

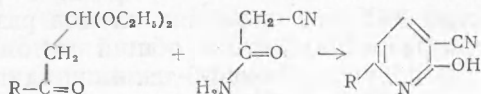
Н. К. КОЧЕТКОВ

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ β-ХЛОРВИНИЛКЕТОНОВ

(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 15 III 1952)

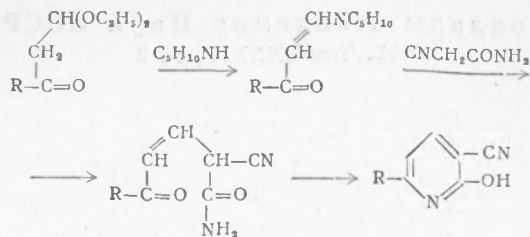
В связи с синтезом различных гетероциклических систем на основе алкил-β-хлорвинилкетон^{ов} нами совместно с А. Н. Несмеяновым и А. Гонсалесом (1) был осуществлен также и синтез диалкилпиридинов. Теперь мы сообщаем о расширении синтеза в ряду пиридина и получении других производных: 2-окси-3-циан-6-алкилпиридинов, и, далее, соответствующих карбоновых кислот и 2-окси-6-алкилпиридинов.

Непосредственная конденсация алкил-β-хлорвинилкетон^{ов} с циан-ацетамидом, который, как известно (2), легко вступает в реакцию с β-дикетосоединениями и сходными с ними веществами, к положительному результату не привела. В нашем случае была получена сложная смесь веществ, не содержащая оксицианпиридинов. Получение последних, однако, удалось осуществить, когда мы использовали ацетали β-кетоальдегидов, которые легко получают^{ся} из β-хлорвинилкетон^{ов} по описанному нами совместно с А. Н. Несмеяновым и М. И. Рыбинской способу (3). Конденсация ацеталей β-кетоальдегидов с циан-ацетамидом, взятом в небольшом избытке, идет очень гладко и дает наилучшие результаты, если ее осуществлять в водной среде в присутствии ацетата пиперидина. Оксиданалкилпиридины получают^{ся} при этом с выходом 65—75%. В реакции можно ожидать образования как 2-окси-3-циан-4-алкилпиридинов, так и 2-окси-3-циан-6-алкилпиридинов, или смеси обоих изомеров (см., например, (4)). Образование в нашем случае 6-алкилзамещенных, и только их, строго доказано нами превращением простейшего метильного гомолога полученных соединений по известной схеме в α-пиколин, чем доказано место алкильного радикала. Таким образом, осуществленная нами конденсация выражается схемой:



По данным Бардхана (2), конденсация β-дикетон^{ов} с циан-ацетамидом идет таким образом, что с метиленовой группой циан-ацетамида реагирует наименее блокированная карбонильная группа. Если учесть, что ацетали β-кетоальдегидов имеют лишь один свободный карбонил, с этой точки зрения в нашем случае следует ожидать образования 4-алкилзамещенных оксиданпиридинов; в действительности же образуются 6-алкилзамещенные.

Выяснение механизма описываемой здесь конденсации требует специального исследования. Нам кажется, однако, уместным высказать следующее предположение. Можно думать, что ацеталь β-кетоальдегида, взаимодействуя с пиперидином, превращается вначале в алкил-β-пиперидиламиновинилкетон, который, конденсируясь далее, подобно основаниям Манниха, с циан-ацетамидом дает производное пиридина:

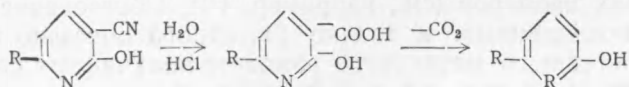


Это предположение отчасти подтверждается тем, что из патентной литературы известно (5), сколь легко ацетали β-кетоальдегидов реагируют с аминами с образованием замещенных β-аминовинилкетонов; конденсация же манниховских оснований по активным метиленовым группам общеизвестна.

Полученные нами 2-окси-3-циан-6-алкилпиридины до сих пор оставались трудно доступными веществами; несколько представителей было получено только из соответствующих оксиметиленкетонов (6). Предлагаемый нами общий метод синтеза по сравнению с указанным, помимо лучших выходов и большей доступности исходного материала, имеет также то преимущество, что таким образом могут быть получены алкилоксицианпиридины с любой и вполне определенной структурой алкильного радикала, в то время как не все оксиметиленкетоны доступны (6), а в структуре других до сих пор возникают сомнения (7).

Нами, исходя из ацеталей β-кетоальдегидов (3), получены 2-окси-3-циан-6-алкилпиридины, содержащие метильный, пропильный, изопропильный и амильный радикалы. Синтез ацеталей изобутироил- и капроилацетальдегида, а также изопропил-β-хлорвинилкетона, который описывается впервые, приведен в экспериментальной части.

Полученные оксицианалкилпиридины, кристаллические устойчивые вещества (табл. 1) при кипячении с концентрированной соляной кислотой легко омыляются в соответствующие кислоты с выходами 60—75% (табл. 2). Последние при температуре 230—250° подвергаются весьма гладкому декарбоксилированию, в результате которого с выходами 75—85% образуются соответствующие 2-окси-6-алкилпиридины (табл. 3).



Очень интересно отметить чрезвычайную устойчивость алкилоксипиридинов, которые способны перегоняться при атмосферном давлении при температуре около 300° без малейших следов разложения.

Таким образом, разработанный нами общий метод синтеза позволяет в конечном счете получать 2-окси-6-алкилпиридины из доступных ацеталей β-кетоальдегидов с общим выходом около 40%.

Экспериментальная часть

Изопропил-β-хлорвинилкетон. В раствор 40,0 г хлорангидрида изомасляной кислоты в 100 мл четыреххлористого углерода при перемешивании и охлаждении водой добавляют 60,0 г хлористого алюминия и пропускают в течение 6 час. энергичный ток ацетилен. Реакционную массу выливают на лед и извлекают хлороформом. Вытяжки сушат над хлористым кальцием, растворитель отгоняют и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 54—55° при 15 мм. Выход 31,0 г, т. е. 63,3% теории. После вторичной перегонки вещество имело т. кип. 50—51° при 12 мм, d_4^{20} 1,0317, n_D^{20} 1,4585. MR_D найдено 35,11, MR_D вычислено 34,32.

Найдено %: С 54,39, 54,24; Н 6,87, 7,03
 C_6H_9OCl . Вычислено %: С 54,36; Н 6,80

Бесцветное, постепенно темнеющее масло с неприятным запахом. Диэтиловый ацеталь изобутироилацетальдегида. 15,0 г изопропил- β -хлорвинилкетона медленно при энергичном перемешивании добавляют к охлаждаемому во льду раствору 6,33 г едкого кали в 80 мл абсолютного спирта. Через сутки осадок отфильтровывают, фильтрат сушат над сульфатом натрия, спирт отгоняют в небольшом вакууме и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 83—85° при 10 мм. Выход 9,0 г, т. е. 42,3% теории. После вторичной перегонки вещество имело т. кип. 86—87° при 11 мм, d_{20}^4 0,9229, n_D^{20} 1,4225. MR_D найдено 51,90, MR_D вычислено 51,69.

Найдено %: С 63,93, 63,81; Н 10,67, 10,53
 $C_{10}H_{20}O_3$. Вычислено %: С 63,83; Н 10,64

Диэтиловый ацеталь капроилацетальдегида. Получен аналогично предыдущему из 10,0 г амил- β -хлорвинилкетона (1) и раствора 3,5 г едкого кали в 50 мл абсолютного спирта. Выход 7,0 г, т. е. 51,8% теории. После вторичной перегонки вещество имело т. кип. 129—130° при 19 мм, d_{20}^{20} 0,9117, n_D^{20} 1,4334. MR_D найдено 61,62, MR_D вычислено 60,91.

Найдено %: С 66,86, 66,89; Н 11,15, 11,21
 $C_{12}H_{24}O_3$. Вычислено %: С 66,62; Н 11,19

2-окси-3-циан-6-алкилпиридины. 0,10 моля диэтилового ацетала ацилацетальдегида (диэтилового ацетала β -кетоальдегида) (3) и 0,13 моля цианацетамида смешивают в 150 мл воды, добавляют 5 мл уксусной кислоты, нейтрализованной пиперидином до щелочной реакции на лакмус, и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12—15 час. Выпавший по охлаждению осадок отфильтровывают (если вещество выпадает в виде масла, то при охлаждении во льду оно обычно закристаллизовывается), промывают холодной водой, сушат и перекристаллизовывают из воды. Результаты сведены в табл. 1.

Таблица 1

Получение 2-окси-3-циан-6-алкилпиридинов

Алкил	Т. пл., °	Анализ, % N		Выход, %
		найд.	выч.	
CH_3	276—278	20,69, 20,86	20,88	75
$n-C_3H_7$	147—148	17,06, 16,95	17,26	64
изо- C_3H_7	203—204	17,41, 17,25	17,26	77
$n-C_5H_{11}$ *	95—96	14,69, 14,54	14,66	68

* Перекристаллизация из водного спирта.

2-окси-6-алкилпиридин-3-карбоновые кислоты. 0,1 моля 2-окси-3-циан-6-алкилпиридина нагревают до кипения в колбе с обратным холодильником со 120 мл концентрированной соляной кислоты в течение 7—10 час.; затем добавляют еще 10 мл кислоты и снова нагревают 2 часа. По охлаждении реакцию смесь разбавляют трехкратным объемом воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из воды. (В том случае, когда из реакционной смеси при разбавлении водой кристаллы не выделяются, как, например, для метильного гомолога, раствор выпаривают досуха и извлекают небольшим количеством кипящей воды.) Результаты сведены в табл. 2.

2-окси-6-алкилпиридин-3-карбоновой кислоты нагревают в маленькой колбочке Вюрца на

металлической бани. При 230—250° (в бани) начинается декарбоксилирование, которое заканчивается в течение нескольких минут. После этого температуру бани поднимают до 300—320°, причем 2-окси-6-алкилпиридин отгоняется в приемник в виде совершенно бесцветного масла, немедленно застывающего в бесцветную кристаллическую массу. Вещество перекристаллизовывают из петролейного эфира (см. табл. 3).

Таблица 2
Получение 2-окси-6-алкилпиридин-3-карбоновых кислот

Алкил	Т. пл., °	Анализ, % N		Выход, %
		найд.	выч.	
CH ₃	229—230	9,34, 9,35	9,14	60
n-C ₃ H ₇	157—158	8,05, 8,09	7,73	74
изо-C ₃ H ₇	185—186	7,77, 7,94	7,73	60
n-C ₅ H ₁₁ *	108—109	6,54, 6,51	6,68	74,5

* Перекристаллизация из смеси бензола с петролейным эфиром.

до 150—160°. Хлорокись фосфора отгоняют в небольшом вакууме, остаток обрабатывают 30% едким натром до щелочной реакции и перегоняют с паром. Выделившееся в дистиллате тяжелое масло извлекают эфиром, вытяжки сушат поташом, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Полученный в виде бесцветного масла 2-хлор-6-метилпиридин имеет т. кип. 60,0—60,5° при 8 мм, d_4^{20} 1,1506, n_D^{20} 1,5276. Выход 3,3 г, т. е. 60,3% теории.

2,5 г вещества гидролируют над палладием на угле (0,5 г хлористого палладия на 1 г угля) в 50 мл абсолютного спирта при нормальном давлении. В течение 35 мин. поглотилось 419 мл водорода (0°, 760 мм), теория требует 439 мл. Катализатор отфильтровывают, фильтрат выпаривают, маслообразный остаток обрабатывают раствором едкого кали и извлекают эфиром, вытяжки сушат над щелочью, эфир отгоняют, остаток перегоняют (т. кип. 127,5—128,5°, n_D^{20} 1,5008) и переводят в пикрат. После перекристаллизации из спирта—желтые иглы с т. пл. 163—163,5°. Смешанная проба с пикратом α -пиколина депрессии температуры плавления не дает.

2,5 г вещества гидролируют над палладием на угле (0,5 г хлористого палладия на 1 г угля) в 50 мл абсолютного спирта при нормальном давлении. В течение 35 мин. поглотилось 419 мл водорода (0°, 760 мм), теория требует 439 мл. Катализатор отфильтровывают, фильтрат выпаривают, маслообразный остаток обрабатывают раствором едкого кали и извлекают эфиром, вытяжки сушат над щелочью, эфир отгоняют, остаток перегоняют (т. кип. 127,5—128,5°, n_D^{20} 1,5008) и переводят в пикрат. После перекристаллизации из спирта—желтые иглы с т. пл. 163—163,5°. Смешанная проба с пикратом α -пиколина депрессии температуры плавления не дает.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
15 III 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. К. Кочетков, А. Гонсалес и А. Н. Несмеянов, ДАН, 79, 609 (1951). ² J. Bardhan, Journ. Chem. Soc., 2223 (1929). ³ А. Н. Несмеянов, Н. К. Кочетков и М. И. Рыбинская, Изв. АН СССР, ОХН, 395 (1951). ⁴ W. Wenner and J. Plati, Journ. Org. Chem., 11, 751 (1946). ⁵ Фр. пат. 840107. С. 1939, II, 3193. ⁶ R. Mariella, Journ. Am. Chem. Soc., 69, 2670 (1947); 73, 1368 (1951). ⁷ M. Montagne, C. A., 44, 130 (1950).