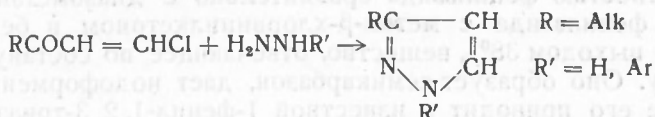


Академик А. Н. ЕСМЕЯНОВ и Н. К. КОЧЕТКОВ

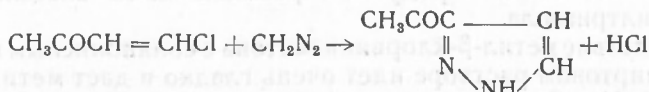
СИНТЕЗЫ В ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОМ РЯДУ НА ОСНОВЕ β-ХЛОРВИНИЛКЕТОНОВ

Легко доступные алкил-β-хлорвинилкетоны, как мы показываем в настоящей статье, являются удобными исходными веществами для синтеза самых разнообразных гетероциклических структур. Они, очевидно, представляют значительный интерес для органического синтеза вообще.

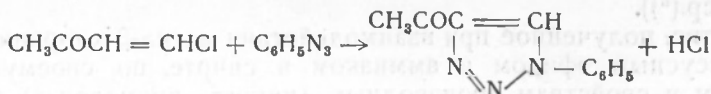
В данной статье мы ограничиваемся сообщением о реакциях простейшего члена ряда — метил-β-хлорвинилкетона. Как уже было показано нами и М. И. Рыбинской⁽¹⁾, взаимодействие алкил-β-хлорвинилкетонов с гидразинами дает с хорошими выходами 3-алкилпиразолы:



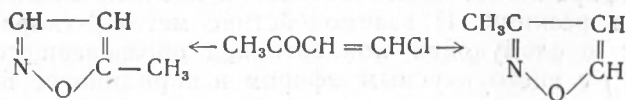
Далее, оказалось, что алкил-β-хлорвинилкетоны могут служить исходным материалом и для синтеза почти недоступных кетонов пиразольного ряда:



Аналогично могут быть получены и недоступные кетоны ряда 1, 2, 3-триазола при взаимодействии алкил-β-хлорвинилкетонов с органическими азидами:

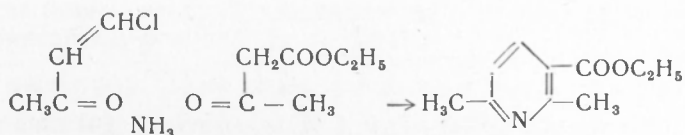


Легко получают также алкилизоксазолы при действии гидроксил-амина на алкил-β-хлорвинилкетоны:



Возможность синтеза гетероциклических соединений на основе алкил-β-хлорвинилкетонов не ограничивается, однако, синтезом пяти-членных гетероциклов.

Из алкил-β-хлорвинилкетонов могут быть получены также производные пиридина, а именно, α, α'-замещенные никотиновые кислоты:



Получение метилпиразолил(-3) кетона (3-ацетилпиразола) при взаимодействии метил-β-хлорвинилкетона с диазометаном происходит чрезвычайно гладко. При смешении эфирных растворов этих веществ происходит энергичная реакция и выделяется хлоргидрат ацетилпиразола, который после обработки разбавленным раствором соды дает ацетилпиразол с выходом 67,5%. Свойства полученного вещества совпадают со свойствами 3-ацетилпиразола, единственного известного кетона пиразольного ряда, полученного недавно (2) сложным путем. Таким образом, в нашем случае из двух возможных изомеров образуется только 3-ацетилпиразол. Реакция, очевидно, состоит в присоединении диазометана, которое идет в согласии с правилом Ауверса (3), причем продукт присоединения, очевидно, сразу изомеризуется с отщеплением HCl в более устойчивую систему пиразола.

По аналогичной схеме реагирует с метил-β-хлорвинилкетон и фенилазид. Реакция требует для своего осуществления более жестких условий и идет с худшим выходом, что согласуется с известной инертностью фенилазида сравнительно с диазометаном (4). При нагревании фенилазида с метил-β-хлорвинилкетон в бензоле было получено с выходом 38% вещество, отвечающее по составу ацетилфенилтриазолу. Оно образует семикарбазон, дает иодоформенную пробу, а окисление его приводит к известной 1-фенил-1,2,3-триазолкарбоновой кислоте (4); это доказывает, что полученное вещество является 1-фенил-4-ацетил-1,2,3-триазолом и реакция его образования может быть представлена приведенным выше уравнением. В этом случае в отличие от взаимодействия с диазометаном отщепляющийся хлороводород не связывается продуктом реакции из-за слабых основных свойств фенилтриазола.

Взаимодействие метил-β-хлорвинилкетона с солянокислым гидроксил-амином в спиртовом растворе идет очень гладко и дает метилизоксазол с выходом 58%. Обработка полученного вещества этилатом натрия по Кляйзену (5) показала, что оно представляет собою смесь α- и γ-метилизоксазолов с содержанием 54% α-изомера. Таким образом, в отличие от синтеза алкилпиразолов, где образование изомеров исключено, в этом случае реакция дает оба возможных продукта реакции (ср. (6)).

Вещество, полученное при взаимодействии метил-β-хлорвинилкетона с ацетоуксусным эфиром и аммиаком в спирте, по своему составу, константам и свойствам производных (пикрат, пикролонат) оказалось идентичным с этиловым эфиром 2,6-диметилникотиновой кислоты. Изомерного продукта — эфира 2,4-диметилникотиновой кислоты, получение которого также можно было ожидать, выделено не было. Для образования эфира 2,6-диметилникотиновой кислоты можно предполагать два пути реакции: 1) взаимодействие метил-β-хлорвинилкетона с аммиаком с последующей конденсацией образовавшегося аминovinилкетона (7) с ацетоуксусным эфиром в пиридиновое производное и 2) образование аминокротонового эфира и циклизация его с метил-β-хлорвинилкетон. Специально поставленные нами опыты показали, что реакция идет вторым путем. При прямой конденсации метил-β-хлорвинилкетона с аминокротоновым эфиром был получен с высоким выходом эфир 2,6-диметилникотиновой кислоты. Напротив, конденсация

метил-β-аминовинилкетона (7) с ацетоуксусным эфиром привела к веществу, отличающемуся по свойствам от эфира 2,6-диметилникотиновой кислоты.

Некоторые подробности, а также описание синтеза гетероциклов с гомологами метил-β-хлорвинилкетона будут даны в следующих сообщениях.

Экспериментальная часть (Совместно с А. Гонсалес и Н. А. Семеновым)

3-ацетилпиразол. К охлажденному раствору диазометана, полученному из 20 г нитрозометилмочевины в 250 мл эфира, добавляют при охлаждении ледяной водой 10,0 г метил-β-хлорвинилкетона (1) в 20 мл эфира. Смесь заметно разогревается и быстро обесцвечивается, через час выпадает кристаллический осадок. Через несколько часов его отфильтровывают, сушат в вакууме и обрабатывают небольшим количеством 5% раствора соды. Полученный раствор многократно извлекают эфиром, эфир удаляют и после перекристаллизации остатка из бензола получают 7,1 г (67,5% теории) 3-ацетилпиразола в виде бесцветных мелких иголочек с т. пл. 100—101° (литературные данные (2): т. пл. 100—101°).

Найдено %: C 54,26, 54,14; H 5,58, 5,53; N 25,62, 25,42
C₅H₆ON₂. Вычислено %: C 54,56 H 5,46 N 25,44

Растворяется в воде, хорошо растворяется в эфире, ацетоне, спирте, плохо — в петролейном эфире.

n-нитрофенилгидразон получен в водной уксусной кислоте и после перекристаллизации из нее же имеет т. пл. 248—249° (литературные данные (2): т. пл. 249—250°).

Оксим получен в водном растворе и после перекристаллизации из толуола имеет т. пл. 142—143° (литературные данные (2): т. пл. 142—144°).

Семикарбазон получен в водном растворе и перекристаллизован из воды. Мелкие блестящие иголки, т. пл. 204—205° (с разложением).

Найдено %: N 41,76, 41,85
C₈H₉ON₅. Вычислено %: N 41,89

1-фенил-4-ацетил-1,2,3-триазол. 3,5 г фенилазида и 3,0 г метил-β-хлорвинилкетона в 10 мл бензола нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 10 час. Бензол и небольшое количество непрореагировавших исходных веществ отгоняют в вакууме на водяной бане. Полностью закристаллизовавшийся остаток перекристаллизовывают из водного спирта. Блестящие перламутровые чешуйки, т. пл. 108—109°. Выход 2,1 г (38% теории).

Найдено %: C 64,07, 64,02; H 4,88, 4,76
C₁₀H₉ON₃. Вычислено %: C 64,19 H 4,81

Хорошо растворяется в ацетоне, горячем спирте, плохо — в воде. Окисление щелочным перманганатом при нагревании дает кислоту, которая после перекристаллизации из воды и сушки при 100° имеет т. пл. 149—150° (8).

Семикарбазон получен в водном спирте и перекристаллизован из абсолютного спирта. Мелкие блестящие таблочки, т. пл. 222—223°.

Метилизоксазол. 11,5 г солянокислого гидроксиланамина и 18,0 г метил-β-хлорвинилкетона в 200 мл метанола кипятят 3 часа с обратным холодильником. Затем в горячую смесь добавляют насыщенный водный раствор 100 г хлористого кадмия. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают насыщенным раствором хлористого кадмия. Выделившиеся через несколько дней из маточника кристаллы присоединяют

к основной порции. Кадмиевый комплекс метилизоксазола, увлажненный небольшим количеством воды, разлагают, нагревая в колбе Вюрца. Дистиллат насыщают сульфатом натрия, верхний слой метилизоксазола отделяют, водный — извлекают эфиром. Эфирные вытяжки, соединенные с основной порцией вещества, сушат над сульфатом натрия, эфир отгоняют, остаток после перегонки дает 8,3 г метилизоксазола (58% теории). После двукратной перегонки вещество имеет т. кип. 119,5—120°, $d_4^{20} = 1,0206$; $n_D^{20} = 1,4380$ (литературные данные ⁽⁹⁾): α -метилизоксазол — т. кип. 122°, $d_4^{20} = 1,023$, $n_{He}^{20} = 1,439$; γ -метилизоксазол — т. кип. 118°, $d_4^{20} = 1,022$, $n_D^{20} = 1,435$).

Найдено %: С 57,84, 57,76; Н 6,20; 6,10; N 17,00, 16,95
 C_4H_5ON . Вычислено %: С 57,85 Н 6,03 N 16,86

Обработка этилатом натрия по Кляйзену ⁽⁵⁾ показала, что полученный продукт содержит 54% α -изомера.

Этиловый эфир 2,6-диметилникотиновой кислоты. 40,0 г ацетоуксусного эфира в 75 мл абсолютного спирта насыщают аммиаком и добавляют 22,0 г метил- β -хлорвинилкетона. Смесь разогревается, выпадает осадок хлористого аммония. После часовой выдержки смесь в течение 5 час. кипятят с обратным холодильником, осадок отфильтровывают, от фильтрата отгоняют спирт и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию 114—117°/11 мм. Выход 21,5 г (56% теории). После очистки полученного вещества горячей разбавленной серной кислотой и двукратной перегонки в вакууме с хорошим дефлегматором этиловый эфир 2,6-диметилникотиновой кислоты имеет т. кип. 130—131°/22 мм, $d_4^{20} = 1,0565$, $n_D^{20} = 1,5070$ (литературные данные: т. кип. 129—130°/18 мм ⁽¹⁰⁾; 244—245° ⁽¹¹⁾; $d_4^{20} = 1,060$ ⁽¹⁰⁾; $n_D^{20} = 1,5070$ ⁽¹⁰⁾).

Найдено %: N 8,02, 7,96
 $C_{10}H_{13}O_2N$. Вычислено %: N 7,71

Пикрат получен в эфире, после перекристаллизации из спирта имеет т. пл. 137° (литературные данные ⁽¹⁰⁾: т. пл. 137°). Пикрлонат получен в спирте, после перекристаллизации из него же имеет т. пл. 142,5° (литературные данные ⁽¹⁰⁾: т. пл. 142°).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
12 I 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. Н. Несмеянов, Н. К. Кочетков и М. И. Рыбинская, Изв. АН СССР, ОХН, 350, (1950). ² L. Panizzio O. Benati, Gazz., Chim. Ital., 76, 66 (1946). ³ K. Auwers u. O. Ungemach, Ber., 66, 1206 (1933). ⁴ O. Dimroth, u. G. Fester, Ber., 43, 2219 (1910). ⁵ L. Claisen, Ber., 42, 64 (1909). ⁶ L. Claisen, Ber., 25, 1787 (1892). ⁷ Фр. патент 840107, С, 1939, II, 3193. ⁸ O. Dimroth, Ber., 35, 1029 (1902). ⁹ K. Auwers, Ber., 57, 461 (1924). ¹⁰ P. Rabe, Ber., 45, 2171 (1912). ¹¹ L. Weiss, Ber., 19, 1305 (1886).