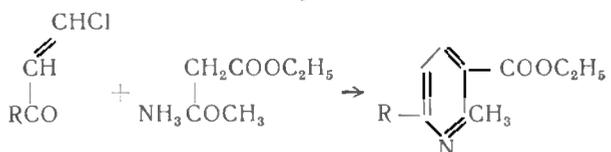


Н. К. КОЧЕТКОВ, А. ГОНСАЛЕС и академик А. Н. НЕСМЕЯНОВ

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА НА ОСНОВЕ  
β-ХЛОРВИНИЛКЕТОНОВ**

Как нами было показано (1), на основе легко доступных алкил-β-хлорвинилкетонров могут быть получены разнообразные гетероциклические соединения. Настоящая статья посвящена новому методу синтеза производных пиридина.

Реакция алкил-β-хлорвинилкетонров с аммиаком и ацетоуксусным эфиром, описанная нами ранее (1) для метил-β-хлорвинилкетона, имеет общее значение. Другие алкил-β-хлорвинилкетонры по совершенно аналогичной схеме вступают в эту реакцию и дают с выходами 50—60% эфиры 2,6-диалкилникотиновых кислот, оставшихся ранее не изученными из-за своей недоступности.



Реакцию проще всего проводить в спиртовом растворе, применяя избыток ацетоуксусного эфира и аммиака, причем конденсация идет самопроизвольно при комнатной температуре. Как нами было выяснено, реакция эта идет через первоначальную стадию образования аминокротонового эфира, который затем вступает в конденсацию с алкил-β-хлорвинилкетонром и дает производное пиридина. Поэтому в некоторых случаях удобнее проводить реакцию алкил-β-хлорвинилкетона с чистым аминокротоновым эфиром, употребляя избыток последнего для связывания выделяющегося хлороводорода.

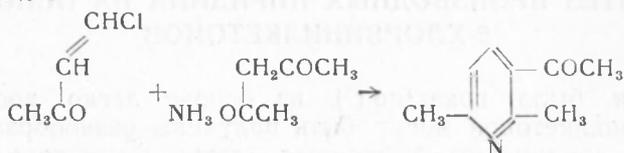
Вводя в реакцию соответствующие алкил-β-хлорвинилкетонры, легко получаемые по описанному нами совместно с М. И. Рыбинской способу (2), мы получили неизвестные ранее эфиры 2-метил-6-пропилникотиновой и 2-метил-6-изобутилникотиновой кислот. Описываемый впервые в этом сообщении амил-β-хлорвинилкетон дал эфир 2-метил-6-амилникотиновой кислоты.

Полученные эфиры замещенных никотиновых кислот бесцветные, маслообразные, нерастворимые в воде жидкости с характерным запахом. При омылении их спиртовой щелочью могут быть получены соответствующие кислоты, например, 2,6-диметилникотиновая кислота (выход 84%).

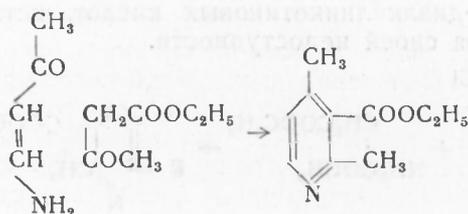
Эфиры диалкилникотиновых кислот могут служить удобными исходными веществами для получения недоступных 2,6-диалкилпиридинов. Для этого эфиры подвергаются омылению спиртовой щелочью и полученный после подкисления хлоргидрат кислоты без выделения в чистом виде декарбоксилируется при нагревании с натронной известью. Таким способом нами получены с высокими выходами (60—80%) 2,6-диметилпиридин и неизвестные ранее 2-метил-6-пропил-, 2-метил-6-изобутил- и 2-метил-6-амилпиридины, представляющие собой

бесцветные жидкости с запахом пиридиновых оснований, перегоняющиеся без разложения при нормальном давлении и очень медленно темнеющие при хранении. Дают хорошо кристаллизующиеся пикраты.

Таким образом, конденсация алкил-β-хлорвинилкетонов с ацетоуксусным эфиром и аммиаком служит очень удобным методом синтеза 2,6-диалкилзамещенных пиридинов и их производных. Этот метод может быть распространен и на другие β-дикетосоединения. Так, нами на примере взаимодействия метил-β-хлорвинилкетона с ацетил-ацетоном и аммиаком показано, что в этом случае также образуются производные пиридина, а именно метил-(2,6-диметилпиридил)-кетон с выходом 50%.



Как нами уже указывалось<sup>(1)</sup>, реакция метил-β-аминовинилкетона с ацетоуксусным эфиром дает продукт конденсации, отличный от эфира 2,6-диметилникотиновой кислоты. Дальнейшее исследование показало, что эта реакция приводит к эфиру 2,4-диметилникотиновой кислоты:



Структура полученного вещества подтверждена тем, что при его омылении и последующем декарбоксилировании хлоргидрата кислоты был выделен 2,4-диметилпиридин. Конденсация β-аминовинилкетона с ацетоуксусным эфиром требует для своего осуществления более жестких условий, чем реакция β-хлорвинилкетонов с аминокротоновым эфиром. Возможно, это связано с пространственными затруднениями, которые должны проявляться в эфире 2,4-диметилникотиновой кислоты, имеющем в соседних положениях две метильных и карбоксильную группы.

Таким образом, открывается возможность из β-хлорвинилкетонов через β-аминовинилкетоны получать также и 2,4-замещенные пиридины.

### Экспериментальная часть

**Этиловый эфир 2,6-диметилникотиновой кислоты.** К 15,0 г аминокротонового эфира добавляют 7,0 г метил-β-хлорвинилкетона и оставляют смесь на 1 час при комнатной температуре, после чего нагревают 4 часа на водяной бане. Затем добавляют 25 мл 20% серной кислоты и нагревают 2 часа для разрушения избытка аминокротонового эфира. По охлаждении кислый раствор извлекают эфиром, к водному слою добавляют 40% едкого натра и выделившееся масло извлекают эфиром. Вытяжки сушат над поташом, эфир отгоняют и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 125—126°/17 мм. Выход 11 г (75% теории). После повторной перегонки вещество имеет: т. кип. 125—126°/17 мм,  $n_D^{20} = 1,5070$  (литературные данные: <sup>(1)</sup> т. кип. 130—131°/20 мм,  $n_D^{20} = 1,5070$ ; <sup>(4)</sup> т. кип. 244—245°,

$n_D^{20} = 1,5070$ ). Пикрат, полученный в эфире и перекристаллизованный из спирта, имеет, т. пл.  $137^\circ$  (литературные данные (<sup>1,3</sup>): т. пл.  $137^\circ$ ).

Аналогично из хлорметил- $\beta$ -хлорвинилкетона и аминокротонного эфира получен этиловый эфир 2-метил-6-хлорметилникотиновой кислоты в виде бесцветных кристаллов с т. пл.  $37^\circ$  (т. кип.  $147-148^\circ$  при 8 мм, выход 41%).

Амил- $\beta$ -хлорвинилкетон. В смесь 23,0 г хлорангидрида капроновой кислоты и 75 мл четыреххлористого углерода вносят в течение 1 часа 36,0 г хлористого алюминия и пропускают в течение 4 час. энергичный ток ацетилен. Смесь выливают на лед, извлекают эфиром; вытяжки сушат над хлористым кальцием, эфир отгоняют и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип.  $87-88^\circ/12$  мм. Выход 17,5 г (61% теории). Вещество имеет следующие константы: т. кип.  $87-88^\circ/12$  мм,  $96-97^\circ/20$  мм,  $d_4^{20} = 0,9960$ ,  $n_D^{20} = 1,4615$ ;  $MR_{D \text{ найд}} = 44,13$ ,  $MR_{D \text{ выч}} = 43,56$ .

Найдено %: С 60,27; Н 8,31  
Вычислено %: С 59,82; Н 8,12

Этиловый эфир 2-метил-6-амилникотиновой кислоты. К насыщенному аммиаком раствору 30 г ацетоуксусного эфира в 100 мл спирта добавляют 25 г амил- $\beta$ -хлорвинилкетона, смесь оставляют на 1 час, после чего в течение 4 час. нагревают на водяной бане. Осадок хлористого аммония отфильтровывают, из фильтрата отгоняют спирт и остаток нагревают 2 часа на водяной бане со 100 мл 20% серной кислоты. По охлаждении смесь извлекают эфиром, в водный слой добавляют избыток 40% едкого натра и выделившееся масло извлекают эфиром. Вытяжки сушат над поташом, эфир отгоняют и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип.  $157-158^\circ/11$  мм. Выход 17,0 г (46% теории). Вещество имеет следующие константы: т. кип.  $157-158^\circ/11$  мм,  $d_4^{20} = 0,9960$ ,  $n_D^{20} = 1,4805$ ;  $MR_{D \text{ найд}} = 67,08$ ,  $MR_{D \text{ выч}} = 67,11$ .

Найдено %: N 6,29  
Вычислено %: N 5,95

Аналогично получены: из пропил- $\beta$ -хлорвинилкетона—этиловый эфир 2-метил-6-пропилникотиновой кислоты (т. кип.  $138-159^\circ/14$  мм,  $d_D^{20} = 1,064$ ,  $n_D^{20} = 1,5010$ ;  $MR_{D \text{ найд}} = 57,40$ ,  $MR_{D \text{ выч}} = 57,87$ ; выход 62% теории); из изобутил- $\beta$ -хлорвинилкетона—этиловый эфир 2-метил-6-изобутилникотиновой кислоты (т. кип.  $145-146^\circ/20$  мм,  $d_4^{20} = 1,0510$ ,  $n_D^{20} = 1,4990$ ,  $MR_{D \text{ найд}} = 61,82$ ,  $MR_{D \text{ выч}} = 61,49$ ; выход 61% теории).

2,6-диметилникотиновая кислота. 9 г этилового эфира 2,6-диметилникотиновой кислоты и 20 мл и 20% спиртового раствора едкого натра нагревают на водяной бане в течение 2 час., после чего упаривают смесь досуха. Остаток растворяют в воде, фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой, добавляют 3,0 г кислого фосфата натрия и снова выпаривают смесь досуха. Остаток извлекают несколько раз бутиловым спиртом и после отгонки последнего в вакууме и перекристаллизации остатка из воды получают 5,7 г (84% теории) бесцветных кристаллов с т. пл.  $160^\circ$  (литературные данные (<sup>4</sup>): т. пл.  $160^\circ$ ).

Диалкилпиридины. 0,1 моля этилового эфира 2,6 диалкилникотиновой кислоты в 100 мл 12% спиртового раствора едкого натра нагревают на водяной бане в течение 2 час. Смесь подкисляют соляной кислотой и упаривают досуха. Измельченный остаток смешивают с 25,0 г натронной извести и нагревают в перегонной колбе до температуры  $300^\circ$  (в парях), причем отгоняется почти чистый диалкилпиридин. Затем в перегонную колбу добавляют немного воды и отгоняют остаток диалкилпиридина. Дестиллат насыщают поташом, извлекают

эфиром, вытяжки сушат над поташом, эфир отгоняют и остаток подвергают перегонке.

Полученные результаты сведены в табл. 1.

Таблица 1

Получение 2,6-диалкилпиридинов

Диалкилпиридин	Выход в %	Т. кип. в °	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	$MR_D$		Т. пл. пикрата в °
					найд.	выч.	
2,6-диметил- . . . . .	51	143—144	0,9426	1,4991	33,13	33,10	163
2-метил-6-пропил- . . . . .	87	176—177	0,9290	1,4930	42,36	42,29	87
2-метил-6-изобутил- . . . . .	88	183—184	0,9272	1,4950	46,98	46,92	153
2-метил-6-амил- . . . . .	61	221—222	0,8960	1,4802	51,67	51,60	Масло

Метил-(2,6-диметилпиридил)-кетон. 23 г ацетилацетона и 125 мл спирта при охлаждении насыщены аммиаком, после чего добавлено 20 г метил-β-хлорвинилкетона и смесь оставлена на несколько часов. Постепенно объемистый осадок моноимина ацетилацетона исчезает и выпадает осадок хлористого аммония. Для окончания реакции смесь нагрета 4 часа на водяной бане, осадок отфильтрован, от фильтрата отогнан спирт. К остатку добавлено 100 мл 20% серной кислоты и смесь нагрета 1 час на водяной бане, после чего извлечена эфиром и насыщена щелочью. Выделившееся масло извлечено эфиром, вытяжки высушены над хлористым кальцием, эфир отогнан и остаток перегнан в вакууме. Собрана фракция с т. кип. 114—116° при 18 мм, представляющая собой бесцветное масло, после вторичной перегонки вещество имело т. кип. 114—114,5° и полностью закристаллизовывается в бесцветную кристаллическую массу с т. пл. 34—35°. Выход 14,0 г (50% теории).

Найдено %: С 72,15 72,27; Н 7,08, 7,12  
Вычислено %: С 72,49; Н 7,38

n-нитрофенилгидразон получен в метаноле, после перекристаллизации из водного метанола — желтые иглы с т. пл. 82—83°.

Этиловый эфир 2,4-диметилникотиновой кислоты. 7,5 г β-аминовинилкетона и 14,0 г ацетоуксусного эфира нагревают до кипения в течение 5 час. Затем реакционную смесь подвергают перегонке в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 112—114°/10 мм. Выход 6,0 г (60% теории). После двукратной перегонки вещество имеет т. кип. 115—116°/10 мм,  $d_4^{20} = 1,1100$ ,  $n_D^{20} = 1,5365$ ;  $MR_{D \text{ найд}} = 50,24$ ,  $MR_{D \text{ выч}} = 50,37$  (литературные данные: <sup>(5)</sup> т. кип. 246—247°). Пикрат, полученный в эфире и перекристаллизованный из спирта — желтые иглы с т. пл. 189—190°.

2,4-диметилпиридин. Получен в условиях, описанных выше для получения 2,6-диалкилпиридинов, с выходом 56% и имел следующие константы: т. кип. 157—159°,  $n_D^{20} = 1,5025$  (литературные данные: <sup>(6)</sup> т. кип. 157—159°,  $n_D^{20} = 1,5033$ ). Пикрат, полученный обычным способом, — светложелтые иглы с т. пл. 182—183° (литературные данные: <sup>(6)</sup> т. пл. 182,5—183°).

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова

Поступило  
3 VII 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> А. Н. Несмеянов и Н. К. Кочетков, ДАН, 77, 65 (1951). <sup>2</sup> А. Н. Несмеянов, Н. К. Кочетков и М. И. Рыбинская, Изв. АН СССР, ОХН, 350 (1950). <sup>3</sup> P. Rabe, Ber., 45, 2163 (1912). <sup>4</sup> L. Weiss, Ber., 19, 1305 (1886). <sup>5</sup> R. Michael, Ber., 18, 2020 (1885). <sup>6</sup> М. П. Опарина, Ber., 64, 572 (1931).