

М. В. РУБЦОВ, Е. С. НИКИТСКАЯ и А. Д. ЯНИНА

СИНТЕЗ γ -ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИНА

(Представлено академиком В. М. Родионовым 27 XI 1952)

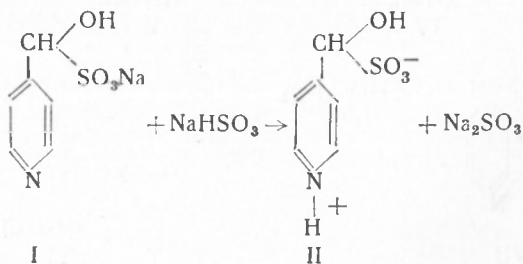
γ -замещенные пиридина считаются мало доступными соединениями вследствие трудностей, связанных с выделением чистого γ -пиколина, содержащегося в β -пиколиновой фракции наряду с β -пиколином и α -лутидином. Однако эти трудности можно устранить, используя специфические особенности составных частей β -пиколиновой фракции. После отделения α -лутидина, легко осуществляемого при помощи хлористого цинка, вполне возможно, пользуясь различием в реакционной способности метильных групп, находящихся в β - и γ -положениях, подобрать такие условия, в которых имело бы место избирательное течение реакции. В частности, нас интересовала возможность окисления γ -пиколина до γ -формилпиридина в присутствии β -пиколина.

В литературе до сих пор не описано удобного способа получения γ -формилпиридина⁽¹⁾. Между тем это соединение представляет значительный интерес для синтеза целого ряда производных пиридина.

Проведенные нами опыты показали, что избирательное окисление γ -пиколина в присутствии β -пиколина осуществить возможно.

Нами были исследованы свойства γ -формилпиридина и изучена реакция конденсации его с малоновой кислотой и малоновым эфиром.

При обработке толуольного раствора γ -формилпиридина 50% раствором бисульфита натрия выделяется белый мелкий кристаллический порошок, представляющий собой смесь натриевой соли γ -пиридилоксиметансульфоновой кислоты и бисульфита натрия. При кристаллизации полученной смеси из воды образуются белые игольчатые кристаллы, не содержащие натрия и представляющие внутреннюю соль γ -пиридилоксиметансульфоновой кислоты. Образование внутренней соли происходит по схеме:



Справедливость данной схемы была доказана взаимодействием специально приготовленной чистой натриевой соли γ -пиридилоксиметансульфоновой кислоты с эквимолекулярным количеством бисульфита натрия. Аналогичное превращение происходит под влиянием уксусной

кислоты. Образование внутренней соли известно и для α -формилпиридина (2).

Для выделения свободного альдегида натриевую соль γ -пиридилокси-метансульфоновой кислоты нагревают короткое время с 35% раствором поташа, экстрагируют эфиром или хлороформом и сушат поташом. Если отогнать растворитель, то остается небольшое количество резко пахнущей жидкости с т. кип. 185—187°, быстро кристаллизующейся на воздухе. Кристаллы, плавящиеся при 58—60°, представляют собой соединение γ -формилпиридина с 1 молекул воды.

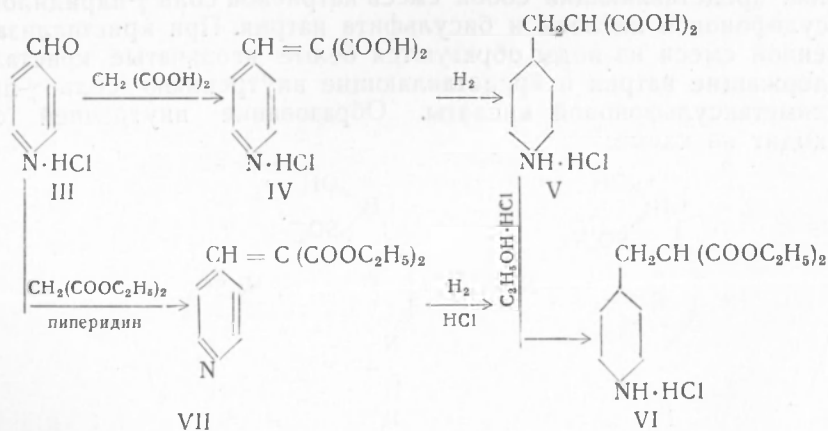
Значительная часть альдегида перегоняется вместе с растворителем, что можно обнаружить прибавлением к отгону спиртового раствора хлористого водорода. При этом выпадает хлоргидрат γ -формилпиридина в виде белого хлопьевидного осадка с т. пл. 132—134°. Хлоргидрат кристаллизуется с $1/2$ моля воды, которая не удаляется в вакууме при 100°. Получить безводный хлоргидрат можно только возгонкой его в вакууме. При этом образуется вещество с т. пл. 159,5—161,5°.

При нагревании толуольного раствора γ -формилпиридина с водным раствором тиосемикарбазида образуется тиосемикарбазон γ -формилпиридина в виде светложелтых кристаллов с т. пл. 215—217° (3) (из спирта).

Хлоргидрат γ -формилпиридина легко конденсируется с малоновой кислотой и малоновым эфиром. Конденсация с малоновой кислотой протекает в среде ледяной уксусной кислоты при 85—90°, с образованием хлоргидрата 4-(β , β -дикарбоксивинил)-пиридина (IV) с выходом 81% теоретического. Т. пл. 219—220°.

Для выделения свободного 4-(β , β -дикарбоксивинил)-пиридина хлоргидрат смешивают с эквивалентным количеством уксуснокислого натрия в водном растворе. Получают вещество с т. пл. 263—265°, представляющее собой кристаллогидрат, содержащий $1\frac{1}{2}$ моля воды. При высушивании в вакууме при 100° 4-(β , β -дикарбоксивинил)-пиридин теряет кристаллизационную воду.

Конденсация с малоновым эфиром проходит в среде пиридина, в присутствии небольшого избытка пиперидина (2—3% сверх эквивалентного количества), с образованием 4-(β , β -дикарбоксивинил)-пиридина (4) (VII). Вещество представляет собой бесцветное масло с т. кип. 162—164° при 5 мм. Реакция протекает на холоду, при длительном (4—5 дней) стоянии. Нагревание не ускоряет процесса и не увеличивает выхода, который составляет 62% теоретического.



Хлоргидрат 4-(β , β -дикарбоксивинил)-пиридина (IV) при нагревании со спиртовым раствором хлористого водорода частично декарбоксилируется, что было доказано выделением из реакционной массы этилового эфира β -(пиридил-4)-акриловой кислоты. Поэтому получить

4-(β , β -дикарбэтоксивинил)-пиридин (VII) этерификацией не удается. Также не удается получить VII и через хлорангидрид, так как тионилхлорид реагирует с 4-(β , β -дикарбэтоксивинил)-пиридином лишь при температуре 70—75°, при которой происходит частичное декарбонирование.

Гораздо более устойчивым является хлоргидрат 4-(β , β -дикарбэоксиэтил)-пиперидина (V), получаемый с выходом 91% при гидрировании IV в среде 4% соляной кислоты, в присутствии платинового катализатора (по Адамсу).

Температура плавления хлоргидрата 4-(β , β -дикарбэоксиэтил)-пиперидина 235—237°. Свободное основание, получаемое из хлоргидрата при помощи уксуснокислого натрия, имеет т. пл. 255,5—256°.

При этерификации V образуется с выходом 79,5% хлоргидрат 4-(β , β -дикарбэтоксиэтил)-пиперидина (VI), плавящийся при 128—129°⁽⁴⁾.

Гидрирование VII над платиновым катализатором в абсолютном спирте также приводит к образованию VI. Последнее соединение через соответствующее бромпроизводное превращается в 2-хинуклидинкарбоновую кислоту⁽⁴⁾.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе

Поступило
25 XI 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ J. Wibaut, E. Kooyman, H. Boer, *Rec. trav. chim.*, **64**, 30 (1945); B. Brown, D. Hammick, B. Thewles, *J. Chem. Soc.*, 1145 (1951); W. Mathes, W. Sauermilch, T. Klein, *Ber.*, **84**, 452 (1951). ² W. Mathes, W. Sauermilch, *Ber.*, **84**, 648 (1951). ³ H. Fox, *J. Org. Chem.*, **17**, 555 (1952). ⁴ М. В. Рубцов, М. И. Дорохова, *ДАН*, **88**, № 5 (1953).