

Гидрохлорид 3-амино-2-фенил-11,12,13-тригидропиразоло (4',3':3,4)азепино(1,2-а)хинолина (V). К 0,53 г (0,0016 М) соединения III (R=C₆H₅) в 2 мл пропанола добавляли 0,15 мл концентрированной соляной кислоты и кипятили 15 мин, упаривали до 1/2 исходного объема, охлаждали, отфильтровывали, промывали 1 мл пропанола-2. Выход 0,59 г (99 %); т. пл. 138—139° (из пропанола-2).

Найдено, %: Cl 9,6; N 15,4. C₂₁H₁₉ClN₄. Вычислено, %: Cl 9,8; N 15,4.

3-Амино-11,12,13-тригидропиразоло(4',3':3,4)азепино (1,2-а)хинолин (VI). К раствору 9,44 г (0,04 М) кетона I в 15 мл диметилформаида добавляли 2,5 мл (0,05 М) гидразингидрата и кипятили 30 мин. К охлажденному раствору добавляли 200 мл воды и растирали твердую массу. Осадок отфильтровывали, промывали водой. Выход 8,87 г (88,7 %); т. пл. 148° (из пропанола-2).

Найдено, %: N 22,5. C₁₅H₁₄N₄. Вычислено, %: N 22,4.

3-(3-Фенилтиоуреидо)-11, 12, 13-тригидропиразоло(4'3':3,4)азепино(1,2 - а)хинолин (VII). Смесь 0,62 г (2,5 ммоль) амина VI и 0,36 мл (3 ммоль) фенилизотиоцианата в 3 мл сухого толуола кипятили 40 мин. Охлажденную смесь растирали с 15 мг гексана и выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали гексаном. Выход 0,9 г (93,5 %); т. пл. 182° (из диоксана).

Найдено, %: N 18,1; S 8,3. C₂₂H₁₉N₅S. Вычислено, %: N 18,2; S 8,3.

1. Воловенко Ю. М., Пустовит Ю. М., Бабичев Ф. С. Взаимодействие 2-цианометилхинолина с хлорангидридом γ-хлормасляной кислоты.— Докл. АН УССР. Сер. Б, 1981, № 2, с. 44—47.

Киевский государственный университет
им. Т. Г. Шевченко

Поступила
12 февраля 1982 г.

УДК 547.576+547.562.322

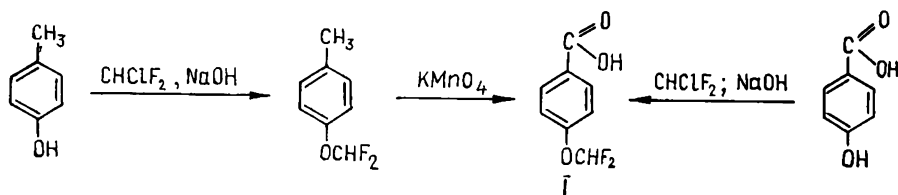
ДИФТОРМЕТОКСИПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И БЕНЗАЛЬДЕГИДА

Ю. А. Фиалков, С. В. Шеляженко, Г. Я. Дубур, В. В. Кастрон

Производные бензола, содержащие дифторметоксигруппу ОСНF₂, близкую по электронной природе к группе ОСF₃ [1], значительно более доступны, чем соответствующие трифторметоксизамещенные. Дифторметоксипроизводные бензола являются промежуточными продуктами в синтезе практически ценных соединений — физиологически активных веществ [2, 3], перекисных инициаторов вулканизации [4].

Общий способ синтеза указанных производных заключается в дифторметилировании замещенных фенола с помощью дифторкарбена, генерируемого из дифторхлорметана (хладона-22) при действии едкого натра, с последующим превращением заместителя в соответствующую функциональную группу. Таким образом, дифторметилированием *n*-крезола и дальнейшим окислением метильной группы до карбоксильной получена *n*-дифторметоксibenзойная кислота (I) [5], из которой синтезирована соответствующая перекись [4].

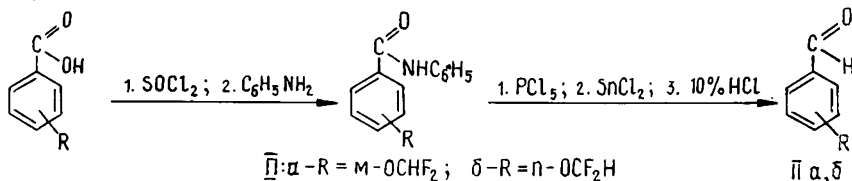
Представляло интерес выяснить возможность непосредственного дифторметилирования фенолов, уже содержащих необходимую функциональную группу. С этой целью была исследована реакция дифторметилирования *n*-оксibenзойной кислоты. Оказалось, что в обычных условиях процесса (избыток 20—30 % водного едкого натра, диоксан, 60—70°) [5] дианион *n*-оксibenзойной кислоты способен дифторметилироваться по фенольному гидроксилу с образованием кислоты I:



Выход кислоты I в разработанном одностадийном методе [6, 7] существенно превышает таковой по способу [5].

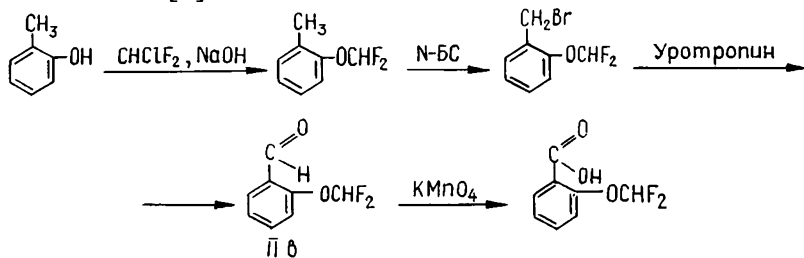
Ранее на основе *n*-трифторметоксибензойной кислоты по реакции Зонна — Мюллера был синтезирован фторированный аналог анисового альдегида — *n*-трифторметоксибензальдегид [8]. Мы решили, исходя из доступных кислот — I и ее *m*-изомера [5], — получить неизвестные дифторметоксипроизводные бензальдегида.

m-Дифторметоксибензальдегид (IIa) и его *n*-изомер (IIб) синтезируются из соответствующих кислот аналогично трифторметоксибензальдегиду:



Отметим, что на всех стадиях процесса реакции Зонна — Мюллера дифторметокси группа оказалась устойчивой.

o-Дифторметоксибензальдегид (IIв) получен дифторметилированием *o*-крезола с последующим бромированием в боковую цепь *N*-бромсукцинимидом (*N*-БС) и превращением бромметильной группы в альдегидную по Соммле. На его основе синтезирован ценный лекарственный препарат — 2,6-диметил-3,5-ди(метоксикарбонил)-4-(*o*-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин, обладающий выраженной гипотензивной активностью [9]:



Альдегиды IIa — в представляют собой бесцветные жидкости с характерным запахом, перегоняющиеся в вакууме, медленно окисляющиеся на воздухе до соответствующих кислот и дающие реакцию с 2,4-динитрофенилгидразином. Запах *n*-замещенного альдегида IIб напоминает запах анисового, а *o*-производного IIв — салицилового.

Окислением альдегида IIв перманганатом калия получена неизвестная ранее *o*-дифторметоксибензойная кислота.

n-Дифторметоксибензойная кислота (I). В трехгорлый реактор емкостью 3 л, снабженный мешалкой, термометром, обратным холодильником и барботером, помещали 69 г (0,5 моля) *n*-оксибензойной кислоты, 700 мл 20 %-ного NaOH (4,3 моля) и 700 мл диоксана. При 65—75° и размешивании в течение 15 ч пропускали ток хладона-22. После охлаждения разбавляли реакционную смесь 1,5 л воды, подкисляли 35 %-ной HCl, выпавшую кислоту отфильтровывали, промывали небольшим количеством холодной воды, отжимали и сушили. Выход 52 г (55 %); т. пл. 170—171° (из бензола). Т. пл. по [5] 171°. Полученная кислота не дает депрессии температуры плавления в пробе смешения с аналогичным веществом, синтезированным по [5].

Анилид *n*-дифторметоксибензойной кислоты. Смесь 18,8 г (0,1 моля) *n*-дифторметоксибензойной кислоты и 21 г (0,1 моля) PCl₅ медленно нагревали до 130° и выдерживали до прекращения выделения HCl. Хлорангидрид *n*-дифторметоксибензойной кислоты выделяли перегонкой в вакууме. Выход 19,6 г (94 %); т. кип. 113°/10 мм. Раствор 19,5 г (0,09 моля) хлорангидрида и 13,5 г (0,14 моля) свежеперегнанного анилина в 35 мл безводного бензола нагревали на водяной бане 1 ч, отгоняли бензол, осадок промывали водой. Выход 22,6 г (95 %); т. пл. 148—149° (из водного метанола).

Найдено, %: N 5,28. C₁₄H₁₁F₂NO₂. Вычислено, %: N 5,32.

n-Дифторметоксибензальдегид (IIб). К смеси 18 г (0,068 моля) растертого в порошок анилида *n*-дифторметоксибензойной кислоты в 80 мл безводного толуола постепенно при размешивании прибавляли 14,2 г (0,068 моля) PCl₅. Смесь нагревали на водяной бане до прекращения выделения HCl, затем отгоняли толуол и POCl₃ в вакууме водоструйного насоса при температуре не выше 70°. Закристаллизовавшийся имино-

хлорид растворяли в 200 мл безводного эфира и прибавляли при 0° к свежеприготовленной восстановительной смеси, полученной насыщением сухим HCl раствора 40 г (0,21 моля) безводного SnCl₂ в 220 мл эфира. Выпавшее масло оставляли на 12 ч, эфир отгоняли, остаток кипятили с 150 мл 10 %-ной HCl. Продукт отгоняли с паром, извлекали из дистиллята эфиром и сушили Na₂SO₄. Выход 7,21 г (61 %); т. кип. 87°/3 мм; n_D^{20} = 1,5022.

Найдено, %: F 22,31. C₈H₆F₂O₂. Вычислено, %: F 22,09.

2,4-Динитрофенилгидразон. Т. пл. 232—233° (из ледяной уксусной кислоты).

Найдено, %: N 15,98. C₁₄H₁₀F₂N₄O₅. Вычислено, %: N 15,90.

m-Дифторметоксibenзальдегид (IIa). Получали аналогично *p*-дифторметоксibenзальдегиду из *m*-дифторметоксibenзойной кислоты через соответствующие хлорангидрид с т. кип. 121°/20 мм и анирид [т. пл. 83—84° (водный спирт). Найдено, %: F 14,28. C₁₄H₁₁F₂N₂O₂. Вычислено, %: F 14,44]. Выход 77 %; т. кип. 115°/23 мм; n_D^{23} = 1,4935.

Найдено, %: F 21,90. C₈H₆F₂O₃. Вычислено, %: F 22,09.

2,4-Динитрофенилгидразон. Т. пл. 229—230° (из ледяной уксусной кислоты). При стоянии альдегида на воздухе он медленно окисляется до *m*-дифторметоксibenзойной кислоты с т. пл. 103—105°, которая не дает депрессии температуры плавления в пробе смешения с образцом, синтезированным по [5].

Найдено, %: N 15,83. C₁₄H₁₀F₂N₄O₅. Вычислено, %: N 15,90.

o-Дифторметокситолуол. В смесь 108 г (1 моль) *o*-крезола, раствора 280 г (7 моль) NaOH в 500 мл воды и 500 мл диоксана, перемешивая, при 70° в течение 6 ч пропускали ток хладона-22. Осадок неорганических солей отфильтровывали, фильтрат извлекали эфиром, экстракт промывали водой до нейтральной реакции и сушили Na₂SO₄. Выход 98 г (62 %); т. кип. 74—76°/45 мм; n_D^{20} = 1,4548.

Найдено, %: F 23,94. C₈H₈F₂O. Вычислено, %: F 24,05.

α -Бром-*o*-дифторметокситолуол. Смесь 5,8 г (0,037 моля) *o*-дифторметокситолуола, 6,55 г (0,037 моля) N-BC и каталитического количества перекиси бензонла в 10 мл безводного CCl₄ нагревали 4 ч при 85—95°, перемешивая. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали CCl₄, фильтрат упаривали и остаток перегоняли в вакууме. Выход 6 г (75 %); т. кип. 105—107°/10 мм; n_D^{20} = 1,502.

Найдено, %: Br 33,56. C₈H₇BrF₂O. Вычислено, %: Br 33,75.

o-Дифторметоксibenзальдегид (IIв). К раствору 2,5 г (0,018 моля) уротропина в 10 мл CHCl₃ приливали раствор 3,87 г (0,016 моля) α -бром-*o*-дифторметокситолуола в 10 мл CHCl₃. Через 10—15 мин смесь разогревалась и начинал выпадать белый осадок. Смесь оставляли на 12 ч. Отгоняли 10 мл хлороформа, охлаждали до 0° и отфильтровывали уротропиновую соль. Выход 5,7 г (93 %). Смесь 5,7 г (0,015 моля) уротропиновой соли и 14 мл 50 %-ной уксусной кислоты кипятили в токе азота с обратным холодильником около 2 ч до полного растворения осадка. После охлаждения продукт извлекали эфиром, экстракт промывали водой, 10 %-ной Na₂CO₃, водой и сушили MgSO₄. Выход 2,1 г (80,6 %); т. кип. 94—96°/10 мм; n_D^{23} = 1,4920.

Найдено, %: F 22,16. C₈H₆F₂O₂. Вычислено, %: F 22,09.

2,4-Динитрофенилгидразон. Т. пл. 198—199° (из ледяной уксусной кислоты).

Найдено, %: N 15,82. C₁₄H₁₀F₂N₄O₅. Вычислено, %: N 15,90.

1. Ягупольский Л. М., Ильченко А. Я., Кондратенко Н. В. Электронная природа фторсодержащих заместителей.— Успехи химии, 1974, 43, № 1, с. 64—94.
2. Седова Л. И. Арилдиформетилловые эфиры, арилдиформетилсульфиды, сульфоксиды и сульфоны: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.— Одесса, 1970.— 24 с.
3. Синтез и физиологические свойства N-фенилантралиновых кислот с фторсодержащими заместителями / Е. С. Эндельман, В. С. Даниленко, Ф. П. Тринус и др.— Хим.-фармацевт. журн., 1973, 7, № 12, с. 15—19.
4. Исследования в области функциональных органических перекисей. XV. Синтез и химические свойства бензилпероксидов с фторсодержащими заместителями / А. И. Рахимов, Е. Р. Андросюк, С. В. Шеляженко, Л. М. Ягупольский.— Журн. орган. химии, 1981, 17, № 8, с. 1652—1657.
5. Synthetic applications of difluorocarbene. I. The preparation of some aryl difluoromethyl ethers, thioethers and sulphones / A. De Cat, R. Van Poucke, R. Pollet, P. Schots.— Bull. Soc. Chem. Belg., 1965, 74, N 2, p. 270—280.
6. А. с. 642293. Способ получения дифторметокси- или дифторметилтио производных бензойной кислоты / Ю. Я. Фиалков, Н. В. Кондратенко, С. В. Дрига, Л. Т. Юрченко, В. П. Самбур, Л. М. Ягупольский.— Оpubл. в Б. И., 1979, № 2.
7. А. с. 651000. Способ получения мета- или парадифторметокси- или дифторметилтио бензойных кислот / Ю. Я. Фиалков, Н. В. Кондратенко, С. В. Дрига, Л. Т. Юрченко, В. П. Самбур, Л. М. Ягупольский.— Оpubл. в Б. И., 1979, № 9.
8. Ягупольский Л. М., Троицкая В. И. Фторсодержащие аналоги анисового альдегида и пипероналя.— Журн. общ. химии, 1960, 30, № 9, с. 3129—3132.
9. А. с. 706410. 2,6-диметил-3,5 дикарбметокси-4-(*o*-дифторметоксифенил) 1,4 дигидропиридин, обладающий выраженной гипотензивной активностью и оказывающий действие на функции вегетативной нервной системы / В. В. Кастрон, Р. О. Витолин, Ю. А. Фиалков, С. В. Шеляженко, Г. Я. Дубур, А. А. Клименис, Л. М. Ягупольский.— Оpubл. в Б. И., 1979, № 48.

Институт органической химии АН УССР
Институт органического синтеза АН ЛатвССР

Поступила
29 марта 1982 г.