфия.
Выход морфия составляет 97% от количества его в очищенном основании.

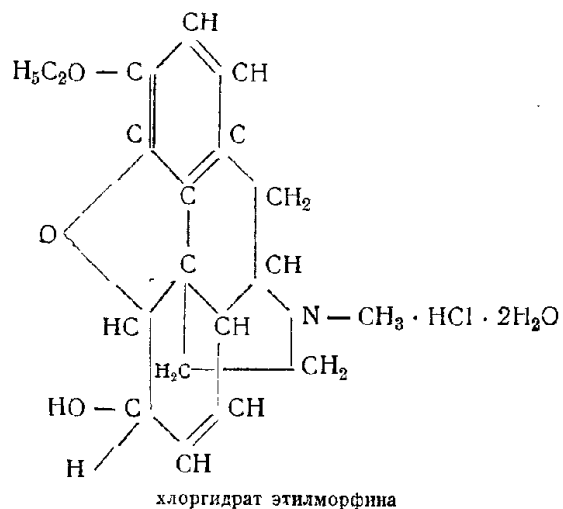
Литература

- Meik E., Ann. 18, 79 (1836).
Mohr F., Ann. 35, 119 (1840).
Schörf C., Ann. 452, 220 (1927).
Каневская, J. prakt. Chem. (2) 108, 250 (1924).

Анализ опия

- Клякшна Б., Штубер Э., Бюл. НИХФИ 2, 22 (1930).
Госуд. фармакопей, 7 изд., 1937.
Каганова Ц. Л., Фармация 6, 13 (1939).

16. Дионин



Стадии синтеза

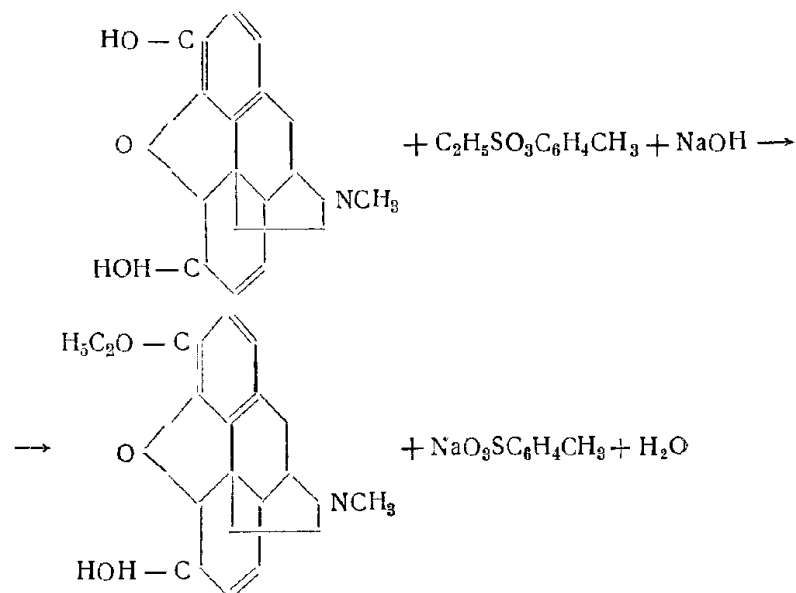
- 1) Этилморфин.
- 2) Солянокислый этилморфин (дионин).

1) Этилморфин

Для получения этилморфина морфий этилируют: а) этиловым эфиром *p*-толуолсульфокислоты или б) бромистым этилом.

а) Этилирование морфия этиловым эфиром *p*-толуолсульфокислоты

Химический процесс



Исходные продукты

Морфий 100%-ный	50 г
Спирт 96%-ный	200 "
Едкий натр 10%-ный раствор	20—30 "
Едкий натр твердый	6,5 "
Этиловый эфир <i>p</i> -толуолсульфокислоты	33 "
Хлористый аммоний	75—100 "

В колбе емкостью 500 мл растворяют 65 г мелко растертого едкого натра в 200 г этилового спирта. К полученному раствору прибавляют 50 г 100%-ного морфия¹; морфий тотчас же растворяется, образуя морфинат. Сюда же прибавляют 33 г чистого этилового эфира *p*-толуолсульфокислоты. Колбу плотно закрывают пробкой и взбалтывают на качалке в течение 24 час. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтруют, причем на фильтре остается натриевая соль *p*-толуолсульфокислоты, а в фильтрате — образовавшийся этилморфин, непрореагировавший морфий и продукты его осмоления. Спирт из фильтрата отгоняется с водяным паром, после чего смесь охлаждают и прибавляют к ней 20—30 мл 10%-ного раствора едкого натра для растворения морфия. Этилморфин выпадает в кристаллическом виде, его отфильтровывают, промывают слегка 10%-ным раствором щелочи, а затем водой.

Выход 47 г.

Маточник после отделения главной массы этилморфина эк-

¹ С содержанием 5,94% кристаллизационной воды.

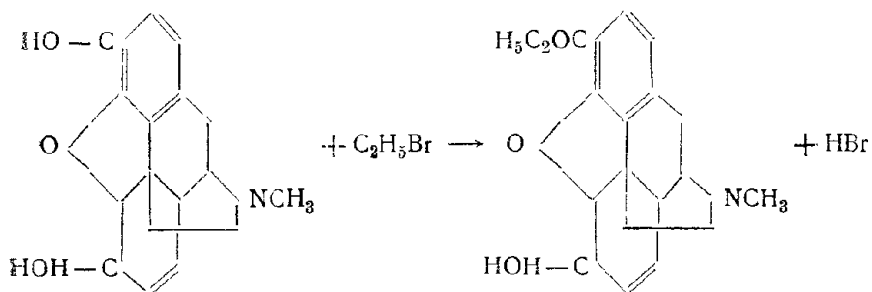
страгируют бензолом. Бензол отгоняют, остается 2—3 г этилморфина, который очищают следующим образом: растворяют в 10%-ном растворе соляной кислоты, фильтруют и к раствору прибавляют аммиак до полноты осаждения.

Маточник после экстракции бензолом обрабатывают хлористым аммонием в количестве 75—100 г, причем выпадает основное морфия темного цвета в количестве примерно 2—3 г.

Общий выход этилморфина 48—49 г (87—90% теории).

б) Этилирование морфия бромистым этилом

Химический процесс



Исходные продукты

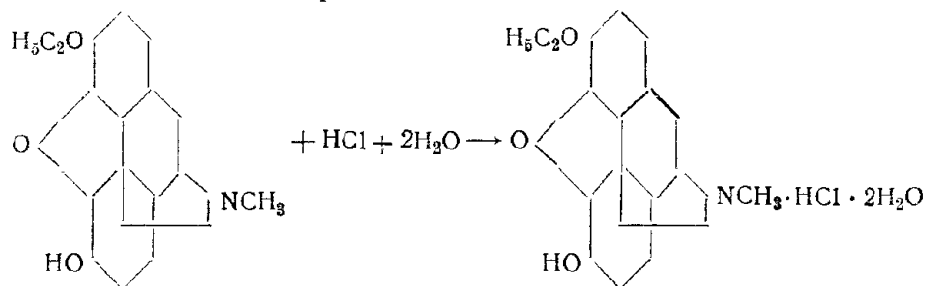
Морфий 100%-ный	50 г
Спирт 96%-ный	200 "
Едкое кали	15 "
Бромистый этил	35 "
Едкий натр 10%-ный раствор	100 "
Бензол	~150 мл
Хлористый аммоний	75—100 г

В колбу, снабженную обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, загружают спиртовый раствор едкого кали (15 г едкого кали в 200 г спирта). Сюда же вносят 50 г 100%-ного морфия. Далее из капельной воронки приливают 35 г бромистого этила, причем первую половину вносят быстро, а вторую прибавляют по каплям. После прибавления всего бромистого этила реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 6 час. при 48—50° (температура внутри колбы) и оставляют до следующего дня. На следующий день отфильтровывают от бромистого калия, затем с водяным паром отгоняют спирт в количестве примерно 200 г (крепость 80—83°). После отгонки спирта прибавляют к оставшейся охлажденной массе 10%-ный раствор едкого натра в количестве приблизительно 100 мл для разрушения образующегося здесь четвертичного основания и для полноты осаждения этилморфина. Полученный этилморфин отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакуум-сушилке. Маточник после отделения этилморфина экстрагируют бензолом. Морфий из щелочного раствора выделяют так же, как и в предыдущем опыте, хлористым аммонием.

Выход 52 г этилморфина (96% теории).

2) Солянокислый этилморфин (дионин)

Химический процесс



Исходные продукты

Этилморфин	50 г
Спирт 96%-ный	150+160 г
Соляная кислота (уд. вес 1,19)	18 "
Эфир (сухой)	200—300 "
Активированный уголь	0,25 "

В колбу емкостью 500 мл помещают 50 г этилморфина, 150 г 96%-ного спирта и 0,25 г активированного или животного угля, взбалтывают, фильтруют и к раствору при взбалтывании осторожно прибавляют спиртовый раствор соляной кислоты (18 г HCl уд. веса 1,19 в 160 г спирта) до появления реакции на конго. Выпадает дионин, который отфильтровывают. Оставшийся в маточнике дионин осаждают сухим эфиром. Полученный продукт перекристаллизовывают из трехкратного количества спирта.

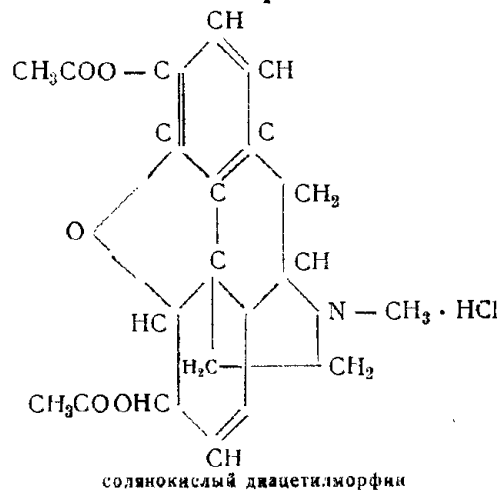
Темп. пл. 120—122°

Выход 55—56 г (91—92% теории).

Литература

Родионов, Ж. Хим.-фарм. инст. (1921).
 Grimaux, Ann. chim. phys. (5), 27, 274 (1882).
 Беркенгейм А. и Лурье С., Труды 2 МГУ, 44 (1928).
 Frd. I, 582; IV, 1247; V 808.

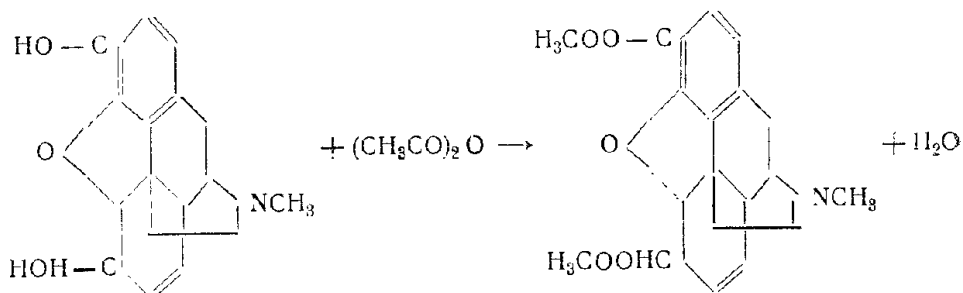
17. Героин



- 1) Диацетилморфин.
- 2) Солянокислый диацетилморфин (героин).

1) Диацетилморфин

Химический процесс



Исходные продукты

Основание морфия (100%-ное) содержащее 6% кристаллизационной воды	33 г (~0,11 моля)
Уксусный ангидрид 98%-ный	66 "
Спирт 96%-ный	150 "

В круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную отводной трубкой, в верхний конец которой вставлена хлоркальциевая трубка, помешают 66 г уксусного ангидрида. При наружном охлаждении и частом взбалтывании вводят постепенно маленькими порциями 33 г 100%-ного основания морфия. Затем нагревают на водяной бане при 70° в течение 6 час. По охлаждении реакционную массу выливают в стеклянную банку емкостью 1 л, содержащую 300 г мелко истолченного льда, и при тщательном перемешивании стеклянной палочкой вводят медленно из капельной воронки водный раствор аммиака до полного выделения осадка. Диацетилморфин выделяется в начале приливания аммиака в виде масла, которое быстро закристалливывается; его отжимают на бюхнеровской воронке, промывают водой и сушат при 40°.

Выход 39 г светложелтого продукта (97% теории).

Для очистки технический диацетилморфин перекристаллизовывают из 96%-ного спирта (~130 г).

В круглодонную колбу с обратным холодильником загружают технический диацетилморфин и трехкратное количество спирта. Колбу со смесью нагревают на водяной бане до растворения осадка, затем спиртовый раствор кипятят с животным или активированным углем полчаса и далее фильтруют через горячую воронку. Горячий раствор помешивают стеклянной палочкой для выделения диацетилморфина в виде мелких кристаллов. По охлаждении осадок тщательно отжимают на бюхнеровской воронке, промывают несколько раз небольшими количествами спирта и сушат при 40°.

Из спиртового маточного раствора отгоняют спирт, отсасывают по охлаждению выделившийся диацетилморфин на бюхнеровской воронке и снова перекристаллизовывают из спирта.

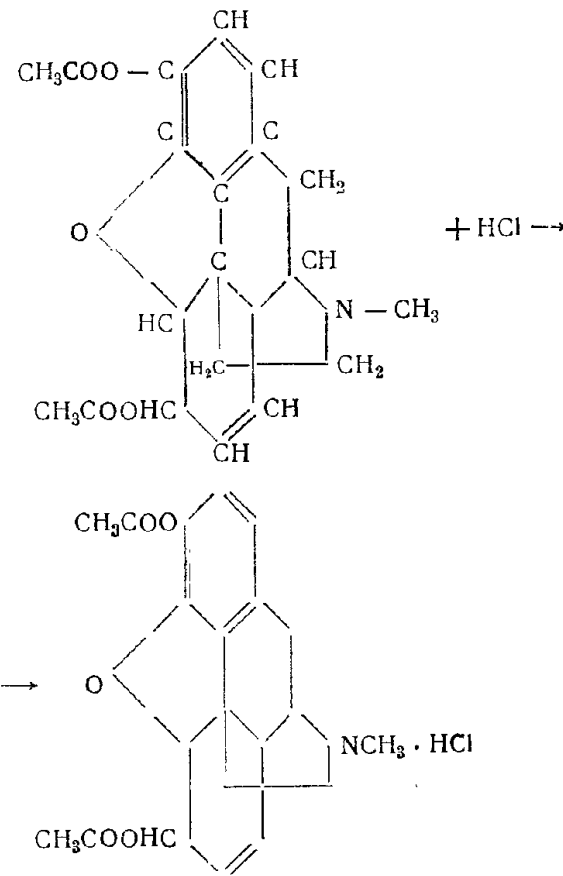
Диацетилморфин представляет собой кристаллический порошок белого цвета.

Темп. пл. 171°.

Общий выход 37 г (92% теории).

2) Солянокислый диацетилморфин (героин)

Химический процесс



Исходные продукты

Диацетилморфин	37 г (~0,1 моля)
Смесь 96%-ного этилового спирта и химически чистой соляной кислоты (уд. вес 1,19), содержащая 0,0428 г хлористого водорода в 1 г	85 "
Эфир	~300 мл

В стеклянную банку емкостью 500 мл загружают 37 г диацетилморфина и вводят небольшими порциями при тщательном размешивании 85 г смеси спирта и соляной кислоты. Температура реакционной смеси не должна повышаться, поэтому банку время

от времени охлаждают ледяной водой. После введения всего количества спирта реакция смеси должна быть слабокислой. Во время реакции диацетилморфин постепенно переходит в хлоргидрат, который выделяется в виде мелких белых кристаллов. Так как героин частично растворим в спирте, то для полного выделения продукта прибавляют в банку с реакционной смесью примерно трехкратное количество (по объему смеси) эфира и тщательно размешивают, дают осадку отстояться, затем отфильтровывают его на бюхнеровской воронке от спирто-эфирного раствора, промывают несколько раз небольшими количествами эфира и сушат при 40°.

Темп. пл. 230°.

Выход 40,6 г (100% теорети).

При растворении героина в дистиллированной воде не должно оставаться нерастворимого осадка. Если же обнаруживается примесь побочного нерастворимого в воде продукта, то от него можно освободиться взбалтыванием героина с уксусноэтиловым эфиром. Побочный продукт представляет собой моноацетильное производное морфия, которое легко растворяется в уксусноэтиловом эфире, героин же в уксусноэтиловом эфире мало растворим.

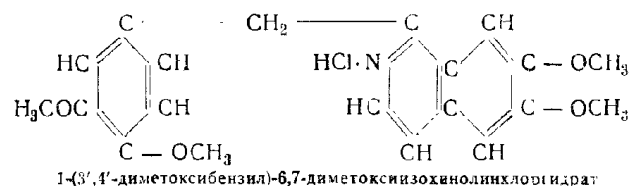
Героин легко омыляется соляной кислотой до моноацетильного производного и даже до морфия. Поэтому при обработке диацетилморфина смесью спирта и соляной кислоты не следует брать избытка соляной кислоты против теоретического, для чего нужно точно устанавливать титр смеси. Смесь предварительно готовят с таким расчетом, что теоретическое количество химически чистой соляной кислоты уд. веса 1,19, необходимое для 1 ч. диацетилморфина, смешивают с 2,5-кратным количеством 96%-ного этилового спирта. После установления титра диацетилморфин обрабатывают вычисленным количеством титрованного раствора.

Литература

Wright, Beckett, J. Chem. Soc. 12, 1033 (1860).

Беркенгейм А. М. и Лившиц Р. С., Труды 2 МГУ, 49 (1928).

18. Солянокислый папаверин



Стадии получения

- 1) Выделение технического папаверина из опийной настойки.
- 2) Очистка технического папаверина.
- 3) Солянокислый папаверин.

1) Выделение технического папаверина из опийной настойки

Спиртово-аммиачную настойку опия после выделения морфия и наркотина¹ экстрагируют три раза равным по весу количеством бензола.

Следует обратить внимание на качество бензола. При обработке настойки бензолом с большим содержанием непредельных соединений значительное количество смолы переходит в бензольный раствор, и в таком случае при дальнейшей очистке папаверина трудно освободиться от смолы, поэтому следует брать бензол, не содержащий непредельных соединений.

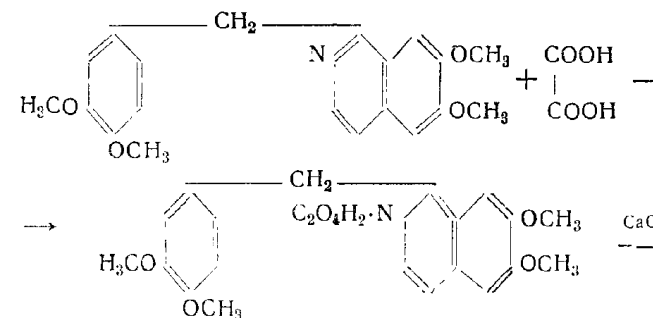
Одна экстракция продолжается от 3 до 5 час. Каждый раз дают бензольному раствору отстояться продолжительное время, лучше ночь. Верхний бензольный слой отделяют от нижнего аммиачного. Если в нижней части бензольного слоя образуется эмульсия, следует прибавить небольшое количество спирта.

Бензол извлекает папаверин, кодеин и тебаин. Для отделения первого от двух последних алкалоидов бензольный раствор взбалтывают в делительной воронке с 5%-ным раствором уксусной кислоты до слабокислой реакции. Эту операцию повторяют два раза. Кодеин и тебаин как более сильные основания переходят в уксуснокислый раствор, папаверин же остается в бензольном растворе. Бензольный раствор папаверина промывают 2—3 раза водой. По отгонке бензола выкристаллизовывается технический папаверин в виде желтого кристаллического осадка. Последний отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают небольшим количеством спирта и сушат при 40°².

Выход технического папаверина равен примерно 1% от веса опия, взятого для получения опийной настойки.

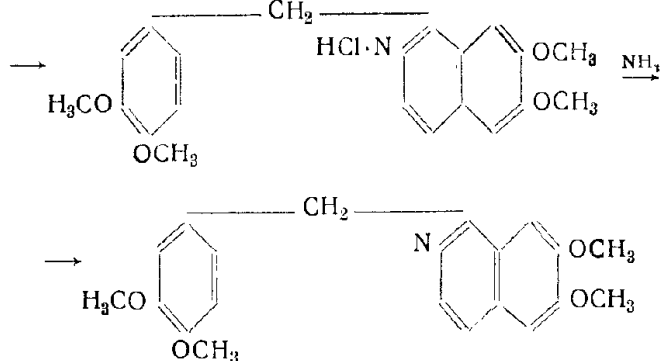
2) Очистка технического папаверина

Химический процесс



¹ См. § 15, стр. 92.

² На одном заводе дихлорэтанную вытяжку промывают щелочью для отделения от остатков морфина, затем обрабатывают ее один раз 10%-ным раствором H₂SO₄ и два раза 5%-ным. Сернокислый раствор концентрируют в вакууме при температуре не выше 60°. К остатку добавляют насыщенный раствор уксуснокислого натрия для выделения папаверина.



Исходные продукты

Технический папаверин	20 г (0,05 моля)
Щавелевая кислота	10 "
Раствор хлористого кальция 40%-ный	~30 "
Аммиак (крепкий 25—28%-ный)	10 "
Спирт 96%-ный	70 "

В круглодонную колбу емкостью 750 мл загружают 400 мл воды и 10 г щавелевой кислоты. Раствор нагревают до кипения и вводят небольшими частями 20 г технического основания папаверина. Нагревание продолжают при слабом кипении до растворения осадка. Далее раствор переносят в фарфоровый стакан. По охлаждению выделяется осадок оксалата папаверина, который отсасывают на бюхнеровской воронке от маточника и промывают небольшим количеством холодной дистиллированной воды. Влажный, но хорошо отжатый оксалат папаверина перекристаллизовывают из воды. Для этого его растворяют в 10- или 15-кратном количестве кипящей воды, кипятят полчаса с активированным углем и фильтруют через горячую воронку. По охлаждении раствора выделяют оксалат папаверина по предыдущему. Осадок снова растворяют в 20-кратном количестве кипящей дистиллированной воды и обрабатывают горячим 40%-ным раствором хлористого кальция до полного выделения щавелевокислого кальция. По охлаждении отсасывают оксалат кальция на бюхнеровской воронке от водного раствора солянокислого папаверина. Из раствора выделяют аммиаком основание папаверина. Аммиак прибавляют из капельной воронки медленно при наружном охлаждении и тщательном помешивании. Основание папаверина выпадает вначале в виде масла, которое быстро переходит в кристаллическое состояние. Осадок отжимают на бюхнеровской воронке от аммиачного водного раствора, промывают водой и сушат при 40°.

Сухой осадок папаверина растворяют при нагревании в 4-кратном количестве 96%-ного винного спирта, кипятят спиртовый раствор с активированным углем в течение получаса и фильтруют через горячую воронку. Горячий спиртовый раствор папаверина помешивают стеклянной палочкой для выделения папаверина в виде мелких кристаллов. По охлаждении отжимают выкристаллизовав-

ший папаверин на бюхнеровской воронке, промывают несколько раз спиртом и сушат при 40°.

Темп. пл. 147°.

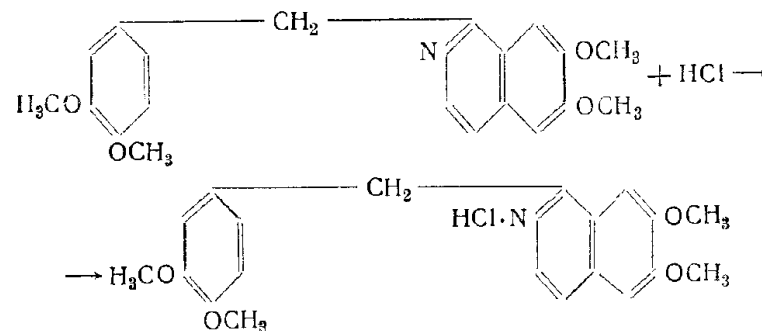
Выход 15 г. Бесцветные мелкие кристаллы.

После отгонки спирта из маточника выделяется дополнительно небольшое количество папаверина.

Общий выход составляет 75% от веса технического папаверина.

3) Солянокислый папаверин

Химический процесс



Исходные продукты

Основание папаверина	15 г
Смесь 96%-ного этилового спирта и химически чистой соляной кислоты (уд. вес 1,19), содержащая 0,0428 г хлористого водорода в 1 г	40 "
Эфир	~200 "

В коническую колбу емкостью 500 мл загружают 15 г основания папаверина, предварительно хорошо измельченного в фарфоровой ступке. При тщательном размешивании вводят небольшими порциями 40 г смеси из спирта и соляной кислоты. Содержание соляной кислоты в смеси определяют предварительно титрованием¹. После введения всего количества смеси реакция должна быть слабокислой, причем основание папаверина постепенно переходит в хлоридрат. Для полного выделения хлоридрата папаверина прибавляют в спиртовый раствор примерно трехкратное количество по объему эфира и тщательно размешивают. Солянокислый папаверин отсасывают на бюхнеровской воронке, промывают эфиром и сушат при 40°.

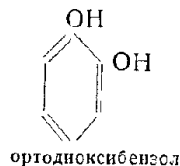
Выход хлоридрата папаверина 16,2 г (98% теории).

Литература

Орехов А. П., Химия алкалоидов, ОНТИ, Главн. ред. хим. лит. М. 1938.

¹ Приготовление смеси см. стр. 100.

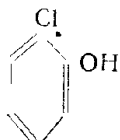
19. Пирокатехин



Стадии синтеза

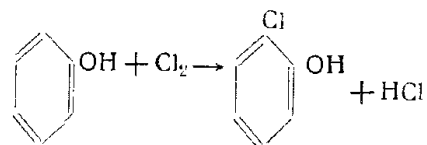
- 1) *o*-Хлорфенол.
- 2) *o*-Диоксibenзол (пирокатехин).

1) *o*-Хлорфенол



Из существующих методов получения *o*-хлорфенола наиболее важны два: а) из фенола путем хлорирования и б) из *o*-дихлорбензола.

а) Химический процесс



Исходные продукты

Фенол	94 г (1 моль)
Бензол	235 .
Хлор	71 .
Сода кальцинированная	~50 .

В стеклянную банку емкостью 1 л, снабженную мешалкой с ртутным затвором, термометром, трубкой для введения хлора, не доходящей до дна банки на 2—3 мл, и отводной трубкой для выхода хлористого водорода, загружают смесь из 235 г бензола и 94 г фенола¹ и охлаждают при постоянном перемешивании в бае с охлаждающей смесью (льдом с солью). При —5° пропускают медленно 71 г хлора. Поступающий из бомбы хлор пропускают через две склянки с крепкой серной кислотой. Между склянкой с серной кислотой и реакционной банкой ставят пустую склянку. Хлористый водород по выходе из реакционной банки пропускают через склянку с хлористым кальцием, затем через пустую склянку и далее собирают во взвешенной

¹ Смесь предварительно готовят следующим образом: к бензолу прибавляют расплавленный фенол и при постоянном помешивании стеклянной палочкой выкристаллизовывают фенол в виде мелких кристаллов.

склянке с водой. Вес проеарированного хлора определяют по привесу реакционной банки и склянки с водой. Пропускание хлора регулируют таким образом, чтобы температура смеси была не выше 3°. После введения всего количества хлора в реакционную смесь прибавляют осторожно при перемешивании сухую кальцинированную соду (~50 г) до слабощелочной реакции и отсасывают на бюхнеровской воронке выделившийся хлористый натрий. Остаток по отгонке бензола подвергают фракционированной перегонке. Первую фракцию собирают до 170°, а последующие — через каждые 10°.

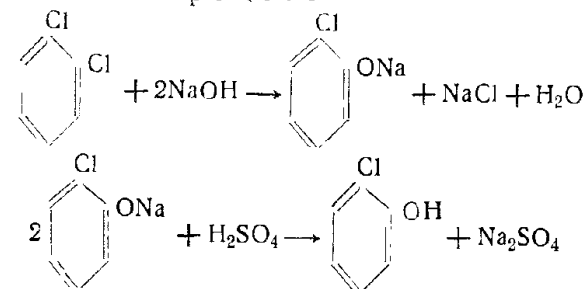
После нескольких фракционных перегонок (от 3 до 5) выделяют *o*-хлорфенол с темп. пл. 170—180°. Остальные фракции содержат смесь *o*- и *p*-изомеров.

Выход 64 г (50% теоретически).

Литература

Faust, Müller, Ann. 173, 303 (1874).
Frd. VII, 89.

б) Химический процесс



Исходные продукты

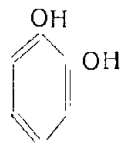
<i>o</i> -Дихлорбензол (темп. кип. 177—179°)	100 г (0,68 моля)
Спирт 96°-ный	300 .
Едкий натр (не содержащий железа)	125 .
Медный купорос	2 .
Серная кислота 50%-ная	

Для получения *o*-хлорфенола можно использовать технический *o*-дихлорбензол, который получается как побочный продукт при хлорировании бензола. Технический *o*-дихлорбензол загрязнен монохлорбензолом и, главным образом, *p*-дихлорбензолом, который отделяют вымораживанием при —15°. Процесс вымораживания повторяют 2—3 раза. После отделения *p*-дихлорбензола *o*-дихлорбензол подвергают фракционированной перегонке. Первую фракцию собирают до 140°. Она представляет собой монохлорбензол. Следующие фракции собирают в пределах 10°. После пятикратной фракционированной перегонки фракцию от 170 до 180° подвергают снова вымораживанию при —15° для отделения остатков *p*-дихлорбензола. Выделившийся *p*-дихлорбензол отсасывают на бюхнеровской воронке, а раствор перегоняют, выделяя фракцию в пределах от 177 до 179°.

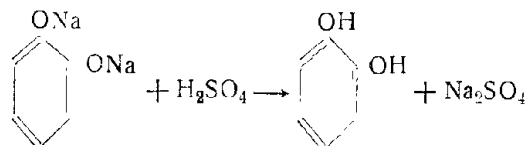
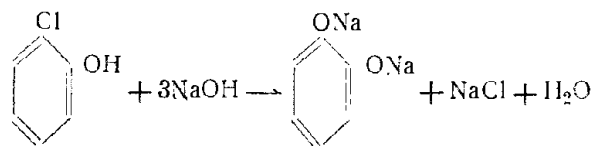
В медной или стальной с медным вкладышем автоклав на 90 ат давления емкостью в 750 мл — 1 л, снабженный якорной мешалкой, манометром и гильзой для термометра, загружают 125 г мелкоизмельченного едкого натра, 300 г 96°-ного этилового спирта, 100 г *o*-дихлорбензола, 30 мл воды и 2 г медного купороса. Автоклав нагревают на масляной бане при 195—200° (электрический обогрев бани) в течение 20—25 час. (с перерывом на ночь). Давление в автоклаве в начале реакции устанавливается в 30—35 ат, к концу же оно поднимается до 40—45 ат. По охлаждении автоклава остается давление в 5—7 ат, которое до разгрузки спускают через предохранительный клапан. Реакционную смесь переносят в круглодонную колбу емкостью 1 л и перегоняют с водяным паром. Раньше отгоняется спирт, а затем гонится бесцветное масло (~25%) с приятным запахом, представляющее смесь непрореагировавшего дихлорбензола с хлорфенолом. Остаток после перегонки с водяным паром выгружают в керамиковую банку на 1 л и при наружном охлаждении нейтрализуют 50%-ной серной кислотой до слабокислой реакции. Температура смеси при нейтрализации не должна быть выше 25—30°. После отстаивания отделяют верхний слой *o*-хлорфенола от водного раствора неорганических солей и перегоняют его с водяным паром. *o*-Хлорфенол получается в виде бесцветного масла, которое после одной перегонки может быть употреблено для следующей стадии получения пирокатехина. Его уд. вес. $d_{15}^{18,2} = 1,2410$.

Выход 40 г, что составляет 60% теории на *o*-дихлорбензол, вошедший в реакцию.

2) *o*-Диоксибензол (пирокатехин)



Химический процесс



Исходные продукты

<i>o</i> -Хлорфенол	40 г (0,31 моля)
Едкий натр	40 .
Медный купорос	0,5 .
Серная кислота 50%-ная	~80 .
Спирт 96°-ный	100 .

В медный автоклав (тот же самый, в котором проводилась реакция получения *o*-хлорфенола), загружают 40 г *o*-хлорфенола; 360 мл воды, 40 г сухого едкого натра и 0,5 г медного купороса. Автоклав со смесью нагревают при 195° и 16 ат давления в течение 10 час. По охлаждении автоклава спускают давление, реакционную смесь выгружают в литровую керамиковую банку и при наружном охлаждении нейтрализуют 50%-ной серной кислотой до слабокислой реакции. Температура смеси при нейтрализации не должна быть выше 20—25°. Водный раствор пирокатехина и сернокислого натрия охлаждают до —5° для выделения последнего. Сернокислый натрий отсасывают на бюхнеровской воронке, а водный раствор упаривают при уменьшенном давлении. Воды отгоняют примерно 0,8 взятого объема. Остаток разбавляют 100 мл 96°-ного спирта для более полного выделения сернокислого натрия. Осадок отсасывают на бюхнеровской воронке и промывают небольшим количеством спирта, который присоединяют к фильтрату. Затем фильтрат перегоняют при уменьшенном давлении. Сначала отгоняются спирт и вода, а затем переходит пирокатехин.

После отгонки остатков спирта и воды меняют холодильник на короткий форштосс. При 20 мм рт. ст. пирокатехин перегоняется при 131—135°.

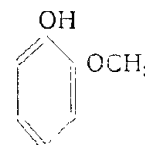
Темп. кип. 245°, темп. пл. 104°.

Выход пирокатехина 24 г (70% теории).

Литература

Frd. XI, 190, 1330; XII, 155, 157.

20. Гваякол



монометилловый эфир пирокатехина

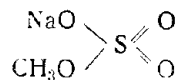
Из существующих методов синтеза гваякола наиболее приемлемы два: первый — из пирокатехина; второй — из *o*-аниидина.

Первый метод

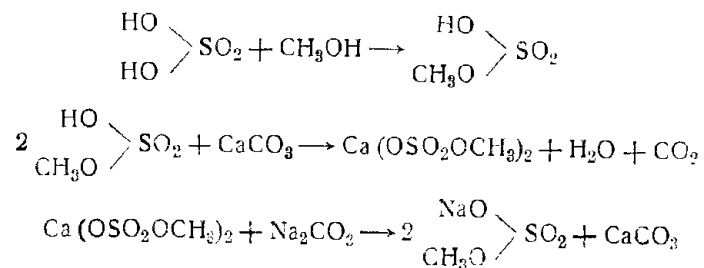
Стадии синтеза

- 1) Натриевая соль монометилсульфата.
- 2) *o*-Метоксифенол (гваякол).

1) Натриевая соль монометилсульфата



Химический процесс



Исходные продукты

Метиловый спирт 98°-ный	24 г (0,75 моля)
Олеум (10% SO ₂)	90 „
Мел	~85 „
Сода 40%-ный раствор	110 „

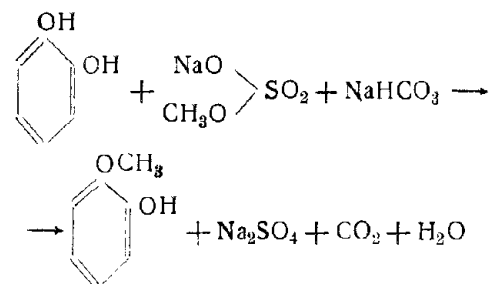
В стеклянную банку емкостью 200 мл, снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, термометром, капельной воронкой и отводной трубкой, свободный конец которой соединен с хлоркальциевой трубкой, загружают 24 г метилового спирта и охлаждают смесью льда с солью до 0°. При постоянном перемешивании вводят из капельной воронки по каплям 90 г олеума. Приливание олеума регулируют таким образом, чтобы температура реакционной смеси была не выше 15—20°. После введения всего количества олеума перемешивание продолжают еще в течение 2 час. Затем содержимое банки выливают в 500 мл воды со льдом и раствор обрабатывают мелом до прекращения выделения углекислоты. Выделившийся гипс отсасывают на бюхнеровской воронке от водного раствора кальциевой соли монометилового эфира серной кислоты и промывают несколько раз водой. Водный раствор соли вместе с промывной водой нагревают в колбе до кипения и обрабатывают горячим 40%-ным раствором соды, при этом кальциевая соль эфира переходит в натриевую соль¹ и выделяется мел. Мел отсасывается на бюхнеровской воронке и промывается несколько раз водой. Раствор и промывную воду упаривают при уменьшенном давлении или на водяной бане (только не на голом огне). Когда раствор соли становится концентрированным, для быстроты упаривания помешивают стеклянной палочкой. Остаток сушат в шкафу при 50°. Ввиду гигроскопичности натриевой соли монометилового эфира серной кислоты ее сохраняют в хорошо закрытой банке или в эксикаторе.

Выход 67 г (80% теории).

¹ Во избежание загрязнения конечного продукта не следует брать избытка соды.

2) *o*-Метоксифенол (гваякол)

Химический процесс



Исходные продукты

Пирокатехин	24 г (~0,22 моля)
Натриевая соль монометилового эфира серной кислоты	48 „
Ксилол	72 „
Сода двууглекислая	48 „
Едкий натр 30%-ный раствор	35 „
Бисульфит натрия 40%-ный раствор	30 мл
Соляная кислота 20%-ная	~110 г
Соляная кислота 36%-ная	30 „

Реакцию проводят в колбе емкостью 200 мл, снабженной двухколечатым форштоссом (через один конец которого проходит мешалка с ртутным затвором, а через другой — обратный холодильник), а также термометром и стеклянной трубкой для введения соды. Стеклянная трубка и термометр должны быть погружены в жидкость. В колбу помещают 72 г ксилола и тонкоизмельченную смесь из 24 г пирокатехина и 48 г натриевой соли монометилового эфира серной кислоты и при постоянном перемешивании нагревают смесь на масляной бане. При 136° вводят через стеклянную трубку в течение 2 час. маленькими порциями 48 г предварительно высушенной двууглекислой соды. После введения всего количества соды продолжают нагревание при постоянном перемешивании в течение 3 час. По охлаждении переносят реакционную массу в литровую колбу, нейтрализуют осторожно 20%-ной соляной кислотой (~110 г) и перегоняют с водяным паром. Отгоняются ксилол, гваякол и частично образовавшийся при реакции вератрол, в перегонной колбе остается не вошедший в реакцию пирокатехин и сернокислый натрий. В дистиллат прибавляют 35 г 30%-ного раствора едкого натра и тщательно взбалтывают несколько раз. По отстаивании образуются два слоя: нижний — водный раствор гваяколята натрия, верхний — ксилол с примесью вератрола. Водный раствор гваяколята натрия упаривают при уменьшенном давлении или на водяной бане до 1/3 объема. По охлаждении к раствору прибавляют 30 мл раствора бисульфата и нейтрализуют крепкой соляной кислотой (~30 г) до полного выделения гваякола. Температура смеси при нейтрализации не должна быть выше 40°. Гваякол выделяется в виде

светложелтого масла. Масло отделяют от водного раствора, а последний экстрагируют бензолом. По отгонке бензола остаток прибавляют к главной массе гваякола и перегоняют при уменьшенном давлении. При 20 мм рт. ст. гваякол перегоняется при 103° и при прибавлении затравки целиком переходит в большие бесцветные кристаллы призматической формы.

Выход гваякола 21,5 г (80% теории).

После отгонки ксилола можно выделить 2—3 г вератрола, а из водного раствора после отгонки с водяным паром ксилосла и гваякола при помощи экстракции эфиром можно выделить еще от 3 до 5% технического пирокатехина.

Литература

Garup-Besanez E., Ann. 147, 248 (1868).
Frd. IV, 117; VI, 18; IX, 30.

Второй метод

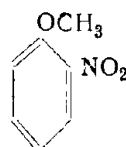
Стадии синтеза

- 1) *o*-Нитрофенол.
- 2) *o*-Нитроанизол.
- 3) *o*-Анизидин.
- 4) Гваякол.

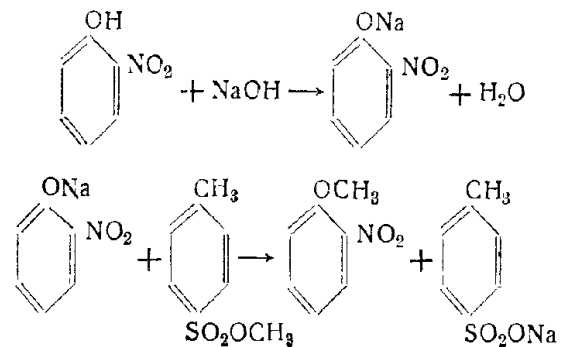
1) *o*-Нитрофенол

o-Нитрофенол получается по методу, описанному в синтезе фенацетина (см. § 14).

2) *o*-Нитроанизол



Химический процесс



Исходные продукты

<i>o</i> -Нитрофенол	52 г
Едкий натр химически чистый	17 „
Этиловый спирт 96°-ный	156 „
Метилловый эфир толуолсульфоновой кислоты ¹	77 „
Бензол или дихлорэтан	150 мл

В круглодонной колбе емкостью 500 мл, снабженной механической мешалкой с ртутным затвором, обратным холодильником (мешалка и холодильник проходят через трехколенчатый фэрштосс), термометром и стеклянной трубкой, растворяют при нагревании на водяной бане 17 г едкого натра в 156 г 96°-ного этилового спирта. К охлажденному раствору прибавляют постепенно через стеклянную трубочку при работе мешалки 52 г *o*-нитрофенола. Температура смеси не должна подниматься выше 9—10°, для чего колбу охлаждают снаружи водой со льдом. После прибавления всего количества *o*-нитрофенола реакция должна быть слабощелочной. Затем вводят 77 г метилового эфира *p*-толуолсульфоновой кислоты и нагревают при температуре смеси 75—77° и постоянном размешивании в течение 4 час. Во время реакции окрашенные кристаллы *o*-нитрофенолята исчезают и выделяются белые чешуйчатые кристаллы натриевой соли толуолсульфоновой кислоты. По окончании реакции отгоняют в вакууме (60 мм остаточного давления) около 120 г спирта, а к остатку приливают 200 мл холодной воды. *o*-Нитроанизол выделяется в виде масла, которое отделяют в делительной воронке от водного раствора. Последний взбалтывают 2 раза с бензолом или дихлорэтаном. Вытяжку соединяют с главной массой *o*-нитроанизола, промывают несколько раз 2%-ным раствором едкого натра для удаления непрореагировавшего *o*-нитрофенола, затем водой и сушат прокаленным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют на водяной бане, а остаток перегоняют при уменьшенном давлении.

Темп. кип. 129—131° при 9—11 мм рт. ст.

Выход *o*-нитроанизола 48,5 г, т. е. 85% теории.

Темп. кип. при нормальном давлении 272—273°.

$$d_4^{25} = 1,2472.$$

$$d_4^{50} = 1,2218.$$

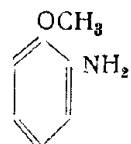
Литература

Ullmann F., Wepner P., Ann. 327, 120 (1903).

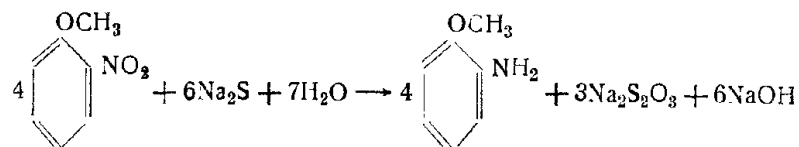
Родионов В. М., Ж. Хим.-фарм. инст. № 2 (1921).

¹ Метод очистки толуолсульфохлаорида и метод получения метилового эфира толуолсульфоновой кислоты даны при синтезах антипиринна и фенацетина (§ 5 и 14).

3) *o*-Анизидин



Химический процесс¹



Исходные продукты

<i>o</i> -Нитроанизол	48,5 г (0,31 моля)
Сернистый натрий (Na ₂ S·9H ₂ O)	125 "
Вода	30 мл
Бензол	~400 "

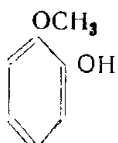
В круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и обратным холодильником, загружают 125 г сернистого натрия и 30 мл воды и нагревают на масляной бане. После расплавления сернистого натрия пускают в ход мешалку. При 125° (термометр должен быть погружен в плав) вводят постепенно через капельную воронку 48,5 г *o*-нитроанизола. Температуру смеси поддерживают при 130—135°. Прибавление *o*-нитроанизола продолжается примерно 1½—2 часа. Затем продолжают нагревание при той же температуре и при помешивании еще в течение 6 час. По окончании реакции содержимое колбы выливают в 500 мл холодной воды.

Из водного раствора выделяется темного цвета масло *o*-анизидина, которое экстрагируют 3—4 раза бензолом. Бензол отгоняют на водяной бане, а остаток подвергают перегонке при обыкновенном давлении.

Выход *o*-анизидина 31 г (80% теории).

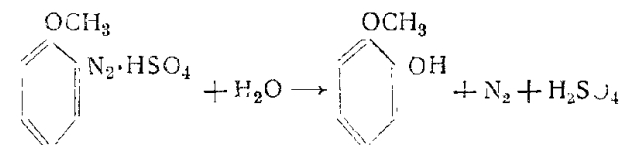
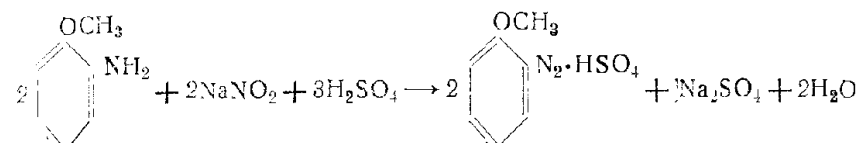
Темп. кип. 218°.

4) Гваякол



¹ Восстановление *o*-нитроанизола чугунными опилками производится по методу восстановления *p*-нитрофенетола (см. при синтезе фенацетина, § 14).

Химический процесс



Исходные продукты

Диазотирование

<i>o</i> -Анизидин	31 г
Азотистокислый натрий	18 "
Серная кислота 50%-ная	70 "

Разложение диазосоединения

Серная кислота 50%-ная	10+30 г
Медный купорос	80 "
Едкий натр 30%-ный раствор	~ 35 "
Бисульфит 40%-ный раствор	25 мл

Диазотирование

В стеклянную литровую банку, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают 100 мл воды и 70 г 50%-ной серной кислоты. При постоянном помешивании вводят медленно через капельную воронку 31 г *o*-анизидина. Температура смеси не должна подниматься выше 8—9°. Реакционную банку охлаждают снаружи льдом и для лучшего регулирования температуры прибавляют лед также и в реакционную смесь. Затем в раствор сернокислого *o*-анизидина вводят через капельную воронку при помешивании раствор из 18 г азотистокислого натрия в 54 мл воды. Температуру во время реакции диазотирования поддерживают от 5 до 9°. Реакция продолжается около 1 часа. Конец реакции проверяют по иодкрахмальной бумаге. Избыток азотистокислого натрия уменьшает выход гваякола.

Разложение диазосоединения

В литровую круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой, термометром, отводной трубкой и трубкой для пропуска водяного пара, загружают 80 г кристаллического медного купороса, 65 мл воды и 10 г 50%-ной серной кислоты. Колбу нагревают на масляной бане до кипения раствора, затем постепенно вводят через капельную воронку раствор диазосоединения и одновременно пропускают водяной пар. Температуру реагирую-

шей смеси доводят до 120°. Образующийся гваякол тотчас же отгоняется с паром. Прибавление раствора диазосоединения регулируют таким образом, что в одно и то же время прибавляют столько раствора, сколько успевает отгоняться. После введения всего количества раствора диазосоединения перегонку с водяным паром продолжают до тех пор, пока не отгонится весь гваякол.

Очистка сырого гваякола

В дистиллат прибавляют 30%-ный раствор едкого натра до щелочной реакции для получения гваяколята натрия. При разложении диазосоединения образуется в качестве побочного продукта небольшое количество анизол, который отгоняют с водяным паром из раствора гваяколята. Затем раствор концентрируют до трети объема в фарфоровой чашке на водяной бане или отгоняют избыток воды при уменьшенном давлении. В концентрированный раствор гваяколята натрия по охлаждению прибавляют 25 мл раствора бисульфита и обрабатывают раствор 50%-ной серной кислотой до слабокислой реакции; температура не должна превышать 45°. Гваякол выделяется в виде светложелтого масла. Масло отделяют в делительной воронке, а водный раствор экстрагируют 2 раза бензолом. Бензольную вытяжку соединяют с маслом и бензол отгоняют на водяной бане. Остаток после отгонки бензола перегоняют при уменьшенном давлении. Гваякол гонится при 20 мм остаточного давления при 103° (темп. кип. при нормальном давлении 205°) в виде бесцветного масла, которое на холоду быстро кристаллизуется, образуя бесцветные ромбоэдрические кристаллы.

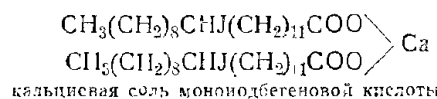
Темп. пл. 33°.

Выход гваякола 23,5 г (75,5% теории).

Литература

Kalle et Co, С. 1898, I, 542.
Watson Smith, В. 1898, II, 31.
Frd. IV, 124; VIII, 128.

21. Саиодин

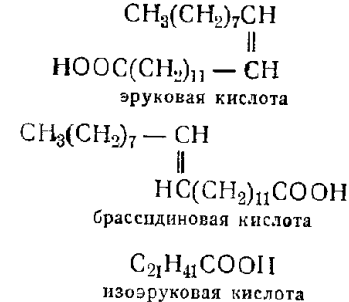


Стадии синтеза

- 1) Эруковая кислота.
- 2) Моноидбегеновая кислота.
- 3) Кальциевая соль моноидбегеновой кислоты (саиодин).

1) Эруковая кислота

Эруковую кислоту и ее изомеры можно получать из сурепного или горчичного масла.



Выделение эруковых кислот производится омылением сурепного масла: а) едкой щелочью или же б) окисью свинца.

а) Выделение эруковых кислот омылением едкой щелочью

Исходные продукты

Сурепное масло	350 г
Едкий натр 16%-ный раствор	220 "
Едкий натр 20%-ный раствор	220 "
Спирт 95%-ный	35—50 "
Хлористый натрий	75 "
Метиловый спирт технический с содержанием 20% ацетона	300—350 "
Этиловый 96%-ный спирт	300 "
Серная кислота 25%-ная	1 кг

В керамиковую или стеклянную банку емкостью 2 л, снабженную мешалкой и капельной воронкой, загружают 350 г сурепного масла, нагревают до 60° и вводят при помешивании из капельной воронки 220 г нагретого тоже до 60° 16%-ного раствора едкого натра, а затем еще столько же (т. е. 220 г) едкого натра, во 20%-ного. После прибавления щелочи реакционную массу продолжают перемешивать в течение 1 часа при той же температуре. Для полноты омыления прибавляют около 35 г 95%-ного спирта и делают пробу на полноту омыления: небольшое количество омыленного сурепного масла должно растворяться в воде с легкой опалесценцией; если же останутся капельки масла, то прибавляют еще 15 г спирта и продолжают перемешивать. По окончании омыления оставляют реакционную смесь стоять несколько часов, а еще лучше — ночь. На следующий день к нагретой до 60—70° реакционной массе прибавляют 650 мл воды, тоже нагретой до 60°, и 75 г поваренной соли, растворенной в 328 мл воды. Образуется корка мыла. Этому мылу дают застыть, а затем отделяют на плотне от нижнего водного слоя, содержащего поваренную соль и глицерин.

Мыло затем нагревают в фарфоровой чашке с 1 кг 25%-ной серной или соляной кислоты, при этом жирные кислоты всплывают на поверхность; нижний — водный слой, содержащий серную кислоту и сернокислый натрий, отделяют сифоном от жирных кислот. Эти последние отмывают от минеральной кислоты водой,

предварительно нагретой до 60°. В делительной воронке отделяют жирные кислоты от промывной воды. Промытые кислоты оставляют день — другой стоять, при этом выпадает осадок, состоящий, главным образом, из предельных жирных кислот в количестве примерно 5—10 г. Их отделяют фильтрованием на бюchnerовской воронке. Жидких жирных кислот получают 300—350 г.

Жидкие жирные кислоты растворяют в толстостенном стакане емкостью 1½ л в равном по весу количестве (350 г) технического метилового спирта, содержащего до 20% ацетона. Раствор подвергают дробному вымораживанию. Первое вымораживание проводят при 0°. Выпадает около 5% жирных кислот, состоящих почти целиком из предельных кислот; их отфильтровывают. Второе вымораживание производят при —20 или —25° (в лаборатории такой температуры достигают посредством смеси льда и кристаллического хлористого кальция).

При этом вымораживании выкристаллизовываются твердые жирные кислоты, главную часть которых составляет эруковая кислота. Твердые кислоты отфильтровывают на бюchnerовской воронке, к которой приспособлена наружная обкладка для охлаждения. На воронке остаются твердые жирные кислоты, а в фильтрате — смесь непредельных жирных кислот. Всего твердых кислот выделяют около 200 г.

В круглодонной колбе емкостью 2 л, снабженной обратным холодильником, нагревают в течение 3 час. 200 г твердых непредельных кислот с 300 г этилового спирта; при этом эруковая кислота, плавящаяся при 34°, изомеризуется в вышеплавящуюся (примерно при 55°) изоэруковую кислоту. По окончании нагревания спиртовой раствор кислот сперва фильтруют на воронке для горячего фильтрования, а затем вымораживают при —20°. Выпавшие кристаллические кислоты отфильтровывают на бюchnerовской воронке с наружной обкладкой для льда. Далее твердые кислоты переносят в фарфоровую чашку, расплавляют на водяной бане, нагревают до полного удаления спирта, после чего эти кислоты легко закристаллизовываются.

Эруковая кислота плавится при 34°, изоэруковая кислота — при 55°.

Выход смеси эруковой и изоэруковой кислот 64 г, т. е. 19% от взятого в реакцию сурепного масла.

Эруковая кислота переходит при действии окислителей в свой транс-изомер — брасидиновую кислоту, плавящуюся при 65°. При выделении твердой эруковой кислоты из смеси жирных кислот в спиртовом маточнике остаются жидкие жирные непредельные кислоты, главным образом рапиновая кислота.

б) Омыление сурепного масла окисью свинца

Исходные продукты

Сурепное масло	110 г
Окись свинца	60
Бензол	250
Серная кислота 25%-ная	~800 мл

В фарфоровый стакан емкостью 1—2 л, снабженный мешалкой, загружают 110 г сурепного масла, подогревают до 60—70° и небольшими порциями приливают хорошо взмученную смесь окиси свинца 60 г в 50—60 мл воды. Реакционную смесь подогревают на голем огне до тех пор, пока вся масса не станет однородной. Свинцовое мыло представляет собой светложелтую липкую массу. Для освобождения мыла от глицерина его промывают несколько раз теплой водой. Всего мыла получается 160 г.

В двухлитровую колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 160 г свинцового мыла и 250 г бензола. Колбу нагревают на водяной бане до растворения мыла. Затем отфильтровывают на воронке для горячего фильтрования, отгоняют бензол и разлагают свинцовые соли жирных кислот минеральной кислотой (серной или соляной). Далее дробным вымораживанием из спиртового раствора вышеописанным способом выделяют из смеси жирных кислот эруковую кислоту и ее изомеры.

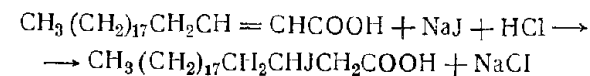
Литература

- Darby, Ann. 69, 1 (1849).
 Städeler, Ann. 87, 133 (1853).
 Otto, Ann. 127, 182 (1863).
 Зайцев, ЖРХО 24, 504 (1892).
 Haufsknecht, Ann. 143, 41 (1867).
 Fitz, B. 4, 442 (1871).

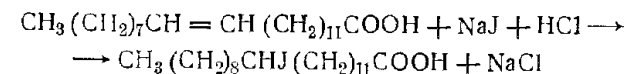
2) Моноидбегеновая кислота



Химический процесс



или



Исходные продукты

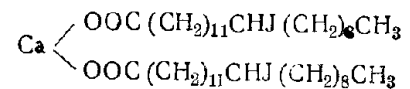
Эруковые кислоты	64 г
Иодистый натрий	50
Эфир	100
Ледяная уксусная кислота, содержащая 9% HCl	85

В круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную мешалкой, загружают 64 г смеси эруковой и изоэруковой кислот, 50 г иодистого натрия, предварительно высушенного, и 85 г уксусной кислоты, содержащей 9% хлористого водорода. Всю смесь нагревают при хорошем перемешивании в течение 40 час. при 48—50°. По окончании нагревания реакционную массу охлаждают и выливают в двойное по весу взятой ледяной уксусной кислоты количество воды (~150 г) и приливают туда же около 100 г эфира. Эфир извлекает моноидбегеновую кислоту. Эфирную вытяжку

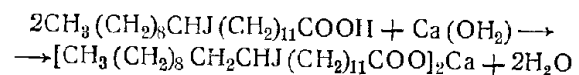
промывают водой, содержащей небольшое количество сернистой кислоты, а затем чистой водой до полного удаления SO₂. Эфирную вытяжку сушат над сплавленным сульфатом натрия.

После отгонки эфира в вакууме (без нагрева) остается 87—88 г масла — иодбегеновой кислоты, что составляет 80—85% теории.

3) Кальциевая соль моноиодбегеновой кислоты (саиодин)



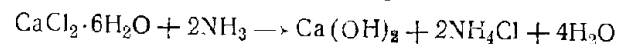
Химический процесс



Исходные продукты

Этиловый спирт	260+150 г
Хлористый кальций (кристаллический)	52 "
Газообразный аммиак	27 "
Моноиодбегеновая кислота	87 "

Для получения кальциевой соли моноиодбегеновой кислоты готовят спиртовой раствор гидрата окиси кальция:



В колбе емкостью 1 л, снабженной трубкой для введения газа и отводной трубкой, растворяют 52 г хлористого кальция в 260 г этилового спирта и при охлаждении пропускают газообразный аммиак в количестве 27 г.

Раствор оставляют сутки стоять, после чего его отфильтровывают от выпавшего хлопьевидного осадка.

К аммиачно-спиртовому раствору гидрата окиси кальция, помещенному в стеклянную банку, снабженную мешалкой, приливают из капельной воронки раствор 87 г иодбегеновой кислоты в 150 г спирта.

После введения всей моноиодбегеновой кислоты продолжают перемешивать реакционную массу в течение 1 1/2 час. Полученный твердый продукт отфильтровывают и промывают спиртом до исчезновения щелочи в промывном спирте (проба на фенолфталеин).

Затем продукт промывают водой до полного удаления следов хлора (проба с AgNO₃) и высушивают в водяном шкафу при 50°.

Выход кальциевой соли моноиодбегеновой кислоты 75 г (80% теории).

Регенерирование иода

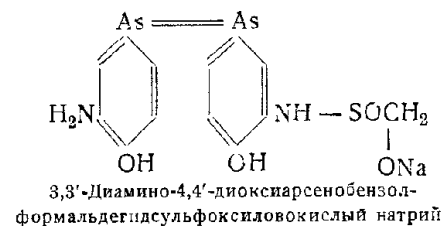
В кислый водный раствор, оставшийся после извлечения моноиодбегеновой кислоты эфиром, при хорошем помешивании осторожно прибавляют раствор нитрита натрия в воде. При этом про-

исходит окисление I' из KJ' в J₂ и выпадает осадок кристаллического иода; его отфильтровывают, промывают водой и слегка сушат на воздухе. Технического иода получают 15—16 г.

Литература

Fischer, Merling, C. 1906, I, 953.
Ird. VIII, 968, 964, 963, 962.

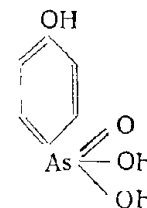
22. Неосальварсан



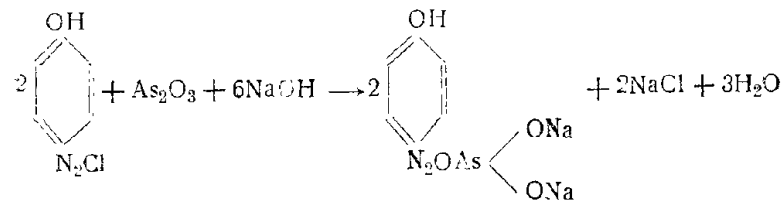
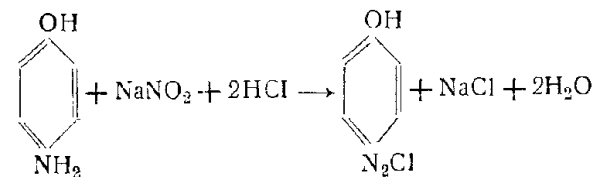
Стадии синтеза

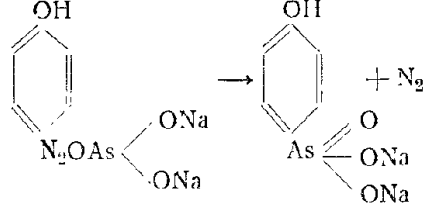
- 1) *p*-Оксифениларсиновая кислота.
- 2) *m*-Нитро-*p*-оксифениларсиновая кислота.
- 3) 3,3'-Диамино-4,4'-диоксиарсенобензол (сальварсан).
- 4) Неосальварсан.

1) *p*-Оксифениларсиновая кислота



Химический процесс





Исходные продукты

<i>p</i> -Амидофенол солянокислый	145 г (1 моль)
Соляная кислота техническая	140 „
Нитрит натрия	69 „
Лед	500 „
Мышьяковистый ангидрид	120 „
Едкий натр	77,5 „
Соляная кислота чистая	157+115 „
Едкий натр 30%-ный раствор	185 „
Активированный уголь	62 „

В стеклянную банку емкостью 2 л, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, загружают 145 г солянокислого *p*-амидофенола, 140 г технической соляной кислоты и 260 мл воды. Раствор охлаждают до 0°; в реакционную смесь постепенно вносят около 500 г льда и начинают медленно вводить при хорошем перемешивании раствор нитрита натрия (69 г в 130 мл воды). Температура реакционной смеси не должна быть выше 0—5°. О конце реакции судят по посинению иодкрахмальной бумаги.

Одновременно с диазотированием *p*-амидофенола готовят раствор мышьяковистокислого натрия следующим образом.

В колбу емкостью 5 л, снабженную мешалкой и делительной воронкой, загружают 900 мл воды и 77,5 г едкого натра. В раствор едкого натра вносят 120 г мышьяковистого ангидрида, нагревают реакционную смесь до 65—70° и тонкой струей из капельной воронки, конец которой доходит до уровня жидкости в колбе, вводят раствор хлористого диазооксибензола. Реакция к концу прибавления раствора диазооксибензола должна оставаться щелочной. По прибавлении всего раствора реакционную массу продолжают перемешивать до полного удаления азота (прекращение выделения пузырьков).

Полученный раствор натриевой соли оксифениларсиновой кислоты подкисляют соляной кислотой до кислой реакции (на коню). Соляной кислоты для нейтрализации требуется примерно 155 г. Выделяющиеся при этом смолистые вещества отстаиваются в течение суток, после чего их отфильтровывают на бюхнеровской воронке. К фильтрату добавляют 180—185 г 30%-ного раствора едкого натра до щелочной реакции на лакмус и упаривают в вакууме. Упаренный раствор выливают в кристаллизатор и охлаждают. Выпавшие кристаллы натриевой соли *p*-оксифениларсиновой кислоты на следующий день отфильтровывают на бюхнеровской воронке и перекристаллизовывают дважды из горячей воды с углем, причем на 1 вес. ч. соли берут 1 ч. воды.

Чистые кристаллы натриевой соли *p*-оксифениларсиновой кислоты, примерно 124 г, растворяют в 130 мл воды. Раствор кипятят с 62 г активированного угля, фильтруют и к фильтрату прибавляют 110—115 г 30%-ной соляной кислоты (чистой) для осаждения свободной *p*-оксифениларсиновой кислоты. Кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из горячей воды.

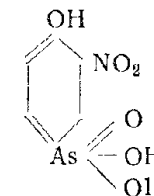
Выход 77 г (35,5% теории).

p-Оксифениларсиновая кислота кристаллизуется из ледяной уксусной кислоты в виде желтоватых призм с темп. пл. 173—174°.

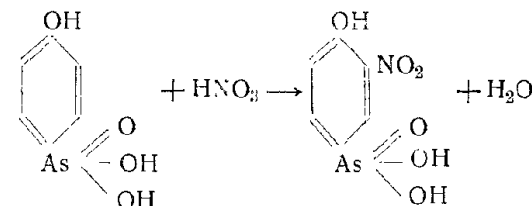
Литература

- Ehrlich, В. 40, 3292 (1907).
 Klinger, Krantz, Ann. 249, 147 (1888).
 Landsberger, В. 23, 1454 (1890).
 Кирхгоф, Карузина, Шевелкина, Авт. свид. 23361 (1931).
 Frd. IX, 1033, 1040; X, 1254.
 Англ. пат. 142947 (1919).
 Ам. пат. 1704106 (1929).

2) *m*-Нитро-*p*-оксифениларсиновая кислота



Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Оксифениларсиновая кислота	77 г
Серная кислота 66° Вё	140+32,5 „
Азотная кислота (уд. вес 1,4)	36,5 „

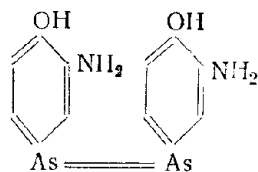
В фарфоровый или стеклянный стакан емкостью 750 мл, снабженный мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают 140 г купоросного масла и 77 г предварительно хорошо растертой оксифениларсиновой кислоты. Температура смеси при растворении должна быть не выше 25°. Затем раствор охлаждают и к нему приливают смесь 32,5 г серной и 36,5 г азотной кислоты. Нитрование ведут при 15°. По окончании нитрования реакционную смесь выливают при хорошем перемешивании в 1400 мл воды и оставляют двое суток кристаллизоваться. Выпавшие кри-

сталлы *m*-нитро-*p*-оксифениларсиновой кислоты отфильтровывают, промывают слегка водой и сушат.

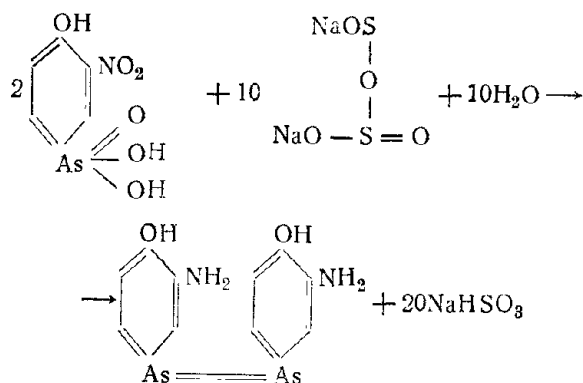
m-Нитро-*p*-оксифениларсиновая кислота — кристаллы светло-желтого цвета, плавится со вспышкой.

Выход 51 г (55% теории).

3) 3,3'-Диамино-4,4'-диоксиарсенобензол (сальварсан)



Химический процесс



Исходные продукты

Нитрооксифениларсиновая кислота	51 г
Едкий натр 8%-ный раствор	192
Гидросульфат натрия	688
Толуол	15
Спирт 96%-ный	40
Спирт для спиртового раствора соляной кислоты	38
Соляная кислота химически чистая	25

688 г гидросульфита растворяют в 318 г воды, к которой предварительно прибавлено 15 г толуола; раствор быстро фильтруют (воронка Бюхнера) и загружают в колбу емкостью 5 л, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой. Сюда же при помешивании прибавляется 51 г нитрооксифениларсиновой кислоты, растворенной в 192 г 8%-ного едкого натра. Реакционную массу нагревают в течение 3 час. при хорошем помешивании и при температуре 55—60°. По окончании нагревания реакционную колбу оставляют стоять на ночь. На следующий день отстоявшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и загружают в стеклянную банку с мешалкой, куда прибавляют 40 г спирта. Смесь хорошо перемешивают и к ней прибавляют 5 л

спиртовый раствор соляной кислоты до слабокислой реакции (на конго), примерно 65 г, и фильтруют. Количество сальварсана определяют титрованием иодом.

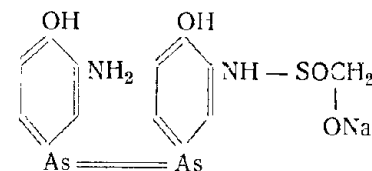
Выход 32 г (91% теории).

Для выделения солянокислого сальварсана к профильтрованному спиртовому раствору прибавляют сильно охлажденный сухой эфир; при этом выпадают бледножелтые мелкие кристаллы солянокислого 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензола. Кристаллы отсасывают, промывают эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе над серной кислотой. Солянокислый сальварсан сохраняют в запаянных эвакуированных трубках.

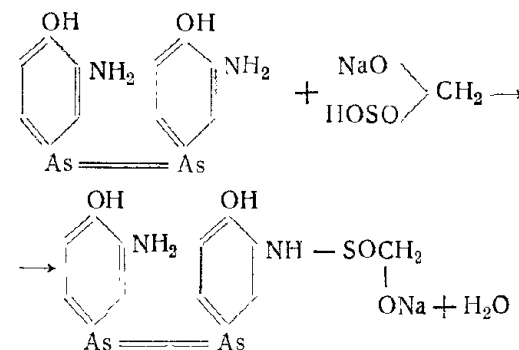
Литература

Ehrlich, Bertheim, В. 45, 756 (1912).
Fargher, Pyma, J. Chem. Soc. 117, 375 (1920).
Kober, J. Am. Soc. 41, 445 (1919).
Raiziss, Gavron, J. Am. Soc. 43, 584 (1921).

4) Неосальварсан



Химический процесс



Исходные продукты

Сальварсан (считая на основание)	32 г
Спирт 96%-ный	400+800
Ронгалит	29,4
Едкий натр 8%-ный раствор	25,3
Эфир абсолютный	47—50

В стеклянную банку емкостью 1 л, снабженную мешалкой и термометром, загружают спиртовый раствор солянокислого сальварсана, полученного в предыдущей стадии. Сюда прибавляют 400 г спирта, реакционную смесь нагревают на водяной бане до

30° и при этой температуре прибавляют 29,4 г ронгалита. Приблизительно в течение часа происходит свертывание неосальварсановой кислоты в ком. Последний разминают в ступке со спиртом и превращают в порошок. К этому порошку прибавляют 25 г 8%-ного раствора едкого натра. Прибавляют 30 мл воды для растворения осадка и 3 г NaCl. Раствор фильтруют и тонкой струйкой вливают в 800 г 96°-ного спирта, при этом выпадает натриевая соль неосальварсана; ее отсасывают, промывают спиртом и эфиром (вся работа ведется в токе CO₂) и затем сушат в вакууме. Соль неосальварсана мало растворима в воде, не растворима в спирте и эфире.

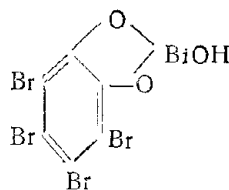
Выход неокислоты 26,4 г (67,7% теории).

Выход натриевой соли неосальварсана 27,7 г.

Литература

Залькинд, С. 1929, 727.
Frd. X, 1249.
Ам. пат. 13818.
Robert, С. 1926, I, 1211.

23. Новиформ

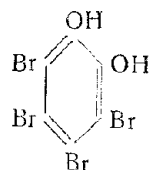


висмутовая соль тетрабромпирокатехина

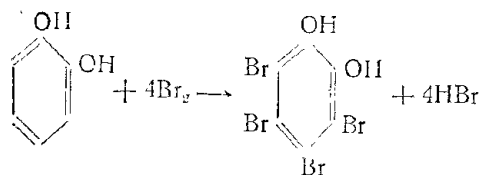
Стадии синтеза

- 1) Тетрабромпирокатехин.
- 2) Висмутовая соль тетрабромпирокатехина (новиформ).

1) Тетрабромпирокатехин



Химический процесс



Исходные продукты

Пирокатехин	16 г (0,15 моля)
Бром	96 " (1,2 ")
Хлороформ	360 "
Гипосульфит 12%-ный раствор	200 мл

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой, капельной воронкой и соединенную с обратным холодильником, через верхний конец которого проходит изогнутая, погруженная в колбу с водой стеклянная трубка (конец трубки над водой), помещают 16 г пирокатехина, растворенного в 160 г хлороформа. Из капельной воронки медленно в течение 1—1,5 часа при работе мешалки вводят раствор 96 г брома в 96 г хлороформа. После введения всего количества брома продолжают перемешивание реакционной массы без подогрева 2 часа и заканчивают реакцию нагреванием реакционной колбы на водяной бане в течение 15—20 мин. при 45—50°. Образующийся при реакции тетрабромпирокатехин выпадает в виде осадка желтого цвета. По окончании перемешивания реакционную массу оставляют в покое до следующего дня, затем отфильтровывают выделившийся продукт, хорошо отжимают его на бюchnerовской воронке и промывают хлороформом до тех пор, пока желтые кристаллы тетрабромпирокатехина не примут белый цвет (требуется ~ 100 г хлороформа).

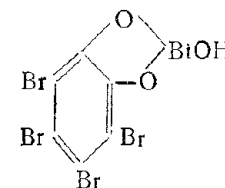
Отфильтрованный продукт сушат сначала на воздухе, затем в эксикаторе.

Белые кристаллы с темп. пл. 186—187°.

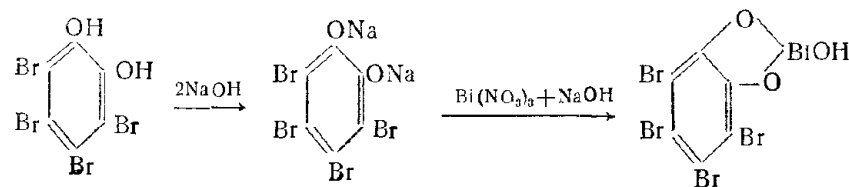
Выход тетрабромпирокатехина 49—50 г (80—82% теории).

Отработанный хлороформ, окрашенный содержащимся в нем бромом в красно-желтый цвет, промывают 10—12%-ным раствором гипосульфита до обесцвечивания (требуется около 150—200 см³), отделяют в делительной воронке и перегоняют на водяной бане. Таким образом почти весь хлороформ, взятый в реакцию (~ 360 г), возвращается обратно (~ 310 г).

2) Висмутовая соль тетрабромпирокатехина (новиформ)



Химический процесс



Исходные продукты

Тетрабромпирокатехин	49 г (0,15 моля)
Едкий натр 3%-ный раствор	630 "
Азотнокислый висмут $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	57 г (0,12 . .)
Глицерин	68 "
Вода	68 мл

В стеклянную банку емкостью 1 л, снабженную двумя капельными воронками и мешалкой, помещают 49 г тетрабромпирокатехина и 333 г 3%-ного раствора едкого натра (10 г NaOH в 323 мл воды), смесь хорошо перемешивают до полного растворения тетрабромпирокатехина. Реакционную банку погружают в водяную баню и при температуре бани 40—45° и хорошо размешивании из капельной воронки медленно в течение 40—45 мин. вводят раствор 57 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 136 г 50%-ного глицерина.

Раствор азотнокислого висмута готовят следующим образом. Измельченную в ступке кристаллическую азотнокислую соль висмута помещают в стакан, смачивают 5—6 мл разбавленной HNO_3 (1:1) и прибавляют 136 г водного глицерина (68 г глицерина и 68 мл воды), полученный раствор профильтровывают и вводят, как указано выше, в реакцию.

Ввиду того что в кислой среде образующийся новиформ или не успевший еще прореагировать фенолят тетрабромпирокатехина разлагается с выделением свободного тетрабромпирокатехина, а в сильнощелочной среде новиформ разлагается с выделением $\text{Bi}(\text{OH})_3$, необходимо тщательно следить за тем, чтобы во все время реакции среда была нейтральной или слабощелочной. Для этого, по мере того как при введении азотнокислого висмута начинает появляться кислая реакция (проба на лакмус), из другой капельной воронки вводят заранее приготовленный 3%-ный раствор едкого натра (его требуется около 300—320 мл).

Образующийся при реакции новиформ выпадает в виде зеленовато-желтого очень мелкого осадка. После прибавления всего раствора азотнокислого висмута размешивание продолжают еще 2 часа при той же температуре 40—45°. Затем полученный продукт отфильтровывают на бюхнеровской воронке, хорошо промывают дистиллированной водой (промывные воды не должны давать окраски с дифениламином — проба на отсутствие следов азотной кислоты), затем эфиром, хорошо отжимают на воронке и сушат в водяном сушильном шкафу при 50—60°.

Выход 65—67 г (87—90% теории).

Содержание висмута в виде Bi_2O_3 32%.

Определение содержания висмута в новиформе

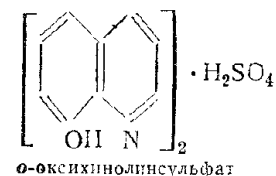
Точную навеску новиформа (около 1 г) нагревают в стакане с небольшим количеством 30%-ного раствора едкого натра до кипения. Раствор разбавляют водой и фильтруют. Оставшийся осадок еще раз нагревают с раствором щелочи, переносят на фильтр и промывают горячей водой. Фильтр с осадком окиси вис-

мута высушивают и прокаливают в фарфоровом тигле. Остаток смачивают разведенной азотной кислотой, удаляют избыток HNO_3 осторожным нагреванием, снова прокаливают и взвешивают.

Литература

Hlasiwetz, Ann. 142, 251 (1867).
Frd. IX, 912.

24. Хинозол



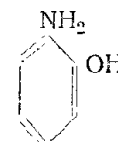
Стадии синтеза

- 1) o-Нитрофенол.
- 2) o-Аминофенол.
- 3) o-Оксихинолин.
- 4) o-Оксихинолинсульфат (хинозол).

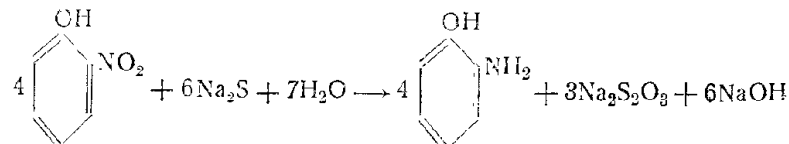
1) o-Нитрофенол

Метод получения o-нитрофенола см. при синтезе феноацетила § 14.

2) o-Аминофенол



Химический процесс



Исходные продукты

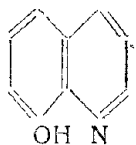
o-Нитрофенол	20 г
Сернистый натрий	80 "
Висульфит натрия 30%-ный раствор	250 мл
Эфир	300 "

80 г сернистого натрия, смоченного 50 мл воды, помещают в круглодонную колбу емкостью 300 мл и расплавляют при на-

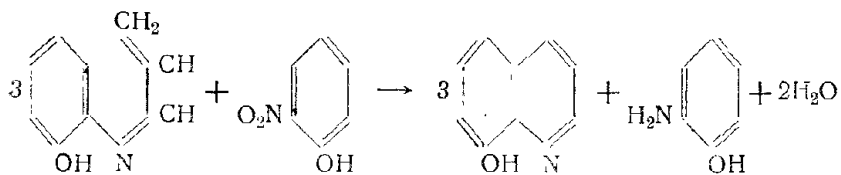
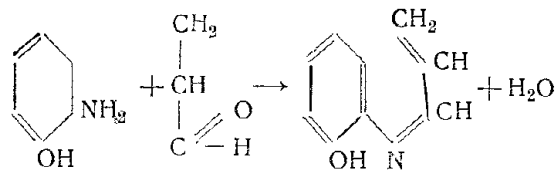
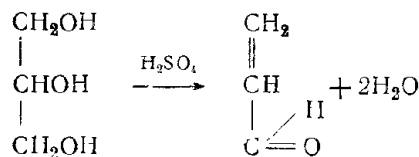
гревании на масляной бане до 110—115°. В расплавленную смесь небольшими порциями при помешивании вносят *o*-нитрофенол (20 г), причем происходит саморазогревание смеси и температура повышается до 120°. После введения всего нитрофенола реакционную массу нагревают еще в течение 3 час. до 120—125°, затем, охладив, разбавляют водой (80 мл) и отфильтровывают от не вошедшего в реакцию сернистого натрия. К фильтрату прибавляют раствор бисульфита натрия до слабокислой реакции на лакмус. При этом выпадает осадок аминифенола вместе с большим количеством неорганических солей. *o*-Аминифенол извлекают из осадка эфиром.

Выход 13 г (80% теории).

3) *o*-Оксихинолин



Химический процесс



Исходные продукты

<i>o</i> -Аминофенол	15 г
Глицерин	42 "
<i>o</i> -Нитрофенол	10 "
Серная кислота 96%-ная	30 "
Едкий натр	~30 "
Сода кальцинированная	10 "

42 г глицерина, 10 г *o*-нитрофенола, 30 г серной кислоты и 15 г *o*-аминофенола помещают в круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную холодильником с широкой внутренней труб-

кой для быстрого стекания конденсирующихся паров и мешалкой, и осторожно нагревают на песчаной бане до 135°. При этой температуре начинается бурное кипение реакционной смеси и температура быстро поднимается до 160—165° (баню следует отставить). Через 15 мин. реакция замедляется, температура падает и для окончания процесса необходимо поддерживать ее нагреванием при 135—140° еще в течение 3 час. После охлаждения не вошедший в реакцию нитрофенол отгоняют с водяным паром. Затем кислую реакционную смесь нейтрализуют сначала едким натром до слабокислой реакции (~25 г NaOH), а под конец содой — до нейтральной (~10 г). Нейтрализованная смесь снова подвергается перегонке с водяным паром. При этом отгоняется полученный *o*-оксихинолин¹. Можно вести нейтрализацию одним едким натром, но при этом следует избегать избытка NaOH, так как оксихинолин дает с ним соль, не перегоняющуюся с водяным паром, что может уменьшить выход.

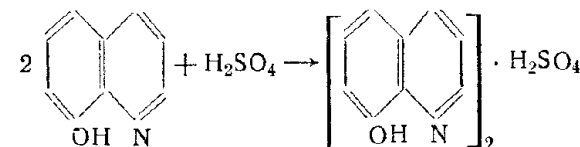
Оксихинолин образует белые игольчатые кристаллы.

Темп. пл. 74°.

Выход 16,9 г (77% теории).

4) *o*-Оксихинолинсульфат (хинозол)

Химический процесс



Исходные продукты

<i>o</i> -Оксихинолин	15 г
Спирт этиловый 96%-ный	60 мл
Серная кислота 93%-ная	5,5 г

15 г оксихинолина помещают в коническую колбу емкостью 150 мл и растворяют в спирте при нагревании. В охлажденный раствор при встряхивании вводят 5,5 г серной кислоты по каплям, причем жидкость сильно разогревается. После охлаждения выпадают желтые кристаллы оксихинолинсульфата или хинозола; их отфильтровывают и сушат в водяном шкафу.

Темп. пл. 177°.

Выход 19,9 г (100% теории).

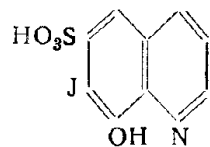
Если взять избыток серной кислоты, то образуется кислая соль *o*-оксихинолина состава $\text{C}_9\text{H}_6(\text{OH})\text{N} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$.

Литература

Frđ. I, 176; VIII, 1198.

¹ Кристаллы *o*-оксихинолина легко забивают форштосс холодильника, поэтому рекомендуется время от времени пускать в муфту последнего горячую воду.

25. Лоретин



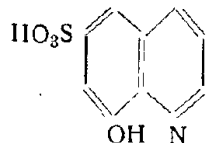
7-Иод-6-сульфо-8-оксихинолин

Стадии синтеза

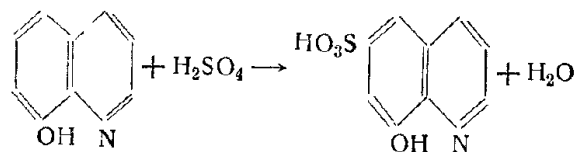
- 1) *o*-Нитрофенол.
- 2) *o*-Аминофенол.
- 3) *o*-Оксихинолин.
- 4) Сульфо-*o*-оксихинолин.
- 5) 7-Иод-6-сульфо-8-оксихинолин (лоретин).

Первая, вторая и третья стадии были описаны при получении хинозола, поэтому здесь приводятся только последние три.

4) Сульфо-*o*-оксихинолин



Химический процесс



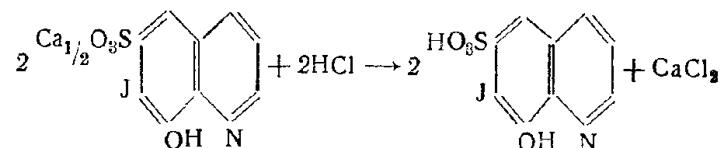
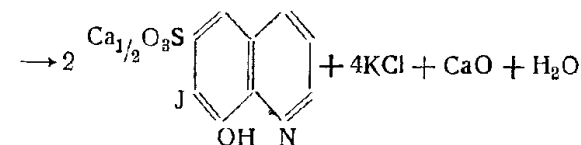
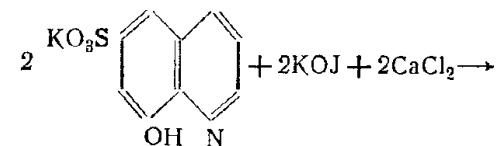
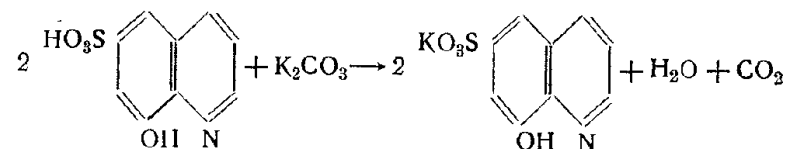
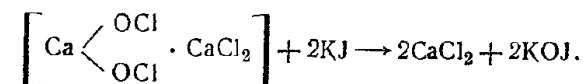
Исходные продукты

<i>o</i> -Оксихинолин	12 г
Олеум 10%-ый	85 „

В банку емкостью 200 мл, снабженную мешалкой, наливают 85 г олеума и вносят 12 г *o*-оксихинолина небольшими порциями (по 0,5 г) при тщательном размешивании и охлаждении реакционной смеси. Температура не должна превышать +5°. Введение оксихинолина заканчивается в течение часа, после чего смесь перемешивают еще около 3 час. и оставляют на ночь. Затем смесь, имеющую вид густой прозрачной жидкости коричневого цвета, выливают в четырехкратное количество воды со льдом (350 мл) и выпавший осадок сульфокислоты после тщательного охлаждения отфильтровывают. *o*-Оксихинолинсульфокислота представляет собой светложелтый порошок, темнеющий при 270—290° и плавящийся при 311°. Содержит 1 молекулу кристаллизационной воды. Выход около 17,6 г (90% теорин).

5) 7-Иод-6-сульфо-8-оксихинолин (лоретин)

Химический процесс



Исходные продукты

<i>o</i> -Оксихинолинсульфокислота	15 г
Поташ	4,6+15 „
Иодистый калий	10,5 „
Белильная известь 27%-ая	17 „
Соляная кислота 10%-ая	35 мл
Соляная кислота 20%-ая	50+115 „

15 г *o*-оксихинолинсульфокислоты помещают в круглодонную колбу емкостью 1 л и растворяют при нагревании в растворе 4,6 г поташа в 150 мл воды. Всыпают 10,5 г иодистого калия и при бурном кипении реакционной смеси вносят в несколько приемов 17 г белильной извести. При этом замечается сильное вспенивание смеси, которую необходимо перемешивать потряхиванием или же при помощи мешалки, не прерывая кипячения. После того как вся белильная известь присыпана, кипятят еще 15—20 мин., а затем переносят в фарфоровую чашку. К охлажденной до 40—50° смеси приливают соляную кислоту, раньше 10%-ную, а потом 20%-ную. Вначале соляную кислоту приливают очень медленно, по каплям, при тщательном размешивании смеси фарфоровым пе-

стиком, затем приливании ускоряют, прибавляя по 0,5—1 мл за раз. При остывании смесь подогревают на водяной бане, но не выше 50°. Необходимо следить, чтобы не было сильного выделения паров иода; реакционная смесь должна все время быть светлоокрашенной. После приливания соляной кислоты она должна иметь слабокислую реакцию и яркий оранжево-красный цвет кальциевой соли иодоксигинолинсульфокислоты. Для этого необходимо прибавить 35 мл 10%-ной HCl и около 25 мл 20%-ной HCl. Кальциевую соль оставляют стоять в течение 12 час., после чего отфильтровывают и промывают водой. Еще влажный осадок переносят в фарфоровую чашку, растирают с небольшим количеством воды, так чтобы получилась масса консистенции сметаны, и обрабатывают 20%-ной соляной кислотой (25 мл). При этом кальциевая соль переходит в свободную иодоксигинолинсульфокислоту, образуя осадок светложелтого цвета. Отфильтрованный и промытый осадок для очистки растворяют в 400 мл 4%-ного раствора поташа и свободную сульфокислоту выделяют 20%-ной соляной кислотой. Растворение в щелочи можно производить при нагревании, но не выше 80°, так как при кипячении продукт разлагается с выделением иода. При действии соляной кислоты иодоксигинолинсульфокислота выпадает в красивых, блестящих, пластинчатых кристаллах.

Выход чистого продукта 15 г (70% теории).

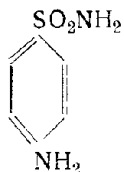
Литература

Claus, Posselt, J. prakt. Chem. (2) 41, 32 (1890).
Claus, Baumann, J. prakt. Chem. (2) 55, 470 (1897).
Frd. III, 964; VIII, 1200.

Ятрен

Для получения ятрена 15 г иодоксигинолинсульфокислоты тщательно смешивают в ступке с 3,8 г бикарбоната натрия.

26. Стрептоцид белый

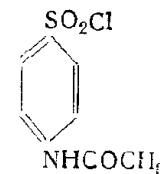


амид сульфаниловой кислоты
(сульфаманданилин)

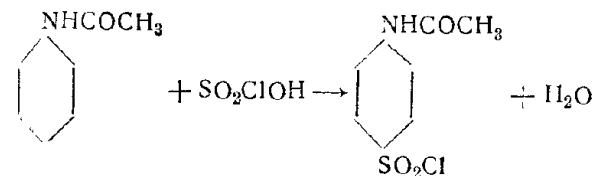
Стадии синтеза

- 1) Хлорангидрид ацетилсульфаниловой кислоты.
- 2) Амид ацетилсульфаниловой кислоты.
- 3) Амид сульфаниловой кислоты.

1) Хлорангидрид ацетилсульфаниловой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Ацетанилид 27 г (0,2 моля)
Хлорсульфоновая кислота 108 „

В круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную мешалкой, термометром, загрузочным отверстием и отводной трубкой для выделяющегося при реакции хлористого водорода, загружают 108 г хлорсульфоновой кислоты. Колбу охлаждают ледяной водой и небольшими порциями вносят 27 г ацетанилида таким образом, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 20°.

После введения всего количества ацетанилида реакционную массу нагревают в течение 2 час. при температуре 70°, затем колбу охлаждают и содержимое тонкой струей при хорошем перемешивании спускают в стеклянную банку, в которой находится 450 г льда. Температура при этом не должна быть выше 5°.

Полученную пасту фильтруют на бюхнеровской воронке на слое асбеста и промывают водой до нейтральной реакции на конго. Сушат на воздухе.

Влажный продукт содержит 55% хлорангидрида ацетилсульфаниловой кислоты. Технический хлорангидрид ацетилсульфаниловой кислоты долго сохранять нельзя, его необходимо очистить. Для этой цели отжатый на воронке Бюхнера сырой хлорангидрид растворяют в десятикратном количестве эфира, отделяют от образовавшегося слоя воды и сушат эфирную вытяжку Na₂SO₄ в течение 1—2 час. Затем отгоняют половину эфира и к оставшемуся эфирному раствору приливают равное количество бензола. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Хорошо растворим в эфире и плохо — в холодном бензоле.

Темп. пл. хлорангидрида ацетилсульфаниловой кислоты 149°.
Выход 35 г (75% теории).

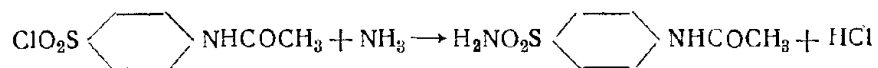
Литература

Schretter, B. 35, 4225 (1902); 36, 3008 (1903).
Pense, Winter, J. Am. Soc. 61, 2977 (1939).

2) Амид ацетилсульфаниловой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Хлорангидрид ацетилсульфаниловой кислоты сухой	35 г (1,15 моля)
Аммиак 23%-ный	105 мл
Лед	45 г

В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и термометром, загружают 105 мл 23%-ного аммиака, 45 г льда и при хорошем перемешивании вносят постепенно 35 г хлорангидрида ацетилсульфаниловой кислоты, регулируя температуру реакционной массы так, чтобы она была не выше 30°. После введения всего хлорангидрида реакционную массу перемешивают в течение 2 час. Затем фильтруют, осадок промывают водой и сушат при 40°. В сыром продукте содержится около 40% влаги. Перекристаллизуется из воды. Белые иглы. Легко растворяется в горячей воде, спирте и ацетоне.

Темп. пл. 216—217°.

Выход сухого продукта 25,5 г (79,5% теории).

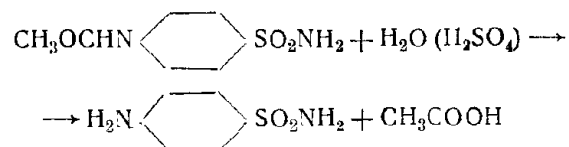
Литература

Gelmo, J. prakt. Chem. 77, 372 (1908).
Grossley, Northey, Hultquist, J. Am. Soc. 61, 2950 (1939).

3) Амид сульфаниловой кислоты (белый стрептоцид)



Химический процесс



Исходные продукты

Амид ацетилсульфаниловой кислоты	25,5 г
Серная кислота 20%-ная	127,5 "
Аммиак 23%-ный	~40,5 мл

В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, термометром, загрузочным отверстием и нисходящим холодильником, загружают 127,5 г 20%-ной серной кислоты, нагревают

до 95° и вносят 25,5 г амида ацетилсульфаниловой кислоты. Затем реакционную массу нагревают до 125° в течение 30 мин., при этом отгоняется уксусная кислота. Смесь охлаждают и при 20° нейтрализуют аммиаком (42,5 мл). Фильтруют, осадок промывают водой и сушат при 40—50°. Перекристаллизовывают из горячей воды.

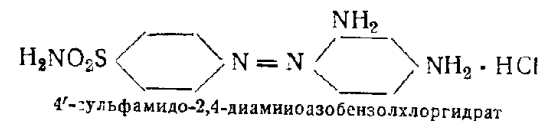
Темп. пл. 160—161°. Легко растворяется в горячей воде, спирте, ацетоне и эфире.

Выход 18 г (88% теории).

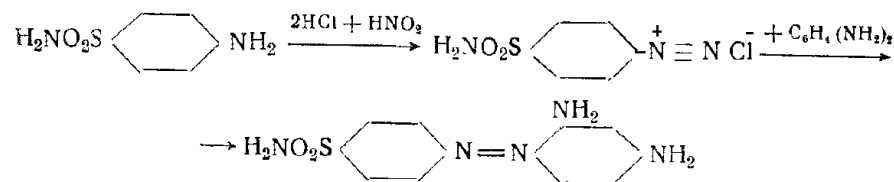
Литература

Kollaff, J. Am. Soc. 60, 950 (1938).
Baer Hugo, J. Am. Soc. 61, 613 (1939).
Ам. пат. 2111913 (1938).

27. Стрептоцид красный (руберол)¹



Химический процесс



Исходные продукты

Амид сульфаниловой кислоты	17,2 г (0,1 моля)
Соляная кислота концентрированная	29 "
Нитрит натрия	7,2 "
m-Фенилендиамин	12 "
Аммиак 12,5%-ный	~30 "

В фарфоровый стакан емкостью 150 мл, снабженный мешалкой и термометром, загружают 29 г концентрированной соляной кислоты, 17,2 г амида сульфаниловой кислоты, 110 мл воды и 44 г льда. При температуре 0° при энергичном перемешивании приливают по каплям раствор 7,2 г нитрита натрия в 10 мл воды (проба на иодкрахмальную бумагу и конго). После введения всего раствора нитрита натрия реакционную массу перемешивают в течение 0,5 часа. Одновременно с приготовлением хлордиазоамидосульфобензола готовят раствор солянокислого m-фенилендиамина. В круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную мешалкой, двумя капель-

¹ Методика завода им. Семашко, Вохимфарм.

ными воронками и отводной трубкой, загружают 12 г *m*-фенилендиамина, 12 г концентрированной соляной кислоты, 65 мл воды и 10 г льда; к этому раствору прибавляют 4 г 25%-ного аммиака. В солянокислый раствор *m*-фенилендиамин приливают по каплям раствор хлордиазоамидосульфобензола и одновременно из другой капельной воронки 25%-ный аммиак в таком количестве, чтобы реакция была все время слабокислая (проба на конго).

Температура во время реакции сочетания не должна быть выше 3°.

После введения всего раствора хлордиазоамидосульфобензола прибавляют к реакционной смеси 12,5%-ного аммиака до нейтральной реакции, перемешивают в течение 2 час. и фильтруют. Сырой продукт перекристаллизовывают из 10-кратного количества горячей воды, кипятят раствор 10 мин. и фильтруют от смол. К фильтрату прибавляют соляной кислоты до слабокислой реакции. Выпавший темнокрасный порошок отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодной воды и спиртом и сушат при 80°.

Темп. пл. 242—251°. Растворяется в горячей воде и в метило-вом спирте.

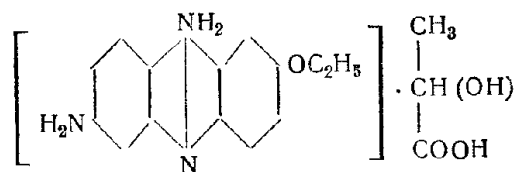
Выход 25,2 г (87% теории).

Литература

Mutzh, В. 71, А 15 (1938).

О. Ю. Магидсон, М. В. Рубцов, ЖОХ 10, 756 (1940).

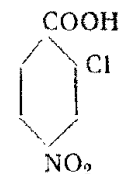
28. Риванол



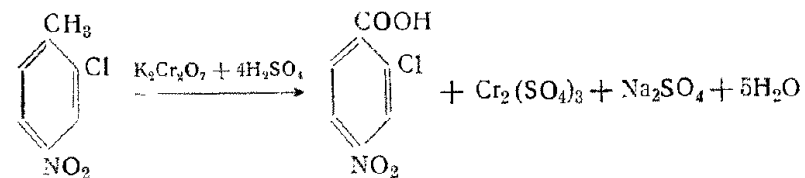
лактат 2-этоксн-6,9-диаминоакридина

Стадии синтеза

- 1) 2-Хлор-4-нитробензойная кислота.
- 2) 4-Этоксн-5-нитродифениламино-2-карбоновая кислота.
- 3) 2-Этоксн-6-нитро-9-хлоракридин.
- 4) 2-Этоксн-6-нитро-9-аминоакридин.
- 5) 2-Этоксн-6,9-диаминоакридин.
- 6) Лактат 2-этоксн-6,9-диаминоакридина.



Химический процесс



Исходные продукты

2-Хлор-4-нитротолуол	85,5 г (0,5 моля)
Двуххромовокислый калий	155 „ (0,52 „)
Серная кислота 85%-ная	600 „
Раствор соды (бикарбонат) 5%-ный	~400 „
Соляная кислота	15—20 „

В стеклянную банку емкостью 1 л, снабженную мешалкой и термометром, загружают 85,5 г 2-хлор-4-нитротолуола и 600 г 85%-ной серной кислоты. При хорошем перемешивании сюда же вносят небольшими порциями 155 г мелко растертого двуххромовокислого калия. При внесении первой порции температура поднимается до 65—70° и эту температуру поддерживают при прибавлении всего количества двуххромовокислого калия. Затем реакционную массу перемешивают в течение одного часа, прибавляют двойной объем воды и фильтруют. Осадок промывают водой и растворяют при легком нагревании в 350—400 г 5%-ного раствора бикарбоната. Раствор фильтруют, фильтрат нейтрализуют 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции на конго, при этом выпадает 2-хлор-4-нитробензойная кислота, ее отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды, сушат при 40°. Длинные белые иглы.

Темп. пл. 136—137°.

Выход 40,5 г (40,5% теории).

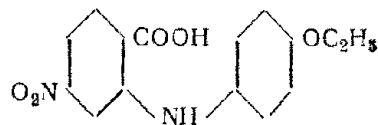
Выход, считая на вошедший в реакцию 2-хлор-4-нитротолуол, составляет 48,5%, так как количество не вошедшего в реакцию 2-хлор-4-нитротолуола после перекристаллизации из спирта 15 г.

Литература

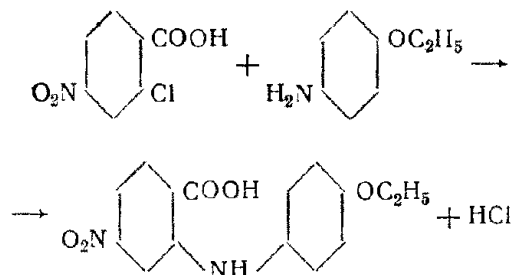
Lehmann, Klotz, Ann. 231, 308 (1885).

Wochendorf, Ann. 185, 275 (1876).

2) 4'-Этоксидифениламино-2-карбоновая кислота



Химический процесс



Исходные продукты

2-Хлор-4-нитробензойная кислота	40 г (0,2 моля)
<i>p</i> -Фенетидин	27,4 г (0,2 . .)
Поташ	35 .
Медь (порошок)	0,5 .

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, загружают 155 мл воды, 40 г 2-хлор-4-нитробензойной кислоты, 27,4 г свежеперегнанного *p*-фенетидина, 35 г поташа и 0,5 г порошка меди. Реакционная смесь нагревается до 105° при хорошем перемешивании в течение 5 час.

По окончании реакции колбу охлаждают, добавляют несколько мл 28%-ного раствора едкого кали.

Выпавшие кристаллы калиевой соли 4'-этоксидифениламино-2-карбоновой кислоты (фиолетового цвета) отделяют на воронке Бюхнера и для очистки растворяют в 1 л горячей воды; горячий раствор фильтруют и к нему добавляют соляной кислоты до кислой реакции на конго; при этом 4'-этоксидифениламино-2-карбоновая кислота выпадает в виде желтого кристаллического осадка, который затем отфильтровывают, промывают водой и сушат.

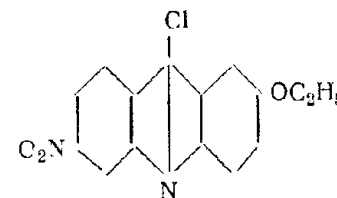
Темп. пл. 227—229°.

Выход 49,2 г (82% теории).

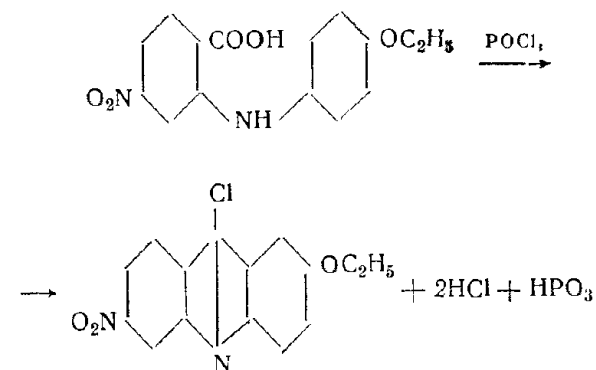
Литература

Ullmann, Wagner, Ann. 355, 363 (1907).

3) 2-Этоксидифениламино-6-нитро-9-хлоракридин



Химический процесс



Исходные продукты

4-Этоксидифениламино-2-карбоновая кислота	49 г
Хлорид фосфора	50 .
Дихлорэтан	165 .

В круглодонную колбу емкостью 300 мл, снабженную мешалкой и нисходящим холодильником, загружают 49 г 4'-этоксидифениламино-2-карбоновой кислоты, 50 г хлорид фосфора и 165 г дихлорэтана. Реакционную массу нагревают на кипящей водяной бане в течение 3 час., при этом отгоняется большая часть дихлорэтана.

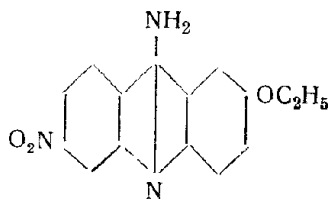
По окончании реакции охлаждают колбу и содержимое при хорошем перемешивании выливают на 300 г колотого льда. Перемешивание продолжают еще 2 часа, а затем осадок отфильтровывают, промывают спиртовым раствором едкого кали до тех пор, пока спирт не перестанет окрашиваться. После этого осадок промывают еще чистым спиртом и два раза горячей водой. Перекристаллизовывают из бензола. Яркожелтые кристаллы.

Темп. пл. 187—188°.

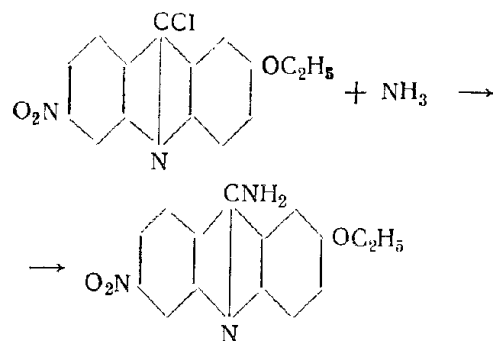
Выход 48,5 г (97% теории).

Граебе, Lagodsinski, В. 25, 1733 (1892).
 Уилманн, Вагнер, Ann. 355, 360 (1907).
 Магидсон, Григоровский, ЖОХ 3, 615 (1933).
 Магидсон, Травин, ЖОХ 6, 909 (1936).

4) 2-Этокси-6-нитро-9-аминоакридин



Химический процесс



Исходные продукты

2-Этокси-6-нитро-9-хлоракридин	48,5 г (0,16 моля)
Фенол	24 "
Спиртовый раствор аммиака 10%-ный (15 г аммиака)	240 "
Бензол	~20 мл
Спирт	50 "

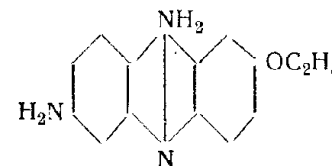
В чугуный автоклав с мешалкой, емкостью 1 л (на 30 ат давления) загружают 48,5 г 2-этокси-6-нитро-9-хлоракридина, 24 г фенола и 240 г 10%-ного спиртового раствора аммиака. Автоклав нагревают в течение 2,5 час. при температуре 130° (10—12 ат). Остывшую реакционную массу фильтруют и кристаллы промывают бензолом, а затем спиртом.

2-Этокси-6-нитро-9-аминоакридин — кристаллы красного цвета.
 Темп. пл. 310°.
 Выход 34 г (75% теории).

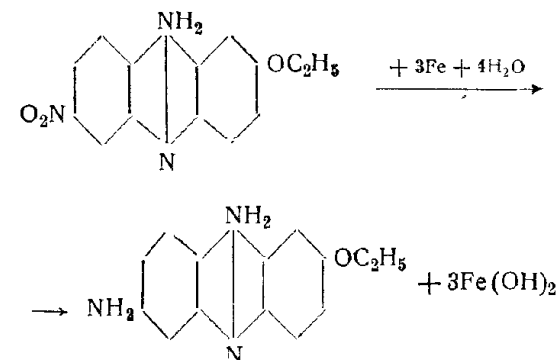
Литература

Frd. XIV, 800, 801, 802, 803, 805, 807.

5) 2-Этокси-6,9-диаминоакридин



Химический процесс



Исходные продукты

2-Этокси-6-нитро-9-аминоакридин	17 г
Чугунные (обезжиренные) стружки ¹	85 "
Соляная кислота концентрированная	14 мл

В круглодонную колбу емкостью 1 л, снабженную мешалкой, загружают 575 мл воды, 17 г 2-этокси-6-нитро-9-аминоакридина, 14 мл концентрированной соляной кислоты, 85 г обезжиренных чугуных стружек и несколько кристалликов калийной селитры.

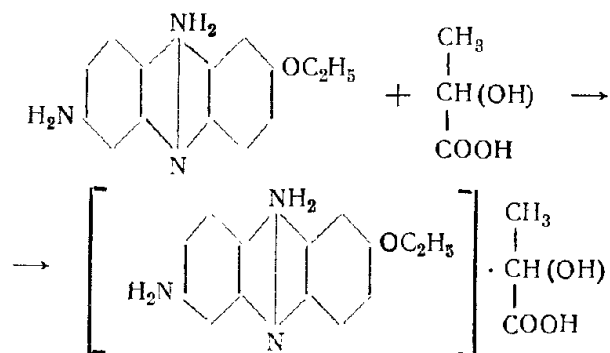
Реакционную смесь при хорошем перемешивании нагревают в течение 1,5 час. на кипящей водяной бане.

По окончании нагревания реакционную смесь фильтруют и из фильтрата соляной кислотой высаживают хлоридат 2-этокси-6,9-диаминоакридина; отфильтровывают его, растворяют в воде и к водному раствору добавляют 5% раствора едкого натра. При этом выпадает основание, которое очищают, растворяя в воде, содержащей бисульфит натрия. Раствор встряхивают с углем, фильтруют и добавляют щелочи. Выпадает основание в виде желтого порошка.

Темп. пл. основания 122°.
 Темп. пл. хлоридата 300°.
 Выход 11,4 г (75% теории).

¹ Очистку стружек см. при синтезе фенаcetина, стр. 87.

Химический процесс



Исходные продукты

2-Этокси-6,9-диаминоакридин	11,4 г
Молочная кислота 40%-ная	11,4 мл
Спирт	80 "

В колбе смешивают при комнатной температуре 11,4 г 2-этокси-6,9-диаминоакридина, 80 мл спирта и 11,4 мл молочной кислоты. Смесь оставляют стоять на несколько часов. Выпадают кристаллы зеленовато-желтого цвета; их отфильтровывают, промывают слегка спиртом и сушат при 50°.

Растворяется в 20 ч. воды и 110 ч. спирта.

Выход 13 г (85% теории).

ЧАСТЬ ВТОРАЯ
ДУШИСТЫЕ ВЕЩЕСТВА

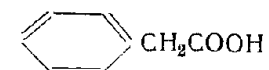
29. Фенилэтиловый спирт



Стадии синтеза

- 1) Фенилуксусная кислота.
- 2) Этиловый эфир фенилуксусной кислоты.
- 3) Фенилэтиловый спирт.

1) Фенилуксусная кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Цианистый бензил ¹	43 г
Едкий натр 30%-ный раствор	72 "
Бензол	16 мл
Серная кислота 16%-ная	40 г

В круглодонную колбу емкостью 300 мл, соединенную с обратным холодильником и снабженную механической мешалкой и термометром, помещают 43 г цианистого бензила (темп. кип. при 40 мм рт. ст. 135—140°) и 72 г 30%-ного раствора едкого натра. При перемешивании смесь нагревают на масляной бане при 100—110° в течение 10 час. Затем добавляют 52 мл воды и снова при перемешивании нагревают до прекращения выделения аммиака. По окончании реакции полученный раствор натриевой соли фенилуксусной кислоты переносят в делительную воронку и обрабатывают 10—15 мл бензола для удаления следов непрореагировавшего цианистого бензила. По отстаивании отделяют бензольный слой, а водный переносят в стакан емкостью 500 мл и при помешивании к раствору постепенно прибавляют разбавленную серную кислоту

¹ Получение цианистого бензила см. при синтезе люминала, стр. 28.

(16%_в-ную) до кислой реакции на конго (требуется приблизительно-но 40 г — 6,8 г H₂SO₄ уд. веса 1,84 и 34 мл воды).

Выделившуюся фенилуксусную кислоту отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают небольшим количеством холодной воды, хорошо отжимают и сушат в сушильном шкафу при 40°.

Темп. пл. полученного продукта 76—76,5°.

Выход 45 г (90%_в теории).

Фенилуксусная кислота представляет собой белые блестящие кристаллы, обладает приятным устойчивым запахом.

Темп. кип. 265—266° при обычном давлении, при 15 мм рт. ст. 167—189°.

Литература

Саниззано, Апп. 96, 247 (1853).

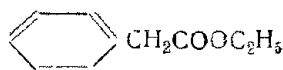
W. Mann, В. 14, 1645 (1881).

M. Bodroux, С. r. 151, 236 (1910).

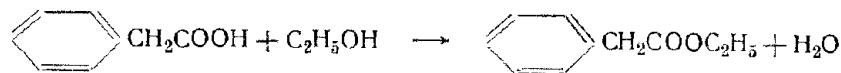
W. Stadel, В. 19, 1950 (1886).

Синтезы органических препаратов, т. I, стр. 209, Госхимтехиздат, М. 1932.

2) Этиловый эфир фенилуксусной кислоты¹



Химический процесс



Исходные продукты

Фенилуксусная кислота	45 г
Этиловый спирт 96°-ный	135 "
Серная кислота (уд. вес 1,84)	2,5 "

В круглодонную колбу емкостью 300 мл, соединенную с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, и снабженную механической мешалкой с ртутным затвором и капельной воронкой, помещают 45 г фенилуксусной кислоты и 135 г этилового спирта (96°). При перемешивании медленно по каплям прибавляют 2,5 г концентрированной серной кислоты (уд. вес 1,84). Затем реакционную массу при нагревании на водяной бане и перемешивании кипятят в течение 7 час. По окончании реакции обратный холодильник заменяют нисходящим и на водяной бане отгоняют избыток спирта (~100—105 г). По охлаждении реакционной массы в колбу прибавляют 60—65 мл холодной воды, хорошо взбалтывают и переносят в делительную воронку, где дают отстояться выделившемуся слою эфира фенилуксусной кислоты. Нижний слой

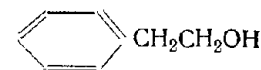
¹ Метод получения этилового эфира фенилуксусной кислоты, указанный при синтезе люминала, не рекомендуется для парфюмерного продукта.

эфира отделяют от водного слоя, промывают его 1—1,5%_в-ным раствором соды для удаления серной кислоты и непрореагировавшей фенилуксусной кислоты, затем промывают небольшими порциями (по 10—15 мл) воды до нейтральной реакции. Щелочные и промывные воды соединяют вместе и 2—3 раза экстрагируют эфиром. Такой же обработке эфиром подвергают и отделенный кислый водный слой. Эфирную вытяжку последнего промывают раствором соды и водой до нейтральной реакции. Полученные эфирные вытяжки присоединяют к основной порции этилового эфира фенилуксусной кислоты и сушат над сплавленным сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме.

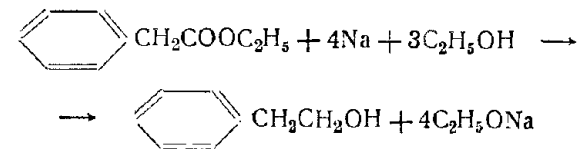
Температура кипения полученного продукта при 3 мм рт. ст. 92—94°, 14 мм рт. ст. 107—110°, 28 мм рт. ст. 124—126°.

Выход 50—51,5 г (92—95%_в теории)¹.

3) Фенилэтиловый спирт



Химический процесс



Исходные продукты

Этиловый эфир фенилуксусной кислоты	25 г
Этиловый спирт абсолютный ²	218 мл
Этиловый спирт 50°-ный	40 "
Металлический натрий	30 г

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, соединенную с мощным обратным холодильником (1—1,5 м), (закрытым хлоркальциевой трубкой) и снабженную механической мешалкой с ртутным затвором и термометром, помещают 25 г этилового эфира фенилуксусной кислоты и 218 мл абсолютного этилового спирта. Колбу нагревают на масляной бане до кипения реакционной жидкости и в кипящий спиртовой раствор прибавляют по возможности быстро небольшими кусочками 30 г металлического натрия, который предварительно хорошо отжимается от керосина между листами фильтровальной бумаги и промывается сухим бензолом. Первые же порции металлического натрия вызывают бур-

¹ О свойствах этилового эфира фенилуксусной кислоты и литературу см. при синтезе люминала, стр. 28.

² После обычного абсолютирования этиловый спирт обрабатывают металлическим натрием (1% от веса взятого спирта) и перегоняют.

ную реакцию. В случае слишком сильного кипения реакционной жидкости отставляют на короткое время масляную баню, не прекращая введения натрия. Весь натрий должен быть прибавлен при непрерывающемся кипении спирта.

К концу реакции температура реакционной массы поднимается до 105—110°. Когда весь металлический натрий введен, начинают перемешивание и продолжают нагревание при температуре кипения смеси (температура бани 125—130°) до полного растворения натрия, на что требуется 2—3 часа. После растворения натрия удаляют масляную баню, дают массе охладиться до 90°, снабжают реакционную колбу капельной воронкой и при перемешивании постепенно прибавляют 40 мл 50%-ного этилового спирта для растворения могущих остаться следов металлического натрия, а затем через капельную же воронку постепенно вводят 75 мл воды для разложения образовавшихся при реакции алколюатов. Обратный холодильник заменяют на нисходящий и на водяной бане отгоняют спирт (200 мл крепостью 95—96°). После отгонки спирта колбу охлаждают и к остатку осторожно прибавляют разбавленную соляную кислоту (1:1) до нейтральной или слабощелочной реакции (требуется ~ 150 г 28%-ной HCl). Жидкость из колбы переносят в делительную воронку, дают отстояться выделявшемуся маслянистому слою фенолэтилового спирта, после чего его отделяют, а водный слой тщательно экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки присоединяют к основной массе продукта и сушат над сплавленным сульфатом натрия. После отгонки эфира оставшееся масло перегоняют в вакууме¹. Температура кипения полученного продукта при 3 мм рт. ст. 81—82°, 6 мм рт. ст. 94—96°, 13 мм рт. ст. 103—104°.

$$d^{15} = 1,0235.$$

Выход 11—12 г (60—65% теории).

Для выделения непрореагировавших остатков фенолуксусной кислоты, образовавшейся вследствие омыления взятого в реакцию эфира, жидкость после извлечения эфиром фенолэтилового спирта при хорошем охлаждении подкисляют 10%-ной HCl, при этом выделяется фенолуксусная кислота: ее отфильтровывают, хорошо отжимают на воронке и сушат при 40°. Выделенная кислота имеет темп. пл. 73—75°; ее получают 2—2,5 г. Фенолэтиловый спирт представляет собой бесцветную жидкость, обладающую в слабых концентрациях запахом свежей розы.

Темп. кип. при обычном давлении 220—222°, при 12 мм рт. ст. 98—100°.

$$d^{15} = 1,0235$$

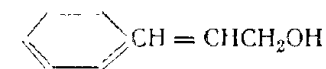
$$n = 1,53574.$$

Литература

Bouveant, Blanc, С. г. 136, 1676 (1903); 137, 61 (1903). Bull. Soc. Chim. (3) 31, 672 (1904).
Frd. VIII, 1260, 1265.

¹ При перегонке рекомендуется пользоваться корковыми пробками.

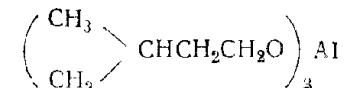
30. Коричный спирт



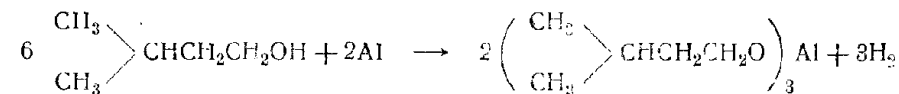
Стадии синтеза

- 1) Изоамилат алюминия.
- 2) Коричный спирт.

1) Изоамилат алюминия



Химический процесс



Исходные продукты

Изоамиловый спирт	1 кг
Алюминиевые стружки	24 г
Серная кислота 10%-ная	300 "
Едкий натр 10%-ный раствор	100 "
Иод	0,1 "
Сернокислый натрий	100 "

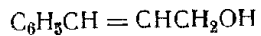
Очистка изоамилового спирта. Изоамиловый спирт получают в промышленности разгонкой сивушного масла. В нем всегда содержится в небольшом количестве пиридиновые основания, которые придают сивушному маслу неприятный запах. Для очистки от этих оснований изоамиловый спирт промывают 10%-ной серной кислотой, причем основания растворяются, переходя в соли. На 1 кг изоамилового спирта берут 300 г 10%-ной серной кислоты. Смесь взбалтывают в делительной воронке. Нижний водный слой отделяют. Верхний слой промывают раза три водой до нейтральной реакции, отделяют, сушат безводным сульфатом натрия и разгоняют.

Собирают фракцию, кипящую при 128—132°.

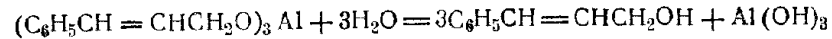
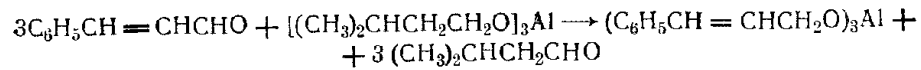
Очистка и активизация алюминиевых стружек. Для обезжиривания алюминиевые стружки промывают сначала этиловым спиртом, а затем водой. Для активизации 24 г стружек помещают в фарфоровую чашку и обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра до сильного выделения пузырьков водорода. Затем сливают раствор щелочи, а стружки промывают водой до нейтральной реакции и высушивают в сушильном шкафу при темп. 100—110°. Высушенные алюминиевые стружки хранят в банке с хорошо притертой пробкой.

В круглодонную колбу емкостью 1,5 л, снабженную мешалкой, трехколенчатым форштоссом и обратным холодильником, помещают 24 г активированных алюминиевых стружек, 0,1 г иода и 800 г очищенного сухого изоамилового спирта. Реакционную смесь нагревают до начала кипения. Если реакция растворения алюминия пойдет слишком бурно, горелку временно отнимают и подставляют снова, когда она затихает. Нагревание продолжают до полного растворения алюминия, на что требуется около 7—8 час.

2) Коричный спирт



Химический процесс



Исходные продукты

Изоамилат алюминия	продукт I стадии
Коричный альдегид	200 г
Серная кислота 25%-ная	1,6 кг
Насыщенный раствор поваренной соли	300 г
Едкий натр 25%-ный раствор	25 "
Этиловый спирт	150 "
Толуол	300 "

В охлажденный изоамилат алюминия прибавляют 200 г свежеперегнанного коричневого альдегида. Реакционную смесь перемешивают в продолжение 40 час. при температуре 25—30°. По окончании реакции смесь выливают в 1,6 л 25%-ной охлажденной серной кислоты, перемешивая и следя, чтобы температура не повышалась более 30°. Затем продукт реакции экстрагируют 200 г толуола. Толуол отгоняют, а оставшийся технический коричный спирт, содержащий небольшое количество эфира, омыляют.

Для омыления 200—205 г технического коричневого спирта помещают в круглодонную колбу на 750 мл, соединенную с обратным холодильником. Прибавляют 150 мл этилового спирта и 25 г раствора едкого натра и нагревают на водяной бане 2 часа до кипения спирта. По окончании нагревания обратный холодильник меняют на нисходящий и отгоняют 70—80% этилового спирта. Затем содержимое колбы охлаждают и выливают в 500 мл холодной воды. Нижний слой отделяют. Он содержит натриевые соли коричной и валериановой кислот. Верхний слой разбавляют 100 мл толуола или бензола и промывают до нейтральной реакции насыщенным раствором поваренной соли, нагретой до 40—50°.

Нейтральный толуольный раствор коричневого спирта сушат поташом, отгоняют при грубом вакууме (60—70 мм рт. ст.) толуол, а затем перегоняют коричный спирт в вакууме.

Фракция, кипящая в пределах 130—135° при 10 мм рт. ст., представляет собой технический коричный спирт; ее перегоняют еще раз. Для полнейшей очистки закристаллизовавшийся коричный спирт промывают на фильтре небольшим количеством легкой фракции бензина¹. Высушивают на воздухе. Коричный спирт парфюмерного качества имеет очень тонкий нежный запах гиацинта.

Темп. пл. 33°.

Выход 107 г (53% теорит).

¹ Предложение г. Шумейко.

Литература

Barbier, Leser, Bull. Soc. chim. (3) 33, 858 (1905).

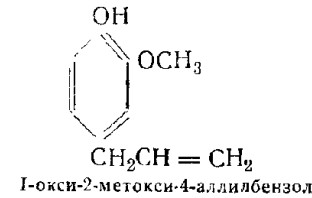
Meerwein, Schmidt, Ann. 444, 237 (1935).

Ам. пат. 1688083; С. 1929, I, 143.

Young, Hartung, Crossley, J. Am. Soc. 58, 100 (1936).

Шорыгин, Богачева, Сб. трудов Главпарфюмера, стр. 142.

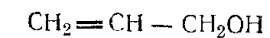
31. Эвгенол



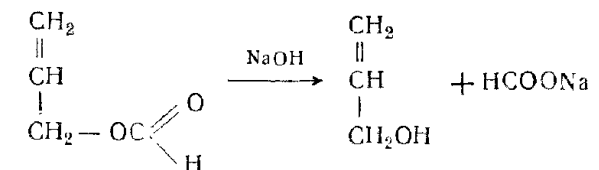
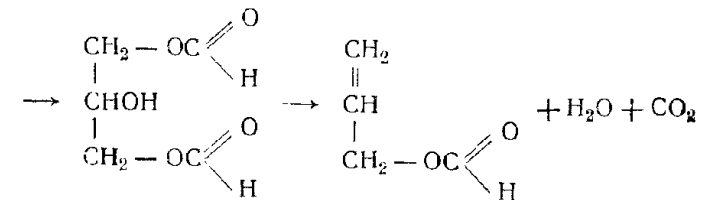
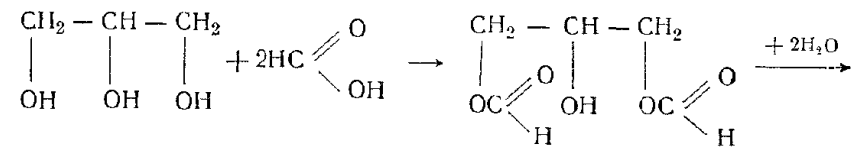
Стадии синтеза

- 1) Аллиловый спирт.
- 2) Бромистый аллил.
- 3) Гваяколкарбоновая кислота.
- 4) Метилловый эфир гваяколкарбоновой кислоты.
- 5) Метилловый эфир аллилгваяколкарбоновой кислоты.
- 6) Аллилгваяколкарбоновая кислота.
- 7) Аллилгваякол (эвгенол).

1) Аллиловый спирт



Химический процесс



Исходные продукты

Муравьиная кислота 82—85%-ная	260 + 175 г
Глицерин 97—98%-ный	170 .
Раствор едкого натра 50%-ный	175 .

Аппарат для получения аллилового спирта состоит из медной реторты емкостью 1 л с тубусом, в который вставлены капилляр и термометр, доходящий почти до дна реторты. Реторта соединена с холодильником, который, в свою очередь, присоединен к двум последовательно связанным склянкам Вульфа. Первая служит приемником; вторая наполнена щелочью и присоединена к вакуум-наосу. В реторту загружают 170 г 97—98%-ного глицерина. Глицерин нагревают для обезвоживания при 150—160° и давлением 40—50 мм рт. ст. в течение 1—2 час. По обезвоживании глицерина его охлаждают до 55° и при этой температуре в реторту вносят 260 г муравьиной кислоты и, установив давление в приборе 110—120 мм рт. ст., нагревают реакционную смесь и при 63—70° отгоняют большую часть непрореагировавшей муравьиной кислоты. Но так как по мере отгонки муравьиной кислоты температура кипения смеси повышается, то для сохранения этой температуры давление понижают до 40 мм рт. ст. К концу реакции температуру смеси повышают до 114—115° и при 40 мм рт. ст. поддерживают эту температуру в течение четверти часа. Далее смесь охлаждают и приливают еще 175 г муравьиной кислоты. Вторую стадию этерификации ведут при тех же условиях, как и первую. Всего избыточный муравьиной кислоты при этерификации глицерина отгоняют около 300 г со средней крепостью в 60—70%.

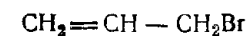
После отгонки муравьиной кислоты реакционную смесь подвергают в том же аппарате пирогенетическому разложению, нагревая ее до 175—180°, но уже без вакуума. Реакция разложения протекает обычно в температурных пределах 180—215°, причем отгоняется смесь продуктов, состоящая из муравьиноаллилового эфира, аллилового спирта, муравьиной кислоты и воды. Если реакцию вести в стеклянном приборе, то разложение протекает при более высокой температуре 250—260° и не вошедший в реакцию глицерин осмолется и не может быть снова взят в реакцию; при применении же медной реторты оставшийся глицерин вполне годен для новой загрузки.

Смесь продуктов (в количестве 125 г), полученных при пирогенетическом разложении, помещают в стеклянную колбу емкостью 1—1½ л, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой. При хорошем помешивании к смеси приливают из капельной воронки 175 г 50%-ного раствора едкого натра. После введения всего едкого натра смесь кипятят в течение 1 часа и отгоняют образующийся аллиловый спирт при 89—103°.

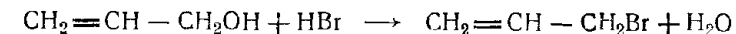
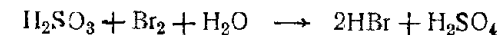
Крепость аллилового спирта определяют титрованием раствором брома в четыреххлористом углероде¹. Выход аллилового спирта крепостью в 77—80% 80 г (62% теории, считая на 100%-ный продукт).

¹ Метод титрования см. Синтезы органических препаратов т. 1, стр. 17, Госхимтехиздат М. 1932.

2) Бромистый аллил



Химический процесс



Исходные продукты

Аллиловый спирт	80 г
Бром	140 .
Сернистый газ	

В стеклянную или керамиковую банку емкостью 1 л, снабженную мешалкой, капельной воронкой и двумя трубками — одной для ввода газа, другой, соединенной с промывалкой, для поглощения увлеченного брома и сернистого газа, — загружают 175 г воды. В охлажденную воду из капельной воронки приливают бром в количестве 140 г и одновременно пропускают ток сернистого газа¹.

Реакция протекает быстро и с большим выделением тепла. Поэтому реакционную массу все время охлаждают льдом. По прибавлении всего брома ток SO₂ пропускают еще в течение нескольких минут до полного обесцвечивания реакционной массы.

В полученную таким образом смесь бромистоводородной и серной кислот вносят из капельной воронки в течение 10—15 мин. 80 г аллилового спирта крепостью 78—80%. Холодильник прибора из обратного переставляют на нисходящий, выключают мешалку и начинают нагревать реакционную массу на масляной бане. Образовавшийся бромистый аллил отгоняют вместе с водой и собирают в виде тяжелого масла. В делительной воронке отделяют бромистый аллил от воды, промывают 2%-ным раствором соды, сушат над хлористым кальцием и перегоняют.

Темп. кип. бромистого аллила 71°.

$d = 1,436$.

Выход 80 г (82% теории).

Литература

Tollens, Ann. 155, 152 (1870).

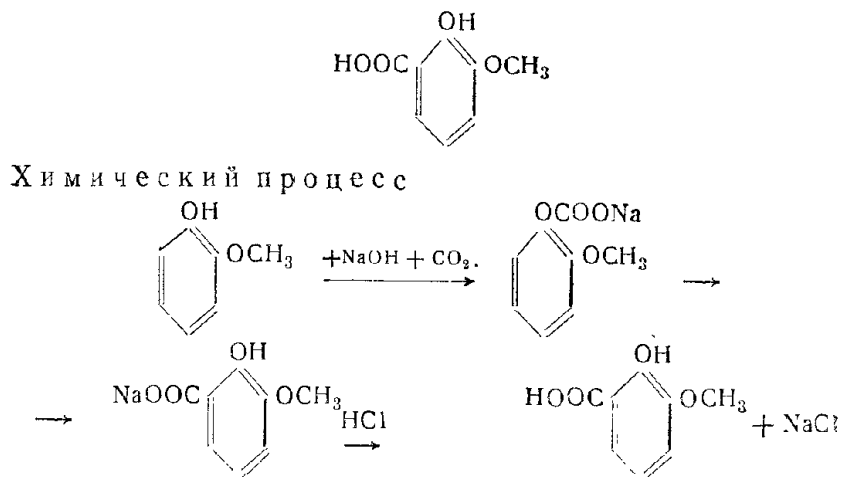
Brühl, Ann. 200, 179 (1880).

Kapornikow, Saytzev, Ann. 185, 191 (1877).

Delaby-Dubois, C. r. 189, 710 (1920); Bull. Soc. chim. (4), 565.

¹ Обычно, в лаборатории SO₂ получается действием серной кислоты на раствор бисульфита натрия.

3) Гваяколкарбоновая кислота



Исходные продукты

Гваякол	124 г (1 моль)
Едкий натр химически чистый	40 "
Спирт	250 + 60 "
Сода (бикарбонат)	~ 50 "
Соляная кислота	~ 250 + 160 г
Бензол	200 "
Углекислый газ	

В чурунный автоклав на 20 ат давления емкостью 1 л с масляным обогревом, снабженный мешалкой, термометром и двумя отверстиями, загружают спиртовой раствор едкого натра, полученный предварительно при нагревании 40 г едкого натра с 250 г спирта. Сюда же при хорошем перемешивании вносят 124 г гваякола, растворенного в 60 г спирта. Из полученного спиртового раствора гваяколята отгоняют спирт под уменьшенным давлением, для чего к автоклаву присоединяют холодильник и два приемника (склянки Вульфа); вторая склянка Вульфа соединена с вакуум-насосом. Отгонка спирта от гваяколята и последующая его сушка (сушка производится при 160° в наружной бане) тоже в вакууме продолжится приблизительно 8—10 час. Сушку гваяколята прекращают, когда на стенках трубки, соединяющей холодильник с автоклавом, исчезают капли влаги и появляется сухой порошок. По окончании сушки удаляют холодильник и в отверстие автоклава вместо холодильника вставляют металлическую трубку для введения CO₂, доходящую почти до дна автоклава. Начинают нагревать автоклав при одновременном пропускании CO₂ из бомбы. Реакцию карбонизации ведут в течение 10 час. при температурах и давлениях, указанных в таблице на стр. 153.

Первые 6 час. повышают постепенно давление и температуру, следующие 2—3 часа поддерживают установившиеся давление и температуру, а затем постепенно начинают уменьшать давление и температуру. Между 5-м и 7-м часом нагревания иногда наблюдается температурный скачок в 10—15°. По окончании нагревания содержимое автоклава выгружают, растворяют в двухкратном ко-

Время	Давление в ат	Температура в °С	Время	Давление в ат	Температура в °С
1-й час	0—2	110—120	6-й час	7	155—157
2-й "	2—3,5	120—130	7-й "	7	157—160
3-й "	3,5—5	130—136	8-й "	7	160
4-й "	5—6	136—150	9-й "	6	160—150
5-й "	6—7	150—155	10-й "	6	150

личестве воды, к раствору прибавляют примерно 100 г соляной кислоты до кислой реакции (на конго) и кислый раствор нейтрализуют содой с целью переведения гваяколкарбоновой кислоты в легко растворимую ее натриевую соль, причем непрореагировавший гваякол выделяется в виде масла.

Реакционную массу экстрагируют бензолом. В делительной воронке разделяют два слоя: бензольный, содержащий гваякол, и водный, содержащий натриевую соль гваяколкарбоновой кислоты. Водный раствор натриевой соли гваяколкарбоновой кислоты нейтрализуют соляной кислотой (примерно ее требуется 50—60 г) до кислой реакции на лакмус. Всю реакционную массу нагревают до растворения гваяколкарбоновой кислоты, прибавляют 2—3 г угля и кипятят в течение нескольких минут; фильтруют и охлаждают раствор. Из раствора выпадает гваяколкарбоновая кислота, ее фильтруют и сушат.

Темп. пл. 151—152°.

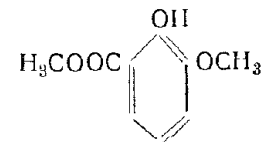
Выход 60—65 г (55—59% теории), считая на вошедший в реакцию гваякол.

Из бензольной вытяжки отгоняют сначала бензол, а потом гваякол. Гваякола возвращают обратно 43 г.

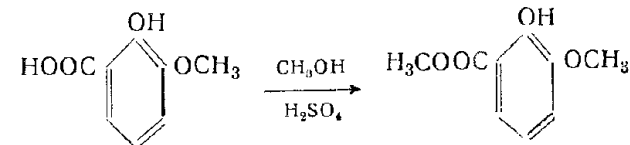
Литература

- Fritsch, Ann. 301, 353 (1898).
 Heyden, B. 23, 418 (1890).
 Kolbe, J. prakt. Chem. (2) 10, 89; (2) 27, 39; Ann. 113, 115 (1860).
 Frd. I, 233; II, 132.

4) Метилвый эфир гваяколкарбоновой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

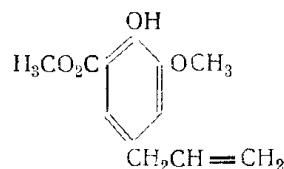
Гваяколкарбоновая кислота	60 г
Метиловый спирт	180 .
Серная кислота	20 .

В колбу емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружают 60 г гваяколкарбоновой кислоты и заранее приготовленную смесь из 180 г метилового спирта и 20 г серной кислоты. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 10 час. По охлаждении выладеет 55 г метилового эфира гваяколкарбоновой кислоты. Из маточника же, остающегося по отфильтровании главной массы эфира, отгоняют спирт (половину от взятого по весу спирта) и остаток выливают в воду; получают еще 6—7 г эфира гваяколкарбоновой кислоты.

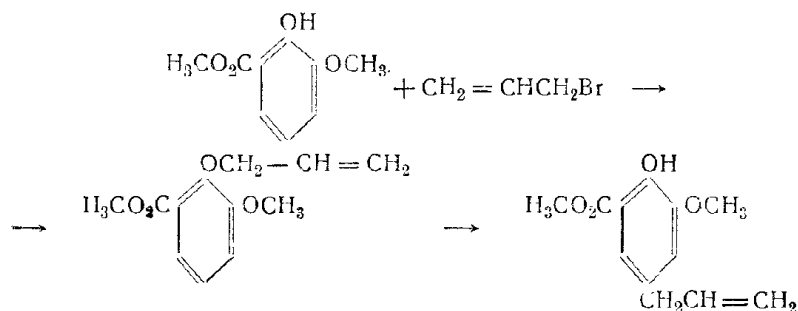
Темп. пл. 64—65°.

Общий выход гваяколкарбоновой кислоты 61—62 г (95—96% теории).

5) Метиловый эфир аллилгваяколкарбоновой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Метиловый эфир гваяколкарбоновой кислоты	60 г
Бромистый аллил	75 .
Бензол	180 + 75 .
Поташ	60 .
Иодистый калий	3 .
Едкий натр 2%-ный раствор	~500 .

В колбу емкостью 1 л, снабженную длинным холодильником, капельной воронкой и мешалкой, загружают 60 г метилового эфира гваяколкарбоновой кислоты, 180 г бензола, 60 г безводного поташа и 3 г иодистого калия. В реакционную смесь из капель-

ной воронки вводят 75 г бромистого аллила, растворенного в 75 г бензола. По введении всего бромистого аллила реакционную массу нагревают на водяной бане до кипения и поддерживают кипение в течение 7 час. По охлаждении приливают 500 г воды для растворения поташа и образовавшегося бромистого калия. Отделяют в делительной воронке бензольный раствор, содержащий метиловый эфир аллилгваяколкарбоновой кислоты и метиловый эфир гваяколкарбоновой кислоты, от водного раствора, содержащего поташ и КВг. Бензольный раствор промывают 2%-ным раствором едкого натра для удаления метилового эфира гваяколкарбоновой кислоты до тех пор, пока проба не перестанет окрашиваться от прибавления капли FeCl₃. Далее бензольный раствор сушат поташом и бензол отгоняют. Оставшееся масло — метиловый эфир аллилгваяколкарбоновой кислоты — для изомеризации нагревают в колбе с обратным холодильником, присоединенным к вакуум-насосу, в течение 1,5—2 час. при 210° (температура масляной бани) и 60 мм рт. ст. По охлаждении вся масса закристаллизовывается.

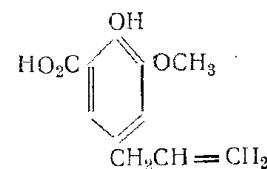
Темп. пл. метилового эфира аллилгваяколкарбоновой кислоты 55,5°.

Выход 50—55 г (70—75% теории).

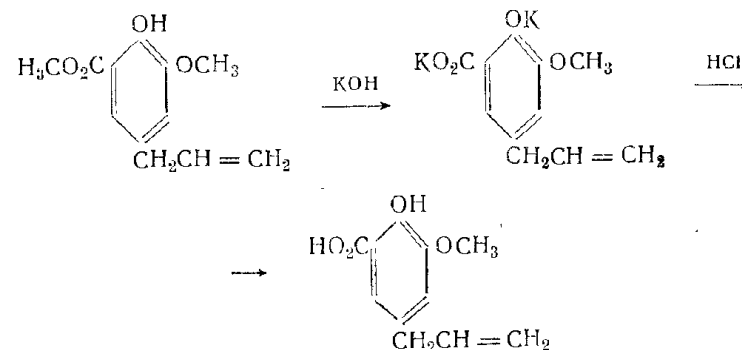
Литература

Claisen, Kremers, Ann. 401, 21 (1913).
Hard, Grungard, Pilgrim, J. Am. Soc. 52, 1700 (1930).
Ibid. III, 899.

6) Аллилгваяколкарбоновая кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Метилловый эфир аллилгваялкарбонной кислоты	50 г
Едкое кали	60 "
Метилловый спирт	140 "
Соляная кислота	~200—225 "

В колбу емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником, загружают 50 г метилового эфира аллилгваялкарбонной кислоты, 30%-ный спиртовлй раствор щелочи (60 г КОН в 140 г метилового спирта и 10 мл Н₂О). Смесь нагревают в течение 1,5—2 час. на водяной бане. Затем отгоняют спирт (примерно 50% от взятого). Оставшуюся массу выливают в 200 мл воды и при 30—35° нейтрализуют 10%-ной соляной кислотой. Аллилгваялкарбонную кислоту перекристаллизовывают из 60%-ного спирта или из бензола; она кристаллизуется с двумя молекулами воды.

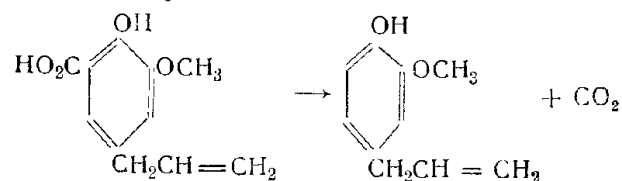
Темп. пл. кислоты (с кристаллизационной водой) 85—87°.

Темп. пл. безводной кислоты 125°.

Выход перекристаллизованной кислоты 33 г (70% теории).

7) Аллилгваял (эвгенол)

Химический процесс



В колбу емкостью 500 мл, снабженную холодильником, приемником и предохранительной склянкой Вульфа с раствором Са(ОН)₂, присоединенной к вакуум-наосу, загружают 33 г аллилгваялкарбонной кислоты и нагревают при 40 мм рт. ст. и 140°. При этих условиях происходит отщепление СО₂. Об окончании реакции судят по прекращению помутнения свежего раствора Са(ОН)₂. После прекращения выделения СО₂ начинают вести перегонку образовавшегося эвгенола; эвгенол перегоняют при 153° и 25—30 мм рт. ст. Иногда эвгенол приходится перегонять вторично. Продукт имеет запах гвоздики.

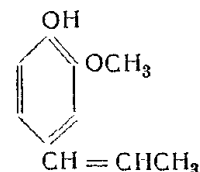
Темп. кип. эвгенола 254°.

Выход 18 г (70% теории).

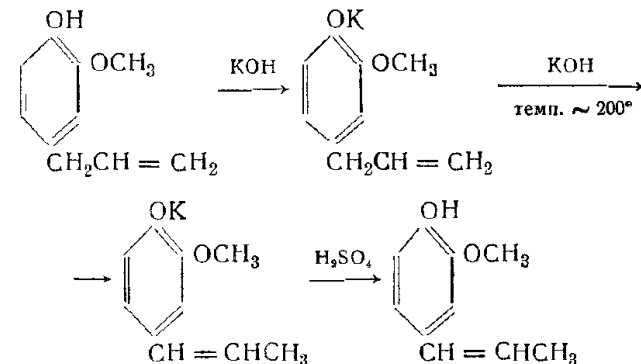
Литература

- Ettling, Ann. 9, 68 (1934);
 Tiemann, B. 14, 2021 (1881).
 Wöhler, Ann. 47, 236 (1843).
 Stenhouse, Ann. 95, 102 (1885).
 Oeserdlöb, Ann. 131, 277 (1864).
 Claisen, Ann. 418, 117 (1919).
 Rd. III, 863, 897; IV, 1273; V, 153; IV, 1273.

32. Изэвгенол



Химический процесс



Исходные продукты

Эвгенол	100 г
Едкое кали 52%-ный раствор	230 "
Толуол	200 "
Серная кислота 40%-ная	320 "

Для изомеризации эвгенола в изэвгенол берут медную колбу на 600—800 мл с двумя тубусами. В боковой тубус вставляют термометр, в средний тубус — четырехколенчатый форштосс. В среднюю часть форштосса прилаживают мешалку, в одну боковую часть форштосса вставляют капельную воронку, другую соединяют с нисходящим холодильником.

В колбу помещают 230 г 52%-ного раствора едкого кали, нагревают и, когда смесь закипает, из капельной воронки быстро приливают 100 г эвгенола. Температура при этом держится около 150°. Затем ее поднимают до 180—185° и греют 15 мин., после чего дают смеси несколько охладиться и выливают плав изэвгенола на сковородку.

Плав, представляющий собой коричневую хрупкую массу, измельчают и растворяют в 2-кратном объеме воды. К раствору прибавляют 200 г толуола и при температуре не выше 10—15° 320 мл 40%-ной серной кислоты. Переносят в делительную воронку, дают отстояться и отделяют нижний сернокислотный слой. Толуольную вытяжку тщательно промывают водой до нейтральной реакции на конго. При надобности фильтруют, отгоняют в вакууме (при 60—80 мм рт. ст.) толуол и фракционируют изэвгенол.

Первую перегонку в вакууме проводят при 12—18 мм рт. ст. и собирают фракцию, кипящую при 142—155°.

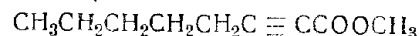
Вторично перегоняют эту же фракцию при 12 мм рт. ст. Сначала собирают головную фракцию до 140°, затем промежуточную

(в количестве до 12%) и, наконец, основная, промежуточная фракция кипит в тех же пределах, как и основная, но не имеет парфюмерного запаха.
 $n^{20} = 1,576 - 1,577$.

Литература

Einborn, Frey, В. 27, 2455 (1894).
 Frd. III, 862, 863.
 Tiemann, В. 24, 2870 (1891).
 Schimmel, С. 1927, II, 1472. С. 1931, II, 1410.
 Anwers, В. 68, 1346 (1925).
 Susz, Helv. Chim. Acta, XIX, 1558 (1936).
 Puzzeddu, Rattu, С. 1937, I, 3135; 1938, I, 3339.
 Брюсова и Шувалов, Сб. тр. Главфармуера, стр. 303.

33. Метилловый эфир гептинкарбоновой кислоты

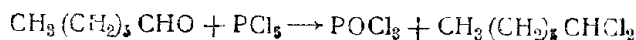


Стадии синтеза

- 1) Гептилиденхлорид.
- 2) Гептин.
- 3) Гептинкарбоновая кислота.
- 4) Метилловый эфир гептинкарбоновой кислоты.

1) Гептилиденхлорид

Химический процесс



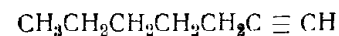
Исходные продукты

Энантол	175 г
Пятихлористый фосфор	320 "
Лед	

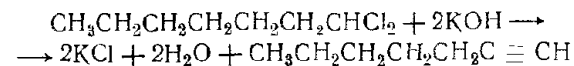
В полуторалитровую круглодонную колбу, снабженную корковой пробкой с отверстиями для термометра, капельной воронки и хлоркальциевой трубки, помещают 320 г пятихлористого фосфора. Колбу ставят в баню с охлаждающей смесью и начинают при энергичном встряхивании приливать из капельной воронки предварительно перегнанный и высушенный сульфатом натрия энантол 175 г. При прибавлении энантола происходит повышение температуры, поэтому необходимо хорошее перемешивание и хорошее охлаждение. Температура не должна подыматься выше 20°. Лучше держать ее в пределах 3—5°. По окончании прибавления всего энантола, что может продолжаться 3—4 часа, присоединяют нисходящий холодильник и начинают медленно нагревать на масляной бане, включив водоструйный насос. Отгоняется хлорокись фосфора. Температуру держат не выше 100—110°. Затем реакционную смесь охлаждают и медленно при помешивании выливают на 2 кг льда. Выделившийся слой дихлорида отделяют от водного слоя, помещают в колбу для перегонки с водяным паром и перегоняют дихлорид.

Выход 170—180 г (70% теории).

2) Гептин



Химический процесс



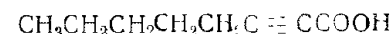
Исходные продукты

Гептилиденхлорид	170 г
Едкое кали	170 "
Сульфат натрия (прокаленный)	

В железный бачок емкостью 1 л с одним тубусом загружают хорошо высушенный гептилиденхлорид (170 г) и 170 г размельченного едкого кали. Смесь оставляют стоять на ночь. На другой день тубус бачка соединяют с гаповским дефлегматором, нисходящим холодильником и двумя последовательно присоединенными приемниками, хорошо охлажденными охлаждающей смесью. Бачок нагревают на голом огне и регулируют нагреванием скорость отгонки гептина. Гептин отгоняют медленно при температуре не выше 100—110°, отделяют от воды, сушат сульфатом натрия и фракционируют. Для фракционировки берут круглодонную колбу, присоединяют хорошо действующий дефлегматор с 4—5 шариками, нисходящий холодильник (не менее 70 см) и приемник, охлаждаемый водой со льдом. Собирают фракцию 99—105°. Остаток в колбе может вновь идти на получение гептина, так как представляет собой непрореагировавший гептилиденхлорид.

Выход 45—48 г (50—54% теории).

3) Гептинкарбоновая кислота



Химический процесс

- 1) $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH} + 2\text{Na} \longrightarrow 2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CNa} + \text{H}_2$
- 2) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CNa} + \text{CO}_2 \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CCOONa}$
- 3) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CCOONa} + \text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{NaHSO}_4 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CCOONa}$

Исходные продукты

Сульфат натрия	10 г
Керосин	250 "
Металлический натрий	12 "
Гептин	45 "
Углекислота	20 — 22 "
Метилловый спирт	100 "
Серная кислота	

Очистка керосина: 500 г керосина обрабатывают концентрированной серной кислотой, промывают водой, сушат и перегоняют в вакууме.

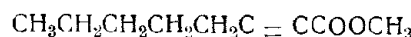
В литродонную колбу, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой и воздушным холодильником, помещают 250 г керосина и 12 г металлического натрия.

Колбу нагревают на масляной бане до 110°, затем пускают мешалку для распыления металлического натрия. При большом числе оборотов мешалки металлический натрий превращается в мелкий порошок. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, не переставая перемешивать, начинают прибавлять из капельной воронки 45 г гептина. Реакция образования натрийгептина проходит с выделением тепла. При прибавлении первой половины гептина температуру реакционной смеси держат не выше 40°. При прибавлении второй половины температуру повышают до 60°. По окончании прибавления всего гептина колбу переносят в масляную баню и нагревают 1,5 часа при 90°, затем оставляют стоять на ночь.

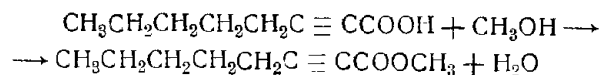
На другой день в реакционную смесь начинают пропускать сухой ток углекислоты при постоянном перемешивании. Углекислота пропускается до привеса в 20—22 г. На это требуется до 20 час. По окончании пропускания углекислоты в реакционной смеси выделяется объемистый желтый осадок соли гептинкарбоновой кислоты. Металлического натрия остается очень незначительное количество, для его растворения к смеси прибавляют метиловый спирт. Удостоверившись, что весь металлический натрий растворен, к смеси прибавляют ледяную воду для растворения соли гептинкарбоновой кислоты. Затем отделяют верхний керосиновый слой, нижний же водный раствор соли загружают в колбу и отгоняют от него оставшиеся примеси с водяным паром. Отгонку проводят до тех пор, пока не пойдет прозрачная жидкость. По охлаждении остатка в перегонной колбе к нему прибавляют разбавленной серной кислоты (20%-ной) до окрашивания реактивной бумажки конго. Выделяется свободная гептинкарбоновая кислота, ее отделяют в делительной воронке, промывают небольшим количеством ледяной воды и сушат прокаленным сульфатом натрия.

Выход 35—40 г (57—60% теории).

4) Метиловый эфир гептинкарбоновой кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Гептинкарбоновая кислота	35 г
Метиловый спирт	105 "
Серная кислота (уд. вес 1,84)	5 "
Раствор соды 2%-ный	30 "

В круглодонную колбу с обратно поставленным холодильником помещают 35 г гептинкарбоновой кислоты, 105 г метилового спирта и 5 г концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают на

водяной бане 6 час. при 70—80°. Затем обратный холодильник сменяют на нисходящий и отгоняют избыток метилового спирта. После отгонки спирта смесь охлаждают, переливают в делительную воронку, отделяют сернокислотный слой и прибавляют к полученному эфиру 200 мл воды. Выделившийся слой эфира промывают водой, затем 2%-ным раствором соды (30 г) и снова водой до нейтральной реакции. Эфир сушат прокаленным сульфатом натрия и фракционируют в вакууме. Собирают головную фракцию до 100°, промежуточную от 100—110° и основную от 110—111° при 18 мм рт. ст.

Основная фракция имеет приятный запах.

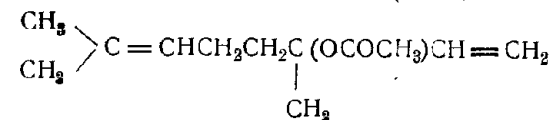
$$n_D^{20} = 1,501.$$

Выход 23—27 г (75% теории).

Литература

Moireu, Bull. Soc. chim. (3) 1, 29, 655 (1903).
 С. 1905, 1, 789.
 Наметкин, Исагуляни, Елисеева, Сб. тр. Главпарфюмера, стр. 281;
 Брюсова и Кузнецова, *ibid.*, стр. 291.

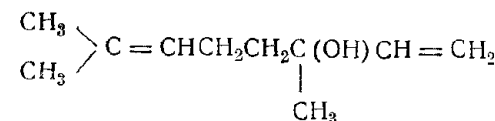
34. Линалилацетат



Стадии синтеза

- 1) Линалоол.
- 2) Хлористый ацетил.
- 3) Линалилацетат.

1) Линалоол



Исходные продукты

Кориандровое масло 750 г

В круглодонную колбу емкостью 1,250 мл, снабженную холодильником и дефлегматором длиной 60 см, загружают 750 г кориандрового масла с содержанием линалоола 60—65%. Фракционировку масла ведут медленно. При разгонке собираются примерно следующие фракции:

	Разрежение мм	Температура, °С	Количество в г	Содержание линалоола в %
1-я головка	35—16	34—60	20	—
1-я фракция	13—11	55—62	46	9
2-я "	11	63—70	77	14,5
3-я "	10—11	70—81	46	48
4-я "	10—11	87—91	333	60
5-я "	11	92	163	68,5

Фракции 3-ю разгоняют еще раз в небольшой колбе с дефлегматором.

1-я фракция	9 мм	до 82°	20 г	—
2-я	9 .	84—85°	16 .	59%

Фракции 4-ю и 5-ю (с содержанием спирта 60—68%), а также фракцию 2-ю (в количестве 16 г с содержанием спиртов 59%) снова загружают в колбу с дефлегматором и фракционируют.

	Разрежение в мм	Температура в °С	Количество в г	Содержание линалоола в %
1-я фракция	20—19	83—95	28	60,2
2-я фракция	19	95	58	69,9
3-я фракция	19	95—96,5	315	68,3

2-я и 3-я фракции смешиваются вместе. Получают 373 г технического линалоола, годного для ацетилирования.

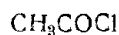
$$d_{20}^{20} = 0,8651.$$

$$n_D^{20} = 1,4654.$$

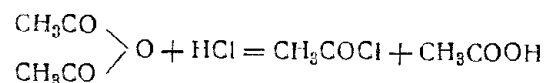
Чистый линалоол кипит при 85—89° при 13 мм рт. ст.

$$d^{20} = 0,8649—0,8654.$$

2) Хлористый ацетил



Химический процесс



Исходные продукты

Уксусный ангидрид 90—92%-ный	0,5 кг
Серная кислота концентрированная	2,5 .
Соляная кислота концентрированная	0,9 .
Лед	

В круглодонную колбу с коротким горлом, емкостью 1 л хорошо пригоняют резиновую пробку, обмазанную целлюлозным лаком и имеющую три отверстия. В одно отверстие вставляют термометр, доходящий до дна колбы, в другое — дефлегматор на 25—30 см с термометром, а в третье — доходящую до дна трубку, служащую для впускания сухого хлористого водорода. Отводную трубку дефлегматора соединяют с длинным (70 см) холодильником и приемником, охлаждаемым охлаждающей смесью.

В колбу помещают 0,5 кг уксусного ангидрида и начинают пропускать быструю струю сухого хлористого водорода, который получают из серной и соляной кислоты и хорошо просушивают, пропуская через 2 промывные склянки, наполненные серной кислотой.

При быстром пропускании хлористого водорода температура

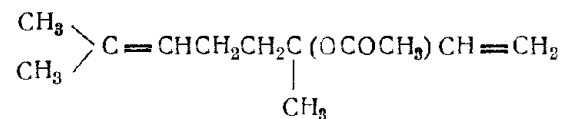
в реакционной колбе быстро поднимается до 70—80° и начинает перегоняться хлористый ацетил. Температуру паров (которая не должна превышать 50°) регулируют скоростью пропускания хлористого водорода. Когда температура в реакционной колбе начинает падать, колбу подогревают на водяной бане и поддерживают температуру 70—80°.

По окончании перегонки хлористого ацетила его еще раз фракционируют с хорошим дефлегматором на водяной бане. Перегонка требуется потому, что вместе с парами хлористого ацетила уходит также небольшое количество (до 10%) уксусной кислоты и уксусного ангидрида.

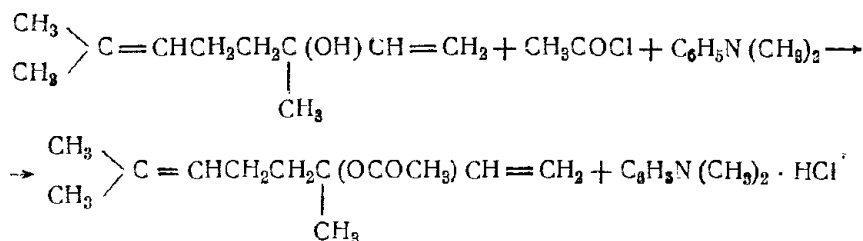
Выход 350—360 г (95—96% теории).

Полученный таким образом хлористый ацетил содержит также небольшое количество хлористого водорода, который не мешает ацетилированию линалоола.

3) Линалилацетат



Химический процесс



Исходные продукты

Линалоол	200 г
Диметиланилин	200 .
Хлористый ацетил	110 .
Серная кислота 10%-ная	200 мл
Сода 10%-ный раствор	200 .
Поваренная соль насыщенный раствор	200 .

В стеклянную банку емкостью 1 л загружают 200 г линалоола и 200 г свежеперегнанного диметиланилина. Из капельной воронки при постоянном перемешивании механической мешалкой прибавляют 110 г хлористого ацетила. Банку охлаждают охлаждающей смесью и температуру реакции держат при 20—25°. По окончании приливания хлористого ацетила, что продолжается около 3 час., продолжают перемешивание в течение 8 час. На следующий день к смеси, которая представляет собой кристаллическую массу синего цвета, прибавляют медленно при охлаждении 200 мл воды. Когда масса станет несколько жиже, включают мешалку. После

прибавления воды и растворами солянокислого диметиланилина смесь сливают в делительную воронку и отделяют нижний водный слой соли диметиланилина. Этот раствор сохраняют и по прибавлении к нему раствора щелочи выделяют свободный диметиланилин. Диметиланилин промывают, сушат, перегоняют и снова пускают в реакцию.

Верхний слой — линалилацетат — промывают 2 раза по 100 мл 10%-ной серной кислотой для полного удаления диметиланилина, затем 2 раза 10%-ным содовым раствором по 100 мл и, наконец, 2 раза по 100 мл насыщенным раствором поваренной соли.

Промытый таким образом линалилацетат подвергают перегонке. Для разгонки в вакууме берут круглодонную колбу с дефлегматором в 55—60 см и разгонку ведут при давлении не больше 10 мм. После двух разгонок получают 150—160 г основной фракции, кипящей в пределах 95—97° при 10 мм рт. ст. и имеющей:

$$d^{20} = 0,900—0,912.$$

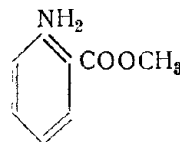
$$n^{20} = 1,451—1,457.$$

Выход при расчете на эту основную фракцию около 70% 96%-ного линалилацетата.

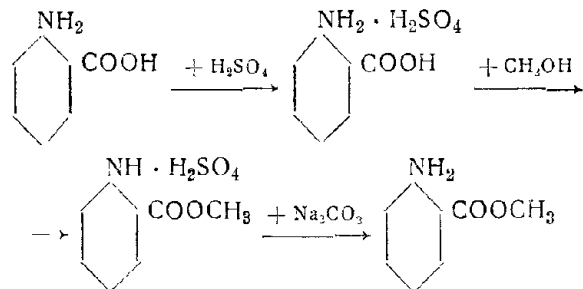
Литература

- Tiemann, В. 31, 839 (1898).
 Knoll, Wagner, Synthetische u. isolierte Riechstoffe, стр. 211 (1928).
 Исагулянц, Смольянинова, Сов. пат. 31430 (1932).
 Наметкин С. С., Федосеева А. И., Сб. тр. Главпарфюмера, стр. 257.

35. Метилловый эфир антраниловой кислоты¹



Химический процесс



Исходные продукты

Антраниловая кислота	150 г
Метилловый спирт	150 "
Серная кислота	300 "
Сода 20%-ный раствор	125 "
Спирт	50 "

¹ Методика завода Главпарфюмер, Жданович, Шагалова.

В круглодонную колбу с мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой загружают 150 г антраниловой кислоты и 150 г метилового спирта. Смесь нагревают до 65° и из капельной воронки при помешивании приливают в продолжение часа 300 г концентрированной серной кислоты. Температуру держат при 65°. Смесь нагревают 12 час.

По окончании нагревания обратный холодильник заменяют нисходящим и отгоняют избыток метилового спирта (~70—80 г).

К горячей смеси осторожно и медленно прибавляют горячий 20%-ный раствор соды в количестве 125 г. При выделении свободного метилового эфира антраниловой кислоты наблюдается сильное вспенивание и разогревание смеси.

По охлаждении смесь извлекается толуолом. Толуольную вытяжку промывают водой до нейтральной реакции и сушат Na₂SO₄. По отгонке толуола метилантрацилат разгоняют в вакууме. Сырого эфира получают 110—115 г. При 20 мм рт. ст. отгоняют головную фракцию до 139°, затем основную при 139—141° (90—95 г). Эту фракцию сначала вымораживают, сливают жидкость с закристаллизовавшейся части. Оставшиеся кристаллы два раза перекристаллизовывают из спирта.

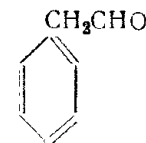
Темп. пл. метилового эфира антраниловой кислоты 24—25°.

Выход 60—65 г (40% теорит).

Литература

- Erdmann, В. 32, 1215 (1899).

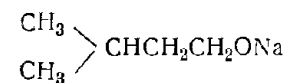
36. Фенилацетальдегид



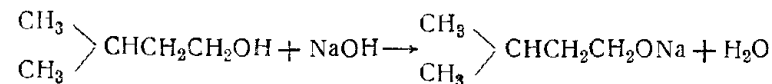
Стадии синтеза

- 1) Изоамилат натрия.
- 2) Этиловый эфир фенилглицидной кислоты.
- 3) Натриевая соль фенилглицидной кислоты.
- 4) Фенилацетальдегид.

1) Изоамилат натрия



Химический процесс



Исходные продукты

Изоамиловый спирт	400 г
Едкий натр	27 .

Круглодонную колбу соединяют с колонкой длиной в 40—45 см, наполненной битым стеклом. Верхний конец колонки снабжен термометром. Отводная трубка колонки соединена с холодильником. Приемником служит мерный цилиндр.

В колбу помещают 400 г свежеперегнанного изоамилового спирта (фракция, кипящая при 128—131°) и 27 г измельченного едкого натра.

Колбу нагревают на воронке Бабо. При 90—95° (показания термометра верха колонки) начинает перегоняться вода с изоамиловым спиртом. Нагревание ведут очень медленно. После отгонки 30—40% воды, выделяющейся при реакции, температура начинает повышаться. Нагрев регулируют таким образом, чтобы показания термометра не превышали 95°.

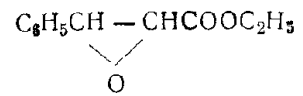
Когда начинает перегоняться один спирт, нагрев прекращают, спускают температуру до 60—70°, а затем снова нагревают. Если при подобных охлаждениях и новых нагревах не заметно более присутствия воды в погоне, — реакцию можно считать законченной.

Изоамилат натрия растворим в изоамиловом спирте. При охлаждении он выкристаллизовывается.

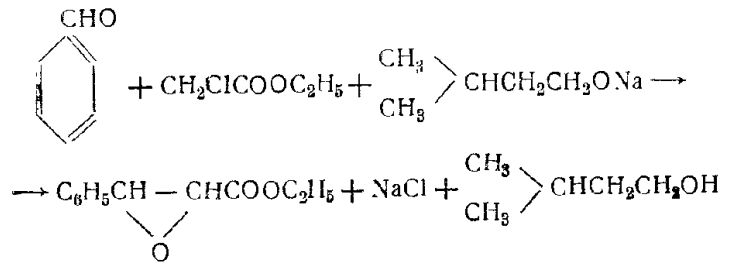
Количество воды, отогнанной при реакции, меньше, чем это требуется по теории. Это можно объяснить растворимостью воды в изоамиловом спирте, а также оседанием капелек воды в колонке и холодильнике.

При взятом количестве щелочи отгоняют 7—7,5 мл воды.

2) Этиловый эфир фенилглицидной кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Изоамилат натрия	продукт I стадии
Этиловый эфир монохлоруксусной кислоты	76 г
Бензальдегид	50 .

Колбу, где получался изоамилат натрия, соединяют с обратным холодильником, термометром и капельной воронкой.

Охладив изоамилат до 38—40°, из капельной воронки прибавляют смесь из 50 г бензальдегида и 76 г эфира монохлоруксусной кислоты (и бензальдегид и эфир монохлоруксусной кислоты должны быть предварительно перегнаны) и смесь оставляют на сутки. Затем нагревают 2 часа на водяной бане, охлаждают, добавляют воды для растворения выпавшего хлористого натрия, отделяют водный слой и промывают верхний слой водой до нейтральной реакции.

Этиловый эфир фенилглицидной кислоты, находящийся в растворе изоамилового спирта, сушат прокаленным сульфатом натрия и перегоняют в вакууме.

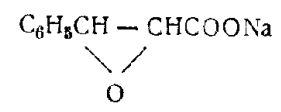
Первая фракция содержит изоамиловый спирт и остаток эфира монохлоруксусной кислоты.

Собирают фракцию, кипящую при 160—162° и 23 мм рт. ст. Выход 81 г (90% теории).

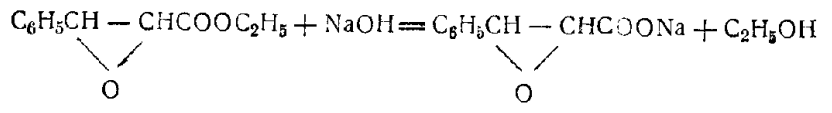
$$d^{24} = 1,1167.$$

$$n_D^{16,5} = 1,5192.$$

3) Натриевая соль фенилглицидной кислоты



Химический процесс



Исходные продукты

Этиловый эфир фенилглицидной кислоты	80 г
Едкий натр 20%-ный раствор	600 .
Эфир	100 .

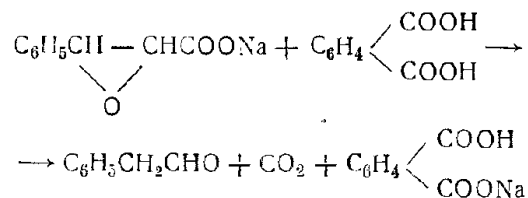
Этиловый эфир фенилглицидной кислоты и 600 г 20%-ного раствора едкого натра помещают в круглодонную колбу, соединенную с обратным холодильником и механической мешалкой.

Омыление продолжается 2 часа на водяной бане. Соль фенилглицидной кислоты выкристаллизовывается после охлаждения в виде белых блестящих пластинок. Ее отфильтровывают, промывают очень малым количеством холодной воды (соль растворима в воде), а затем каким-либо органическим растворителем (эфиром, бензолом).

Выход 70 г (90% теории).

4) Фенилацетальдегид

Химический процесс



Исходные продукты

Натриевая соль фенилглицидной кислоты 70 г
Фталева кислота 45

В колбу, где находится 70 г натриевой соли фенилглицидной кислоты, прибавляют 45 г фталева кислоты и 20 мл воды и пропускают водяной пар. Получающийся фенилацетальдегид перегоняется с водяным паром. Когда перестают переходить маслянистые капли фенилацетальдегида и начинает гнаться эмульсия, перегонку прекращают, фенилацетальдегид отделяют от верхнего водного слоя, сушат прокаленным сульфатом натрия и разгоняют в вакууме.

Темп. кип. при 5 мм рт. ст. 75°.

$d_{15}^{15} = 1,0315 - 1,0360$

$n_D^{20} = 1,5263$.

Выход 25—30 г (60—70% теории).

Литература

Erlenmeyer, Ann. 271, 161 (1892).
Dieckmann, B. 43, 1035 (1910).
Darzens, C. 1906, II, 1297; С. г. 139, 1214 (1904); Англ. пат. 715657;
С. 1932, II, 2747.
Stobbe, Lippold, С. 1914, II, 1268.
Сб. тр. Главфармуера, Смольянинова, стр. 81; Брюсова, Огородникова, стр. 85.

37. Анисовый альдегид (обепин)



Синтез обепина может быть выполнен двумя методами: 1-й — из анетола и 2-й — из p-крезола.

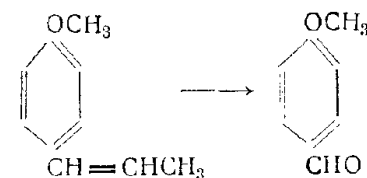
Первый метод

Стадии синтеза

- 1) Окисление анетола.
- 2) Очистка обепина.

1) Окисление анетола

Химический процесс



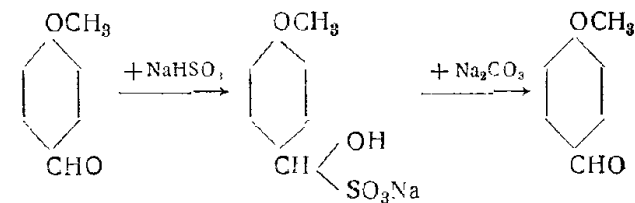
Исходные продукты

Двухромовокислый калий 15%-ный	2100 г
Серная кислота 45%-ная	725 „
Анетол	200 „
Толуол	500 „
Сульфаниловая кислота	40 „
Сода кальцинированная 10%-ный раствор	

В круглодонную колбу емкостью 5 л загружают 200 г анетола, 2100 г 15%-ного раствора хромпика и 40 г сульфаниловой кислоты. При температуре 70—71°, перемешивая приливают в течение 45 мин. 725 г 45%-ной серной кислоты. Затем перемешивают еще 30 мин. при 71° и понижают температуру до 45—50°. При этой температуре приливают к реакционной смеси 200 г толуола и перемешивают 30 мин. Дают отстояться, отделяют толуол и снова экстрагируют 100 г толуола. Операцию экстрагирования повторяют в третий раз со 100 г толуола. Толуольный раствор обепина промывают 2 раза водой, затем 10%-ным раствором кальцинированной соды и снова водой до нейтральной реакции. При надобности толуольный раствор фильтруют, а затем отгоняют толуол.

2) Очистка обепина

Химический процесс



Исходные продукты

Обепин	продукт I стадии
Бисульфит	350 г
Сода	95 „
Толуол	500 „

В банку емкостью 2 л помещают технический обепин (175 г), 350 г бисульфита, 500 мл воды и при перемешивании нагревают сначала до 60°, затем до 80° в течение 6 час. По истечении 6 час. добавляют еще 500 мл воды и оставляют на 2 часа при 80°.

Бисульфитное соединение обепина переходит при стоянии в раствор; его охлаждают и примеси, не вошедшие в реакцию, извлекают дважды толуолом (по 100 г). Раствор бисульфитного соединения обепина переносят в круглодонную колбу с мешалкой. Для разложения бисульфитного соединения присыпают 95 г кальцинированной соды и нагревают при перемешивании сначала при 60°, затем 6 час. при 60—80°. После охлаждения смеси выделившийся обепин извлекают толуолом (2 раза по 150 г).

Толуольный раствор при надобности фильтруют и промывают до нейтральной реакции.

Затем толуол отгоняют и обепин перегоняют в вакууме при 4 мм рт. ст.

До 91° отгоняется головная фракция в количестве 3—5%; затем от 91 до 97° собирают основную фракцию обепина в количестве 80—85 г (49—52% теории).

$$d_{15}^{15} = 1,1260.$$

$$n_D^{20} = 1,572—1,574.$$

Литература

Родионов, Федорова, Апп. 266, 119 (1928).
Frd. V, 95.

Шорыгин, Исагулянц, Жданович, ЖПХ 3, 1189 (1930).

Второй метод

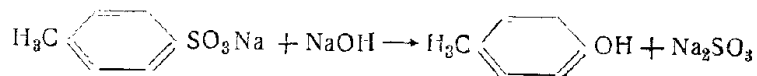
Стадии синтеза

- 1) *p*-Крезол.
- 2) Метилвый эфир *p*-крезола.
- 3) Анисовый альдегид (обепин).

1) *p*-Крезол



Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Толуолсульфокислый натрий	272 г
Едкий натр (технический)	272 "
Серная кислота (уд. вес 1,84)	177 "

В высокой чугунный котелок емкостью 2—3 л, снабженный железной мешалкой и техническим термометром, помещают 272 г технического едкого натра и 55 мл воды. При непрерывном размешивании мешалкой смесь постепенно нагревают на голом огне до 290° и при этой температуре начинают прибавлять 272 г *p*-толуолсульфокислого натрия, предварительно высушенного, измельченного и нагретого до 80—100°. Прибавление соли регулируют таким образом, что первая треть нужного количества (90—91 г) вводится при температуре 300—305°, вторая треть — при 310—315° и последняя — при 315—320°. Прибавление соли, особенно в начале реакции, следует вести очень осторожно, так как реакционная масса при этом сильно пенится. Введение каждой новой порции производят после того, как ранее введенная расплавится и смесь станет достаточно жидкой. Когда прибавление всей соли закончено, сплав перемешивают 40 мин. при температуре 325—330°, после чего нагревание прекращают, но перемешивание продолжают, пока масса не загустеет. Процесс сплавления продолжается около 8 час.; продолжительность реакции зависит от степени смешивания реакционной массы, что, в свою очередь, обусловливается загрязнением технического NaOH углекислыми щелочами. Плав растворяют в возможно меньшем количестве воды (~ 825—850 мл), чтобы при последующем охлаждении раствора гыкристаллизовывалось возможно большее количество сульфита натрия, образовавшегося при реакции. Охлажденный раствор крезолата отфильтровывают от выделившейся соли на воронке Бюхнера. Фильтрат переносят в круглодонную 3-литровую колбу, прибавляют 354 г 48%-ной серной кислоты (177 г H₂SO₄ уд. веса 1,84 и 177 мл воды) для выделения свободного технического крезола и продукт отгоняют с водяным паром. Полученный отгон насыщают поваренной солью. Выделившийся слой масла отделяют в делительной воронке от водного слоя, который экстрагируют бензолом. Бензольную вытяжку присоединяют к отделенному маслу и сушат над сплавленным сульфатом натрия. После отгонки бензола оставшееся масло перегоняют в вакууме. При давлении 15 мм рт. ст. продукт перегоняется при 94—96° в виде почти бесцветного масла, закристаллизовывающегося при охлаждении в белую кристаллическую массу.

Выход *p*-крезола 68—73 г (45—48% теории)¹.

p-Крезол представляет собой кристаллическое вещество с темп. пл. 35—36°; темп. кип. при норм. давлении 200—202°.

Литература

Wurtz A., Ann. 144, 122 (1867); 156, 258 (1870).
Pinette, Ann. 243, 43 (1888).

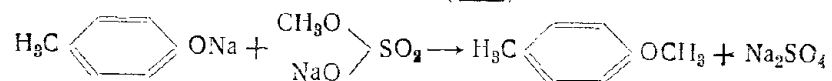
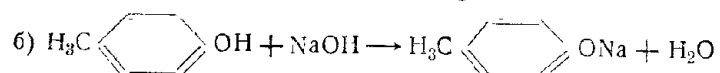
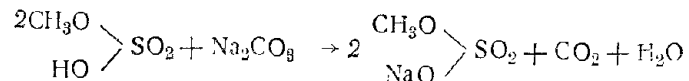
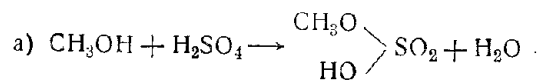
¹ Выход *p*-крезола может быть доведен до 60—70% при применении значительно большего количества смеси едкого натра и едкого кали (см. Синтезы органических препаратов, т. I. стр. 110).

2) Метилловый эфир *p*-крезола



Получение метилового эфира *p*-крезола легко и с хорошим выходом проходит при действии на *p*-крезол натриевой соли монометилсерной кислоты. Этот процесс состоит из двух фаз: а) получение натриевой соли монометилсерной кислоты и б) этерификации *p*-крезола.

Химический процесс



Исходные продукты

<i>p</i> -Крезол	68 г
Олеум 20%-ный	136 "
Метилловый спирт	68 "
Сода кальцинированная	112 "
Едкий натр	41 "

а) Натриевая соль монометилсерной кислоты

В стеклянную банку емкостью 500 мл, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, вносят 68 г метилового спирта. Реакционную банку погружают в охлаждающую баню со льдом и, когда температура достигнет 7—8°, при хорошем перемешивании медленно из капельной воронки прибавляют 136 г олеума с 20%-ным содержанием SO₂. Прибавление ведут с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 8—10°. После введения всего олеума реакционную массу оставляют стоять 2,5—3 часа, после чего ее выливают в фарфоровую чашку на 200 г льда и осторожно, при помешивании, нейтрализуют сухой кальцинированной содой (требуется около 112 г). Во избежание сильного вспенивания при дальнейшей реакции следует остерегаться большого избытка соды и прибавление последней вести до нейтральной или слабощелочной реакции (проба на лакмус).

б) Метилловый эфир *p*-крезола

В круглодонную литровую колбу, снабженную механической мешалкой и соединенную с исходящим холодильником, вносят полученный нейтральный или слабощелочной раствор натриевой соли

монометилсерной кислоты, прибавляют 68 г *p*-крезола и 41 г технического едкого натра. Реакционную массу при перемешивании осторожно нагревают на масляной бане, постепенно повышая температуру во избежание сильного вспенивания. При температуре бани в 120° начинает отгоняться смесь продукта с водяными парами. Температуру масляной бани постепенно повышают и, когда она достигнет 170—180°, отгоняется уже чистый эфир *p*-крезола. Полученный отгон переносят в делительную воронку и отделяют слой эфира от водного слоя; последний несколько раз экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки присоединяют к основной массе продукта и сушат над расплавленным сульфатом натрия. После отгонки растворителя оставшееся масло перегоняют при обычном давлении. При температуре 174—176° отгоняется чистый метилловый эфир *p*-крезола.

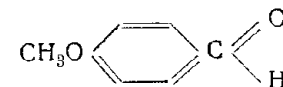
Выход 68—71 г (88—92% теории).

Метилловый эфир *p*-крезола представляет собой бесцветную жидкость с темп. кип. при атмосферном давлении 176°. $d^{15} = 0,9757$.

Литература

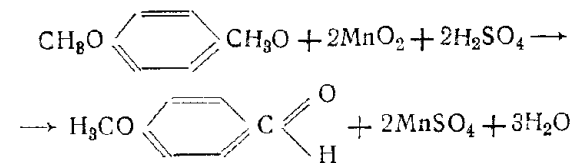
Pinette, Ann. 243, 32 (1888).

3) Анисовый альдегид (обепин)



метилловый эфир *p*-оксибензальдегида

Химический процесс



Исходные продукты

Метилловый эфир <i>p</i> -крезола	78 г
Перекись марганца	136 "
Серная кислота (уд. вес 1,84)	340 "
Бензин ¹	136 "
Бисульфит натрия 36%-ный раствор	100 "
Сода	38 "

Употребляется свежесажженная перекись марганца, которая получается: а) в качестве отброса при производстве, например бензойной или *o*-и *p*-амнибензойных кислот, при окислении толуола или соответствующих толуидинов перманганатом калия или натрия;

в) непосредственно из высокопроцентной (87—92%) марганцевой руды путем активирования раствором едкой щелочи. Метод активирования приведен ниже.

¹ Бензин предварительно промывается водой, затем H₂SO₄ и снова водой до нейтральной реакции, высушивается и перегоняется.

В закрытый железный аппарат, снабженный нисходящим холодильником, мешалкой и термометром, загружают марганцевую руду (с содержанием перекиси марганца 87—92%), измельченную в тонкий порошок и 50%-ный раствор технического едкого натра из расчета 1,5 вес. ч. твердого NaOH на 1 вес. ч. руды. При непрерывном перемешивании смесь нагревают и от нее постепенно отгоняется вода. Мешалка работает до начала спекания массы, после чего перемешивание прекращают, а воду отгоняют до конца. К концу реакции температура смеси поднимается до 250°.

По окончании отгонки воды аппарат охлаждают и в него вливают горячую воду в количестве, приблизительно равном взятому при загрузке. Аппарат снова нагревают и при кипении воды массу перемешивают от руки металлической палкой до тех пор, пока спекшиеся куски гидрата марганца не превратятся в порошок. После этого нагревание прекращают, в аппарат добавляют еще столько же горячей воды, как и в первый раз, и горячую массу переносят на фильтры (воронку Бюхнера, при больших загрузках — нутчи). Отфильтрованный осадок гидрата марганца промывают горячей водой до слабощелочной реакции и сушат при 40—50°. Приготовленный таким образом продукт измельчают в ступке, просеивают через мелкое сито, после чего употребляют для реакции окисления.

Выход гидрата марганца 2,4—2,5 вес. ч. из 2 вес. ч. марганцевой руды.

В двухлитровую широкогорлую круглодонную колбу, соединенную с обратным холодильником и снабженную механической мешалкой с ртутным затвором, термометром, капельной воронкой и короткой стеклянной трубкой для прибавления перекиси марганца, загружается 68 г метилового эфира *p*-крезола, столько же бензина и 1360 г (20-кратное количество) 24%-ной серной кислоты (340 г H₂SO₄ уд. веса 1,84 и 1020 мл воды). При энергичном перемешивании (необходима быстроходная мешалка, чтобы в реакционной колбе образовывалась хорошая эмульсия) реакционная смесь нагревается на водяной бане до 25°. При этой температуре начинают постепенно прибавлять перекись марганца, наблюдая, чтобы температура реакционной массы была 27—28°, никак не выше 30°.

Прибавление перекиси марганца продолжается 4—5 час., после чего прибавляется еще 68 г бензина и перемешивание продолжается 1 час при температуре 28—30°. По окончании реакции окисления колба соединяется с нисходящим холодильником и полученный продукт реакции — анисовый альдегид — вместе с бензином отгоняется с водяным паром. В реакционной колбе остается раствор MnSO₄ и незначительное количество смолы. Отгон переносится в делительную воронку. Бензиновый слой отделяется от водного, последний экстрагируется 2—3 раза небольшим количеством бензина, вытяжки присоединяются к основной массе продукта и полученный бензиновый раствор альдегида при энергичном взбалтывании обрабатывается примерно половинным количеством (по весу) раствора бисульфита натрия (употребляется продажный 36%-ный бисульфит) и оставляется до следующего дня. Выпавшие кристаллы бисульфитного соединения анисового альдегида отфильтровывают на воронке Бюхнера, хорошо отжимают, слегка промывают чистым сухим бензином, подсушивают между листами фильтровальной бумаги и некоторое время оставляют на воздухе для выветривания следов бензина. Для выделения анисового альдегида полу-

ченное бисульфитное соединение помещают в колбу, соединенную с обратным холодильником, содержащую 150 г 25%-ного раствора соды, нагретого до 40°, хорошо взбалтывают до полного исчезновения бисульфитного соединения и выделения альдегида в виде маслянистого слоя слегка желтоватого цвета. Выделившееся масло отделяют в делительной воронке от водного слоя, а последний несколько раз обрабатывают эфиром. Эфирную вытяжку присоединяют к маслу и сушат сплавленным сульфатом натрия. После отгонки эфира оставшееся масло перегоняют в токе углекислого газа во избежание окисления альдегида в анисовую кислоту. Темп. кип. чистого продукта 246—248°. Углекислый газ несколько снижает эту температуру и альдегид перегоняется при 239—240°.

Выход 34—38 г (45—50% теории).

Анисовый альдегид, известный в парфюмерии под названием обепина, представляет собой бесцветную жидкость, обладающую ароматическим пряным запахом, напоминающим запах цветов шиповника.

Темп. кип. его 248° при нормальном давлении, 91° при 4 мм рт. ст.

$d^{15} = 1,1260$.

Легко окисляется на воздухе в анисовую кислоту.

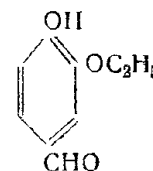
Литература

Labbe, Bull. Soc. chim. (3) 21, 1076 (1899).

Russel, Ann. 151, 28 (1869).

Frd. IV, 1280; V, 98; IX, 1165; X, 987.

38. Ванилаль



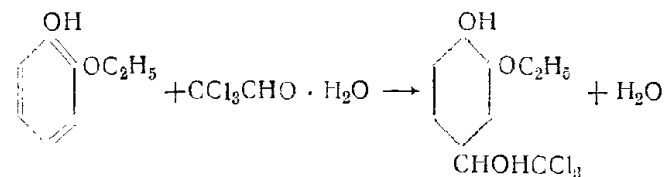
4-окси-3-этоксифенилальдегид

Стадии синтеза

- 1) Получение 4-окси-3-этоксифенилтрихлорметилкарбинола.
- 2) Окисление 4-окси-3-этоксифенилтрихлорметилкарбинола.

1) 4-Окси-3-этоксифенилтрихлорметилкарбинол

Химический процесс



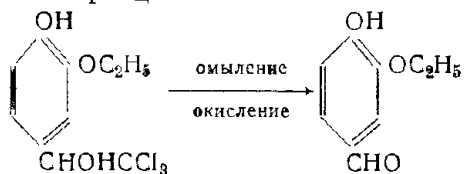
Исходные продукты

Гуэтол	200 г
Хлоральгидрат	258 "
Сода	22,5 "

В банку емкостью 750 мл помещают 200 г гуэтола и 258 г хлоральгидрата и нагревают на водяной бане при 40° до полного растворения хлоральгидрата. Затем реакционную массу охлаждают и при перемешивании прибавляют 22,5 г кальцинированной соды. При этом температура не должна подыматься выше 25—26°. Прибавление соды длится около часа, после чего смесь перемешивают еще около 10 час. и оставляют стоять 3 суток. При этом масса почти целиком застывает или представляет собой очень густую жидкость; ее помещают в круглодонную колбу и отгоняют с водяным паром непрореагировавший гуэтол. Обычно отгоняется 35—37 г гуэтола.

2) Окисление 4-окси-3-этоксифенилтрихлорметилкарбинола

Химический процесс



Исходные продукты

Продукт конденсации	315—320 г
Сернистая медь	760 "
Едкий натр 17%-ный	3080 "
Соляная кислота 12%-ная	

В круглодонную колбу емкостью 6 л с обратным холодильником и мешалкой помещают продукт конденсации гуэтола с хлоральгидратом (315—320 г), 3080 г 17%-ного раствора едкого натра, 760 г сернистой меди и 1900 мл воды. Реакционную массу нагревают при перемешивании 4 часа при температуре 95—100°.

По окончании нагревания отфильтровывают выпавший гидрат закиси меди, промывают его водой и подкисляют фильтрат 12%-ной соляной кислотой. Ванилаль экстрагируют 6 раз бензолом. Бензол отгоняют на электрической водяной бане частями и оставшийся ванилаль-сырец перегоняют в вакууме при 5 мм рт. ст. Получают 75—78 г ванилала, собранного при температуре 135—155°. Перегнанный ванилаль кристаллизуют из равного по весу количества 96%-ного спирта. Повторную кристаллизацию проводят, беря на 1 ч. ванилала 0,6 ч. спирта.

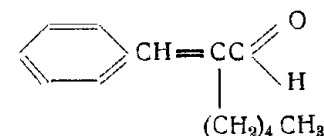
Темп. пл. ванилала 76—78°.

Выход 65 г (32,5% теории).

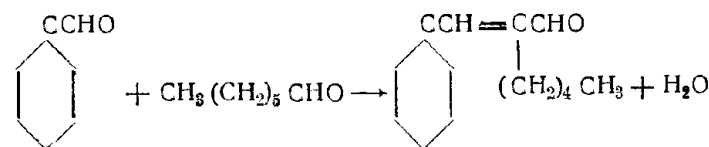
Литература

Paull, Schanz, В. 56, 982 (1923).
 Sprengler, С. 1925, II, 612.
 Яхилевич М. И., Сб. тр. Главпарфюмера, стр. 24.

39. α-Амилкоричный альдегид (жасмин-альдегид)



Химический процесс



Исходные продукты

Бензальдегид	265 г
Энантол	285 "
Едкий натр 4%-ный раствор	2,5 л

В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, загружают 2,5 л 4%-ного раствора едкого натра и нагревают до 70°. Затем из капельной воронки добавляют смесь из 285 г энантола и 265 г бензальдегида (оба продукта должны быть предварительно перегнаны). Реакцию конденсации проводят при температуре 95° в течение 2,5—3 час. при хорошем перемешивании. По окончании процесса смесь охлаждают до 40—50°, сливают в делительную воронку, отделяют нижний щелочной слой и промывают верхний слой теплой водой (30—40°) до нейтральной реакции.

Полученный α-амилкоричный альдегид сушат прокаленным сульфатом и перегоняют в вакууме.

До 140° при 5 мм рт. ст. отгоняют головную фракцию в количестве 85—90 г. Основная фракция в количестве 310—320 г — жасминальдегид — гонится при 140—145° (при 4 мм рт. ст.).

Основная фракция имеет:

$n_D^{20} = 1,543—1,535.$

$d_4^{15} = 0,966—0,968.$

Это — слабожелтая жидкость со своеобразным запахом, при сильном разбавлении пахнет жасмином.

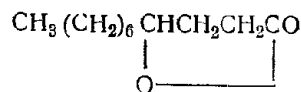
Выход, считая на основную фракцию, 63%.

Головная фракция представляет собой смесь энантола с бензальдегидом; она может быть снова подвергнута конденсации при действии щелочи.

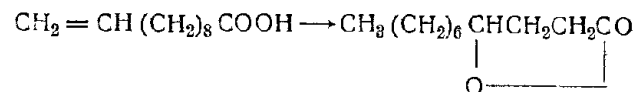
Литература

Рутовский, Королев, ЖРХО 60, 926 (1928).
 Rosenthal, С. 1929, I, 949.
 Шорыгин, Исагулянц, Смольянинова, Богачева, Скоблинская, ЖРХО 62, 2033 (1930).
 Наметкин С. С., Шагалова Р. Ю., Сб. тр. Главпарфюмера, стр. 271.

40. Ундекалактон



Химический процесс



Исходные продукты

Ундециленовая кислота 94—95%-ная	140 г
Серная кислота 80%-ная	140 „
Толуол	50 мл
Сода 10%-ный раствор	200 „

В круглодонную колбу с мешалкой (скорость оборотов мешалки не меньше 150 в 1 мин.) помещают 140 г 94—95%-ной ундециленовой кислоты и при 25—30° приливают 140 г 80%-ной серной кислоты. Температуру поддерживают наружным охлаждением. Затем, не прекращая перемешивания, нагревают 6 час. при 80°.

После окончания нагревания смесь охлаждают и разбавляют равным объемом холодной воды, прибавляют 50 мл толуола, отделяют сернокислотный слой и промывают сначала водой, затем 10%-ным раствором соды для удаления ундециленовой кислоты (до щелочной реакции на фенолфталеин) и снова водой до нейтральной реакции.

Толуольный раствор ундекалактона просушивают небольшим количеством хлористого кальция, толуол отгоняют и ундекалактон фракционируют в вакууме.

Ундекалактон кипит при 146—149° при 10 мм.

$$n_D^{20} = 0,9507.$$

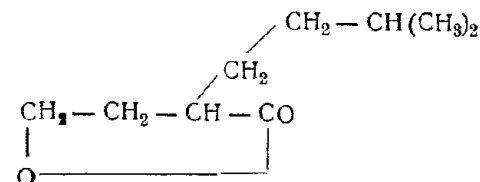
$$d_4^{20} = 1,4550.$$

Выход 60—65 г (32—35% теории).

Литература

- Жуков, Шестаков, ЖРХО 40, 830 (1908).
 Blaise, Nouillon, Bull. Soc. chim. 33, 928 (1905).
 Наметки, Полякова, Кузнецова, Сб. тр. Главпарфюмера, стр. 293.

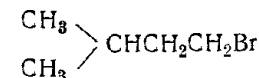
41. α-Изоамилбутиролактон



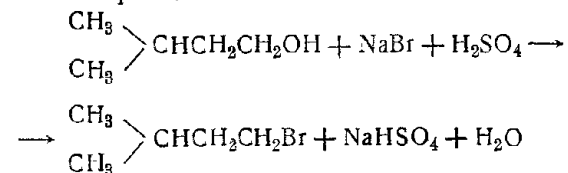
Стадии синтеза

- 1) Изоамилбромид.
- 2) Изоамилмалоновый эфир.
- 3) β-Оксэтилизизоамилмалоновая кислота.
- 4) α-Изоамилбутиролактон.

1) Изоамилбромид



Химический процесс



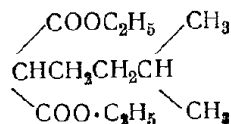
Исходные продукты

Изоамиловый спирт (темп. кип. 129—131°) . . .	200 г
Серная кислота (уд. вес 1,84)	55 „
Бромистый натрий	290 „
Сода 10%-ный раствор	200 „

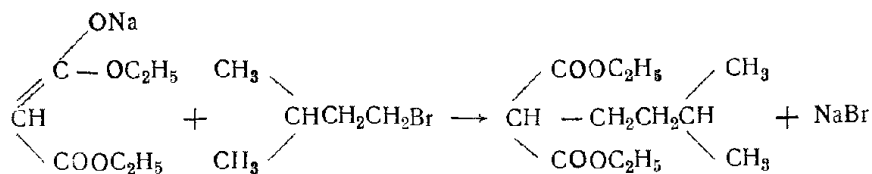
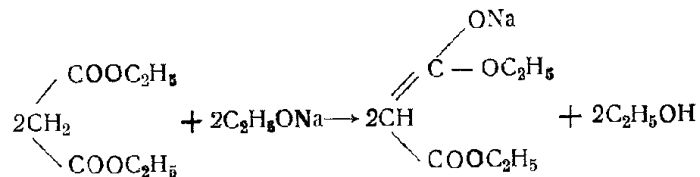
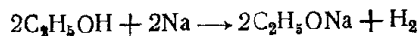
В полуторалитровую колбу из стекла пирекс, снабженную ртутным затвором с двумя отводами для холодильника и капельной воронки, загружают 290 г бромистого натрия, растворенного в 130 мл воды, и 200 г изоамилового спирта. Смесь слегка нагревают на водяной бане (40—50°) и затем из капельной воронки в течение 2 час. добавляют 55 г концентрированной серной кислоты. Затем водяную баню сменяют на сетку и реакционную смесь продолжают нагревать 5 час. при постоянном перемешивании. По окончании нагревания обратный холодильник сменяют на нисходящий и отгоняют с водяным паром образовавшийся изоамилбромид. (Пропускать водяной пар в реакционную массу не надо, так как в реакционной массе достаточно воды для отгонки изоамилбромида.) Погон помещают в делительную воронку, отделяют верхний водный слой, а нижний, содержащий изоамилбромид, обрабатывают 10 мл концентрированной серной кислоты, промывают водой, а затем (два раза по 100 мл) 10%-ным раствором соды и снова один раз водой. Отделяют воду, сушат хлористым кальцием и перегоняют при обыкновенном давлении. Изоамилбромид перегоняется при 118—120°.

Выход 205 г (60% теории).

2) Изоамилмалоновый эфир



Химический процесс



Исходные продукты

Малоновый эфир	170 г
Металлический натрий	23 "
Абсолютный этиловый спирт	300 "
Изоамилбромид	200 "

В полуторалитровую колбу, соединенную трехколенчатым форштосом с обратным холодильником и капельной воронкой, загружают 300 г абсолютного спирта и частями, в продолжение 40—50 мин., вносят 23 г металлического натрия. По растворении всего металлического натрия через капельную воронку постепенно приливают в течение 1 часа 170 г малонового эфира (предварительно перегнанного), а затем 200 г изоамилбромида. Сильно взбалтывают и нагревают 4—5 час. на водяной бане, пока реакция среды не станет слабощелочной на лакмус.

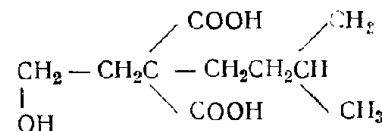
По окончании реакции обратный холодильник сменяют на нисходящий и отгоняют на соляной бане до 200 г спирта¹. Реакционную колбу охлаждают и к содержимому добавляют воды до растворения бромистого натрия. Смесь сливают в делительную воронку, нижний водный слой отделяют, экстрагируют эфиром². Эфирную вытяжку присоединяют к верхнему слою, который сушат хлористым кальцием, и перегоняют в вакууме. При 20 мм собирают изоамилмалоновый эфир в пределах 147—152°.

Выход 170—175 г (70% теории).

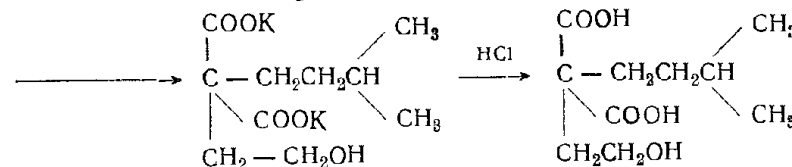
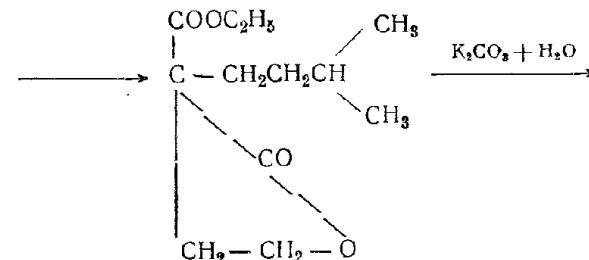
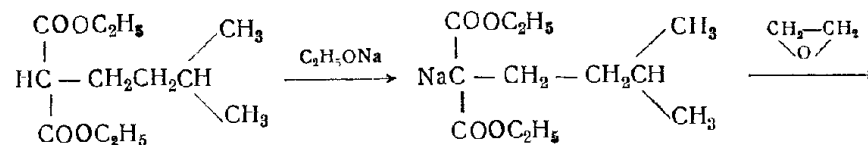
¹ Отогнанный абсолютный спирт можно употребить на повторную реакцию.

² Из водного раствора бромистого натрия путем концентрации раствора регенерируется до 85% бромистого натрия, который можно вновь пустить в реакцию.

3) β-Оксэтилизомалоновая кислота



Химический процесс



Исходные продукты

Изоамилмалоновый эфир	150 г
Металлический натрий	15 "
Спирт абсолютный	230 "
Оксид этилена (в растворе толуола 1:1,2)	75 "
Поташ (насыщенный раствор)	370 "
Эфир	350 мл
Соляная кислота (разбавленная 1:1)	

В круглодонную колбу емкостью 1,5 л, соединенную с обратным холодильником через трехколенчатый форштос, загружают 230 г абсолютного спирта и вносят небольшими порциями 15 г металлического натрия. Когда весь металлический натрий прибавлен, в отверстие трехколенчатого форштоса вставляют капельную воронку и приливают 150 г изоамилмалонового эфира. Смесь в колбе хорошо взбалтывают и нагревают на водяной бане 3—4 часа до слабого кипения спирта. Проба по окончании реакции должна показывать слабую щелочность на лакмус.

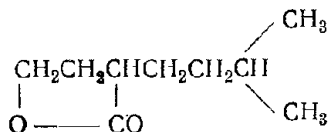
Реакционную массу охлаждают до —10° и из капельной воронки, не давая температуре подыматься выше —3—5°, прибавляют оксид этилена (75 г) в растворе (75—100 г) толуола и оставляют стоять на ночь. На другой день конденсат нагревают на водяной бане до 40—50° в течение 2 час., после чего температуру

повышают до 70—75° и нагревают еще 2 часа. Затем охлаждают, переносят реакционную массу в колбу большего объема, снабженную мешалкой и холодильником, и приливают 370 г насыщенного раствора поташа. Омыление образовавшегося эфиrolактона ведут в продолжение 16—20 час. на водяной бане при хорошем перемешивании. О конце реакции судят по полной растворимости в воде пробы, взятой из верхнего слоя.

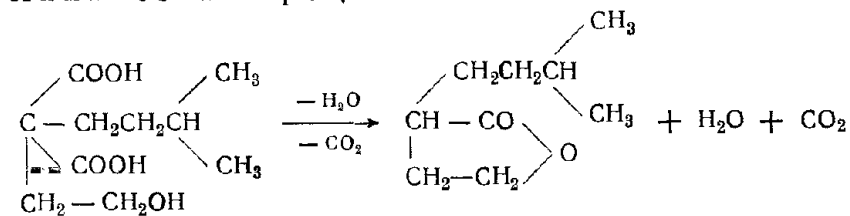
По окончании омыления обратный холодильник сменяют на нисходящий и отгоняют спирт.

Оставшаяся в колбе масса обрабатывается 2 раза эфиром (по 100 мл) и при охлаждении β-оксэтилизеоамилмалоновая кислота выделяется разбавленной соляной кислотой (1 : 1). Соляной кислоты прибавляют до слабокислой реакции на бумажку конго. β-Оксэтилизеоамилмалоновая кислота выделяется в виде маслянистого слоя (200—220 г), который отделяют. Нижний слой извлекают 150 мл эфира. Эфирная вытяжка присоединяется к основному маслянистому слою, который сушат 25 г прокаленного сульфата натрия.

4) α-Изоамилбутиролактон



Химический процесс



Исходные продукты

β-Оксэтилизеоамилмалоновая кислота	200 г
Прокаленный сернокислый натрий	100 .
Сода 10%-ный раствор	

β-Оксэтилизеоамилмалоновую кислоту в количестве 200 г подвергают вакуумной разгонке при 12—15 мм рт. ст., при этом происходит отщепление углекислоты и воды с образованием лактона. От погона отделяют водный слой. Сырого продукта получают 100—120 г. Для очистки его обрабатывают 10%-ным раствором соды. Содовый раствор отделяют.

Выход 80—85 г сырого лактона (50% теории).

Полученный лактон хорошо промывают, высушивают, еще раз разгоняют в вакууме при 5 мм.

Первой фракции до 113° отгоняется около 5 г, основной фракции парфюмерного изоамилбутиролактона, кипящего при 113—115° и 5 мм рт. ст., получают 75 г.

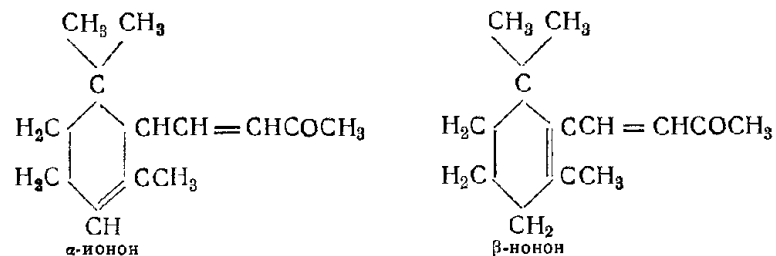
$d_4^{20} = 0,9649$
 $n_4^{20} = 1,447$.

Литература

Rothstein, Bull. Soc. chim. (5) 80 (1935); С. 1935, I, 2971.

Брюсова, Симановская, Ульянова, Сб. тр. Главпарфюмера, стр. 165

42. Ионы

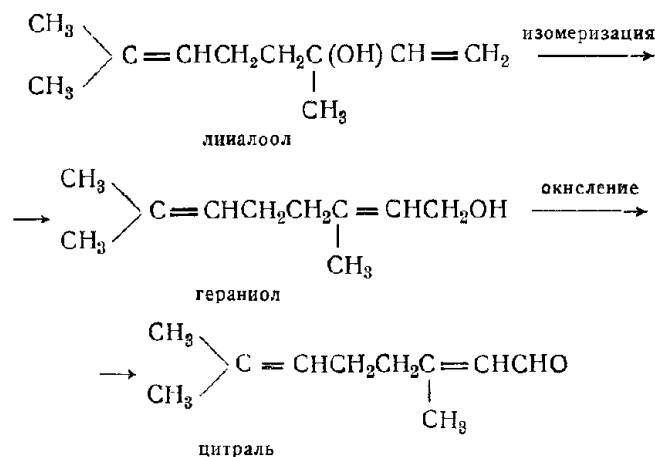


Стадии синтеза

- 1) Цитраль из кориандрового масла.
- 2) Псевдоион.
- 3) Ионы.
- 4) Разделение ионов.

1) Цитраль из кориандрового масла

Химический процесс



Кориандровое масло содержит до 60% третичного спирта — линалоола. При окислении в кислой среде линалоол изомеризуется в первичный спирт гераниол, окислением которого получается цитраль.

Исходные продукты

Кориандровое масло	750 г
Двуххромовокислый натрий 15%-ный раствор	3800 "
Серная кислота 45%-ная	1420 "
Толуол	1000 "
Натрий сернистокислый	1100 "
Сода двууглекислая	380 "
Вода	2800 мл
Едкий натр 10%-ный раствор	2 кг
Уксусная кислота 2%-ная	200 г

В круглодонную колбу емкостью 10 л, снабженную мешалкой, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, помещают 750 г кориандрового масла и 3800 г 15%-ного раствора двуххромовокислого натрия. Смесь нагревают на воронке Бабо. При 80° начинают быстрой струей приливать из капельной воронки 45%-ную серную кислоту в количестве 1420 г. Температура не должна превышать 80—85°.

По окончании приливания серной кислоты смесь оставляют стоять на 3 час., затем прибавляют 500 мл толуола, отделяют нижний водный раствор квасцов, верхний слой промывают теплой водой до нейтральной реакции. Получают 600—620 г масла, содержащего до 45% альдегидов.

Окисленное кориандровое масло можно непосредственно переработать в ионон. Возможно также выделить предварительно цитраль в чистом виде. Для этого в бавку на 10 л, снабженную мешалкой и термометром, помещают 1100 г сульфита натрия, 380 г бикарбоната натрия и 2800 мл воды. Смесь перемешивают до полного растворения, после чего добавляют постепенно из капельной воронки 600 г окисленного кориандрового масла. При этом образуется гидросульфоновая соль цитраля. Получение гидросульфонового соединения ведется в продолжение 8 час. при температуре 20—25°. Затем смеси дают отстояться, не вошедшее в реакцию масло извлекают толуолом, а остаток разлагают 2 кг 10%-ного едкого натра.

Разложение ведут в той же банке при перемешивании и температуре не выше 30° в течение 2 час.

Выделившийся цитраль извлекают толуолом, толуольный экстракт промывают водой, затем 1—2%-ной уксусной кислотой и снова водой до нейтральной реакции.

Толуол отгоняют и сырой цитраль перегоняют в вакууме.

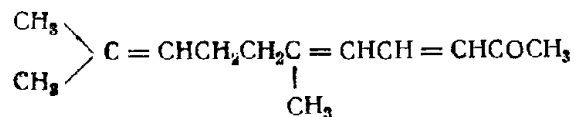
Собирают фракцию 110—112°.

При 12 мм $d_4^{15} = 0,892—0,895$.

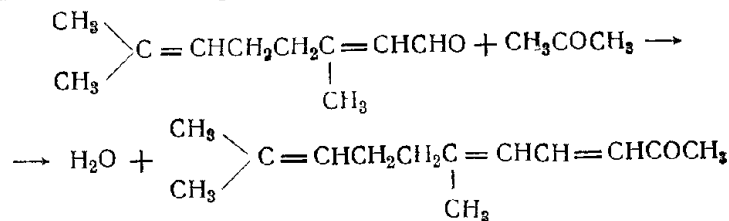
$n_D^{20} = 1,485—1,488$.

Выход 180—200 г (41—45% теории).

2) Псевдоионон



Химический процесс



Исходные продукты

Окисленное кориандровое масло	600 г
Ацетон	1,2 кг
Едкий натр	27 г
Углекислота	
Поваренная соль	

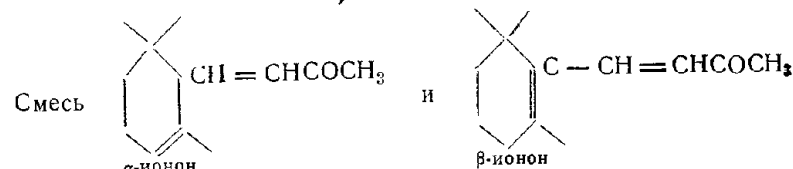
В колбу, снабженную мешалкой и термометром, помещают 600 г окисленного кориандрового масла, 1,2 кг ацетона и при перемешивании прибавляют 27 г мелкоизмельченного едкого натра. Реакция конденсации проходит при комнатной температуре в продолжение 3 час. Температура не должна превышать 30—35°.

Затем для нейтрализации едкой щелочи в реакционную смесь пропускают ток углекислоты. После нейтрализации отфильтровывают от выпавшей угленатриевой соли и отгоняют ацетон на водяной бане при температуре 70—75°. По отгонке ацетона полученный псевдоионон промывают теплым раствором поваренной соли и отгоняют с водяным паром легкие фракции кориандрового масла и остатки ацетона. Отделив воду от псевдоионона, сушат сульфатом натрия и перегоняют в вакууме. До 110° гонятся терпены, от 110—135° — терпены, цитраль и часть псевдоионона. Основная фракция кипит при 135—155 и 8 мм рт. ст.; 2-я и 3-я фракции разгоняются еще раз.

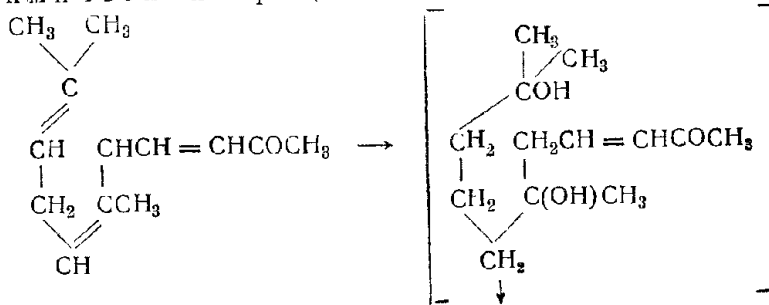
Выход 170—190 г (57% теории).

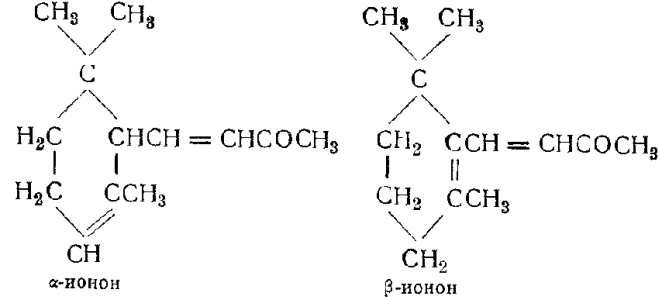
$n_D^{20} = 1,527—1,528$.

3) Иононы



Химический процесс





Исходные продукты

Псевдоионон	180 г
Ортофосфорная кислота 85%-ная (уд. вес 1,7)	180 г
Толуол	100 г
Раствор соды 5%-ный	100 г

В колбу, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 180 г ортофосфорной кислоты уд. веса 1,7 и 100 г толуола. Из капельной воронки при 15—16° при постоянном перемешивании прибавляют 180 г псевдоионона. Температура не должна превышать 40°. После прибавления всего псевдоионона смесь перемешивают еще 2 часа при 40°. Затем ее охлаждают, переносят в делительную воронку, отделяют нижний слой фосфорной кислоты. Верхний слой разбавляют 20—30 мл эфира, промывают водой, а затем 5%-ным раствором соды и снова водой до нейтральной реакции. Эфир отгоняют и ионы перегоняют с перегретым водяным паром (180°). От погона отделяют воду, сушат прокаленным сернистым натрием и перегоняют в вакууме. Собирают основную фракцию, кипящую при 128—137° и 8—10 мм рт. ст.

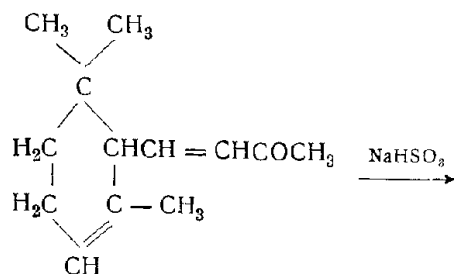
$$d_{20}^{20} = 0,931-0,934.$$

$$n_D^{20} = 1,500-1,502.$$

Выход 108 г (31% теор.)¹.

4) Разделение ионов

Химический процесс



Исходные продукты

Ионы	100 г
Бисульфит натрия 35%-ный	360 г
Едкий натр 29%-ный раствор	27 г
Хлористый аммоний	36 г
Бикарбонат натрия	60 г

В круглодонную колбу с мешалкой помещают 100 г ионов, 360 г 35%-ного бисульфита натрия, 27 г 29%-ного раствора едкого натра и 36 г хлористого аммония и нагревают при помешивании 10 час. при температуре 105°.

По окончании нагревания смесь охлаждают до 70—80°, прибавляют 350 мл воды до полного растворения осадка и экстрагируют примеси толуолом. При надобности раствор фильтруют и к нему прибавляют до насыщения чистой, тщательно размельченной поваренной соли (20—15 г на 100 мл раствора)¹.

На другой день отфильтровывают выпавшую натриевую соль гидросульфонового соединения α -ионона (около 100 г) и промывают ее спиртом и эфиром².

Для разложения гидросульфоновой соли α -ионона к ней прибавляют вычисленное количество 10%-ного раствора едкого натра и перегоняют с водяным паром.

Для разложения гидросульфонового соединения β -ионона прибавляют бикарбоната натрия (60 г) и нагревают 7 час. на водяной бане при 100—107°.

Темп. кип. α -ионона 111—112° при 2,5 мм рт. ст.

$$n_D^{20} = 1,5015.$$

$$d_4^{20} = 0,9350.$$

Выход α -ионона 35—50 г (35—50% теор.).

Темп. кип. β -ионона 124—127° при 3 мм рт. ст.

$$n_D^{20} = 1,5100.$$

Выход β -ионона 10—12 г (10—12% теор.).

Литература

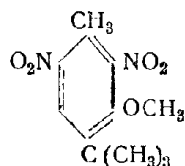
Tiemann, Krüger, В. 26, 2675 (1893).
Frd. III, 889; VI, 1246, 1249.

¹ Если поваренная соль не вся растворится, то раствор сливается с остатка соли и оставляется для кристаллизации.

² Фильтрат от гидросульфонового соединения α -ионона содержит гидросульфоновую соль β -ионона.

Tiemann, В. 808, 851, 867, 1336 (1898).
 Frd. V, 901.
 P. Schuit, С. 1904, I, 280; Revue générale de Chimie pure et appliquée 6, 422.
 Исагулянц, Смольянинова, Сб. тр. Главпарфюмера, стр. 243;
 Наметкин, Исагулянц, Шварц, *ibid*, стр. 307; Наметкин,
 Исагулянц, Глаголева, Хольмер, *ibid*, стр. 228; Брю-
 сова, Дильман, Новгородская, Хольмер, *ibid*, стр. 237.

43. Амбровый мускус

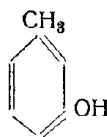


2,6-динитро-3-метокси-4-трет. бутилтолуол

Стадии синтеза

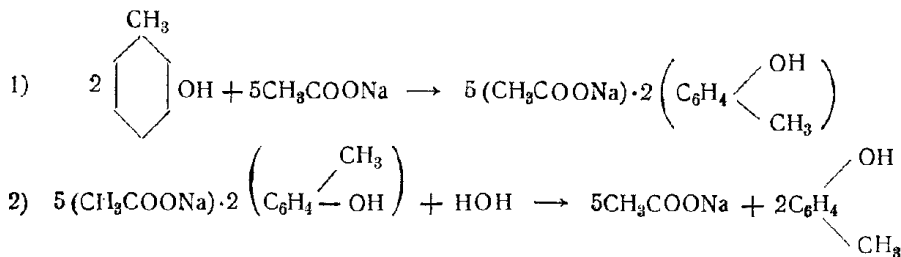
- 1) *m*-Крезол
- 2) Метилловый эфир *m*-крезола.
- 3) Метилловый эфир трет. бутил-*m*-крезола.
- 4) Амбровый мускус.

1) *m*-Крезол



а) Разделение дикрезолов по методу Дарцена

Химический процесс



Исходные продукты

Дикрезолы (<i>m</i> - и <i>p</i> -крезолы)	1 кг
Уксуснокислый натрий	1,2 "
Бензин (высококипящая фракция)	1 "

В стеклянную банку емкостью 5 л помещают 1 кг дикрезолов (с содержанием *m*-крезола 50—60%), 1 кг хорошо высушенного

бензина и 1,2 кг сплавленной уксусонатриевой соли, хорошо измельченной и охлажденной в эксикаторе.

Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 час.

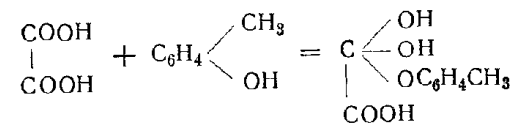
Образовавшееся комплексное соединение *m*-крезола с уксуснокислым натрием отфильтровывают на бюchnerовской воронке и хорошо промывают сухим бензином.

Для выделения свободного *m*-крезола комплексное соединение помещают в банку, снабженную мешалкой, и приливают теплую воду. Выделившийся маслянистый слой *m*-крезола отделяют от раствора уксусонатриевой соли, сушат сульфатом натрия и перегоняют.

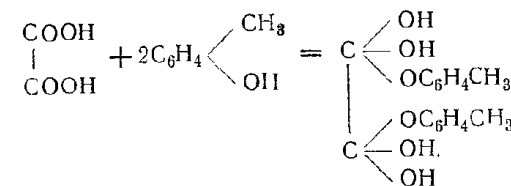
Темп. кип. 200—201°.

Выход 300—330 г 98%'-ного продукта, т. е. 50—55% от содержания *m*-крезола.

Из бензиновой вытяжки путем отгонки бензина можно выделить смесь *m*- и *p*-крезолов, из которой при действии щавелевой кислоты отделяют *p*-крезол. *p*-Крезол с безводной щавелевой кислотой дает комплексное соединение:



или

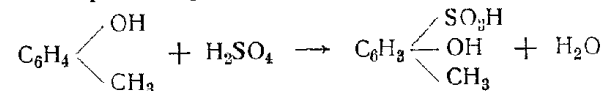


Это комплексное соединение легко разлагается теплой водой и выделяет свободный *p*-крезол.

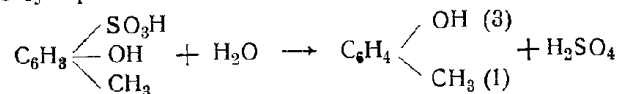
б) Разделение дикрезолов методом сульфирования¹

Химический процесс

Сульфирование *p*- и *m*-крезолов



Гидролиз сульфокислоты *m*-крезола



¹ Шорыгин, Симановская, Методика Экспериментального завода Главпарфюмер, см. ЖПХ 9, 1448 (1936).

Исходные продукты

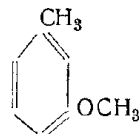
Дикрезолы (<i>p</i> - и <i>m</i> -крезолы)	0,5 кг
Серная кислота (уд. вес 1,84)	1,75 "
Бензол	0,5 "

В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещают 0,5 кг дикрезолов (с содержанием 50% *m*-крезола) и 1,75 кг концентрированной серной кислоты уд. веса 1,84. Смесь нагревают при перемешивании 1 час при 120—125°. Затем охлаждают и обрабатывают 0,5 кг бензола для извлечения примесей. Добавляют воды в 1,7—1,8-кратном количестве по отношению взятой смеси крезолов и пропускают сильную струю водяного пара. Температура жидкости не должна превышать 120°. При этом сульфокислота *m*-крезола гидролизуетя, а сульфокислота *p*-крезола остается почти неизменной¹.

m-Крезол отгоняют с водяным паром, отделяют от воды, сушат и перегоняют.

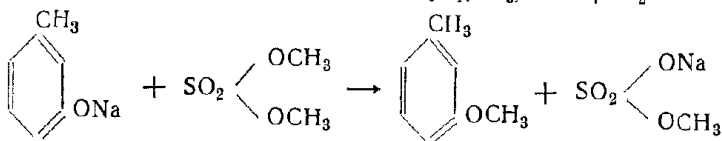
Выход 200—190 г продукта с содержанием 86% *m*-крезола (80—85% от имевшегося в смеси *m*-крезола).

2) Метилловый эфир *m*-крезола



а) Метилирование диметилсульфатом

Химический процесс



Исходные продукты

<i>m</i> -Крезол	190 г
Диметилсульфат	245 "
Едкий натр 30%-ный раствор	350 "
Едкий натр 20%-ный раствор	100 "

В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой и обратным холодильником, вносят 350 г 30%-ного раствора едкого натра и 190 г *m*-крезола. К полученному крезолу при 30° из капельной воронки приливают 245 г диметилсульфата².

¹ Гидролиз ее происходит при 140°.

² Диметилсульфат — сильный яд, поэтому реакцию метилирования и обработку продукта реакции необходимо вести под тягой. Диметилсульфат запахом не обладает.

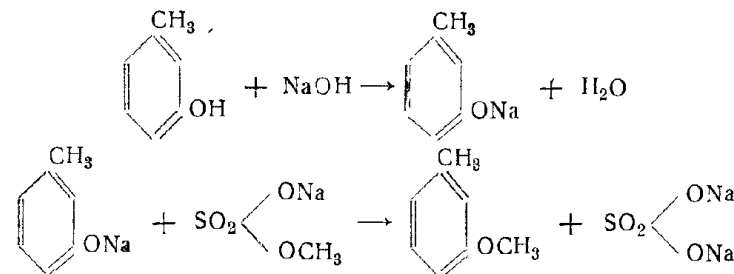
Затем смесь нагревают 2 часа на водяной бане при 75°.

К продукту реакции добавляют воду для частичного растворения сульфата натрия и получившийся метиловый эфир *m*-крезола отгоняют с водяным паром. Водный слой отделяют. Маслянистый слой промывают 100 г 20%-ного едкого натра (для отделения от не вошедшего в реакцию *m*-крезола). Щелочной слой отделяют и промывают эфир водой до нейтральной реакции. Эфир сушат сплавленным Na₂SO₄ и перегоняют в вакууме. При 40—35 мм рт. ст. отгоняют основную фракцию эфира при 80—85°.

Выход 185 г (85% теории).

б) Метилирование метилсернокислым натрием

Химический процесс



Исходные продукты

Олеум (содерж. 16—20% SO ₃)	410 г
Метиловый спирт	180 "
Сода кальцинированная	270 "
<i>m</i> -Крезол	190 "
Едкий натр 30%-ный раствор	350 "
Сернокислый натрий	25 "
Едкий натр 20%-ный раствор	100 "

а) Получение метилсернокислого натрия

Выполнение см. при синтезе обепина, стр. 172. Для реакции взять указанные здесь количества метилового спирта, олеума и кальцинированной соды.

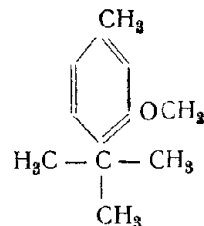
б) Метилирование

Приготавливается крезолат из *m*-крезола и щелочи. Для этого берут 350 г 30%-ного едкого натра, куда при перемешивании приливают 190 г *m*-крезола. Затем постепенно приливают крезолат натрия к метилсернокислому натрию, полученному, как указано выше. Смесь нагревают на масляной бане при 100—112° (термометр в реакционной смеси) в продолжение 10—12 час. при непрерывном перемешивании механической мешалкой. Колбу соединяют с обратным холодильником, на конце которого надета трубка, опущенная в 15—20 мл ртути, налитой в мерный цилиндр.

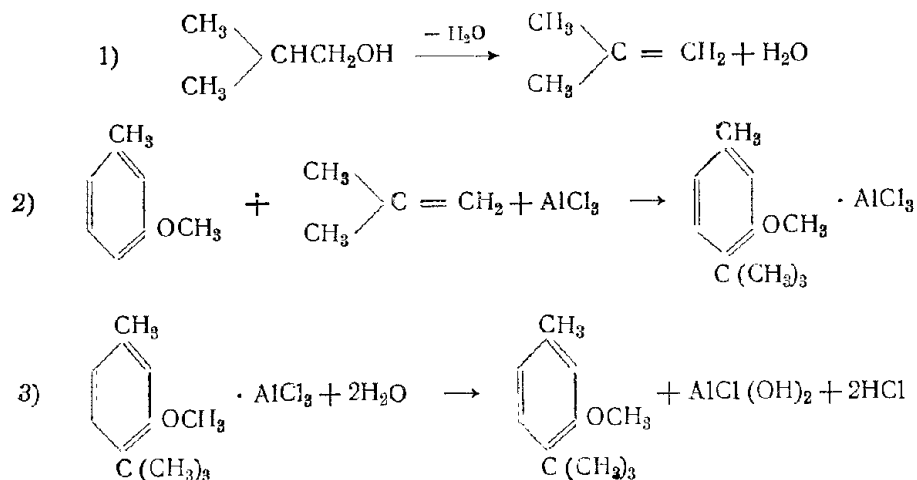
По окончании нагревания реакционную смесь охлаждают и разбавляют водой для растворения выпавшего сульфата натрия. Затем полученный метиловый эфир *m*-крезола отгоняют с водяным

паром. Погон переносят в делительную воронку, отделяют водный слой, а маслянистый обрабатывают 100 г 20%-ного едкого натра для удаления не вошедшего в реакцию *m*-крезола и водой до нейтральной реакции. Сушат сульфатом натрия и перегоняют в вакууме. Основная фракция гонится при 80—85° при 35—40 мм рт. ст. Выход 170—180 г (87% теории).

3) Метилловый эфир трет.-бутил-*m*-крезола



Химический процесс



Исходные продукты

Метилловый эфир <i>m</i> -крезола	180 г
Изобутиловый спирт	250 "
Окись алюминия	100 "
Глуховская глина	100 "
Хлористый алюминий	11 "
Соляная кислота	50 "

Приготовление катализатора

100 г глуховской глины размельчают и смешивают с 100 г окиси алюминия. Смесь смачивают водой и приготавливают из полученной массы шарики диаметром в 0,65—0,75 см.

Эти шарики загружают в железную, медную или стальную трубку диаметром в 30—35 мм и прокаливают в печи в течение часа при 450—500°.

Бутилирование метилового эфира *m*-крезола

Трубку, где находится катализатор, не вынимая из печи, соединяют одним концом с колбой Вюрца А, снабженной капельной воронкой. С другого конца при помощи аллонжа трубка соединяется с круглодонной колбой В, снабженной шариковым холодильником, конец которого соединяется с контрольной склянкой, содержащей небольшое количество парафинового масла. Далее идут две колонки, наполненные хлористым кальцием, для сушки изобутилена и предохранительная скляпка, соединенная с трубкой, по которой в реакционную смесь поступает изобутилен. Реакцию проводят в банке С емкостью 1 л, снабженной мешалкой, термометром, приводящей трубкой для изобутилена и отводящей для образующегося при реакции хлористого водорода и избытка изобутилена. Последняя закрыта хлоркальциевой трубкой (рис. 3).

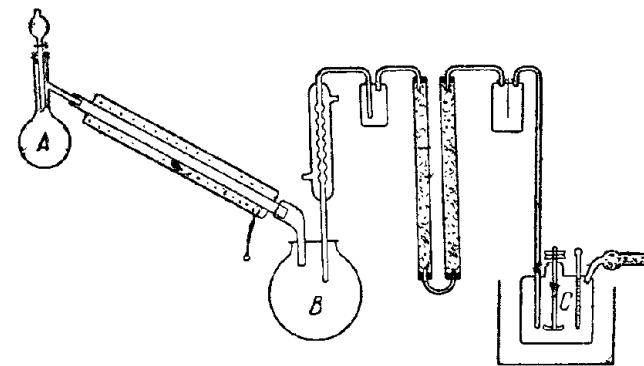


Рис. 3

Вначале прибор отделен от реакционной банки. В колбу А наливают 200—250 г изобутилового спирта. Нагревают на масляной бане и пары спирта пропускают в трубку, нагретую в печи до 450—500°. Когда станет заметно образование изобутилена, присоединяют реакционную банку С, в которую заранее помещают 180 г метилового эфира *m*-крезола и 11 г безводного хлористого алюминия. Реакционную смесь сначала охлаждают охлаждающей смесью до 10° и бутилирование ведут при температуре не выше +10°.

Реакцию заканчивают, когда в банке будет привес 70—75 г.

Тогда прекращают получение изобутилена, разъединяют прибор и содержимое банки выливают в делительную воронку, содержащую 300—400 г измельченного льда и 50 г 40—50%-ной технической соляной кислоты. Водный слой отделяют и полученное бутильное производное эфира *m*-крезола промывают 10%-ным раствором соды, затем водой до нейтральной реакции. Получают 200—250 г технического метилового эфира трет.-бутил-*m*-крезола; его сушат Na₂SO₄ и перегоняют в вакууме.

Перегонка сначала ведется при 35—40 мм рт. ст.

Гонится головная фракция, содержащая до 15% эфира при темп. 80—85° (этой фракции отгоняется 4—6%). Затем гонится

промежуточная фракция при 8—10 мм рт. ст. и температуре 85—95° (этой фракции отгоняется 30—35%). Наконец, собирают основную фракцию при 95—105° при 8—10 мм рт. ст. Этой фракции собирают 50—55%. В остатке остается до 10% вышекипящих продуктов дибутильного производного эфира *m*-крезола.

Промежуточную фракцию подвергают вторичному бутилированию.

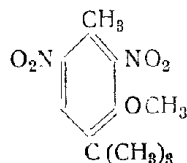
Выход 100—125 г (41—47% теории) метилового эфира трет.-бутил-*m*-крезола (из них 40—50 г из промежуточной фракции после вторичного бутилирования).

Темп. застывания эфира не должна быть ниже 16°.

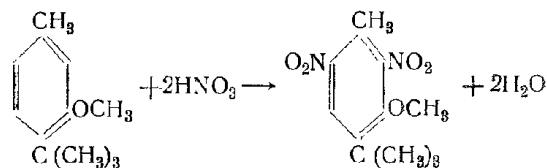
При более низкой температуре застывания бутильное производное эфира *m*-крезола перегоняется вторично в вакууме.

Темп. пл. метилового эфира трет.-бутил-*m*-крезола 24°.

4) Амбровый мускус



Химический процесс



Исходные продукты

Метилловый эфир трет.-бутил- <i>m</i> -крезола	100 г
Уксусный ангидрид	180 .
Азотная кислота (уд. вес 1,52)	125 .
Сода кальцинированная 20%-ный раствор	150 .
Бензин (темп. кип. 70—95°)	800 .
Спирт	400 .
Лед	

Круглодонную колбу с широким горлом соединяют с холодильником, мешалкой и двумя капельными воронками.

В колбу помещают 110 г уксусного ангидрида и из капельных воронок, при помешивании и сильном охлаждении до —10°, начинают прибавлять из одной воронки 125 г дымящей азотной кислоты, из другой — смесь из 100 г бутильного производного эфира *m*-крезола и 70 г уксусного ангидрида. Температура реакционной массы не должна подыматься выше —5°. Реакцию всдут под тягой.

Приливание продолжается 2—3 часа. По окончании приливания смесь очень медленно подогревают до 70°. Подогрев продолжается

4 часа. Сначала в продолжение часа температуру поднимают до 20°, следующий час до 40°, затем до 50° и до 70°. При 70° температуру поддерживают в течение 30—40 мин.

При нагревании начинают выделяться окислы азота, которые поглощаются щелочью, налитой в промывную склянку, соединенную с концом холодильника.

По окончании реакции смесь охлаждают, а затем при помешивании выливают на лед. Закристаллизовавшийся нитропродукт отфильтровывают, промывают водой, затем 100 г 10%-ного раствора соды и снова водой. После промывки он обрабатывается острым паром для отгонки примесей. Промытого и обработанного острым паром нитропродукта получают 145—135 г.

Полученный нитропродукт состоит из смеси мускуса — метилового эфира трет.-бутилдINITRO-*m*-крезола и метилового эфира динитро-*m*-крезола. Последний продукт не обладает запахом и может быть отделен от мускуса обработкой нитропродукта бензином. Мускус в бензине растворим, метилловый эфир динитро-*m*-крезола — нет.

Полученный нитропродукт помещают в круглодонную колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником. Туда же заливают двукратное количество бензина (темп. кип. 70—95°). Смесь нагревают до 40—45° 1,5 часа, фильтруют через бюхнеровскую воронку, промывают осадок бензином. Экстракцию повторяют 2—3 раза. Бензиновый экстракт мускуса помещают в перегонную колбу и отгоняют бензин в вакууме при 60—80 мм рт. ст. Закристаллизовавшийся мускус два раза перекристаллизовывают из спирта.

Темп. пл. мускуса 84—85°.

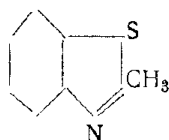
Выход парфюмерного продукта 80—85 г (57% теории).

Литература

- Бауг, *Frd.* III, 878.
 Дубинин, *ЖОХ* 2, 455 (1932).
 Barbier, *C.* 1928, 1394.
 Амер. пат. 1927053 (1930); *C.* 1934, I, 141.
 Амер. пат. 2007234 (1934); *C.* 1936, I, 908.
 Амер. пат. 2007241 (1934); *C.* 1936, I, 908.
 Шорыгин, Симановская, Сб. тр. Главпарфюмера, стр. 97, 108.
 Шорыгин, Симановская, Верещагина, *ЖПХ*, 9, 1442 (1936).

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ
ФОТОРЕАКТИВЫ

44. 2-Метилбензтиазол



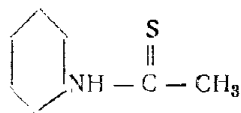
Для получения 2-метилбензтиазола можно исходить: из ацетанилида или из *o*-нитрохлорбензола.

Первый метод

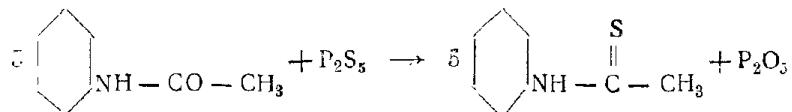
Стадии синтеза

- 1) Тиацетанилид.
- 2) 2-Метилбензтиазол.

1) Тиацетанилид



Химический процесс



Исходные продукты

Ацетанилид, темп. пл. не ниже 112° . . .	40,5 г (0,3 моля)
Фосфор пятисернистый, свежеприготовленный ¹	24,8 „ (0,11 „)
Едкий натр чистый 8%-ный раствор . . .	300 мл
Серная кислота чистая 20%-ный раствор	100 „
Углекислый газ	из баллона

¹ Получение см. ниже.

В фарфоровый стакан емкостью 150 мл помещают растертую в тонкий порошок смесь 40,5 г ацетанилида и 24,8 г пятисернистого фосфора и нагревают на кипящей водяной бане при непрерывном размешивании стеклянной палочкой от руки до полного расплавления массы и перехода окраски ее от светлорыжевой к шоколадной. Плав выливают в фарфоровую ступку и после охлаждения растирают со 100 мл 8%-ного раствора едкого натра. Массу фильтруют через воронку Бюхнера, остаток выщелачивают еще два раза свежим 8%-ным раствором едкого натра (по 100 мл). Соединенные щелочные вытяжки, содержащие образовавшийся тиацетанилид, подкисляют разбавленной серной кислотой до появления слабой мути, избегая разогревания, и затем осаждают продукт пропусканием струи углекислого газа.

Выпавший в виде слегка желтоватого аморфного порошка тиацетанилид отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Темп. пл. 74—76°.

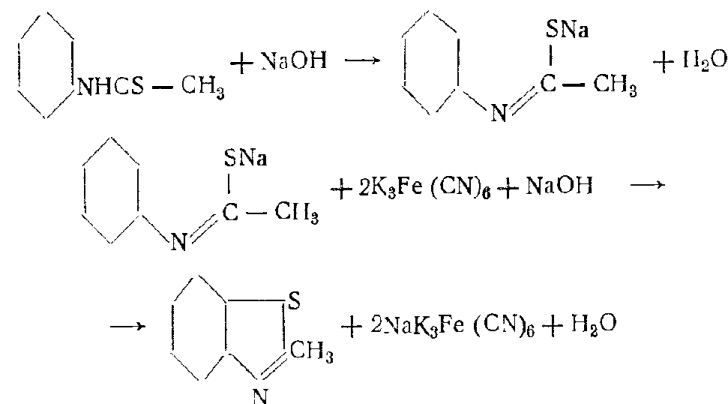
Выход 27,2—29,5 г (60—65% теории).

Литература

Jacobson P., В. 19, 1071 (1886).
Киприанов А. И., Сытник З. П., Сыч Е. Д., ЖОХ 6, (68) 42 (1936).

2) 2-Метилбензтиазол¹

Химический процесс



Исходные продукты

Тиацетанилид (темп. пл. 74—76°)	22,7 г (0,15 моля)
Едкий натр чистый	18,0 „ (0,45 „)
Калий железосинеродистый	99,0 „ (0,30 „)
Эфир	250 мл
Калий углекислый чистый	10 г

В стеклянную банку, емкостью 1000 мл, снабженную мешалкой, помещают раствор 99 г железосинеродистого калия в 405 мл воды и охлаждают его льдом до +5°. К раствору при размешивании приливают в течение 1 часа профильтрованный раствор 22,7 г тиа-

¹ Формулу см. выше.

ацетанилида и 18 г едкого натра в 225 мл воды, следя за тем, чтобы температура смеси не превышала +10°.

Смесь оставляют на ночь, после чего экстрагируют образовавшийся 2-метилбензтиазол 150 мл эфира (в три приема). Эфир отгоняют, а остаток перегоняют с водяным паром. Перегоняющийся в виде масла 2-метилбензтиазол отделяют от водного слоя, а последний встряхивают 2 раза с 50 мл эфира. Масло присоединяют к эфирной вытяжке, которую сушат 10 г углекислого калия. Эфир отгоняют на водяной бане и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию 108—110° при 10 мм рт. ст. (150° при 40 мм рт. ст.).

Выход 11,2 г (50% теории).

Литература

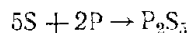
Jacobson P., В. 19, 1071 (1886).

Киприянов А. И., Сытник З. И., Сыч Е. Д., ЖОХ 6, 42 (1935).

Второй метод

Получение пентасернистого фосфора

Химический процесс



Исходные продукты

Фосфор красный (промытый водой и высушенный в эксикаторе над серной кислотой)	12,4 г (0,4 моля)
Сера порошкообразная	32,0 (1 моля)
Углекислый газ	из баллона

В 4 стеклянные сухие пробирки рассыпают поровну растертую в фарфоровой ступке смесь 12,4 г красного фосфора и 32 г серы.

Пробирку укрепляют в вертикальном положении в латке штатива и закрывают кусочком асбеста, через который пропускают две стеклянные трубки, служащие для подачи углекислоты и отвода газов.

Вытесняют воздух углекислотой и затем, не прекращая пропускания газа, начинают осторожно нагревать пробирку голым пламенем газовой горелки до наступления бурной реакции.

После окончания реакции массу сильным нагреванием доводят до кипения, после чего охлаждают сначала в атмосфере углекислоты, а затем на воздухе.

После полного застывания плава пробирку разбивают и полученную палочку пентасернистого фосфора освобождают от стекла.

Аналогичным образом перерабатывают смесь красного фосфора и серы и в остальных трех пробирках.

Общий выход 40,8—42 г (92—94,6% теории).

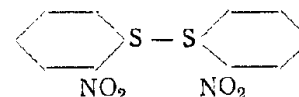
Литература

Stock, В. 43, 158, 1223 (1910).

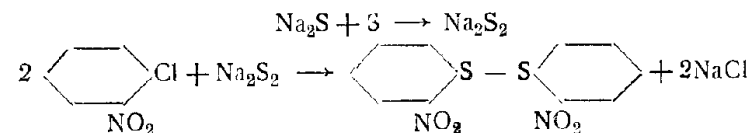
Стадии синтеза

- 1) 2,2'-Динитродифенилдисульфид.
- 2) 2-Метилбензтиазол.

1) 2,2'-Динитродифенилдисульфид



Химический процесс



Исходные продукты

o-Нитрохлорбензол технический (темпл. пл. 30—32°)	31,4 г (0,2 моля)
Натрий сернистый технический (55—65%-ный)	7,8 " (0,1 ")
Сера техническая порошкообразная	3,02 " (0,16 ")
Спирт этиловый 96%-ный	220 мл
Бензол	50 "

В круглодонной колбе емкостью в 250 мл, соединенной с обратным холодильником, растворяют при нагревании на водяной бане 7,8 г сернистого натрия в 150 мл этилового спирта. К раствору прибавляют 5,02 г тонкоизмельченной серы и жидкость кипятят в течение 30—60 мин. до полного растворения серы.

Горячий раствор дисульфида приливают небольшими порциями к кипящему раствору 31,4 г o-нитрохлорбензола в 30 мл этилового спирта, находящегося в круглодонной колбе емкостью 350 мл, снабженной обратным холодильником и нагреваемой на водяной бане. Жидкость кипятят в течение 3 час., причем она окрашивается в желтоватый цвет, и выделяется желтый кристаллический осадок дисульфида.

Массу охлаждают до 50—60°, продукт отфильтровывают, промывают 50 мл бензола, 20 мл спирта, 100 мл холодной воды, снова 20 мл спирта и сушат в шкафу при температуре не выше 80°.

Темп. пл. 174—180°.

Выход 21,6—22,32 г (70—75% теории).

Литература

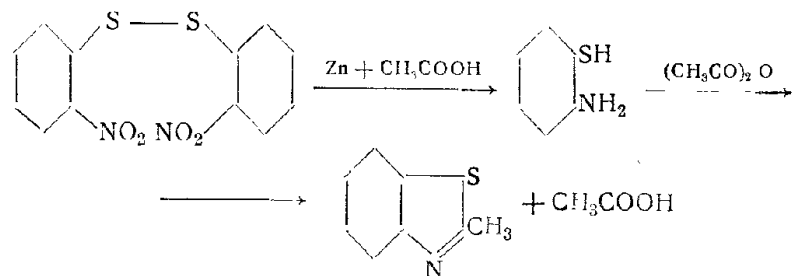
Blankma, Rec. 20, 127 (1901).

Wohlfahrt, J. prakt. Chem. (2) 66, 553 (1902).

Синтезы органических препаратов, т. II, стр. 106, Госхимтехиздат М. 1932.

2) 2-метилбензтиазол¹

Химический процесс



Исходные продукты

2,2'-Динитродифенилдисульфид	18,5 г (0,06 моля)
Уксусная кислота ледяная	90 мл (1,5 ")
Уксусный ангидрид чистый (тем. кип. 136—140°)	73,4 г (0,72 ")
Цинковая пыль техническая	35,4 г (0,54 ")
Едкий натр чистый	60 " (1,5 ")
Калий углекислый чистый	10 " .
Эфир	100 мл

В круглодонную трехгорлую колбу емкостью в 500 мл, снабженную мешалкой с ртутным затвором, термометром на 200° и трехколенчатым форштоссом, помещают 90 мл ледяной уксусной кислоты. Колбу погружают в масляную баню и к кислоте, нагретой до 50—55°, при работающей мешалке прибавляют в течение 2 час. небольшими порциями смесь из 18,5 г 2,2'-динитродифенилдисульфида и 73,4 г цинковой пыли.

Восстановление ведут при непрерывном размешивании, поддерживая температуру не ниже 70° и повышая ее до 100° к концу операции, после чего через капельную воронку в течение 20—30 мин. вводят 73,4 г уксусного ангидрида. Жидкость кипятят 3 часа (температура в масле 130—140°), затем обратный холодильник заменяют нисходящим и производят отгонку уксусной кислоты (38—45 мл).

Образовавшуюся густую массу разбавляют 100 мл воды, нейтрализуют раствором едкого натра (60 г в 90 мл воды), переносят жидкость в круглодонную колбу и отгоняют 2-метилбензтиазол с водяным паром.

В дальнейшем поступают, как указано в первом методе.

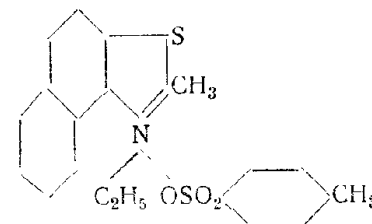
Выход 2-метилбензтиазола 11,3—12 г (63—67% теории).

Литература

Hofmann A. W., В. 13, 1223, 1236 (1880).
Киприанов А. И., Сытник З. П., Григорьева Н. Е., ЖОХ 6, 232, (1936).

¹ Формулу см. выше стр. 196.

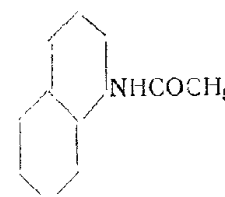
45. Этил-*p*-толусульфонат 2-метил-β-нафтотиазола (этил-*p*-толусульфонат 2-метил-4,5-бензобензтиазола)



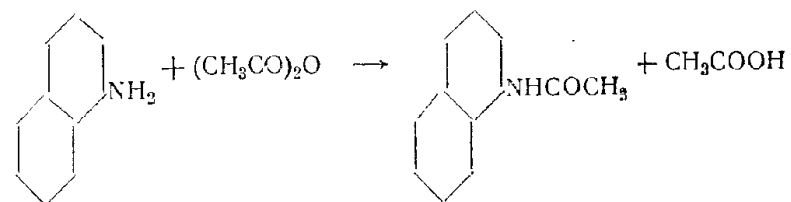
Стадии синтеза

- 1) 1-Ацетнафталид.
- 2) 1-Тиоацетнафталид.
- 3) 2-Метил-β-нафтотиазол.
- 4) Этил-*p*-толусульфонат 2-метил-β-нафтотиазола.

1) 1-Ацетнафталид



Химический процесс



Исходные продукты

α-Нафтиламин 98—100%-ный технический	71,5 г (0,5 моля)
Уксусный ангидрид технический (не ниже 95%)	53,6 " (0,5 ")
Бензол чистый	700 мл

В фарфоровом стакане емкостью 2000 мл растворяют на холоду 71,5 г измельченного α-нафтиламина в 500 мл бензола. К раствору в течение 10 мин. при размешивании от руки приливают 53,6 г уксусного ангидрида. При этом температура раствора повышается до 60—70°. Через 5—10 мин. после прибавления уксусного ангидрида начинает выпадать осадок и вскоре весь раствор превращается в кашу мелких, слабозеленоватого цвета, кристаллов.

После охлаждения продукт отсасывают; фильтрат охлаждают до 10°, выпавший осадок присоединяют к основной массе, которую промывают 200 мл бензола и сушат при 60—80°.

Темп. пл. 152—155°.

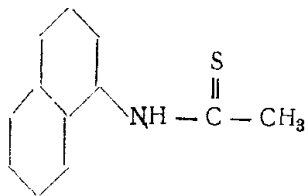
Выход 83—87 г (89,7—94% теории).

Отгонкой бензола от маточника можно выделить еще 1,5—3,0 г более грязного продукта.

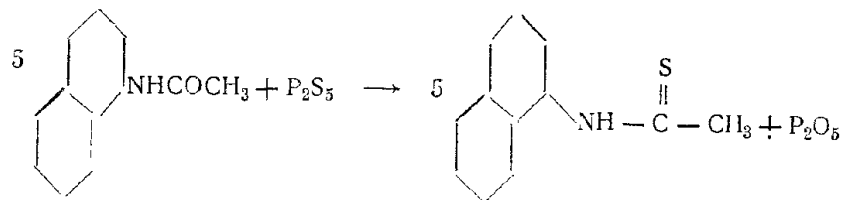
Литература

Kaufmann, В. 42, 3480 (1909).

2) 1-Тиацетнафталид



Химический процесс



Исходные продукты

1-Ацетнафталид	46,25 г (0,25 моля)
Фосфор пятисернистый I, свежеприготовленный	27,75 „ (0,125 „)
Бензол, высушенный над металлическим натрием	300 мл
Едкий натр чистый, 8%-ный раствор	600 „
Кислота уксусная техническая 80%-ная	100 „
Углекислый газ	из баллона

46,25 г 1-ацетнафталида, растертого в тонкий порошок, смешивают с 27,75 г свежеприготовленного растертого пятисернистого фосфора.

Смесь небольшими порциями в течение 45—60 мин. вносят в 250 мл кипящего сухого бензола, находящегося в круглодонной двугорлой колбе с обратным холодильником, нагреваемой на водяной бане. Жидкость постепенно принимает желто-коричневую окраску; на дне и стенках колбы оседает темная смолистая масса. После внесения всего количества смеси реакционную массу кипятят еще 1,5 часа. Раствор сливают, смолистый остаток обмывают 50 мл бензола, который присоединяют к основному раствору. После складывания бензольный раствор встряхивают в делительной воронке с 200 мл 8%-ного раствора едкого натра. Водный слой отделяют, а бензольный встряхивают еще 2 раза со свежим раствором 8%-ного едкого натра (по 200 мл). В случае выпадения при встряхивании со щелочью белого осадка его отделяют фильтрованием.

¹ Получение см. стр. 138.

Щелочные вытяжки, содержащие образовавшийся 1-тиоацетнафталид, соединяют, подкисляют до появления слабой муты 100 мл уксусной кислоты и осаждают продуктом пропусканием струи углекислого газа.

Выпавший кремевый осадок отфильтровывают, промывают 500 мл холодной воды и сушат при 50—60°.

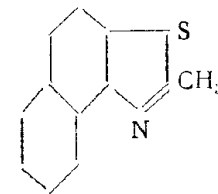
Темп. пл. 103—106°.

Выход 24—27 г (47,3—53,2% теории).

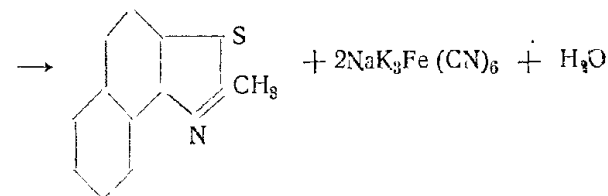
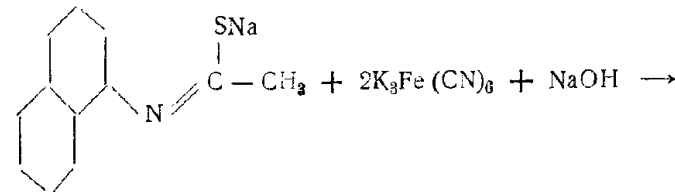
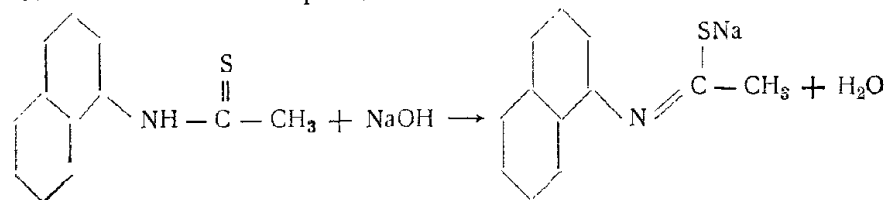
Литература

Jacobson P., В. 20, 1897 (1887).

3) 2-Метил-β-нафтотиазол



Химический процесс



Исходные продукты

1-Тиацетнафталид с темп. пл. не ниже 103°	20,1 г (0,1 моля)
Железосинеродистый калий	66,0 „ (0,2 „)
Едкий натр чистый	12,0 „ (0,3 „)
Спирт этиловый 96%-ный	100 мл
Уголь активированный	2 г

20,1 г 1-тиоацетнафталида, растертого в тонкий порошок, растворяют в растворе 12 г едкого натра в 150 мл воды. Профиль-

трованный раствор помещают в стеклянную банку емкостью 500 мл, снабженную мешалкой, охлаждают льдом до +5° и прибавляют при размешивании в течение 1 часа раствор 66 г железосинеродистого калия в 270 мл воды, следя за тем, чтобы температура смеси не превышала +10°. Выпадает светложелтый осадок и масса густеет. Размешивание продолжают еще в течение 2 час. при той же температуре, осадок отфильтровывают, промывают 350 мл воды и сушат при 50—60°.

Выход 19,1—19,5 г.

Полученный продукт кристаллизуют из 100 мл этилового спирта с добавкой 2 г активированного угля.

Темп. пл. 92—94°.

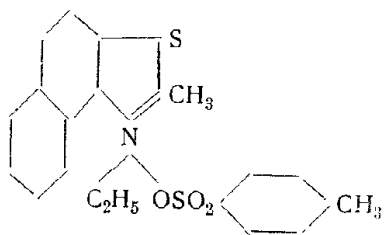
Выход 13,5—13,8 г (67,8—69,5% теории).

Отгонкой спирта от маточника можно выделить еще 1,8—2 г продукта с темп. пл. 87—88°.

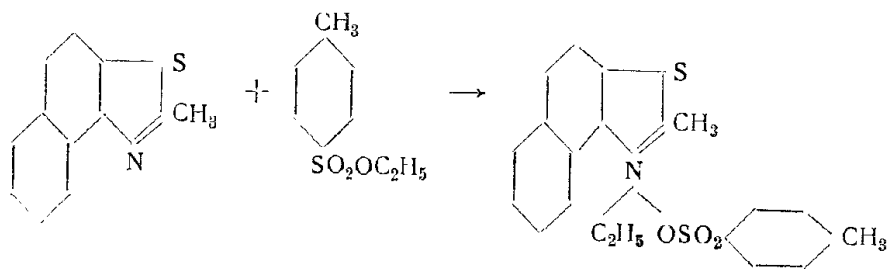
Литература

Jacobson P., В. 20, 1897—8 (1887).

4) Этил-*p*-толусульфонат 2-метил- β -нафтотиазола



Химический процесс



Исходные продукты

2-Метил- β -нафтотиазол (темп. пл. не ниже 92°)	9,95 г (0,05 моля)
Этиловый эфир <i>p</i> -толуолсульфокислоты (темп. пл. 30—31°)	20 мл (0,1)
Бензол чистый	75
Спирт этиловый абсолютный	20
Эфир сухой	40
Ацетон чистый	25
Уголь активированный	2,5

9,95 г 2-метил- β -нафтотиазола и 20 г этилового эфира *p*-толуолсульфокислоты нагревают в круглодонной колбе емкостью 150 мл,

снабженной воздушным водопроводом, на масляной бане в течение 10 час. при 165—175°.

Полученную густую массу светлорозового цвета растворяют при слабом нагревании в 100 мл воды и жидкость встряхивают в делительной воронке с 25 мл бензола, для удаления не вошедших в реакцию продуктов. Водный слой отделяют и встряхивают еще 2 раза со свежим бензолом (по 25 мл). После отделения последней порции бензола водный раствор, содержащий полученный *p*-толусульфонат 2-метил- β -нафтотиазола, кипятят с 2,5 г активированного угля, фильтруют и упаривают в фарфоровой чашке на водяной бане до консистенции сиропа. Полученный продукт выдерживают для окончательной подсушки в течение 1 часа в шкафу при 90—100° и затем растворяют в 20 мл абсолютного этилового спирта. Раствор охлаждают до -10°, прибавляют 20 мл сухого эфира и вызывают кристаллизацию продукта трением стеклянной палочкой. К жидкости прибавляют еще 20 мл эфира, размешивают, охлаждают, выпавший бесцветный осадок отфильтровывают, промывают 25 мл ацетона и сушат в эксикаторе.

Темп. пл. 152—156°.

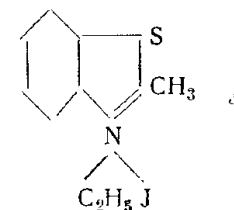
Выход 10,5—13 г (50,4—60,5% теории).

Отгонкой бензола от бензольной вытяжки, подкислением остатка соляной кислотой до сильнокислой реакции на конго, отгонкой с паром не вошедшего в реакцию этил-*p*-толусульфоната и нейтрализацией остатка водным аммиаком можно получить обратно 3—4 г 2-метил- β -нафтотиазола с темп. пл. 87—90°.

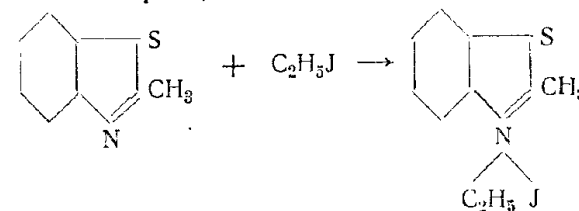
Литература

Brooker L. G. S., White F., J. Am. Soc. 57, 547 (1935).

46. Иодэтилат 2-метилбензтиазола



Химический процесс



Исходные продукты

2-Метилбензтиазол ¹ свежеперегнанный	7,45 г (0,05 моля)
Иодистый этил чистый	9,75 г (0,062)
Бензол чистый	50 мл

¹ Получение см. стр. 196.

7,45 г свежеперегнанного 2-метилбензтиазола и 7,8 г иодистого этила нагревают в течение 10 час. на кипящей водяной бане в круглодонной колбе емкостью 50 мл, соединенной с хорошо действующим обратным холодильником.

К закристаллизовавшейся массе прибавляют 1,95 г иодистого этила и нагревание продолжают еще 10 час. После этого содержимое колбы обрабатывают при нагревании на кипящей водяной бане 25 мл бензола (в два приема), осадок иодэтилата 2-метилбензтиазола отфильтровывают, промывают 25 мл бензола и сушат на воздухе или в сушильном шкафу при 50—70°.

Темп. пл. 188—190°.

Выход 10,7 г (70% теории).

Перекристаллизацией из этилового спирта продукт может быть получен в виде бесцветных игл с темп. пл. 192°.

Из бензольного маточника и промывного бензола отгонкой бензола на водяной бане и разгонкой остатка в вакууме можно получить обратно 1,7—1,8 г 2-метилбензтиазола (23—24% от взятого в реакцию).

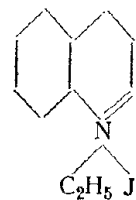
Литература

Mills W. H., J. Chem. Soc. 121, 460 (1922).

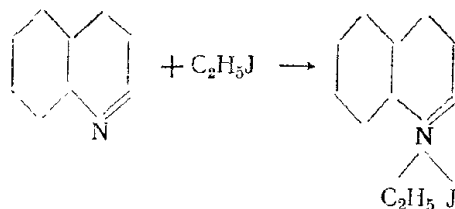
Киприанов А. И., Сытник З. П., Сыч Е. Д., ЖОХ 6, 42 (1936).

Левкоев И. И., Свешников Н. Н., Дурмашкина В. В., ЖОХ 10, 773 (1940).

47. Иодэтилат хинолина



Химический процесс



Исходные продукты

Хинолин свежеперегнанный	5,16 г (0,04 моля)
Иодистый этил чистый	6,86 г (0,044 ")
Бензол чистый	40 мл
Спирт этиловый 96%-ный	12 "

5,16 г свежеперегнанного хинолина и 6,85 г иодистого этила нагревают на кипящей водяной бане в круглодонной колбе ем-

костью 50 мл, соединенной с обратным холодильником, в течение 6 час.

Закристаллизовавшуюся массу обрабатывают 25 мл кипящего бензола, осадок иодэтилата хинолина отфильтровывают, промывают 15 мл бензола и сушат на воздухе или в сушильном шкафу при 50—70°.

Темп. пл. 142—145°.

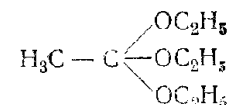
Выход 10,9 г (95,6% теории).

Для очистки продукт кристаллизуют из 12 мл этилового спирта.

Темп. пл. 156—157°.

Выход 10,0 г (~87% теории).

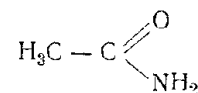
48. Ортоуксусноэтиловый эфир



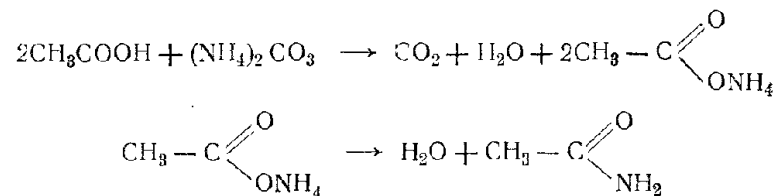
Стадии синтеза

- 1) Ацетамид.
- 2) Ацетонитрил.
- 3) Хлоргидрат ацетимидоэтилового эфира.
- 4) Ортоуксусноэтиловый эфир.

1) Ацетамид



Химический процесс



Исходные продукты

Уксусная кислота ледяная	300 г (5 молей)
Аммоний углекислый	113—160 г (2,35 моля)

В круглодонную колбу емкостью 500 мл загружают 300 г ледяной уксусной кислоты и постепенно прибавляют 113—160 г углекислого аммония (количество, отвечающее 40 г аммиака).

Колбу соединяют с колонкой, наполненной битым стеклом, длиной в 80 см, а последнюю — с нисходящим холодильником. Жид-

кость медленно перегоняют, регулируя нагревание с расчетом получения 20—25 мл погона в час, пока температура отгоняющихся паров не достигнет 140°.

Колонку заменяют дефлегматором Вигре и холодильник — широкой трубкой длиной 15 см и продолжают перегонку, собирая фракцию с темп. пл. 210—216°. При этом перегоняющийся ацетамид закристалливывается. Продукт сохраняют в банках с пробками.

Темп. пл. 78—81°.

Выход 118—121 г (85—87,5% теории).

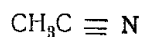
Литература

Kündig, Ann. 105, 277.

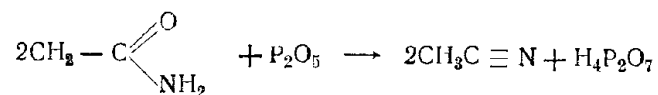
Smit, Bull. Soc. chim. (2) 24, 539.

Синтезы органических препаратов, т. I, стр. 28, Госхимтехиздат М. 1932.

2) Ацетонитрил



Химический процесс



Исходные продукты

Ацетамид	118 г (2 моля)
Фосфорный ангидрид	170 „ (1,2 моля)
Калий углекислый	18 „
Кальций хлористый, безводный	15 „

В круглодонную колбу стекла пирекс емкостью 500 мл быстро загружают 118 г ацетамида и 170 г фосфорного ангидрида. Вещества перемешивают встряхиванием колбы и соединяют последнюю с нисходящим холодильником. Приемником служит колба Вюрца емкостью 150 мл, закрытая хлоркальциевой трубкой.

Колбу осторожно нагревают голым огнем до начала бурной реакции. Происходит вспенивание и начинается отгонка ацетонитрила. После окончания реакции нагревание продолжают до полной отгонки продукта. Дистиллат встряхивают в делительной воронке с 60 мл 30%-ного раствора углекислого калия. Верхний слой отделяют, сушат три суток 15 г прокаленного хлористого кальция и перегоняют. Собирают фракцию с темп. кип. 80—84°.

Выход 38—40 г (46—48% теории).

Литература

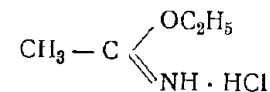
Walden, B. 40, 3215 (1907).

Hofmann A., Buckton, Ann., 100, 131, (1856).

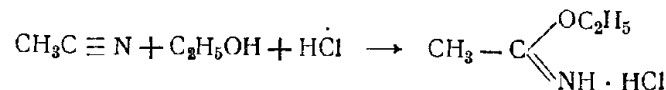
von Erpe, Reid, J. Am. Soc. 38, 2128 (1917).

Гаттерман Л., Виланд Г., Практические работы по органической химии, стр. 104, Госхимтехиздат Л. 1932.

3) Хлоридрат ацетимидоэтилового эфира



Химический процесс



Исходные продукты

Ацетонитрил	30,75 г
Спирт этиловый абсолютный	34,5 „
Хлористый водород (высушенный над H ₂ SO ₄ и P ₂ O ₅)	27,75 „
Эфир сухой	80 мл

В круглодонную колбу емкостью 200 мл загружают 30,75 г ацетонитрила и 34,5 г абсолютного этилового спирта. Колбу закрывают пробкой с двумя стеклянными трубками, изогнутыми под прямым углом, одна из которых доходит до дна колбы. На концы трубок надевают хлоркальциевые трубочки и взвешивают весь прибор с содержимым. Затем снимают хлоркальциевую трубочку с трубки, доходящей до дна колбы, и соединяют ее с прибором, где получается хлористый водород. При охлаждении льдом в реакционную жидкость пропускают сухой HCl, взвешивая колбу через каждые 20 мин.¹, пока привес не достигнет 27,75 г.

Затем колбу закрывают пробкой с хлоркальциевой трубкой и оставляют в ледяной воде на 48 час. Постепенно начинается выделение продукта и через 24 часа масса полностью закристаллизуется.

Прибавляют 30 мл сухого эфира, измельчают палочкой кристаллы продукта, быстро отфильтровывают его, промывают 50 мл сухого эфира и сушат в вакуум-эксикаторе над натронной известью и фосфорным ангидридом в течение 3 дней.

Выход 87 г (94% теории).

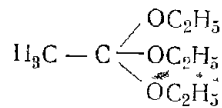
Литература

Pinner, B. 16, 1654 (1883).

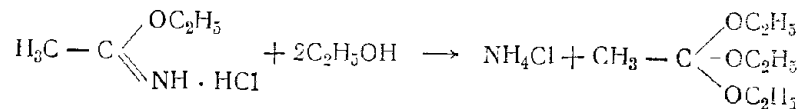
Reiter, Hess, B. 40, 3022 (1907).

¹ При взвешивании трубку, приводящую HCl, закрывают той же хлоркальциевой трубкой.

4) Ортоуксусноэтиловый эфир



Химический процесс



Исходные продукты

Хлоргидрат ацетимидоэтилового эфира . . . 74,1 г (0,8 моля)
Спирт абсолютный 172,5 + 30 мл (4 моля)

В склянку на 300—500 мл загружают 74,1 г хлоргидрата ацетимидоэтилового эфира и 172,5 мл абсолютного этилового спирта. Склянку закрывают пробкой и оставляют на 10 суток, периодически встряхивая реакционную смесь. Кристаллы хлоргидрата постепенно растворяются и выпадает мелкий осадок хлористого аммония, который отфильтровывают и промывают 30 мл абсолютного спирта.

Фильтрат, соединенный с промывным спиртом, медленно разгоняют из круглодонной колбы емкостью в 250 мл с колонкой длиной 60 см. После отгонки спирта (температура паров 80°) колонку заменяют дефлегматором Вигре длиной 20 см и продолжают перегонку, собирая фракцию с темп. кип. 138—146°.

Выход 34—40 г (27—31% теории).

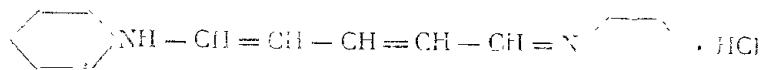
При применении для загрузки вместо чистого этилового спирта спирта, отогнанного от предыдущих опытов, выход повышается до 57—60% теории.

Ортоуксусноэтиловый эфир применяется для получения карбониаминов с метильной группой при среднем углеродном атоме полиметиновой цепи.

Литература

Reiter, Hess, B. 40, 3024 (1907).
Sah, J. Am. Soc. 50, 516 (1928).

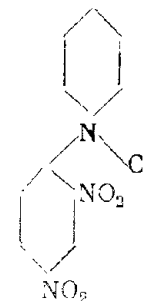
49. Хлоргидрат дианила глутаконового альдегида



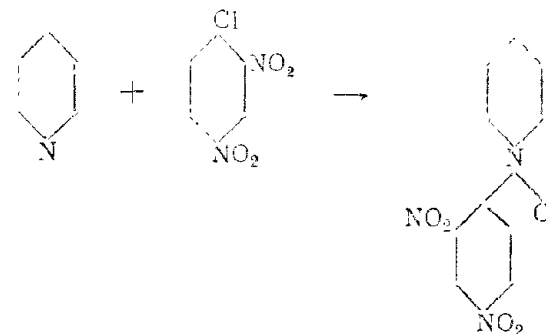
Стадии синтеза:

- 1) Хлординитро-(2,4)-фенилат пиридина.
- 2) Хлоргидрат дианила глутаконового альдегида.

1) Хлординитро-(2,4)-фенилат пиридина



Химический процесс



Исходные продукты

Пиридин (высушенный над окисью бария) . . . 8 г
Динитрохлорбензол 10 „
Спирт этиловый абсолютный 80 мл
Ацетон 100 „
Эфир 800 „

В круглодонную колбу с обратным холодильником емкостью 200 мл загружают 10 г динитрохлорбензола и 8 г пиридина. Смесь при частом взбалтывании нагревают на кипящей водяной бане 15 мин., причем получается светлокоричневая твердая масса, которая растворяется в 80 мл абсолютного этилового спирта при кипячении. Раствор охлаждают до 0°. Выпавший осадок отфильтровывают, к фильтрату приливают 250 мл эфира и выделившийся продукт присоединяют к основной массе. Вещество на фильтре промывают 100 мл ацетона и 50 мл эфира и высушивают при 50—60°.

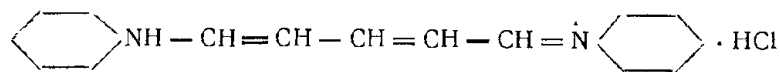
Темп. пл. 180—200° (с разложением) — в зависимости от скорости нагревания.

Выход 11,9—12,2 г (85—87% теории).

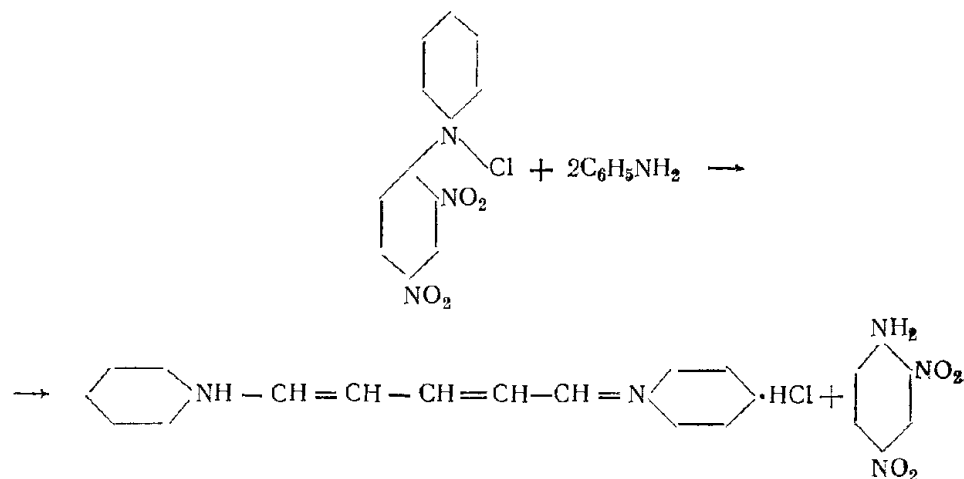
Литература

Zincke Th., Ann. 330, 361 (1904).
Vongerichten, B. 32, 2371 (1899).
Fischer N. J., Hamer F. M., J. Chem. Soc., 189 (1933).

2) Хлоридрат дианила глутаконового альдегида



Химический процесс



Исходные продукты

Хлординитро-(2,4)-фенилат пиридина	10 г
Анилин (свежеперегнаный)	10 "
Спирт этиловый	20 мл
Ацетон	300 "

В круглодонной колбе с обратным холодильником, емкостью 100 мл смешивают 10 г хлординитро-(2,4)-фенилата пиридина с 10 г анилина и 20 мл этилового спирта. Смесь нагревают при взбалтывании на кипящей водяной бане 10—15 мин. К красной густой массе прибавляют 50 мл ацетона, горячую жидкость фильтруют, продукт тщательно промывают 250 мл кипящего ацетона (в 6 приемов) и высушивают в вакуум-эксикаторе над фосфорным ангидридом.

Темп. пл. 137—141° (с разложением).

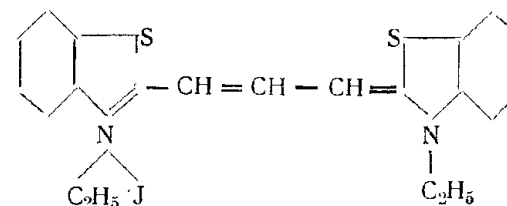
Выход 10,2 г (90% теории).

Хлоридрат дианила глутаконового альдегида применяется для получения трикарбоцианинов, пентаметиноксафинов и мероцианинов с 6 углеродными атомами в полиметиновой цепи.

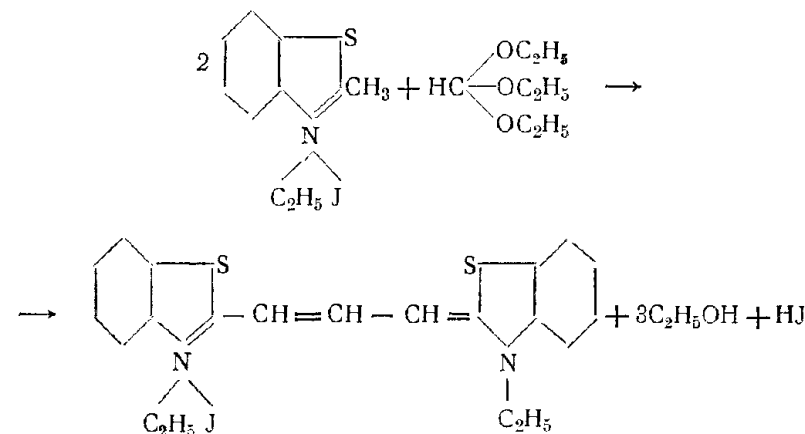
Литература

Zincke Th., Ann. 333, 368 (1904).
 König, J. prakt. Chem. (2) 69, 123 (1904).
 Fischer N. I., Hamer F. M., J. Chem. Soc. 189 (1933).

50. 3,3'-Диэтилтиакарбоцианиниодид



Химический процесс



Исходные продукты

Иодэтилат 2-метилбензтиазола ¹	3,05 г (0,01 моля)
Уксусный ангидрид чистый (темп. кип. 136—140°)	10 мл
Ортомуравьиноэтиловый эфир (темп. кип. 140—146°)	3 г (~0,02 моля)
Спирт этиловый 96%-ный	15 мл
Спирт метиловый чистый	250 "

Смесь 3,05 г иодэтилата 2-метилбензтиазола, 10 мл уксусного ангидрида и 3 г ортомуравьиноэтилового эфира нагревают в течение одного часа на масляной бане при 140° в круглодонной колбе емкостью 100 мл с обратным холодильником. Жидкость окрашивается в фиолетовый цвет и выделяется кристаллический осадок. После охлаждения краситель отфильтровывают, промывают 10 мл этилового спирта, 50 мл воды, 5 мл этилового спирта и сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Темп. пл. 262°.

Выход 1,95—2,05 г (79—83% теории).

Для очистки краситель перекристаллизовывают из 250 мл метилового спирта.

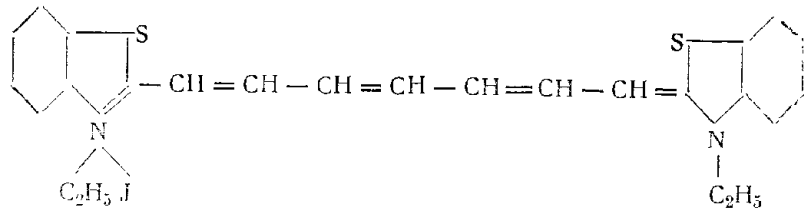
Темп. пл. 263°.

Синие иглы со стальным блеском.

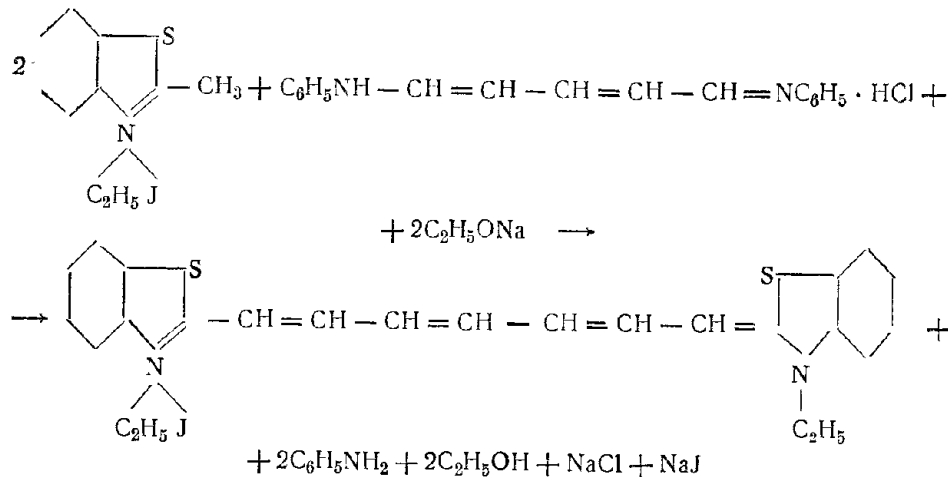
¹ Получение см. стр. 205.

Mills W. H., J. Chem. Soc. 121, 455 (1922).
 König W., Maier W., J. prakt. Chem. (2) 109, 324 (1925).
 Hamer F. M., J. Chem. Soc. 2796 (1927).
 Ogata T., Proceeding Imperial Academy Tokyo 9, 602 (1933).

51. 3,3'-Диэтилтиатрикарбоцианиниодид



Химический процесс



Исходные продукты

Иодэтилат 2-метилбензтиазола ¹	3,05 г
Хлоргидрат дианила глутаконового альдегида ²	1,66 "
Спирт этиловый абсолютный	41 мл
Натрий металлический	0,27 г
Ацетон	10 мл
Эфир	50 "
Спирт метиловый	25 "

3,05 г иодэтилата 2-метилбензтиазола и 1,66 г хлоргидрата дианила глутаконового альдегида растворяют в круглодонной колбе емкостью 100 мл в 33 мл абсолютного этилового спирта при нагревании на водяной бане с обратным холодильником. К кипящему раствору прибавляют при встряхивании раствор 0,27 г натрия в 8 мл абсолютного этилового спирта. Жидкость кипятят 2 мин., причем она окрашивается в сине-зеленый цвет и выделяются бронзовые или зеленые кристаллы красителя. После охлаждения

¹ Получение см. стр. 205.
² Получение см. стр. 210.

осадок отфильтровывают, промывают 10 мл ацетона, 50 мл воды, 25 мл кипящего метилового спирта и 50 мл эфира и высушивают в эксикаторе над хлористым кальцием.

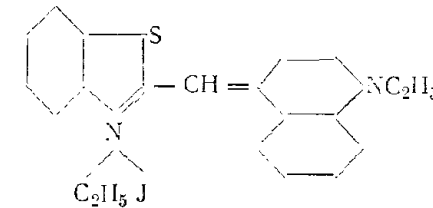
Темп. пл. 200—206° (с разложением).
 Выход 1,55 г (49% теории).

Для очистки краситель может быть перекристаллизован из 330 объемных частей метилового спирта. Темп. пл. 208—212° (с разложением).

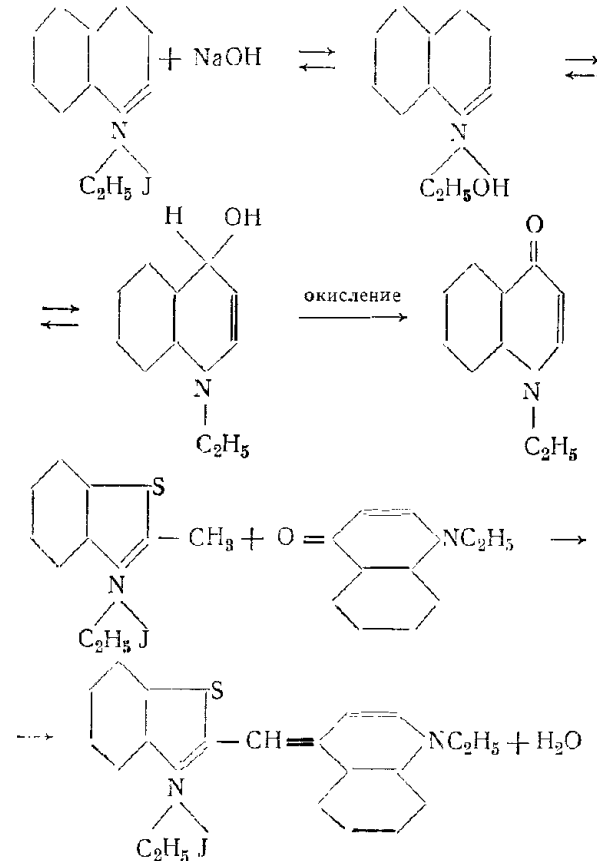
Литература

Fischer N. I., Hamer F. M., J. Chem. Soc. 189 (1933).
 Ogata T., Proceeding Imperial Academy Tokyo 9, 602 (1933).

52. 3,1'-Диэтилтиаизоцианиниодид



Химический процесс



Исходные продукты

Иодэтилат 2-метилбензтиазола ¹	3,05 г (0,01 моля)
Иодэтилат хинолина ²	5,7 " (0,02 ")
Натрий металлический	0,46 " (0,02 ")
Спирт этиловый абсолютный	37,5 мл
Спирт этиловый 96%-ный	5,0 "
Спирт метиловый	250 "
Эфир	50 "

В круглодонной колбе емкостью 100 мл, соединенной с обратным холодильником, растворяют при нагревании на водяной бане 3,05 г иодэтилата 2-метилбензтиазола и 5,7 г иодэтилата хинолина в 20 мл абсолютного этилового спирта. К горячей жидкости приливают раствор 0,46 г металлического натрия в 17,5 мл абсолютного спирта и реакционную массу кипятят в течение 5 мин.

После охлаждения выпавший краситель отфильтровывают, промывают 5 мл этилового спирта, 20 мл воды, 50 мл эфира и сушат в эксикаторе над серной кислотой.

Выход 2,5 г (54,3% теории).

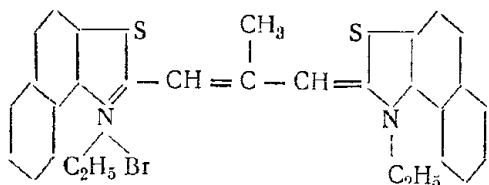
После кристаллизации из 250 мл метилового спирта краситель получается в виде блестящих красных игл, темп. пл. 293—294°.

Примечание. Едкий натр, необходимый для начала реакции, образуется из этилата натрия за счет следов воды, присутствующих в реакционной массе, а затем действует вода, образующаяся в процессе реакции.

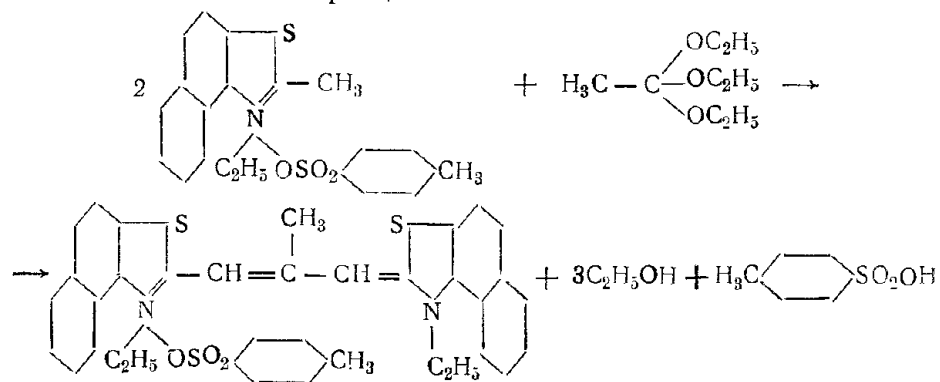
Литература

Braunholtz W., Mills W. H., J. Chem. Soc. 121, 2004 (1922).

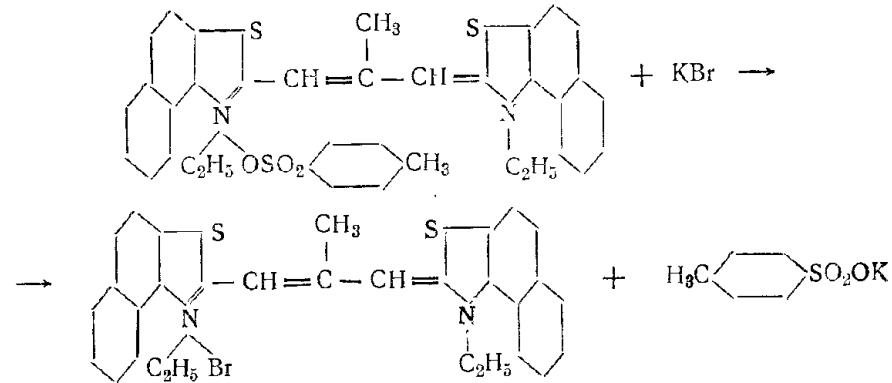
53. 3,3'-Диэтил-9-метил-4,5,4',5'-дибензотиакрбоцианинбромид



Химический процесс



¹ Получение см. стр. 205.
² Получение см. стр. 206.



Исходные продукты

Этил- <i>p</i> -толулсульфонат 2-метил-β-нафтотиа- зола ¹	8 г (0,02 моля)
Ортоуксусноэтиловый эфир (темп. кип. 140—146°) ²	4,86 г (0,03 моля)
Пиридин, высушенный над окисью бария (темп. кип. 114—116°)	20 мл
Калий бромистый чистый	8 г
Ацетон чистый	5 мл
Спирт этиловый 96%-ный	210 "

В круглодонную колбу емкостью 200 мл, соединенную с обратным холодильником, помещают 8 г этил-*p*-толулсульфоната 2-метил-β-нафтотиазола, 20 мл пиридина и 4,86 г ортоуксусноэтилового эфира. Реакционную смесь нагревают на масляной бане при 130—135° в течение 45 мин., причем она приобретает фиолетовую окраску. По окончании нагревания жидкости дают слегка охладиться и затем выливают ее в кипящий раствор 8 г бромистого калия в 40 мл воды. Краситель выпадает в виде смолы, превращающейся при охлаждении в золотистые кристаллы.

На следующий день краситель отфильтровывают, промывают 5 мл ацетона, 150 мл воды, 10 мл спирта и сушат в эксикаторе над хлористым кальцием; краситель получается при этом в виде мелких золотисто-красных или зеленоватых игл.

Темп. пл. 224—225°.

Выход 1,94—2,2 г (34,7—39,3% теории).

Технический краситель очищают кристаллизацией из 100 мл этилового спирта в аппарате Сокслега.

Темп. пл. 238—240°.

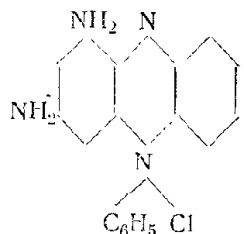
Выход 1,3—1,6 г (23—28% теории).

Литература

Brooker L. G. S., White F., J. Am. Soc. 57, 547 (1935).
Ilford Ltd., Kendall J. D., англ. пат. 404997; С. 1934, I, 3693.
Kodak, англ. пат. 378870; С. 1933, I, 1722.

¹ См. стр. 201.
² См. стр. 207.

54. Пинакриптол зеленый

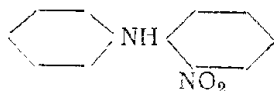


1,3-диамино-N-фенилфеназонийхлорид

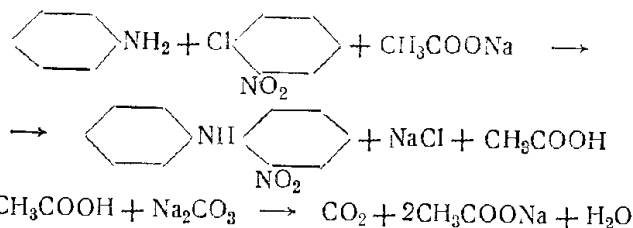
Стадии синтеза:

- 1) 2-Нитродифениламин.
- 2) Хлоргидрат 2-аминодифениламина.
- 3) 2-(2',4',6'-тринитрофенил)-аминодифениламин.
- 4) 1,3-Диамино-N-фенилфеназонийхлорид (пинакриптол зеленый).

1) 2-Нитродифениламин



Химический процесс



Исходные продукты

o-Нитрохлорбензол обезвоженный	78,5 г (0,5 моля)
Анилин свежеперегнанный	232,5 " (2,5 ")
Натрий уксуснокислый безводный	41 " (0,5 ")
Натрий углекислый безводный	21,2 " (0,2 ")
Соляная кислота (уд. вес 1,19)	40 мл
Спирт этиловый 96%-ный	475 "

В трехгорлую колбу емкостью 500 мл с обратным холодильником и механической мешалкой с ртутным затвором загружают 78,5 г o-нитрохлорбензола, 232,5 г анилина и 41 г уксуснокислого натрия.

Колбу помещают в масляную баню и нагревают при размешивании 10 час. при 210—220° (в масле). Затем дают охладиться до 100° и при размешивании постепенно прибавляют 10,6 г углекислого натрия. Обратный холодильник заменяют стеклянной трубкой, изогнутой на высоте 12 см от горла колбы; другой конец трубки соединяют с нисходящим холодильником.

Реакционную массу нагревают 5 час. при размешивании при 210—220°, причем происходит отгонка образующейся при реакции воды и незначительного количества анилина. Затем вновь охлаждают, прибавляют 10,6 г углекислого натрия и продолжают нагревание еще в течение 10 час.

Жидкость переносят в колбу емкостью в 1,5 л и избыток анилина отгоняют с водяным паром. После появления в отгоне оранжевого тяжелого масла в колбу прибавляют 40 мл соляной кислоты (уд. вес 1,19) и продолжают отгонку еще 40 мин., причем происходит омыление частично образующегося ацетанилида.

Содержимое колбы переносят в стакан и охлаждают жидкость при размешивании до 20—25°; при этом темное масло быстро закристаллизовывается. Осадок отфильтровывают, промывают 400 мл воды и высушивают при 30—40°. Вес 95—105 г.

Для очистки продукт растворяют в 400 мл этилового спирта при кипячении, горячий раствор фильтруют и охлаждают до 10°. Выпадающий в виде коричневых или оранжево-красных табличек или листочков 2-нитродифениламин отфильтровывают, промывают 75 мл этилового спирта и высушивают при 30—40°.

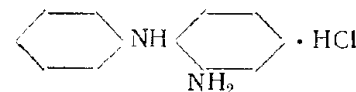
Темп. пл. 74—75°.

Выход 69,5—78 г (65—73% теории).

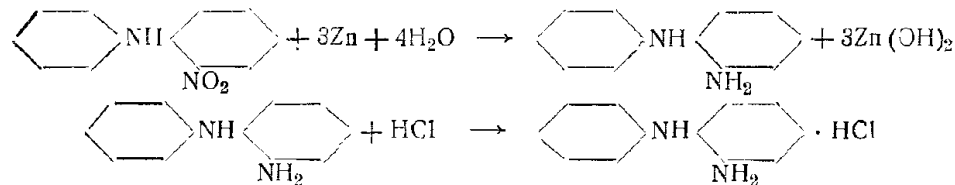
Литература

Kehrmann F., Navas, B. 46, 341 (1913).
Goldberg, Sissoeff, B. 40, 4545 (1907).

2) Хлоргидрат 2-аминодифениламина



Химический процесс



Исходные продукты

2-Нитродифениламин	53,5 г (0,25 моля)
Цинковая пыль 85%-ная	80 "
Спирт этиловый (ректификат)	240 мл
Уксусная кислота 70%-ная	10 "
Аммоний хлористый	10 г
Натрий хлористый чистый	85 "
Эфир	100 мл
Соляная кислота (уд. вес 1,19)	60 "

В литровой трехгорлой колбе с механической мешалкой и обратным холодильником растворяют при нагревании на водяной

бане 53,5 г 2-нитродифениламина и 10 г хлористого аммония в смеси с 200 мл этилового спирта, 100 мл воды, 10 мл 70%-ной уксусной кислоты.

К горячему раствору при размешивании постепенно прибавляют 72 г цинковой пыли. Раствор быстро бурлит и выделяется белый осадок гидрата окиси цинка. Затем реакционную массу кипятят при размешивании до полного обесцвечивания раствора (30—40 мин.). Осадок гидрата окиси цинка отфильтровывают и промывают 75 мл 50%-ного этилового спирта.

Промывной спирт присоединяют к фильтрату, прибавляют 250 мл воды и 50—60 мл соляной кислоты до сильноокислой реакции на конго. Раствор размешивают с 8 г цинковой пыли, причем его окраска переходит из коричневой в светлозеленую. Цинковую пыль отфильтровывают, фильтрат нагревают до 70° и прибавляют к нему при размешивании 75 г хлористого натрия. Жидкость охлаждают при размешивании до 10°. Выпадающий в виде светлосерых иголочек хлоргидрат 2-аминодифениламина отфильтровывают, промывают 100 мл 10%-ного раствора хлористого натрия, 100 мл эфира и высушивают в вакуум-эксикаторе над натронной известью.

Выход 50—55 г технического продукта.

Для определения содержания хлоргидрата 2-аминодифениламина в техническом продукте, его титруют нитритом натрия в уксуснокислом растворе.

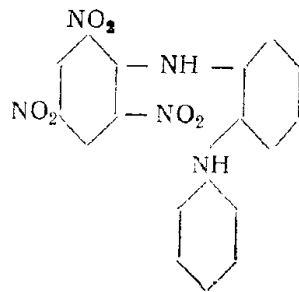
1,100 г продукта растворяют в мерной колбе на 100 мл в ледяной уксусной кислоте при слабом нагревании и после охлаждения раствор доводят до метки. 5 мл этого раствора титруют 0,1 N нитритом натрия. Конец титрования определяют по появлению синего пятна на иодкрахмальной бумаге.

Выход чистого 100%-ного продукта согласно анализу 44—49 г (80—89% теории).

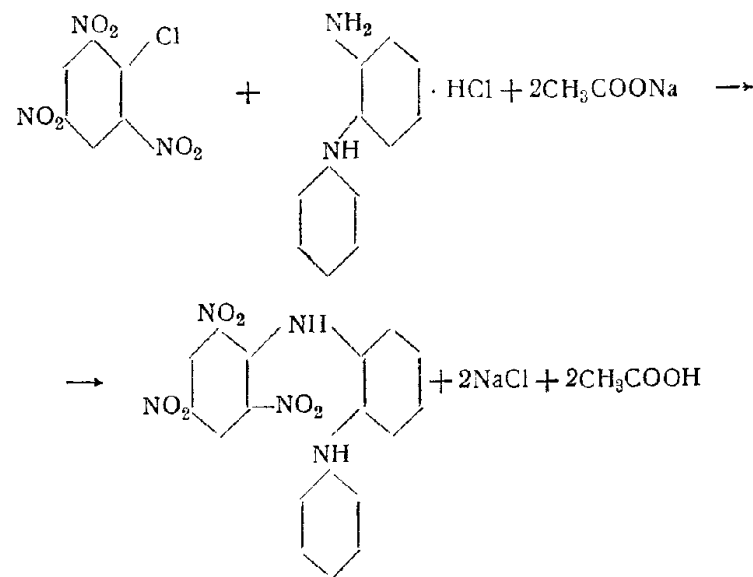
Литература

- Schorff, В. 23, 1842 (1890).
 Kehrmanн F., Navas, В. 46, 342 (1913).
 Горбачева И. Н., Левкоев И. И., Фото-хим. пром. 1, 61 (1936).

3) 2-(2',4',6'-тринитрофенил)-аминодифениламин



Химический процесс



Исходные продукты

Хлористый пикрил	24,75 г (0,1 моля)
Хлоргидрат 2-аминодифениламина ¹	22,05 „ (0,1 „)
Спирт этиловый 96-%-ный	300 мл
Натрий уксуснокислый кристаллический	27,2 г

В круглодонную короткогорлую колбу емкостью 500 мл с механической мешалкой загружают 24,75 г хлористого пикрила, 22,05 г хлоргидрата 2-аминодифениламина и 200 мл этилового спирта. Смесь размешивают 45 мин. при обычной температуре, причем основная масса амина и хлористого пикрила переходит в раствор. Затем прибавляют 27,2 г кристаллического уксуснокислого натрия и размешивают в течение 1 часа. Сначала выпадает темнокоричневая аморфная масса, которая через 15—20 мин. переходит в красно-оранжевый кристаллический осадок. Продукт отфильтровывают, промывают 250 мл воды, 100 мл этилового спирта и высушивают на воздухе при обычной температуре.

Темп. пл. 130—132°.

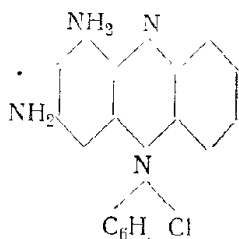
Выход 37,7 г (95,2% теории).

Литература

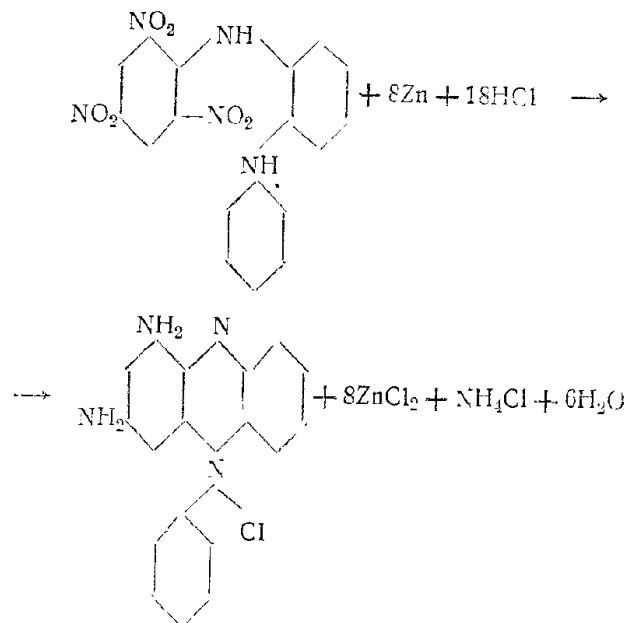
- Kehrmanн, В. 32, 2608 (1899).
 Kehrmanн F., Kramer O., В. 33, 3074 (1900).
 Kehrmanн F., Messinger J., В. 26, 2372 (1893).

¹ В пересчете на 100%-ный.

4) 1,3-Диамино-N-фенилфеназольхлорид
(пинакриптол зеленый)



Химический процесс



Исходные продукты

2-(2',4',6'-тринитрофенил)-аминодифениламин	19,8 г (0,05 моля)
Цинковая пыль 85%-ная	35,34 г (15%-ный избыток)
Соляная кислота (уд. вес 1,19)	120 мл
Натрий углекислый (безводный)	12,5 г
Натрий хлористый	180 г
Спирт этиловый	250 мл
Эфир	100 г

В трехгорлую колбу емкостью 500 мл с механической мешалкой и обратным холодильником загружают 250 мл этилового спирта и 51 мл соляной кислоты (уд. вес 1,19).

Жидкость нагревают на водяной бане до кипения и в течение 1,5 час., при хорошем размешивании постепенно загружают смесь

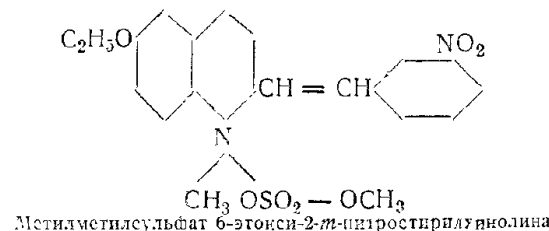
19,8 г 2-(2',4',6'-тринитрофенил)-аминодифениламина с 35,34 г цинковой пыли. Восстановление идет бурно. По окончании загрузки темнозеленый раствор кипятят при размешивании 15 мин. Жидкость выливают в стакан на 1 л, разбавляют 500 мл воды и при размешивании прибавляют 43 г хлористого натрия. Выпадающий черный (иногда несколько смолистый) осадок отфильтровывают и краситель извлекают 5-кратной экстракцией 1%-ным раствором углекислого натрия при кипячении. Для каждой экстракции берут 250 мл 1%-ного раствора соды. Растворы от всех экстракций объединяют и осторожно добавляют 25—30 мл соляной кислоты до кислой реакции на конго. Жидкость сильно пенится. Затем смесь нагревают до 90°, прибавляют к ней 125 г хлористого натрия при размешивании и оставляют на ночь для кристаллизации. Выпавшие блестящие, почти черные кристаллы красителя отфильтровывают, промывают 125 мл 10%-ного раствора хлористого натрия, 25 мл воды и 100 мл эфира и высушивают при 40—50°.

Выход 10,4—11,4 г (65—71% теории).

Литература

Кейгманн Ф., В. 32, 2608 (1899).
Кейгманн Ф., Крамер О., В. 33, 3074 (1900).
Горбачева И. Н., Левкоев И. И., Фото-хим. пром. 1, 61 (1936).

55. Пинакриптол желтый

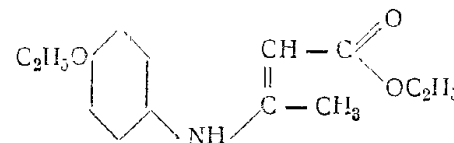


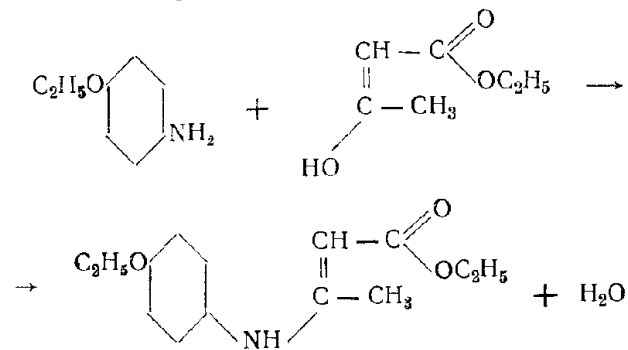
Метилметилсульфат 6-этоксидифениламина

Стадии синтеза

- 1) Этиловый эфир β-р-этоксифениламинокротоновой кислоты.
- 2) 6-Этоксидифениламин.
- 3) 6-Этоксидифениламин.
- 4) 6-этоксидифениламин.
- 5) Метилметилсульфат 6-этоксидифениламина.
- 6) Метилметилсульфат 6-этоксидифениламина (пинакриптол желтый).

1) Этиловый эфир β-р-этоксифениламинокротоновой кислоты





Исходные продукты

<i>p</i> -Фенетидин (свежеперегнанный)	68,5 г (0,5 моля)
Ацетоуксусный эфир	66,25 (5%-ный избыток)
Спирт этиловый	190 мл

В круглодонной колбе емкостью 250 мл смешивают 68,5 г *p*-фенетидина и 66,25 г ацетоуксусного эфира, колбу закрывают пробкой и оставляют на 48 час. Смесь быстро мутнеет от выделяющейся воды и масса постепенно закристаллизовывается. Воду сливают с твердой массы и расплавляют ее, нагревая на кипящей водяной бане. Затем приливают 150 мл этилового спирта, нагревают до получения гомогенного раствора, переливают в фарфоровый стакан и охлаждают при размешивании до 3—5°. Через 1 час выпавший эфир отфильтровывают, тщательно отжимают, промывают 40 мл охлажденного до +5° этилового спирта и высушивают при обычной температуре на воздухе.

Темп. пл. 47—49°.

Вес 95—98 г.

Из маточника и промытого спирта отгоняют спирт, остаток охлаждают.

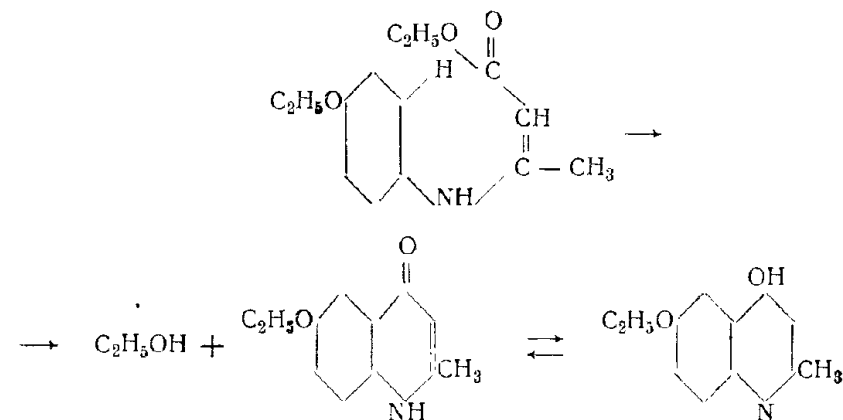
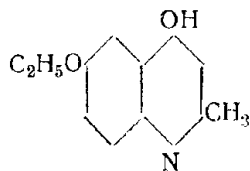
Выпавший продукт отфильтровывают и промывают 15 мл охлажденного спирта.

Общий выход 110—116 г (90—93% теории).

Литература

Litprach L., В. 64, 969 (1931).

2) 6-Этокси-4-оксихинальдин



Исходные продукты

Этиловый эфир β- <i>p</i> -этоксифениламинокротоновой кислоты	100 г
Вазелиновое масло	320 мл
Петролейный эфир	300
Едкий натр	19,2 г
Соляная кислота (уд. вес 1,19)	85 мл
Аммиак водный 25%-ный	50
Уголь активированный	4 г

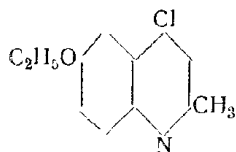
В фарфоровый стакан емкостью 1 л с мешалкой и термометром на 300° загружают 290 мл вазелинового масла и нагревают его до 230° на сетке. В горячее масло при размешивании постепенно загружают в течение 30—40 мин. 100 г этилового эфира β-*p*-этоксифениламинокротоновой кислоты. Температуру при загрузке постепенно повышают до 245°. После внесения всего эфира температуру реакционной массы постепенно повышают до 260°, размешивают 15 мин. и охлаждают. При 60° отфильтровывают выпавший 6-этокси-4-оксихинальдин и промывают его 30 мл нагретого до 60° вазелинового масла. Затем осадок растирают в ступке с 140 мл петролейного эфира, отсасывают и промывают на фильтре 160 мл петролейного эфира. Продукт, освобожденный от масла, растворяют в 320 мл 6%-ного раствора едкого натра, прибавляют 2 г активированного угля, кипятят 15 мин. и фильтруют. Фильтрат подкисляют 85 мл соляной кислоты до кислой реакции на конго и раствор вновь кипятят 10 мин. с 2 г активированного угля. Жидкость фильтруют и из фильтрата выделяют 6-этокси-4-оксихинальдин добавлением 50 мл 25%-ного аммиака. Осадок отфильтровывают, промывают 800 мл воды и сушат при 100—110°.

Темп. пл. 245—247°.

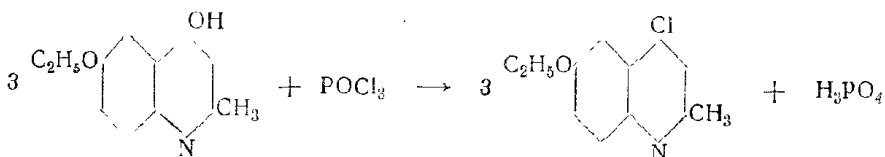
Выход 50,4—54,4 г (62—67% теории).

Литература

Litprach L., В. 64, 969—70 (1931).



Химический процесс



Исходные продукты

6-Этокси-4-оксихинальдин	50,75 г (0,25 моля)
Хлорокись фосфора	153 "
Аммиак водный 25%-ный	480 мл

В круглодонную колбу стекла пирекс емкостью 500 мл загружают 50,75 г 6-этокси-4-оксихинальдина и постепенно при встряхивании приливают 153 г хлорокиси фосфора. Колбу соединяют с обратным холодильником, снабженным хлоркальциевой трубкой, и нагревают ее на кипящей водяной бане при взбалтывании 1—1,5 часа до полного растворения 6-этокси-4-оксихинальдина. Затем реакционную массу осторожно выливают при размешивании в 1250 мл воды.

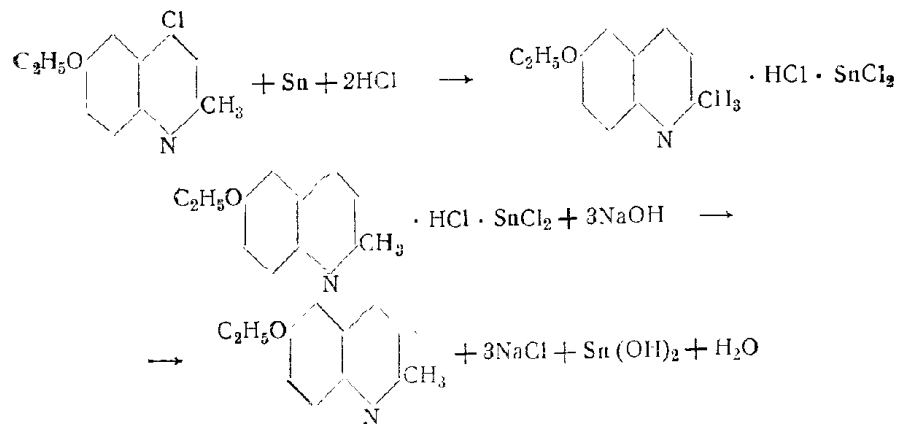
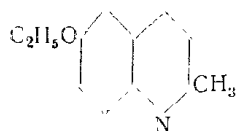
Жидкость нагревают до 50°, отфильтровывают механические примеси и к фильтрату приливают при размешивании и внешнем охлаждении 480 мл 25%-ного аммиака.

После охлаждения выпадающий слегка желтоватый осадок отфильтровывают, промывают 250 мл воды и высушивают при 30—40°.

Темп. пл. 67—70°.

Выход 48—51 г (87—92% теорети).

4) 6-Этоксихинальдин



Исходные продукты

6-Этокси-4-хлорхинальдин	33,25 г (0,15 моля)
Олово гранулированное	21,4 " (20%-ный избыток)
Соляная кислота (уд. вес 1,19)	65 мл
Спирт этиловый 96%-ный	190 "
Едкий натр 40%-ный	50 "
Бензол	175 "

В круглодонной колбе емкостью 250 мл растворяют при легком нагревании 33,25 г 6-этокси-4-хлорхинальдина в 55 мл этилового спирта и 45 мл соляной кислоты (уд. вес 1,19). К горячему раствору прибавляют 21,4 г гранулированного олова. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают ее на водяной бане при 75—80° (в бане) в течение 15 час. Затем жидкость кипятят 3—5 час., остаток олова отфильтровывают и фильтрат охлаждают. Выпавшую двойную соль хлоргидрата 6-этоксихинальдина с хлористым оловом отфильтровывают, промывают 20 мл спирта, высушивают при 60° и перекристаллизовывают из смеси 135 мл этилового спирта и 15 мл соляной кислоты (уд. вес 1,19). Продукт отсасывают, промывают 10 мл этилового спирта и высушивают при 100°.

Темп. пл. 128—130°.

Выход 41,5—42,5 г.

Полученную соль растворяют в фарфоровом литровом стакане в 500 мл воды, подкисленной 5 мл соляной кислоты при нагревании, приливают 50 мл 40%-ного раствора едкого натра, причем выпадает обильный осадок. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают 200 мл воды и высушивают при 30—40°. Сухой продукт кипятят 10—15 мин. с 125 мл бензола, поместив его в колбу на 200 мл, соединенную с обратным холодильником. Нерастворившийся гидрат закиси олова отфильтровывают и промывают 50 мл кипящего бензола. Промывной бензол и фильтрат соединяют вместе, отгоняют бензол, а оставшийся 6-этоксихинальдин

выливают в фарфоровую чашку, причем он быстро закристаллизуется. Сушат в эксикаторе над натронной известью и парафином.

Темп. пл. 63—68°.

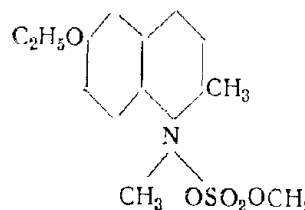
Выход 17,5—19 г (61—68% теории).

Литература

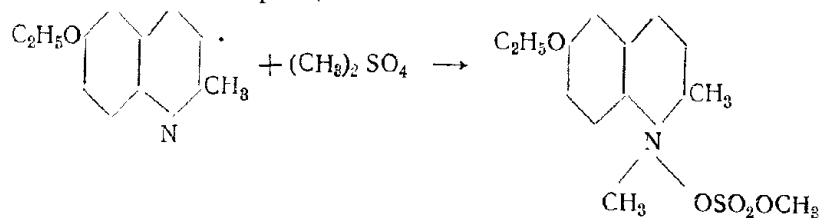
Braunholtz W., J. Chem. Soc. 121, 169 (1922).

Михайлов Г. И., Рабинович П. Н., сов. пат. 39770 (1933).

5) Метилметилсульфат 6-этоксихинальдина



Химический процесс



Исходные продукты

6-Этоксихинальдин	5,6 г (0,03 моля)
Диметилсульфат (свежеперегнанный в ваку. уме)	3,95 "
Спирт этиловый 96%-ный	15 мл "
Эфир	60 "

В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружают 5,6 г 6-этоксихинальдина и 3,95 г диметилсульфата. Колбу соединяют с обратным холодильником и осторожно нагревают на водяной бане при 35—40° до образования гомогенной жидкости. Затем быстро охлаждают холодной водой, причем продукт закристаллизуется. После этого колбу нагревают один час на кипящей водяной бане. Полученную твердую массу растворяют в 15 мл этилового спирта при нагревании, охлаждают и постепенно приливают 40 мл эфира. При этом продукт выпадает в виде почти бесцветных кристаллов. Осадок отфильтровывают, промывают 20 мл эфира и высушивают в эксикаторе над серной кислотой.

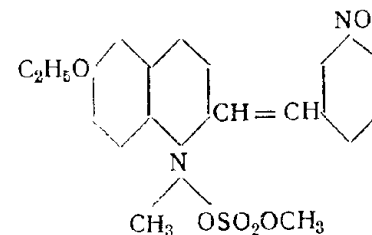
Темп. пл. 86—90°.

Выход 8,9—9,1 г (94—96% теории).

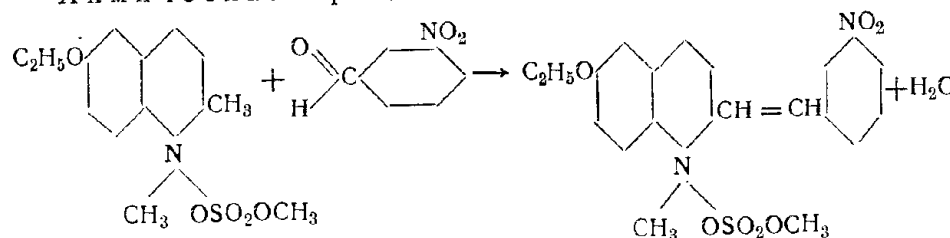
Литература

Атабекова М. А., Горбачева И. Н., Левкоев И. И., Анил. пром. 4, 609 (1934).

6) Метилметилсульфат 6-этокси-2-*m*-нитростирилхнолина (пинакриптол желтый)



Химический процесс



Исходные продукты

Метилметилсульфат 6-этоксихинальдина	6,25 г (0,02 моля)
<i>m</i> -Нитробензальдегид	3,78 " (25%-ный избыток)
Диэтиламин	0,3 мл
Спирт этиловый 96%-ный	620 "
Ацетон	15 "
Уголь активированный	0,5 г

В круглодонную колбу емкостью 50 мл загружают 6,25 г метилметилсульфата 6-этоксихинальдина и 3,78 г *m*-нитробензальдегида. Смесь нагревают на масляной бане до расплавления, охлаждают до 30° и прибавляют 0,3 мл диэтиламина. Колбу закрывают пробкой со стеклянной трубкой и нагревают смесь в вакууме (давление 20—25 мм) на масляной бане 5 час. при 110—115° (в масле).

Полученную темнокоричневую массу кипятят с этиловым спиртом (2 раза по 10 мл), причем примеси растворяются.

Выпавший из спирта краситель присоединяют к нерастворившемуся остатку и перекристаллизовывают его из 600 мл этилового спирта, добавляя 0,5 г активированного угля. Краситель отфильтровывают, промывают 15 мл ацетона и сушат при 50—60°; желтые иглы.

Темп. пл. 252—254° (с разложением).

Выход 6,5 г (73% теории).

Литература

Атабекова М. А., Горбачева И. Н., Левкоев И. И., Анил. пром. 4, 609 (1934).

Михайлов Г. И., Прянишников А. А., сов. пат. 52722 (1938).

Иорданский А. Н., сов. пат. 56221 (1939).

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Адалин** 17, 25
Аллилгваякол 149, 156
Аллилгваяколкарбоновая кислота 155
 метилловый эфир 154
Аллиловый спирт 149
Алюминивые стружки, активизация 147
Амбровый мускус 188, 194
Амид ацетилсульфаниловой кислоты 134
Амид сульфаниловой кислоты 132, 134
 α -Амплоричный альдегид 177
Ампиогипиринсульфоная кислота, натриевая соль 44
***p*-Аминобензвляцианид** 79
***p*-Аминобензойная кислота, этиловый эфир** 54, 56, 60
***m*-Амино-*p*-оксибензойная кислота, метилловый эфир** 72, 75
***o*-Аминофенол** 127
Анестезин 54, 56, 60
***o*-Анизидин** 112
Анисовый альдегид 168, 173
Антипирин 36, 40
Антралиловая кислота, метилловый эфир 164
Атофан 46, 47
Ацетамид 207
Ацетилсульфаниловая кислота амид 134
 хлорангидрид 133
Ацетил хлористый 162
1-Ацетнафталид 201
***p*-Ацетоаминобензойная кислота** 55
Ацетонитрил 208
***p*-Ацетотолуидин** 54
Ацетоуксусный эфир 38

Бензил цианистый 28
Брассидиновая кислота 115
 α -Бромизовалериановая кислота бромангидрид 13
 уредд 11, 16
 хлорангидрид 14, 15
Бромдифенилацетилмочевина 17, 25
Бромдизтилуксусная кислота, бромангидрид 24
Бромистый аллил 151
Бромурал 11, 16

Ванилаль 175, 176
Веронал 26

Гваякол 107, 109, 112
Гваяколкарбоновая кислота 152
 метилловый эфир 153
Гептиленхлорид 158
Гептин 159
Гептинкарбоновая кислота метилловый эфир 158, 160
Геронн 97, 99

3,3'-Диамино-4,4'-диоксисарсенобензол 122
3,3'-Диамино-4,4'-диоксисарсенобензол-формальдегидсульфокислородный натрий 119, 123
1,3-Диамино-*N*-фенилфеназонилхлорид 218, 222
Диацетилморфин 98
Диацетилморфин солянокислый 97, 99
Двмстиламичоантипирин 43, 45
1-(3'-4'-Диметоксибензил)-6,7-диметоксизохинолинхлоридрат 100, 103
2,2'-Динитродифенилдисульфид 199
Динитрозодифенилпиперазин 52
2,6-Динитро-3-метокси-4-гет. бутил-толуол 188, 194
***o*-Диоксибензол** 104, 106
Дионин 94, 97
Дифенилпиперазин 51
Дизтиламин 64
Дизтиламметанол 65
Дизтиланлин 62
Дизтилбарбитуровая кислота 26
Дизтилендиамин 50, 53
Дизтиломалоновая кислота 22
 дизтиловый эфир 19
3,3'-Дизтил-9-метил-4,5,4',5'-дибензотиакарбонанинбромид 216
Дизтиловый эфир дизтилмалоновой кислоты 19
Дизтиловый эфир фенилмалоновой кислоты 31
Дизтиловый эфир фенилэтилмалоновой кислоты 33
Дизтиловый эфир щавелевой кислоты 30
3,1'-Дизтилтриацетиланиноидид 215
3,3'-Дизтилтрикарбонаниноидид 213

3,3'-Дизтилтрикарбонаниноидид 214
Дизтилуксусная кислота 23
Жасмин-альдегид 177

Изоамилат алюминия 147
Изоамилат натрия 165
Изоамилбромид 179
 α -Изоамилбутиролактон 179, 182
Изоамилмалоновый эфир 180
Изоналериановая кислота 11
 хлорангидрид 14
Изозелитол 157
Изобруковая кислота 115
7-Иод-6-сульфо-8-оксифенолин 130, 131
Иодэтилат 2-метилбензотриазола 205
Иодэтилат хинолина 206
Ионы 183, 185

Корячий спирт 147, 148
***m*-Крезол** 188
 метилловый эфир 190
***p*-Крезол** 170
 метилловый эфир 172

Лактат 2-этокси-6,9-диаминоакридина 136, 142
Линалилацетат 161, 163
Линалоол 161
Лоретин 130, 131
Люминал 28, 34

Малоновый эфир 17
Марганцевая руда, активизация 174
2-Метилбензотриазол 196, 197, 199
Метилметилсульфат 6-этокси-2-*m*-нитротриэтилхинолина 223, 229
Метилметилсульфат 6-этоксифенил-длина 228
2-Метил- β -нафтолазол 203
Метилловый эфир аллилгваяколкарбоновой кислоты 154
Метилловый эфир *m*-амино-*p*-оксибензойной кислоты 72, 75
Метилловый эфир антралиновой кислоты 164
Метилловый эфир гваяколкарбоновой кислоты 153
Метилловый эфир гептинкарбоновой кислоты 158, 160
Метилловый эфир *m*-крезола 190
Метилловый эфир *p*-крезола 172
Метилловый эфир *m*-нитро-*p*-оксибензойной кислоты 75
Метилловый эфир *p*-оксибензойной кислоты 72
Метилловый эфир *p*-толуолсульфонной кислоты 40
Метилловый эфир трет. бутил-*m*-крезола 192

Метилсернокислый натрий 108, 172
***o*-Метоксифенол** 107, 109, 112
Метилсернокислый натрий 108, 172
 кальциевая соль 114, 118
Монометилловый эфир пирокатехина 107, 109, 112
Морфий солянокислый 91, 93

Натриеная соль монометилсерной кислоты (монометилсульфата) 108, 172
Нессальварсан 119, 123
***o*-Нитроанизол** 110
***p*-Нитробензоилдиэтиламиноэтанол** 70
***p*-Нитробензойная кислота** 58, 69
 хлорангидрид 69
 этиловый эфир 59
2-Нитродифениламин 218
Нитрозоантипирин 43
***m*-Нитро-*p*-оксибензойная кислота, метилловый эфир** 75
***m*-Нитро-*p*-оксибензиларсиновая кислота** 121
***p*-Нитрофенетол** 83, 89
***p*-Нитрофенол** 82
***p*-Нитрохлорбензол** 88
Новвформ 124, 125
Новокаин 61, 67, 71
Новортоформ 72, 75

Обепин 168, 173
***p*-Оксибензилцианид** 80
***p*-Оксибензойная кислота, метилловый эфир** 72
1-Окси-2-метокси-4-аллилбензол 149, 156
***p*-Оксибензиларсиновая кислота** 119
 β -*p*-Оксифенилэтиламин 78, 80
***o*-Оксифенолин** 128
***o*-Оксифенолдисульфат** 127, 129
 β -Оксэтилэтиламинмалоновая кислота 181
4-Окси-3-этоксифенальдегид 175, 176
4-Окси-3-этоксифенилтрихлорметилкарбинол 175
Ортоуксусноэтиловый эфир 207, 210
Основание пиперазина 53

Папаверин солянокислый 100, 103
Пинакриптол желтый 223, 229
Пинакриптол зеленый 218, 222
Пиперазин 50, 53
Пирамидон 43, 45
Пировиноградная кислота 47
Пирокатехин 104, 106
 монометилловый эфир 107, 109, 112
Псевдоинон 184

Риванол 139, 142
Руберол 135
 β -*p*-Оксифенилэтиламин 78, 80
Санотин 114, 118
Сальварсан 122

Солянокислый морфий 91, 93
Солянокислый пиперазин 52
Стрелтоцид белый 132, 134
Стрелтоцид красный 135
Сульфамиданилин 132
4-Сульфамидо-2,4-диаминоазобензол-хлоридрат 135
Сульфаниловая кислота, амид 132, 134
Сульфо-о-оксикинолин 130

Тетрабромпирокатехин 124
висмутовая соль 124, 125
Тиоацетанилид 196
1-Тиоацетнафталид 202
Тирамин 78, 80
p-Толуолсульфоновая кислота, метиловый эфир 40
этиловый эфир 84
2-(2',4',6'-Тринитрофенил)-аминодифениламин 220

Ундекалактон 178
Уреид α -бромизовалериановой кислоты 41, 16
Уротропин-а-тофан 49

Фенацетин 82, 87
p-Фенетидин 85
Фенилацетальдегид 165, 168
Фенилгидразин 36
Фенилглицидная кислота, натриевая соль 167
этиловый эфир 166
1-Фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон 43, 45
1-Фенил-2,3-диметил-5-пиразолон 36, 40
Фенилмалоновая кислота, диэтиловый эфир 31
Фенилметилпиразолон 39
Фенилуксусная кислота 143
этиловый эфир 29, 144
2-Фенилхинолин-4-карбоновая кислота 46, 47, 48
2-Фенилцинхониновая кислота 46, 47, 48
Фенилэтилбарбитуровая кислота 28, 34
Фенилэтималоновая кислота, диэтиловый эфир 33
Фенилэтиловый спирт 143, 145
Фосфор пятисернистый 198

Хинозол 127, 129
Хлорангидрид ацетилсульфаниловой кислоты 133
Хлорангидрид α -бромизовалериановой кислоты 14, 15
Хлорангидрид изовалериановой кислоты 14

Хлорангидрид *p*-нитробензойной кислоты 69
Хлоридрат *p*-аминобензоилдиэтиламиноэтанола 61, 67, 71
Хлоридрат 2-аминодифениламина 219
Хлоридрат ацетимидоэтилового эфира 209
Хлоридрат дианила глутаконового альдегида 210, 212
Хлоридрат морфия 91, 93
Хлоридрат этилморфина 94, 97
Хлординитро-(2,4)-фенклат пиридина 211
Хлористый ацетил 162
2-Хлор-4-нитробензойная кислота 137
o-Хлорфенол 104

Цианистый бензил 28
Цитраль 183

Чугунные опилки, обезжиривание 87

Щавелевая кислота, диэтиловый эфир 30

Эвгенол 149, 156
Эруксовая кислота 114
Этиленбромид 50
Этилморфин 94
Этиловый эфир *p*-аминобензойной кислоты 54, 56, 60
Этиловый эфир *p*-нитробензойной кислоты 59
Этиловый эфир *p*-толуолсульфоновой кислоты 84
Этиловый эфир фенилглицидной кислоты 166
Этиловый эфир фенилуксусной кислоты 29, 144
Этиловый эфир β -*p*-этоксифениламинокротоновой кислоты 223
Этил-*p*-толуосульфат 2-метил- β -нафтогизола 201, 204
p-Этоксиацетанилид 82, 87
2-Этокси-6,9-диаминсакридин 141
лактат 136, 142
2-Этокси-6-нитро-9-аминоакридин 140
4'-Этокси-5-нитродифениламино-2-карбоновая кислота 138
2-Этокси-6-нитро-9-хлоракридин 139
6-Этокси-4-оксинальдин 224
 β -*p*-Этоксифениламинокротоновая кислота, этиловый эфир 223
6-Этоксинальдин 226
6-Этокси-4-хлоринальдин 226

Ятреи 132