

УСПЕХИ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА АЛКИЛПИРИДИНОВ

Л. И. Верецагин и И. Л. Котляревский

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	982
II. Синтез пиридиновых оснований из соединений, не имеющих пиридинового ядра	983
1. Синтез на основе реакции Чичибабина	983
2. Синтез на основе реакции Ганча	988
3. Синтез на основе ацетиленовых углеводородов	995
4. Синтезы из гетероциклических соединений	999
5. Смешанные методы образования пиридинового ядра	1000
III. Синтез из соединений, содержащих пиридиновое ядро	1001
1. Методы алкилирования	1002
2. Смешанные методы синтеза пиридиновых оснований	1006

I. ВВЕДЕНИЕ

Пиридиновые основания благодаря своим ценным качествам приобретают все большее значение в химической промышленности. Как сам пиридин, так и его гомологи получили широкое применение не только как растворители, но также для синтеза каучука, пластмасс и лекарственных препаратов. Особый интерес к синтезу пиридиновых оснований появился после того, как было найдено, что *α*-винилпиридин, а затем и 2-метил-5-винилпиридин и другие винилпиридины могут быть ценными сополимерами при производстве синтетического каучука и пластмасс¹⁻¹¹. Так, сополимеры бутадиена с 2-метил-5-винилпиридином, а также триполимеры бутадиена, стирола и 2-метил-5-винилпиридина на 80—100% повышают прочность связи резины с кордом и применяются в виде латексов для пропитки шинного корда. Большое значение приобрели никотиновая и изоникотиновая кислоты. Первая является необходимой составной частью витамина РР, предупреждающего и излечивающего пеллагру и укрепляющего нервную систему. Изоникотиновая кислота является основным исходным продуктом для синтеза ряда противотуберкулезных препаратов типа фтивазида¹².

Более широкое использование пиридиновых оснований в органическом синтезе ограничивает трудная доступность исходных алкилпиридинов.

Вопросы получения алкилпиридинов освещены в литературе недостаточно полно, хотя в ряде случаев материал обобщен в обзорах, посвященных химии производных пиридинов¹³⁻¹⁹. Поэтому мы попытались систематизировать описанные до 1959 г. методы синтеза алкил- и арилпиридинов, отметив наиболее важные из них. Эти методы были нами разделены на две группы: 1) синтез пиридиновых оснований из соединений, не имеющих пиридинового ядра; 2) синтез из соединений, содержащих пиридиновый цикл.

Соединения ряда пиридина получаются также пирогенетическим методом. Известно, что при пиролизе углей и сланцев в образующихся смолах содержатся небольшие количества пиридиновых оснований, которые представляют сложную и трудноразделяемую смесь алкилпириди-

нов. Способы выделения индивидуальных соединений из смеси оснований разрабатываются уже много лет²⁰, тем не менее этот вопрос остается еще полностью не решенным, что практически исключает возможность квалифицированного использования основной массы пирогенетических пиридинов.

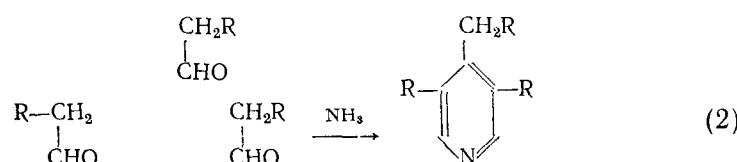
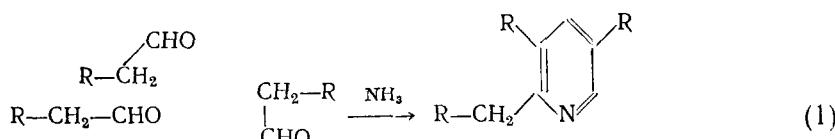
II. СИНТЕЗ ПИРИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ ИЗ СОЕДИНЕНИЙ, НЕ ИМЕЮЩИХ ПИРИДИНОВОГО ЯДРА

1. СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ЧИЧИБАИНА

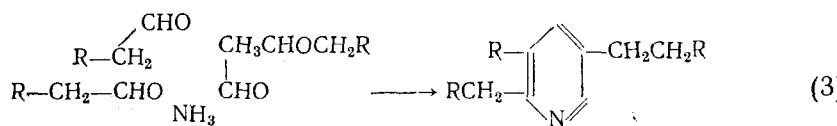
Один из первых синтезов пиридина осуществлен в 1869 г. Байером^{21, 22}, пропускавшим акролеин в водный раствор аммиака; при помощи хлорплатината он доказал присутствие β-пирилина в продуктах реакции. Почти одновременно аналогичную реакцию разрабатывал Дюркопф²³⁻²⁵. Нагревая до 200° смесь алифатических альдегидов и ацетата аммония в запаянных трубках, он получал смесь пиридиновых оснований. Наилучшие результаты были получены из паральдегида, при этом из продуктов реакции был выделен 2-метил-5-этилпиридин.

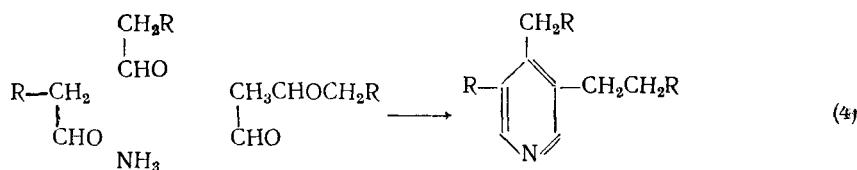
Большие работы в этой области были проведены Чичибабиным с сотрудниками. Синтез пиридинов они проводили двумя путями: 1) нагреванием альдегидов с аммиаком в водном растворе в запаянных ампулах; 2) пропусканием смеси альдегидов и аммиака над дегидратирующим катализатором в паровой фазе. В работе по первому варианту они²⁷⁻³⁰ синтезировали из ацетальдегида и аммиака α- и γ-метилпиридины и 2-метил-5-этилпиридин, а из пропионового альдегида в качестве основного продукта был получен 3,5-диметил-2-этилпиридин. Возможность получения 2-метил-5-этилпиридина из ацетальдегида с выходом 70—80%³¹⁻³⁹ предопределила развитие и изучение реакции Чичибабина с целью использования ее в промышленности. С этой точки зрения особый интерес представляют работы, выполненные Фарберовым и сотрудниками⁹, которым удалось найти катализатор, обеспечивающий высокий выход 2-метил-5-этилпиридина при конденсации паральдегида с аммиаком, что позволило осуществить промышленное производство 2-метил-5-этилпиридина.

На основе многочисленных экспериментальных данных Чичибабину удалось установить определенные закономерности этой реакции. Он показал, что для насыщенных альдегидов типа уксусного альдегида и его однозамещенных гомологов возможны два направления реакции:

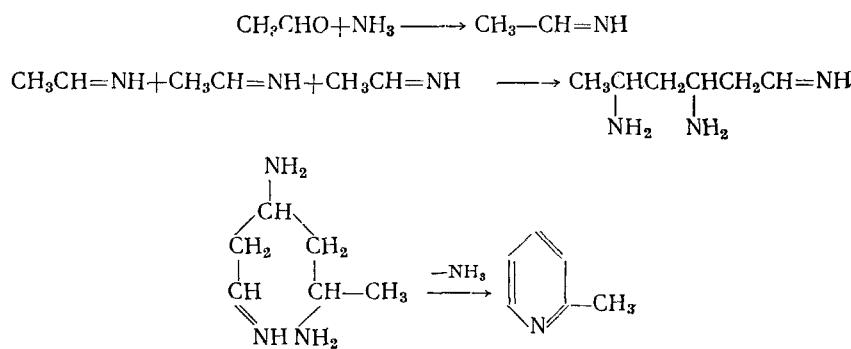


При использовании различных альдегидов реакция может протекать по следующим схемам:

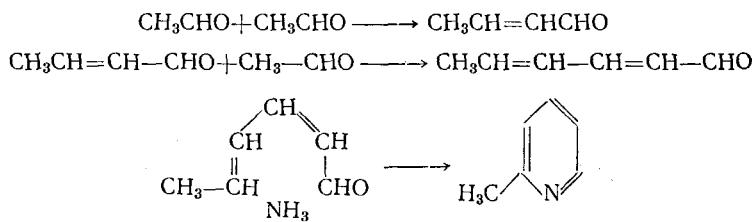




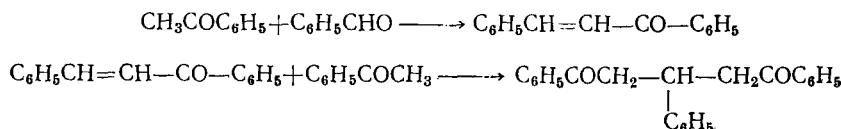
Механизм этих конденсаций изучал не только Чичибабин²⁷, но и другие авторы^{40–43}, однако этот вопрос до сих пор до конца не выяснен. Мнения относительно хода реакции довольно противоречивы. Одни авторы⁴² считают, что альдегиды первоначально реагируют с аммиаком, причем получающийся имин конденсируется по альдольному типу, и в результате внутримолекулярной циклизации дает пиридиновые основания. Так, образование α -пиколина из ацетальдегида они объясняют схемой:

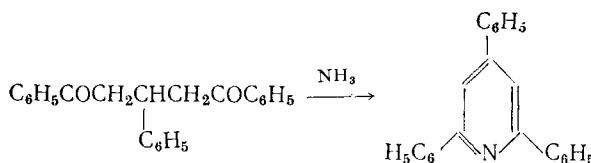


Другие авторы считают, что реакция с ацетальдегидом протекает через промежуточное образование кротонового альдегида, давая продукт кротоновой конденсации с последующим замыканием кольца на азот. Аммиак, как утверждают эти авторы, в первой фазе реакции не участвует^{40–43}:



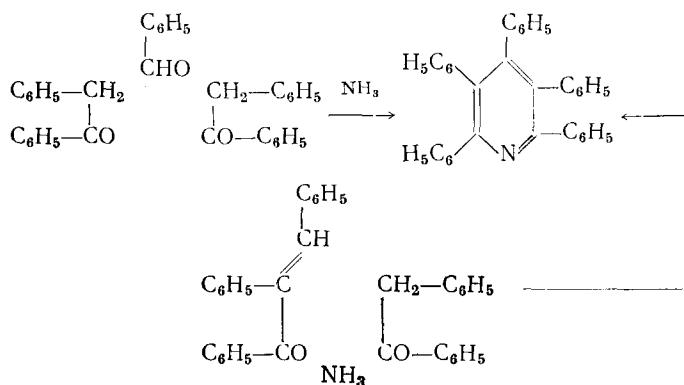
В дальнейшем эта реакция была распространена на синтез арилзамещенных пиридинов из ароматических альдегидов^{41, 44} или из смеси альдегидов и кетонов^{46, 47}. Вейс⁴⁶ показал, что при одновременном использовании ароматических альдегидов и кетонов можно упростить эксперимент, кипятить альдегиды и кетоны с ацетатом аммония в уксусной кислоте. Это приводит к получению индивидуального продукта с хорошим выходом. Так, из ацетофенона и бензальдегида получен 2,4,6-трифенилпиридин с выходом 70%. Вейс считает, что реакция в этом случае идет по следующей схеме:





Распространить этот метод на получение алкилпиридинов Вейсу пока не удалось.

Фрэнк и Сэвен⁴⁰ получили пентафенилпиридин нагреванием бензальдегида и фенилбензилкетона с ацетатом аммония, а также бензальдезоксибензоина с фенилбензилкетоном и ацетатом аммония. Одинаковый выход пентафенилпиридина в обоих случаях указывает на альдольный механизм реакции:



Как указывают Илил, Мак-Брайд и Кауфман⁴¹, синтез арилпиридинов из ароматических альдегидов не укладывается в схему Чичибабина. Например, из фенилацетальдегида, вместо ожидаемого 2-бензил-3,5-дифенилпиридина, в качестве основных продуктов получены 3,5-дифенилпиридин и толуол. По мнению авторов, образование толуола показывает, что предложенный Чичибабиным²⁷ механизм аномальных конденсаций в алифатическом ряду не приложим к ароматическим соединениям и вызывает сомнение даже в применении к алифатическим альдегидам. Образование 3,5-дифенилпиридина авторы объясняют отщеплением в процессе реакции толуола от образующегося 2(или 4)-бензил-3,5-дифенилпиридина.

Как показал Чичибабин в последующих своих работах^{45, 48}, конденсацию альдегидов с аммиаком можно проводить и в газовой фазе, используя различные катализаторы. Направление реакции в этом случае может лишь несколько изменяться сравнительно с тем, что происходит при синтезе в водной среде. Обычно в результате реакции получается сложная смесь продуктов с невысоким выходом. Лишь в некоторых случаях при тщательном выборе условий реакции возможно получение основного продукта с удовлетворительным выходом. Так, при пропускании смеси ацетальдегида и аммиака над окисью алюминия при 300—330° образуется смесь пиридиновых оснований с выходом 60%, состоящая на 28% из α -николина, на 30% из γ -николина, на 33% из 2-метил-5-этилпиридина и на 6% из 4-метил-3-этилпиридина⁴⁸. Следует отметить, что в водной среде 2-метил-5-этилпиридин является главным продуктом реакции, в то время как при проведении реакции в газовой фазе он образуется в равных количествах с γ -николином. Образование 4-метилпиридина и 4-метил-3-этилпиридина можно объяснить приведенными выше схемами (2) и (4), где R=H. При конденсации пропионового альдегида с аммиаком над окисью алюминия при 310—320° получено 40% смеси

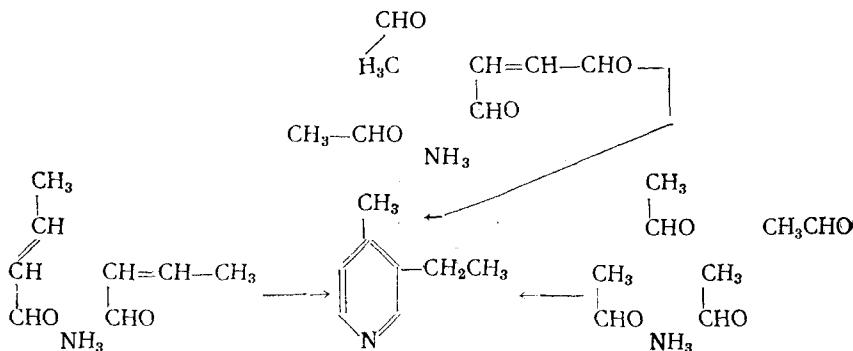
пиридиновых оснований, из которых выделены 2-этил-3,5-диметилпиридин (60%), незначительные количества 4-этил-3,5-диметилпиридина и 18% 3,5-диметилпиридина³⁹.

Для получения 3,5-диметилпиридина Чичибабин и Опарина провели контактирование над окисью алюминия пропионового альдегида с формальдегидом и аммиаком⁵⁰. Конденсацией масляного альдегида с аммиаком над окисью кремния при 300—330° получены 3,5-диэтилпиридин и 2-пропил-3,5-диэтилпиридин⁵¹.

При контактировании 2 молей пропионового альдегида и 1 моля ацетальдегида над окисью алюминия при 330—340° синтезирован 2,3,5-три-метилпиридин⁴⁹.

В случае использования ароматических альдегидов получаются арил-замещенные пиридиновые основания^{45, 52}.

Как показывают опытные данные⁵³, реакция в паровой фазе идет через промежуточное образование β -ненасыщенных альдегидов кротоновой конденсацией. Эта схема подтверждается образованием одних и тех же продуктов как из кротонового альдегида, так и из ацетальдегида^{53, 54}:

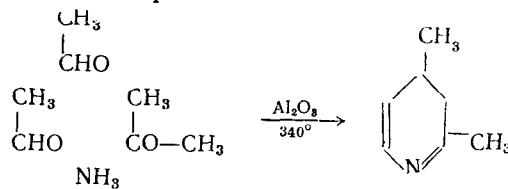


Аналогично из $\alpha\beta$ -ненасыщенных алифатических альдегидов с аммиаком над катализаторами Al_2O_3 , BPO_4 и др. при 300—350° были получены различные алкилпиридины^{55, 56}. Например, из α -метилакролеина и аммиака над фосфатом бора при 325—370° был получен главным образом 3,5-диметилпиридин, а из α -этилакролеина — 3,5-диэтилпиридин⁵⁷.

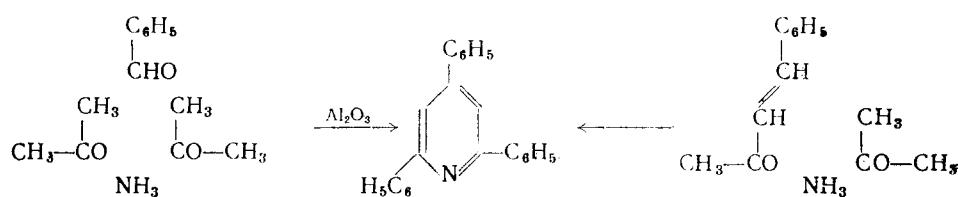
Учитывая особую важность β -пиколина, подробно разработан его катализитический синтез из акролеина и аммиака, впервые проведенный Байером²¹. Для внедрения этого метода в промышленность были проведены специальные исследования, в которых β -пиколин получен с выходом 45%^{58, 59}.

Введение в реакцию с аммиаком вместо акролеина аллиламина⁶⁰, глицерина⁶¹, или аллилового спирта^{62—64} приводит также к β -пиколину. Очевидно, в этом случае происходит дегидрирование вводимых в реакцию спиртов до акролеина или образование аллиламина с последующим замыканием в пиридиновое ядро.

По схемам, подобным вышеприведенным, происходит образование пиридинов при катализитическом контактировании альдегидов с кетонами и аммиаком. Так, из ацетальдегида и ацетона над окисью алюминия при 340° получен 2,4-диметилпиридин⁶⁵.



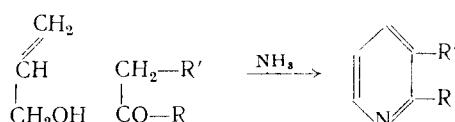
Аналогично контактированием 2 молей ацетона и 1 моля ацетальдегида с аммиаком получен симметричный коллидин⁶⁶. Опарина показала, что при совместной конденсации формальдегида с ацетоном или с метилэтилкетоном и аммиаком получаются соответственно 2,6-диметилпиридин и 2,3,5,6-тетраметилпиридин^{65, 67}. Смесь 2-метил-4-фенилпиридина и 4-метил-2-фенилпиридина получена при пропускании ацетальдегида и ацетофенона над окисью алюминия при 400°⁶⁸. Чичибабин синтезировал 2,6-диметил-4-фенилпиридин двумя путями: из бензальдегида и ацетона, а также из бензилиденацетона, ацетона и аммиака⁴⁵, чем он подтвердил еще раз механизм реакции:



При нагревании смеси ацетальдегида, метил-трет.-бутилкетона и аммиака с окисью алюминия при 310° получается 2,6-диметил-4-метилпиридин⁶⁹.

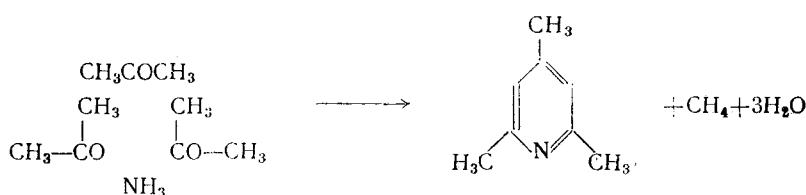
В недавно опубликованных работах Исигуро с сотрудниками^{70, 71} показали, что получение пиридинов возможно пропусканием над катализатором смеси различных кетонов с аллиловым спиртом и аммиаком, причем в ходе реакции аллиловый спирт преобразуется в акролеин. При этом они установили, что лучшие выходы пиридиновых оснований получаются на фосфатнокадмievых катализаторах⁷⁰.

Подобным образом контактируя различные алкил- или алкиларилкетоны с аллиловым спиртом и аммиаком, Исигуро получил ряд алкил- и арилпиридинов с выходом 20—25% по общей схеме:



где R' — алкил или H; R — алкил или арил. По этой же схеме был синтезирован из аллилового спирта, циклогексанона и аммиака 5,6,7,8-тетрагидрохинолин.

Некоторые кетоны, в частности ацетон⁷² и ацетофенон⁷³, реагируют с аммиаком, образуя соответственно 2,4,6- trimетилпиридин и 2,4,6-трифенилпиридин. С ацетоном реакция проводилась при 110—140° в присутствии хлористого цинка, при этом были получены незначительные количества коллидина с одновременным отщеплением метана. Эта реакция протекает и в паровой фазе над катализатором SiO₂/Al₂O₃ при 400—500°⁷⁴.

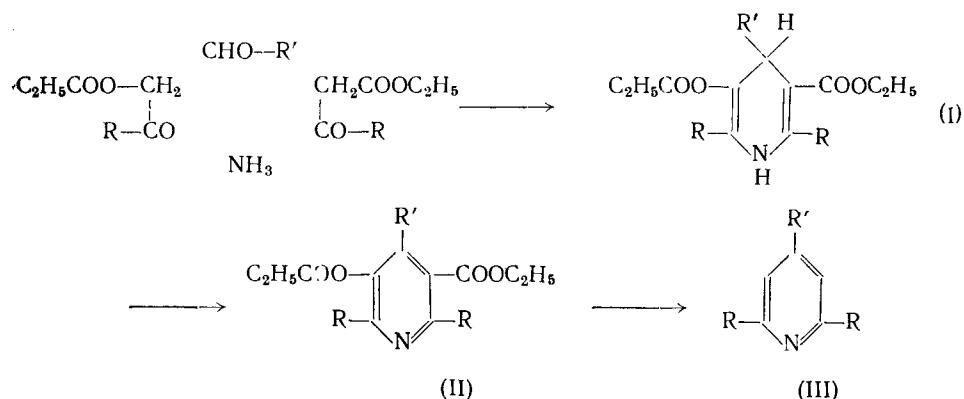


При взаимодействии ацетофенона с аммиаком над $Ti(VO_3)_4$ при $370-380^\circ$ получен 2,4,6-трифенилпиридин с выходом до 35%⁷³. Таким образом, различные алкил- и арилпиридины могут быть синтезированы взаимодействием альдегидов с аммиаком или альдегидов с кетонами и аммиаком в жидкой или паровой фазе над различными катализаторами.

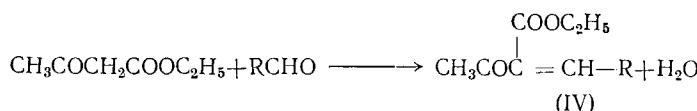
Как метод синтеза пиридиновых оснований с заданным строением реакция Чичибабина не приобрела широкого значения вследствие образования смесей различных трудноразделяемых пиридинов.

2. СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ГАНЧА

Среди синтетических методов получения индивидуальных производных пиридина различной структуры наиболее общие и широко используемые в практике методы, в которых исходят из 1,5-дикетонов или диальдегидов, или из соединений, которые образуют 1,5-дикарбонильные производные в процессе реакции. Родоначальником этого метода является метод Ганча, описанный в 1882 г.⁷⁵. Он состоит в конденсации двух молей эфира кетокислоты и моля альдегида в дигидропиридин (I), который затем легко окисляется азотной кислотой в соответствующий 3,5-дикарбэтоксилипидин (II):

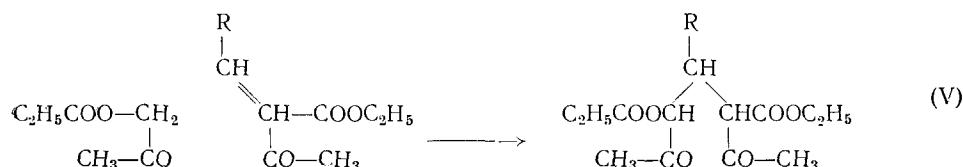


Переход от 3,5-дикарбэтоксилипидинов к алкилпиридинам (II) практически не составляет труда и осуществляется с количественными выходами обычными методами. Этим способом из формальдегида и ацетоуксусного эфира был синтезирован 2,6-лутидин с выходом 30–36%⁷⁶. Механизм синтеза Ганча, также как и реакция Чичибабина, до настоящего времени выяснен неполностью. Существует две наиболее достоверных схемы этой реакции. Обе они схожи и отличаются только последовательностью отдельных стадий. Согласно первой из них, вначале одна из молекул ацетоуксусного эфира реагирует с альдегидом, образуя алкилиден- (или арилиден)-ацетоуксусный эфир (IV):



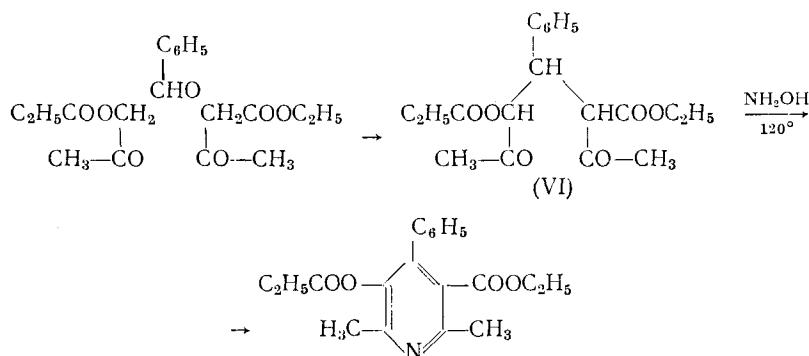
Образовавшийся алкилиден- (или арилиден)-ацетоуксусный эфир вступает в конденсацию Михаэля с новой молекулой ацетоуксусного

эфира и образуется 1,5-дикетон (V):

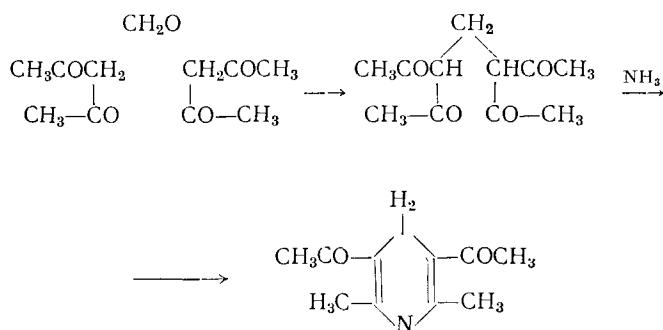


Возможность замыкания 1,5-дикетонов в производное дигидропиридина (I) показана рядом авторов⁷⁷⁻⁸². В этой стадии 1,5-дикетон, видимо, реагирует в енольной форме.

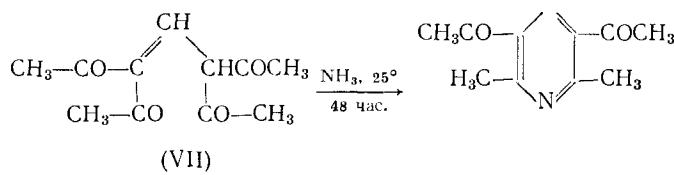
Кновенагель^{83, 84} несколько видоизменил первоначальный синтез Ганча. Он выделил промежуточный продукт конденсации ацетоуксусного эфира и альдегида (VI), а затем обрабатывал его гидроксиламином в водном растворе при 120°; при этом происходило отщепление воды и, минуя стадию окисления, образовывался пиридин:



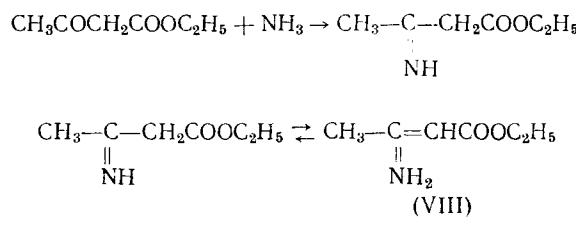
Замена ацетоуксусного эфира ацетилацетоном⁸⁵ почти не сказывается на ходе реакции; по схеме Ганча из ацетилацетона, формальдегида и аммиака образуется 2,6-диметил-3,5-диацетилдигидропиридин:



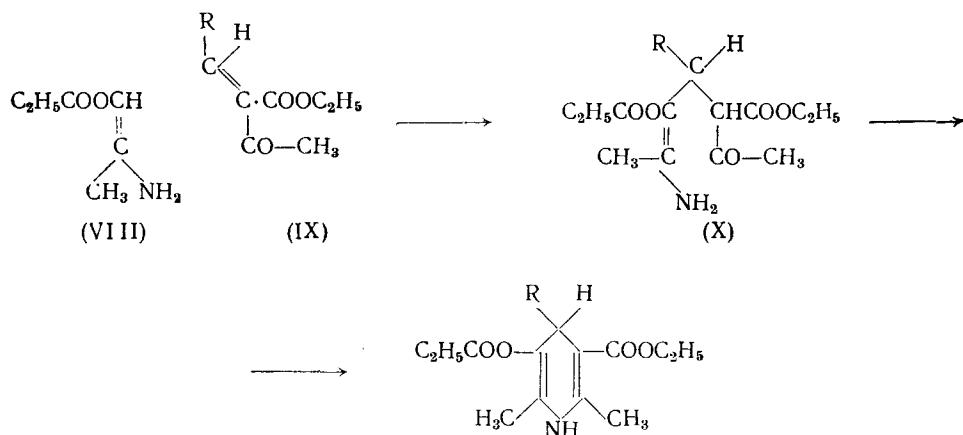
Аминированием метинилдиацетилацетона (VII) в концентрированном аммиаке при комнатной температуре Кляйзен⁷⁷ получил 2,6-диметил-3,5-ди-ацетилпиридин:



Не менее вероятна другая схема, заключающаяся в том, что вначале молекула ацетоуксусного эфира реагирует с аммиаком, образуя эфир β -аминокротоновой кислоты (VIII):

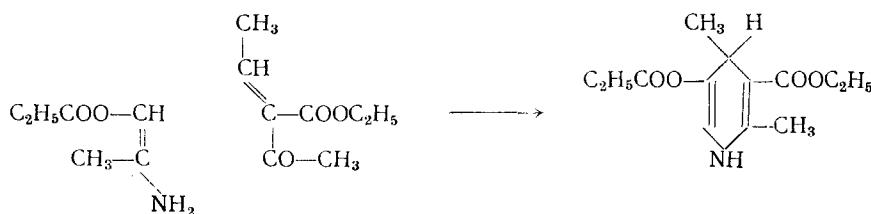


Образовавшийся в условиях синтеза Ганча алкилиден-(или арилиден)ацетоуксусный эфир (IX) взаимодействует с аминокротоновым эфиром (VIII) по реакции, подобной конденсации Михаэля. Полученный таким образом кетоамин (X) замыкается в производное дигидропиридина:



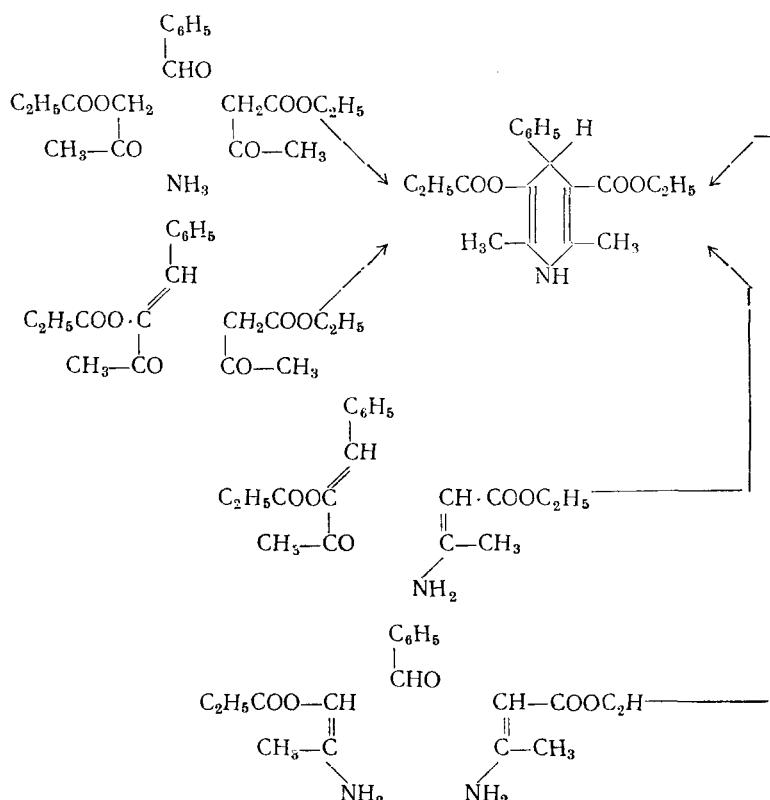
Образование соединения (X) доказал в своих работах Колли⁸⁶. Ему удалось присоединить β -аминокротоновый эфир к алкилиденациетоуксусному эфиру.

Кновенагель⁸⁷ показал, что при нагревании β -аминокротонового эфира с этилиденацитоуксусным эфиром получается производное дигидропиридина:



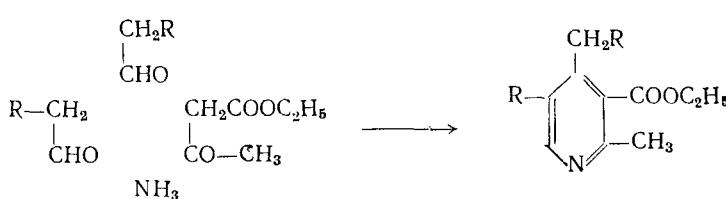
Эти данные еще раз подтверждают вероятность второго механизма синтеза Ганча. Возможно и то, что реакция идет одновременно двумя путями, приводя к одному продукту реакции. Это предположение, по-видимому, наиболее реально, ибо 2,6-диметил-4-фенил-3,5-дикарбетокси-1,4-дигидропиридин можно получить из продуктов предварительного

аминирования, а также с последующим аминированием 1,5-дикетонов⁸⁷:

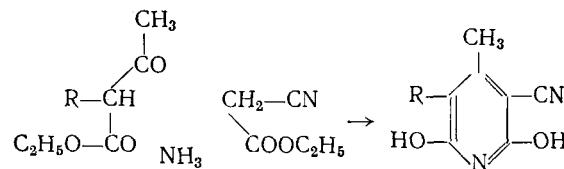


Синтез Ганча — это классический синтез пиридиновых оснований, при помощи которого возможно получить индивидуальные соединения с удовлетворительным выходом и со строго заданным строением. Существенным отличием как самого синтеза Ганча, так и всех его видоизменений является применение в качестве реагентов соединений, имеющих активные атомы водорода. При соответствующем подборе реагентов: эфира β -кетокислоты (или 1,3-дикарбонильного соединения) и альдегида, посредством этого синтеза можно получать самые различные производные пиридина⁸⁸.

Дальнейшая разработка этой реакции лишь улучшает выходы или расширяет границы синтеза^{78-82, 89, 90}, но почти все эти методы являются лишь видоизменениями синтеза Ганча. Так, когда вместо обычных двух молей эфира β -кетокислоты и одного моля альдегида в реакцию берут два моля альдегида и один моль ацетоуксусного эфира⁹¹, появляется возможность получения пиридинов с заместителем в β -положении. Следует отметить, что стадия образования дигидропиридина в этом случае минуется и сразу получается производное пиридина, так как избыток альдегида действует как окислитель:

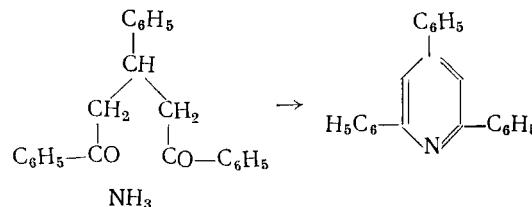


В синтезе Гуареши — Торпа (один из вариантов синтеза Ганча) альдегид не вводится в реакцию, его роль выполняет одна из кетогрупп эфира кето-кислоты; при этом получаются оксицианопиридины, переход от которых к пиридинам не представляет труда ^{90, 92, 93}.

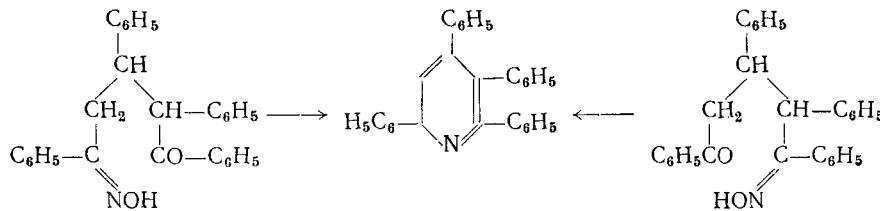


Замещенные пиридины получаются из 1,5-дикетонов, их оксимов и близких веществ.

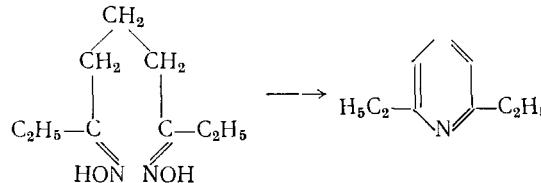
Конденсацией бензальдиацетофенона с аммиаком или гидроксиламином в спиртовом растворе получен 2,4,6-трифенилпиридин ^{79, 81}:



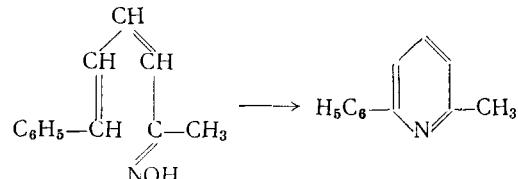
Аналогично синтезирован 2,3,6-трифенилпиридин ⁸⁰. Из оксимов 1,5-дикетонов нагреванием до 80° в спиртовом растворе в присутствии хлористого водорода Кновенагель ⁷⁸ синтезировал 2,3,4,6-тетрафенилпиридин:



Таким же образом был получен 2,6-диэтилпиридин с выходом 60% ⁸²:

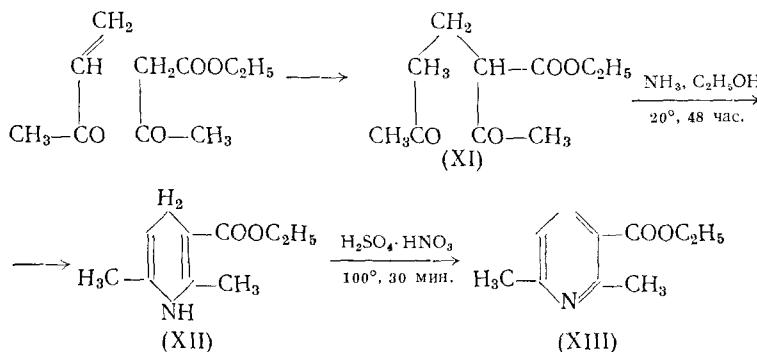


Сухой перегонкой оксима 6-фенилгексадиен-3,5-она-2 Шольц получил 2-метил-6-фенилпиридин (выход 25%) ⁹⁴:



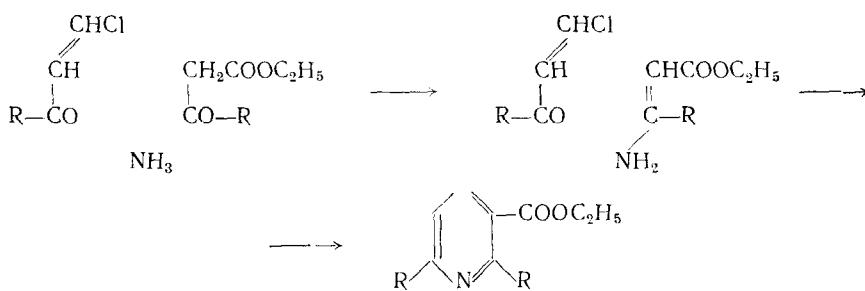
Аналогично был синтезирован ряд других алкил- и арилпиридинов ⁹⁵.

Танака и Мурата описали синтез 2,6-диметилпиридина из ацетоуксусного эфира и метилвинилкетона⁹⁶. Этот синтез наглядно подтверждает одну из схем Ганча:



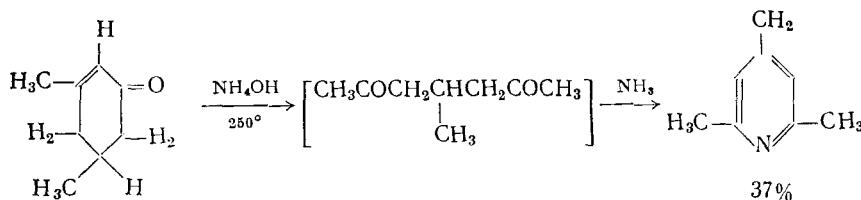
Первая стадия синтеза включает получение 3-карбэтоксигептандиона-2,6 (XI) обычной реакцией Михаэля в спиртово-щелочной среде. 3-Карбэтоксигептадион-2,6 уже при стоянии в течение двух суток при комнатной температуре со спиртовым раствором аммиака образует 2,6-диметил-3-карбэтокси-1,4-дигидропиридин (XII), который окисляется смесью серной и азотной кислот до 2,6-диметил-3-карбэтоксилипидина (XIII).

Несмейновым и Кочетковым разработан метод синтеза диалкилникотиновых кислот и диалкилпиридинов, удобный в препаративном отношении. При конденсации алкил- β -хлорвинилкетонов с эфирами β -кето-кислот в присутствии аммиака получаются с выходом 50—75% эфиры 2,6-диалкилникотиновых кислот^{97, 98}:

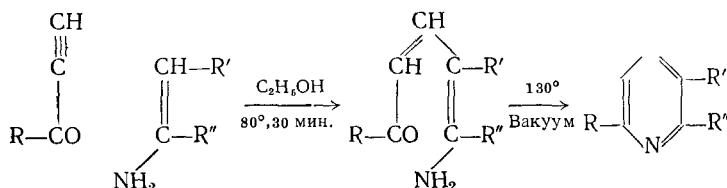


Авторы показали, что реакция первоначально идет через стадию образования аминокротонового эфира, который затем вступает в конденсацию с алкил- β -хлорвинилкетоном и дает пиридиновое основание. Этим методом из метил- β -хлорвинилкетона и аминокротонового эфира при 25° с последующим нагреванием на водяной бане получен 2,6-диметил-3-карбэтоксилипидин (выход 75%).

Интересный вариант синтеза Ганча^{99, 100} заключается в том, что 3-алкилциклогексен-2-оны способны при нагревании до 250° в присутствии водного раствора аммиака и ацетата аммония превращаться в пиридиновые основания, причем закономерно 3,5-диметилциклогексен-2-он-1 дает 2,4,6- trimетилпиридин; 2-метил-5-фенилциклогексен-2-он-1 приводит к 2,6-диметил-4-фенилпиридину, а 3-фенилциклогексен-2-он-1 образует 2-метил-6-фенилпиридин (выходы до 37%). Авторы предполагают, что во время реакции происходит расщепление циклогексенового кольца по двойной связи с образованием в качестве промежуточного соединения 1,5-дикетона, который затем, как обычно, замыкается с аммиаком в пиридиновый цикл.



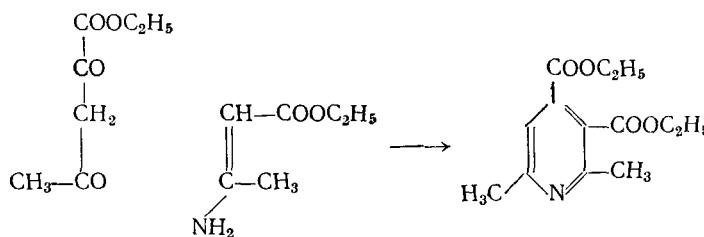
Совсем недавно Больман и Рац¹⁰¹ опубликовали работу, в которой показали возможность синтеза производных пиридина из карбонильных соединений ацетиленового ряда и енаминов,



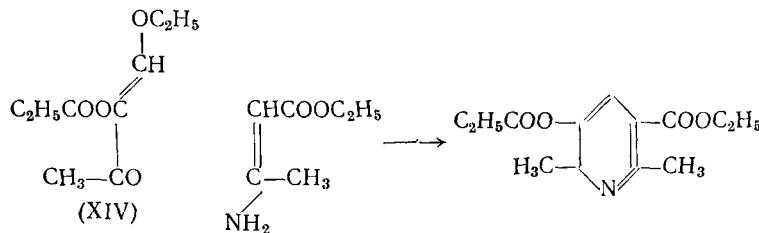
где R = H, R' = COOC₂H₅, R'' = CH₃.

По этой общей схеме были получены различные пиридиновые основания с хорошими выходами.

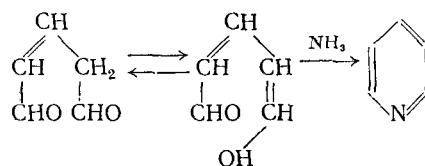
Особым случаем синтеза Гуареши-Торпа является конденсация β -амино-крутонаового эфира с эфиром ацетилпироноградной кислоты. Реакция протекает легко и дает с хорошим выходом 2,6-диметил-3,4-дикарбетоксипиридин¹⁰²:



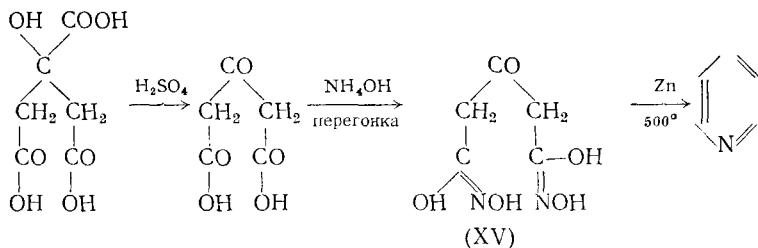
В этом варианте возможно применение этоксиметиленациетоуксусного эфира (XIV)¹⁰³



В заключение следует остановиться на синтезе пиридиновых оснований из глутаконового альдегида, глутаконовой кислоты и их производных. Глутаконовый альдегид реагирует с аммиаком, образуя пиридин:



Аналогично происходит образование пиридина из ацетондикарбоновой кислоты, получаемой из лимонной кислоты¹⁰⁴.



Лимонную кислоту первоначально декарбоксилируют и окисляют элеумом до ацетондикарбоновой кислоты, затем перегонкой с водным раствором аммиака получают димид (XV), который восстанавливают цинком при 500° в пиридин. Выход последнего, считая на лимонную кислоту, достигает 35 %. Нагреванием оксимов глутарового альдегида с избытком соляной и серной кислот также получают пиридиновые основания с хорошим выходом (50—70 %)^{105, 106}. При всех достоинствах метод Ганча и его варианты обладают тем недостатком, что исходные вещества, как правило, сложны и труднодоступны.

3. СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛЕНОВЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ

В поисках новых источников получения пиридиновых оснований были проведены исследования по синтезу пиридинов из таких соединений как ацетиленовые углеводороды. В литературе имеются указания о получении пиридинов непосредственно из ацетилена и аммиака при их контактировании над различными катализаторами при повышенной температуре, а также в автоклаве под давлением.

Первые опыты по синтезу пиридиновых оснований из ацетилена и аммиака были проведены в 1915 г. Чичибабиным¹⁰⁷ пропусканием этих соединений над окисью алюминия при 300—330°; при этом, как пишет Чичибин: «....Главную массу продукта реакции представляют пиридиновые основания». Ему удалось выделить α - и γ -николины, 2-метил-5-этилпиридин, а также пиррол. За этим сообщением последовала серия работ, опубликованная в основном в виде патентов, посвященных вопросу катализитического синтеза пиридиновых оснований из ацетилена^{108—123}. В этих работах детально исследована катализитическая конденсация ацетилена с аммиаком. Выяснено, что реакция, в зависимости от условий, может идти или в сторону преимущественного образования пиридиновых оснований или ацетонитрила. Во всех случаях реакцию проводят в трубке, наполненной гранулированным катализатором. Смесь ацетилена и аммиака в определенных молярных отношениях пропускают при 350—500° над слоем катализатора, продукты реакции улавливаются и выделяются обычными методами. Основное влияние на состав и выход продуктов реакции оказывает катализатор. В качестве катализаторов применялись в основном окислы тяжелых металлов — молибдена^{121, 125}, вольфрама^{120, 121, 123}, ванадия¹²³, хрома^{119—121}, цинка^{110, 111, 119}, кадмия^{119—122}, железа^{107, 111} и тория¹¹⁹, а также окись алюминия^{107, 111, 119} и др. Катализаторы готовили обычно нанесением окислов металлов на такие носители как пемза, фуллерова земля, различные глины и окись алюминия или силикагель. Некоторые авторы использовали для синтеза различные соли тяжелых металлов: CdCrO₄, CdMoO₄, CdWO₄, Cd(VO₄)₂ на кислой глине, а также Cd₃(PO₄)₂ на фуллеровой земле¹¹⁷. Другие авторы применяли смешанные окисные катализаторы, например ZnO/Cr₂O₃/Al₂O₃¹¹⁸, V₂O₅/Mo₂O₃/пемза¹²². Наиболее

селективно работающим оказался фосфат кадмия на фуллеровой земле. Как указывает Исигуро¹¹⁹, применение этого катализатора по сравнению с окисями кадмия, цинка, алюминия и хрома значительно уменьшает образование ацетонитрила в ходе реакции. Так, при пропускании смеси ацетилена и аммиака (1:1) при 400° над окисью цинка получается до 91% ацетонитрила и 0,8% пиридиновых оснований¹²⁴, в то время как над $\text{Cd}_3(\text{PO}_4)_2$ на фуллеровой земле при 300° получены лишь незначительные количества ацетонитрила, а основным продуктом являются пиридиновые основания. Авторы также отмечают, что при температурах выше 350° увеличивается относительное содержание ацетонитрила в продуктах конденсации¹¹⁹.

Катализатор во время реакции покрывается сажей и дезактивируется. Свои катализитические свойства он восстанавливает при пропускании через него очищенного воздуха или водяного пара при 400—500°.

Основными продуктами контактирования при ведении реакции на пиридиновые основания, являются α - и γ -пиколины и 2-метил-5-этилпиридин. Так, при пропускании 1000 л смеси ацетилена и аммиака (1:1 моль) при 300—350° над $\text{Cd}_3(\text{PO}_4)_2$ на кислом каолине получено 750—900 мл катализата, из которого выделены 48,4—52,2% сырого α -пиколина; 15,2—23,2% сырого γ -пиколина и 7,3—10,9% 2-метил-5-этилпиридиновой фракции¹²⁵; над $\text{ZnO}(\text{Cr}_2\text{O}_3)\text{Al}_2\text{O}_3$ кроме вышеуказанных веществ были получены в незначительных количествах 2,4-диметилпиридин, 2,4,6-триметилпиридин, 2-метил-4-этилпиридин и другие азотсодержащие основания¹¹⁸.

Отсюда видно, что из ацетилена и аммиака получается смесь тех же пиридиновых оснований, что и из уксусного альдегида и аммиака при контактировании их в тех же условиях. Вероятно, как еще предполагал Чичибабин¹⁰⁷, первоначально в процессе реакции происходит гидратация ацетилена до ацетальдегида, который уже затем конденсируется с аммиаком, давая α - и γ -пиколины и 2-метил-5-этилпиридин. Основным недостатком этого метода является образование смеси пиридиновых оснований, разделение которых представляет определенные трудности. Границы метода расширяются, если в реакцию кроме ацетилена и аммиака вводить другие органические вещества, содержащие 1—3 атома углерода, например CH_3OH , CH_2O , CH_3CHO или ацетон, при этом кроме α - и γ -пиколинов получаются и другие алкилпиридины, строение которых зависит от структуры дополнительно введенного в реакцию соединения^{60, 125—127}. В качестве катализаторов были испытаны различные соли кадмия $\text{Cd}_3(\text{PO}_4)_2$ ^{60, 125, 127}, CdCrO_4 ^{60, 127, 128}, CdWO_4 ^{60, 127}, CdTiO_3 , $\text{Cd}(\text{VO}_3)_3$ ¹²⁷, CdMoO_4 ¹²⁸ и других металлов: PbCrO_4 и $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ ¹²⁸, ZnCl_2 ¹²⁶ на различных носителях типа фуллеровой земли, окиси алюминия, лемзы и кислых глин. Контактирование проводили так же, как и в случае взаимодействия ацетилена с аммиаком. При пропускании смеси равномолекулярных количеств ацетилена, метанола и аммиака над фосфатом цинка на кислой глине при 400° получены основания с выходом ~65%, содержащие ~25,4% ацетонитрила, 31,2% пиридина 19,3% смеси пиколинов и 14,5% смеси 3,5-диметилпиридина и 2-метил-5-этилпиридина¹²⁵.

Более подробные исследования одновременного контактирования ацетилена, метанола и аммиака провел Сайлак¹²⁸, который установил зависимость количественного и качественного состава продуктов реакции от относительного количества метанола в подаваемой на контактирование реакционной смеси. Результаты его опытов, проведенных над катализатором $\text{ZnF}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ при 425°, сведены в табл. 1.

Ацетилен и аммиак во всех случаях подавались в молярных соотношениях 1:1.

Видимо, аналогично протекает реакция между формальдегидом, ацетиленом и аммиаком на катализаторе $ZnCl_2/Al_2O_3$, при этом из продуктов реакции выделены α - и γ -пиколины^{125, 126}. Метиламин, ацетилен и аммиак над фосфатом кадмия при 400° дают смесь пиридина, α -, β - и γ -пиколинов, а также ацетонитрил и высококипящие пиридиновые основания¹²⁵. Введение в реакцию ацетона резко изменяет конечные продукты.

ТАБЛИЦА 1

Содержание CH_3OH в смеси, моли	Содержание пиридинов в смеси оснований			
	пиридин	β -пиколин	α -пиколин	γ -пиколин
2	14,5	22,5	4,5	0,0
1	21,0	18,0	9,5	следы
0,5	14,5	17,5	16,0	17,5
0,25	11,0	17,0	24,5	17,0
0,0	0,0	0,0	32,0	28,0

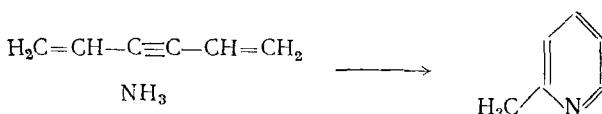
Контактированием смеси ацетона, ацетиlena и аммиака над фосфатом цинка при 400° , получается смесь пиридиновых оснований, которая главным образом состоит из 2,4,6-триметилпиридина, выход 38% от теории^{60, 125, 126}. Есть основание полагать, что и в этом случае в реакцию вступает продукт гидратации ацетиlena. Этот факт подтверждается тем, что α - и γ -пиколины получены конденсацией кротонового альдегида с ацетиленом и аммиаком¹²⁶.

Особый интерес представляет жидкофазная каталигическая конденсация ацетиlena с аммиаком, так как она приводит к ценному в промышленном отношении 2-метил-5-этилпиридину. Реакцию проводят в автоклаве при повышенном давлении и температуре, в качестве катализаторов применяют соли кадмия¹²⁹⁻¹³¹, ртути и меди¹²⁹, кобальта, никеля и титана¹³².

Реппе¹³² взял патент на получение 2-метил-5-этилпиридина из ацетиlena и водного раствора аммиака при 140° в присутствии $CoCl_2$. При этом получается смесь пиридинов, содержащая 75% основного продукта. Нозу¹³¹ указывает, что кроме 2-метил-5-этилпиридина при жидкофазной конденсации над CdO/Al_2O_3 образует ацетонитрил, α -пиколин, γ -пиколин, 4-метил-5-этилпиридин и небольшие количества этиламина. Реакция может протекать в присутствии уксусной кислоты при $180-190^\circ$ и 20 атм¹³³.

В 1877 г. Рамзай¹³⁴, пропуская через раскаленные трубы смесь ацетиlena и синильной кислоты, получил следы пиридина. Впоследствии эту реакцию удалось повторить Мейеру¹³⁵.

Синтезу пиридиновых оснований из производных ацетиlena посвящено всего лишь две работы, об одной из них мы упоминали ранее¹⁰¹; другая опубликована в виде патента, в котором имеется лишь указание, что «пропускание смеси паров дивинилацетилен и аммиака над катализатором, состоящим из свежеприготовленного свинца или кадмия на окси алюминия дает α -пиколин с небольшой примесью других продуктов»¹³⁶.

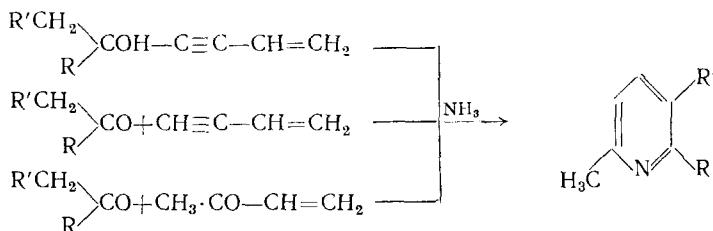


Наконец, Кэйренс¹³⁷ показал возможность синтеза пиридинов взаимодействием ацетиlena с бензонитрилом:

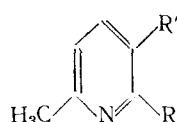


Реакция заключается в обработке бензонитрила металлическим калием в автоклаве с последующим введением в реакцию ацетилена. Температура реакции поддерживается 175—200° при 8 атм, выход 2-фенилпиридина составляет 1,8%; кроме фенилпиридина образуется 29% 2,4-дифенилпиридина.

В последние годы авторами настоящей статьи^{138—143} разработан новый метод синтеза пиридиновых оснований с заданным строением катализической конденсацией третичных винилацетиленовых спиртов общей формулы $\text{R}'-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R})\text{OH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$ с аммиаком. При этом основными продуктами реакции являются 2-метил-5- R' -6- R -пиридины, где R =алкил или арил, R' =алкил или водород. Выходы не превышают 32% от теории. Реакция проводится на ароматизирующих или гидратирующих катализаторах на основе окиси хрома или солей кадмия на окиси алюминия при 350—450°. Так, из диметилвинилэтинилкарбинала и из метилфенилвинилэтинилкарбинала и аммиака были получены соответственно 2,6-лутидин (~10%) и 2-метил-6-фенилпиридин с выходом 14,4%. По этому способу был синтезирован ряд различных диалкил- и алкиларилзамещенных пиридинов. Изучен механизм реакции. Показано, что третичные винилацетиленовые спирты при 350—450° над гидратирующим катализатором расщепляются на кетон и винилацетилен, последний в присутствии катализатора и воды гидратируется в метилвинилкетон, который реагирует с кетоном и аммиаком с образованием пиридиновых оснований:



Исследование механизма реакции дало возможность синтезировать те же пиридиновые основания из винилацетилена и кетона или метилвинилкетона и метилкетонов с аммиаком с выходом, значительно превышающим выход оснований из винилацетиленовых спиртов. Таким образом, из различных кетонов, винилацетилена и аммиака над фосфатом кадмия на окиси алюминия при 400° получены пиридиновые основания с выходом от 29 до 49% общей формулы:

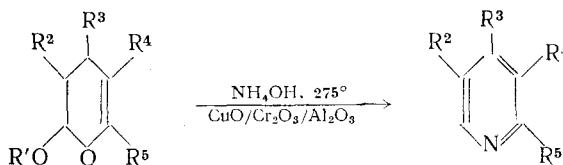


где R =алкил или арил, R' =водород или алкил. Аналогично из циклогексанона и циклопентанона с винилацетиленом и аммиаком получены соответственно 2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин и 2-метил-6,7-дигидропиридин с выходами 25,0 и 15,5% от теории.

Подобно этому из метилвинилкетона, алифатических и ароматических кетонов и аммиака получены те же пиридиновые основания.

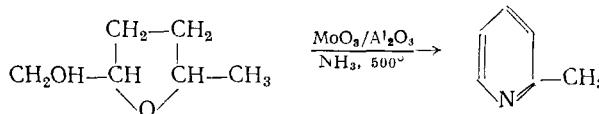
4. СИНТЕЗЫ ИЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Пиридины могут быть получены путем химических превращений различных гетероциклических соединений. Большинство из этих реакций имеет только теоретическое значение. При пропускании над меднохромовым катализатором на окиси алюминия 2-алокси-3,4-дигидро-2Н-пиранов с аммиаком в присутствии паров воды при 275° образуются пиридиновые основания¹⁴⁴. Так, из 2-этокси-3,4-дигидро-2Н-пирана получен пиридин высокой чистоты:



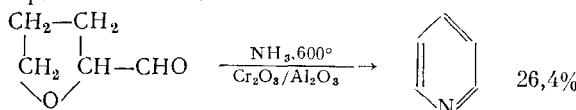
где R¹=алкил, R²—R⁵=H или алкил.

Из гидрофурилкарбинолов и аммиака на молибденовом катализаторе при 450—500° получаются пиридиновые основания с выходом 45—55%¹⁴⁵:

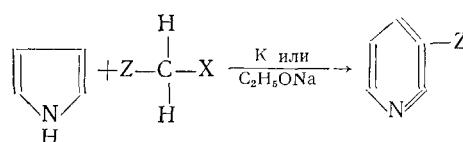


В одном из германских патентов¹⁴⁶ отмечается, что пиридины могут быть получены из фурфурола или из продуктов его гидрирования обработкой водородом и аммиаком при 200° и повышенном давлении, в присутствии катализаторов гидрогенизации — платиновых соединений или соединений никеля, кобальта и меди. Однако Клине и Туркевичу¹⁴⁷ не удалось получить пиридинов из фурфурола с аммиаком ни в жидкой, ни в паровой фазе на Cr₂O₃/Al₂O₃.

Синтез пиридина из тетрагидрофурфурола возможен на катализаторе Cr₂O₃/Al₂O₃ при 600°^{147, 148}.

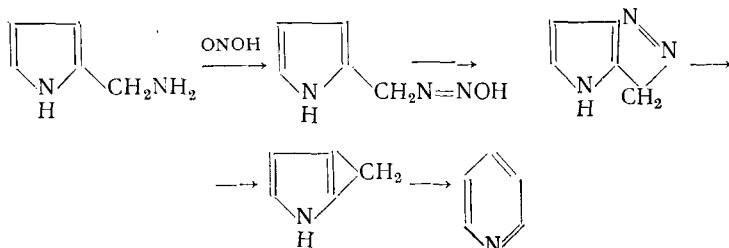


В 1904 г. Пиктер¹⁴⁹ нашел, что при пропускании 1-метилпиррола через нагретую трубу, наряду с 2-метилпиридином образуется в незначительных количествах и пиридин. Позднее было показано, что как N-, так и α -замещенные пирролы способны превращаться при нагревании в пиридиновые основания¹⁵⁰. Дальнейшие исследования показали возможность синтеза различных пиридиновых оснований действием галоидалкилов на пиррол при нагревании в присутствии щелочей¹⁵¹. Особенно подробно изучен переход от пиррола к пиридину при действии на пирролкалий или на пиррол в присутствии щелочей CHCl₃, CHB₃^{152—164}. Александр¹⁶⁵ подробно изучил эту реакцию, установил зависимость выхода β -замещенных пиридинов от природы галогенопроизводного и характера щелочного агента и привел общую схему реакции:

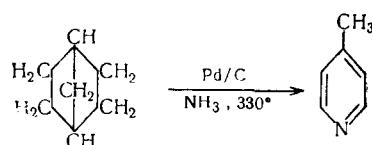


где Z=галоид, водород или фенил.

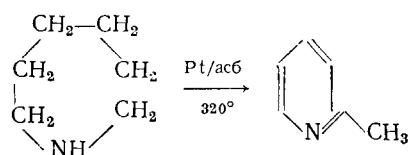
Путохин¹⁶⁶ исследовал окисление α -пиррilmетиламина азотистой кислотой и установил, что даже при сильном разбавлении и на холода происходит расширение цикла и образуется пиридин. Он приводит следующую схему реакции образования пиридинина из α -пиррilmетиламина.



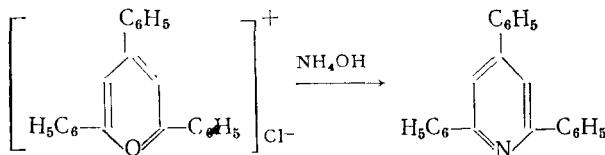
Бициклические соединения типа 1-азабицикло-(2,2,1)-гептана или 1-азабицикло-(2,2,2)-октана при нагревании с палладием на активированном угле или с селеном дают соответственно γ -метилпиридина и γ -этилпиридин¹⁶⁷.



При дегидрогенизации гексаметиленимина над платинированным asbestosом при 320° образуется α -николин¹⁶⁸.



Пиридины можно получить с хорошим выходом также путем аммонолиза пиррилиевых солей¹⁶⁹.

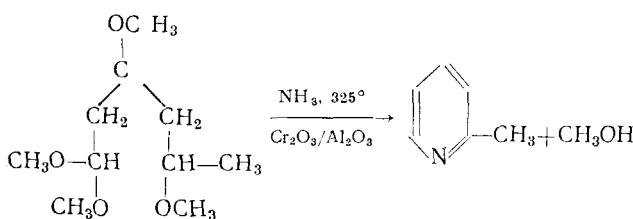


5. СМЕШАННЫЕ МЕТОДЫ ОБРАЗОВАНИЯ ПИРИДИНОВОГО ЯДРА

Кроме приведенных выше методов синтеза пиридиновых оснований существует еще ряд способов, приводящих к образованию пиридинового цикла. Одним из них является реакция диенов с нитрилами по Дильсу — Альдеру^{170, 171}. Эта реакция осуществлена в паровой фазе над различными окисными катализаторами, причем лучшим оказался $\text{Cr}_2\text{O}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ ^{172, 173}. При пропускании смеси бутадиена и бензонитрила над окисью алюминия при 400° получен 2-фенилпиридин с выходом 50—60%.

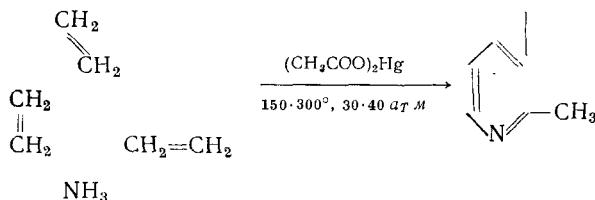
Аналогично синтезированы 2-этилпиридин, 2-метил-6-фенилпиридин, 2-фенил-4-метилпиридин и 2-фенил-4,6-диметилпиридин.

Пропусканием 1,1,3,5-тетраалкоксипентана, содержащего одинаковые или различные низшие алcoxигруппы (CH_3O , $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ и др.) или алкооксипентана, замещенного в положении 5 алкилом или алкооксилом, с аммиаком над катализатором дегидрирования (Al_2O_3 , Cr_2O_3 , SiO_2 — гель и др.) при 300 — 350° получают пиридин или α -замещенные пиридины с выходом 60%¹⁷⁴.



Патентуются^{175, 176} аналогичные реакции синтеза пиридинов из алкооксипентанов, проводимые в жидкой фазе. При обработке аммиаком 1,1,3,5,5-пентаэтоксипентана в растворе хлористого аммония при 80 — 90° получают 54% пиридина.

С хорошим выходом (60%) получен α -пиколин из этилена в присутствии ацетата ртути при 150 — 300° и 30 — 40 атм в 25% водном аммиаке¹⁷⁷.



За последние годы опубликован ряд патентов^{178—181}, описывающих синтез 2-метил-5-этилпиридина из алкилвиниловых эфиров и аммиака. Реакция проводится в жидкой фазе, с различными катализаторами (CuS , $\text{Cu}_3(\text{PO}_4)_2$, Cu_2Cl_2 , NiJ_2 , NH_4F и др.) под давлением и при повышенной температуре.

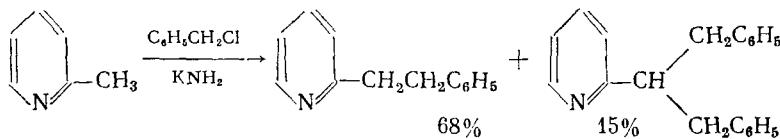
Следует отметить некоторые частные способы получения пиридиновых оснований. Так, из винилацетата, метанола и аммиака при 130° получен 2-метил-5-этилпиридин¹⁸². Обработкой изобутилена формальдегидом и хлористым аммонием при 107° , с последующей дегидрогенизацией продуктов реакции, синтезирован γ -пиколин¹⁸³. При пропускании бутадиена и аммиака над никелевым или кобальтовым катализатором в паровой фазе образуются пиридины и нитрилы¹⁸⁴. Парофазный катализ метанола с аммиаком на $\text{CdO}/\text{Al}_2\text{O}_3$ также дает пиридиновые основания^{185, 186}. При контактировании паров бутандиола с аммиаком над глиноземом одновременно с индолом и тетраметилпиразином образуются лутидины¹⁸⁷. При обработке метилвинилкетона аммиаком при 120 — 140° получены незначительные количества 2,3,4- trimетилпиридина¹⁸⁸.

III. СИНТЕЗ ИЗ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ПИРИДИНОВОЕ ЯДРО

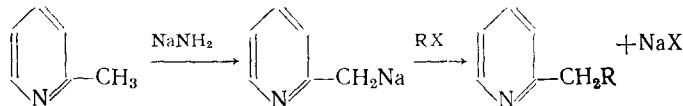
Соединения ряда пиридина могут быть получены химическим превращением веществ, которые уже содержат пиридиновый цикл. Эти реакции в общем аналогичны известным реакциям соединений ряда бензола, хотя и имеют свои специфические особенности, характерные для пиридинового ядра.

1. МЕТОДЫ АЛКИЛИРОВАНИЯ

Если основным методом алкилирования в ароматическом ряду является синтез Фриделя — Крафтса, то для соединений ряда пиридинов он совершенно неприменим. Наиболее существенное значение в пиридиновом ряду имеют методы алкилирования при помощи металлоорганических соединений, которые подробно разработаны в настоящее время и широко применяются в практической работе. Первые синтезы алкилпиридинов при помощи амида натрия были осуществлены в 1936 г. Чичибабиным¹⁸⁹, который используя преимущественно высшие алкилгалогениды алкилировал α - и γ -пиколины. При алкилировании α - и γ -метилпиридинов, то есть соединений, обладающих активной метильной группой, галоидалкилами происходит наращивание метильной группы на число углеродных атомов галоидалкила. При этом могут быть применены в качестве конденсирующего средства амиды натрия, калия^{190—192} или лития¹⁹³. Так, при обработке α -пиколина амидом калия и алкил-(арил)-галогенидом, происходит замещение водорода в метильной группе пиколина на алкил (арил), например в случае хлористого бензила образуется 1-фенил-2-(α -пиридинил)-этан. Поскольку в последнем имеются еще активные атомы водорода, реакция может идти дальше и в избытке амида калия образуется 1,3-дифенил-2-(α -пиридинил)-пропан:



При взаимодействии α -пиколинов с амидом натрия происходит замещение водорода в метильной группе на натрий с образованием пиколилнатрия. Пиколилнатрий реагирует с галоидалкилом, давая при этом алкилпиридин:

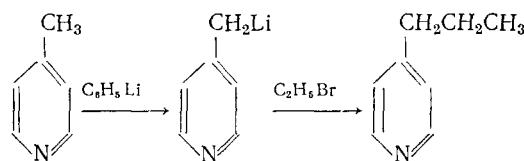


При помощи этого метода, исходя из пиколинов, лутидинов и других сравнительно легко доступных низших пиридинов и алкиларилгалогенидов синтезировано большое количество различных α - и γ -алкил- и арилпиридинов с хорошими выходами^{195—197}. Введение в реакцию алкилциклогексилгалогенида приводит к алкилциклогексилпиридинам¹⁹⁸. Арилгалогениды, несмотря на недостаточную реакционноспособность, также вступают в реакцию с пиколинами, и, как показал Бергстром, хлорбензол дает в присутствии амида калия с α -пиколином бензилпиридин с выходом 24%¹⁹¹.

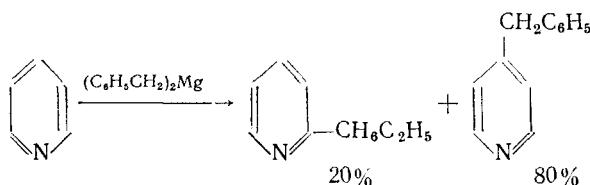
Долгое время считалось, что этот метод не применим для алкилирования β -замещенных алкилпиридинов, поскольку метильная группа β -пиколина не обладает активными атомами водорода. Только в последние годы выяснилось, что β -алкилпиридины также легко алкилируются при помощи амидов калия или натрия, как и α - и γ -замещенные, причем выходы целевых продуктов достигают 70%^{192, 199—202}. Циглер и Цейзер^{203, 204} использовали для алкилирования пиридинов литийорганические соединения, им удалось синтезировать 2-бутилпиридин взаимодействием пиридина с бутиллитием в бензольном растворе при 90—100° с последующей обработкой реакционной массы водой.

Первоначально эта реакция была применена только для синтеза α -замещенных пиридиновых оснований^{205—209}, а затем метод был рас-

пространен и на синтез γ -алкилпиридинов. Так, при взаимодействии γ -николина и фениллития с последующей обработкой бромистым этилом в качестве основного продукта был получен γ -пропилпиридин²¹⁰:

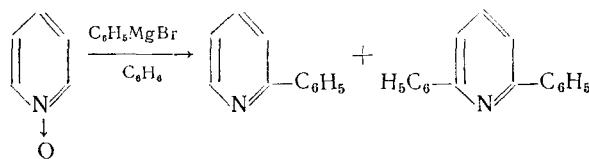


Олтерс²⁰⁷ получил 2-фенилпиридин с 40% выходом нагреванием фениллития и пиридина в запаянной трубке. Применение реактива Гриньара значительно расширило возможности синтеза соединений ряда пиридина, упростило его в практическом отношении. В 1932 г. Бергман и Розенталь²¹¹ установили, что магнийбромбензол реагирует с пиридином в эфире и дает 2-бензилпиридин. Последующими работами²¹²⁻²¹⁵ было показано, что алкилирование пиридина магнийорганическими соединениями дает в основном смесь α - и γ -замещенных алкилпиридинов с выходом 40—50%. Получение бензилпиридинов хорошо протекает и с дибензилмагнием в диоксане²¹³.



При этом γ -изомера в смеси содержится 80%. 2-Этилпиридин также был получен нагреванием до 150—160° этилмагнийбромида с пиридином в автоклаве²¹⁵.

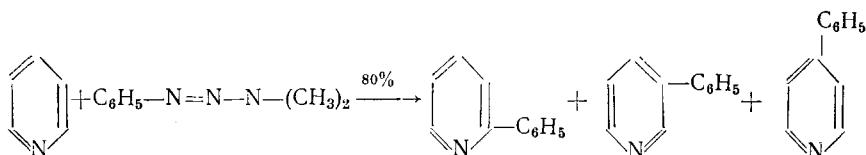
Охан и Аrima²¹⁶ показали, что при действии фенилмагнийбромида на N-окиси пиридина образуются 2-фенилпиридин и незначительные количества 2,6-дифенилпиридида:



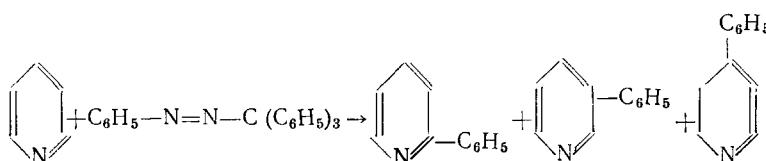
К одному из старых методов алкилирования пиридинового ядра относится метод Ладенбурга^{217, 218}. Нагреванием до 300° в запаянной трубке простейших галоидалкилатов пиридина он получал смесь α - и γ -алкилпиридинов. В дальнейшем эта реакция была усовершенствована Чичибабиным²¹⁹, который нашел, что однохлористая медь или бронза проявляют катализирующие свойства в перегруппировке Ладенбурга и увеличивают выход бензилпиридинов. Впоследствии этот метод нашел довольно широкое применение в лабораторной практике для синтеза пиридинов.

Ряд методов синтеза алкил- и арилпиридинов основан на применении радикальных реакций; так, арилпиридины можно получить арилированием солями арилдиазония. Еще в 1893 г. при действии хлористого фенилдиазония на пиридин была получена смесь изомеров фенилпиридина, из которой выделено 18% α -фенилпиридина²²⁰. Позднее Чичибабин²²¹ получил смесь фенилпиридинов с «очень малым» выходом при действии уксусной кислоты на смесь анилина, нитрита натрия и пири-

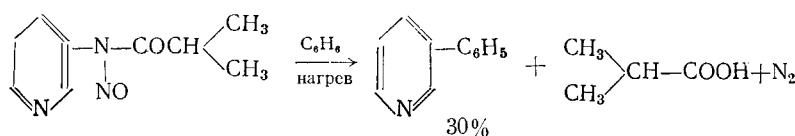
дина. Недавние исследования Хейльброна²²²⁻²²⁴ позволили распространить эту реакцию на синтез различных арилзамещенных пиридинов. Реакцию проводят обычно приливанием хлористого арилдиазсния к пиридину с последующим нагреванием, отгонкой непрореагировавшего пиридина и выделением арилпиридинов. Выход смеси трех изомеров достигает иногда 80% с преобладанием α -изомера. Аналогично протекает реакция получения арилпиридинов из 1-арил-3,3-диметилтиазена²²⁵ и фенилазотифенилметана²²⁶:



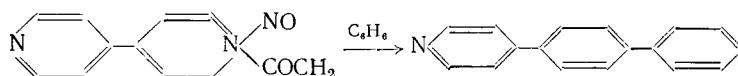
В последнем случае, в противоположность предыдущим реакциям, α -изомер присутствует в небольших количествах.



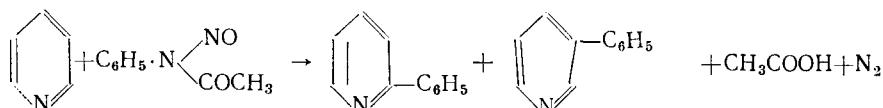
К препаративным методам синтеза пиридиновых оснований можно отнести и реакцию Гомберга, которая заключается во взаимодействии N-(3-пиридинил)-N-нитроизобутирамида с бензолом при нагревании, при этом получается β -фенилпиридин²²⁷:



Аналогично был синтезирован 4- γ -пиридилилдифенил²²⁴.



При действии нитроацетанилида на пиридин получена смесь изомеров фенилпиридина²²⁸:

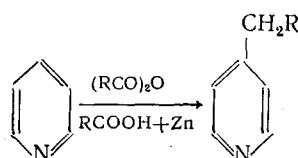


Электролизом различных алифатических кислот в пиридине на платиновом катоде получены α - и γ -алкилпиридины с небольшим содержанием 2,4-диалкилпиридинов²²⁹. Этим методом из уксусной, пропионовой и масляной кислот и пиридина получены соответственно 2-метил-, 2-этил-

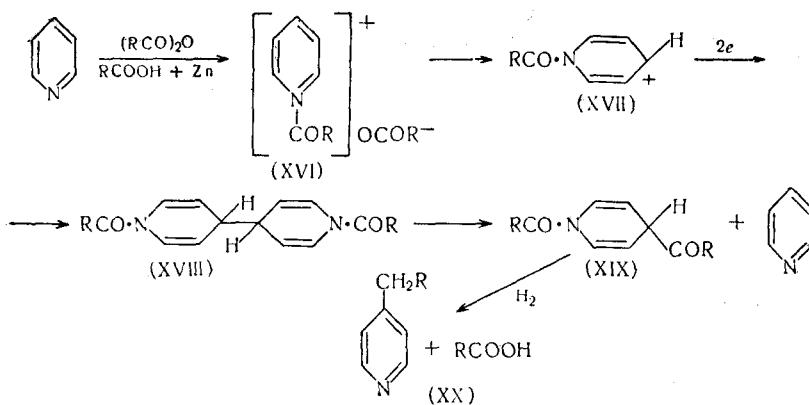
и 2-пропилпиридины, а также небольшие количества соответствующих γ -изомеров и α, γ -производных. Из бензопероксидов и пиридина образуется смесь α - и γ -фенилпиридинов^{229, 230}.

Смесь α - и γ -замещенных пиридинов получается при взаимодействии диацилпероксидов с пиридинами²³¹ α - и γ -фенилпиридины получены нагреванием дibenзоилпероксида с пиридином²³². Нагреванием смеси пиридина со свинцовыми солями органических кислот до 80—120° были получены α - и γ -алкилпиридины²³³. Например, из пиридина и ацетата свинца в уксуснокислой среде была получена смесь α - и γ -пиколинов. Из 3-бутилпиридина, нагреванием до 110° с уксусной кислотой и Pb_3O_4 получено 45% смеси 2-, 4-, 6-метил-3-бутилпиридинов и 2,6-диметил-3-бутилпиридина с преобладанием 2-метил-3-бутилпиридина²³⁴.

Для синтеза γ -производных пиридина применяется реакция Вибо—Аренса, заключающаяся во взаимодействии пиридина с ангидридами кислот в присутствии цинковой пыли



Авторами был подробно изучен механизм образования γ -алкилпиридинов²³⁵. Они нашли, что пиридин в кислой среде дает соль (XVI), которая через 1-ацил-1,4-дигидропиридин (XVII) образует NN-диацилтетрагидро-4,4-дипиридил (XVIII).

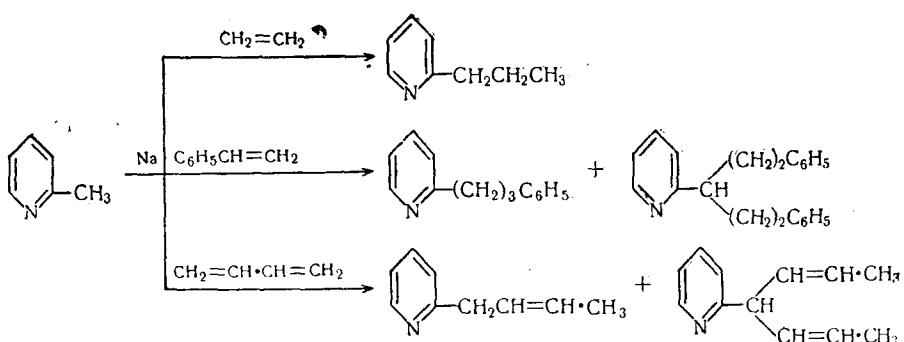


Последний при нагревании дает 1,4-диацил-1,4-дигидропиридин (XIX), который восстанавливается до 4-алкилпиридина (XX).

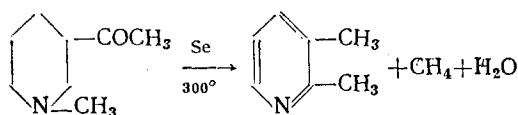
Для получения 3-метил-4-этилпиридина²³⁶ смесь уксусного ангидрида и 3-пиколина обрабатывали цинковой пылью сначала при 35—40°, а затем при кипячении, при этом выделялось 45% 3-метил-4-этилпиридина. Аналогично были синтезированы различные 4-алкилпиридины^{236, 238—240}. При синтезе 4-этилпиридина возможна замена цинковой пыли железной²⁴¹.

При пропускании смеси 2-метилпиридина и формальдегида над окисью алюминия при 400—550° образуется с высоким выходом 2-этилпиридин и немного 2-винилипиридина²³⁷.

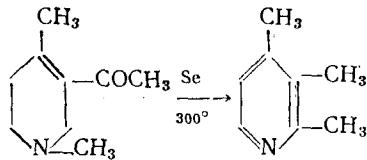
2-Метилпиридин алкилируется олефинами в присутствии металлического натрия при 120—130° и повышенном давлении, давая высшие алкилпроизводные пиридинов^{242—244}.



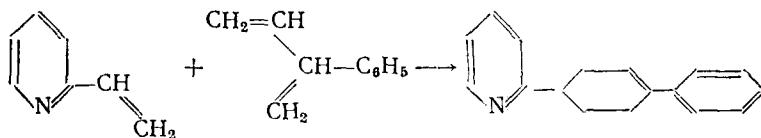
Интересно отметить, что при нагревании 3-ацетил-1-метилпиридинов в запаянной трубке с селеном до 300° образуется 2,3-диметилпиридин с высоким выходом²⁴⁵.



Аналогично из 1,4-диметил-3-ацетил-1,2,5,6-тетрагидропиридина²⁴⁶ получен с выходом 88,5% 2,3,4-триметилпиридин:



При пропускании паров пиридина и метанола над активированной окисью алюминия при 400—500° получается сложная смесь различных изомеров пиколинов и лутидинов²⁴⁷. Конденсацией винилпиридинов с диеновыми углеводородами по Дильсу — Альдеру синтезированы циклогексенилпиридины. Например, из α - и γ -винилпиридинов и бутадиена в растворе ксилола, нагреванием в запаянных трубках до 170° получены соответственно с 60% выходом α -циклогексенилпиридин и с 44% выходом γ -циклогексенилпиридин^{249, 250}. Также из α -винилпиридина и 2-фенилбутадиена-1,3, в присутствии фенил- β -нафталамина синтезирован 2-(4-фенил-1,2,5,6-тетрагидрофенил)-пиридин²⁵¹.



2. СМЕШАННЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПИРИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Существенную роль в синтезе различных алкилпиридинов играют методы, включающие гидрирование ненасыщенных кислород- и галоид-содержащих соединений, декарбоксилирование кислот, дегидрирование гидропиридинов, и, наконец, методы дезалкилирования алкилсодержащих соединений.

Гидрирование алкенилпиридинов обычно осуществляется над скелетным никелевым катализатором в спиртовом растворе, при комнатной

температуре и небольшом давлении водорода, выход алкилпиридинина близок к теоретическому. Иногда ненасыщенные пиридиновые основания восстанавливают йодом с красным фосфором. К примеру, из 2-стирилпиридинина был получен 1-фенил-2-(*α*-пиридинил)-этан²⁵². Восстановление алкилпиридиликетонов наиболее успешно протекает по реакции Вольфа — Кижнера^{248, 253—257} с выходом до 80%. Реакция ведется по общей методике нагреванием в спиртово-щелочной среде смеси алкилпиридиликетона и гидразина.

Сравнивая различные методы восстановления 2-ацетилпиридинина Фурст²⁵⁸ нашел, что наибольший выход этилпиридинина получается при восстановлении по Клеменсену.

Пиридиновые основания, содержащие гидроксильную группу в боковой цепи, хорошо восстанавливаются кипячением в водном растворе с йодистоводородной кислотой и красным фосфором^{259, 260}. Подобным образом из диметил-(*γ*-пиридинил)-карбинола был получен 4-изопропилпиридин²⁶¹. Другой общий метод синтеза алкилпиридинов состоит в восстановлении 2- и 4-хлоралкилипиридинов, эту реакцию можно проводить либо катализически, используя палладий на активированном угле^{262—266}, на сульфате бария или на углекислом кальции²⁶⁷, либо на скелетном никеле^{268, 269}. Выход продуктов реакции близок к теоретическому.

Немаловажную роль в синтезе пиридиновых оснований играют способы получения пиридинкарбоновых кислот и последующего их декарбоксилирования. Пиридинкарбоновые кислоты могут быть получены не только при окислении алкилпиридинов, они получаются из арилпиридинов и бензопиридинов, а также рядом других методов. Многие алкалоиды группы пиридина также легко окисляются в пиридинкарбоновые кислоты, однако препартивное значение имеет только получение никотиновой кислоты окислением никотина.

Декарбоксилирование пиридинкарбоновых кислот получило широкое применение для синтеза пиридиновых оснований, благодаря доступности самих кислот и простоте реакции декарбоксилирования. Например, карбоксильные группы, находящиеся в *α*- и *γ*-положении декарбоксилируются уже при нагревании, причем при 180° элиминируется карбоксильная группа в *α*-положении и при 240° в *γ*-положении. Декарбоксилирование никотиновой кислоты осуществляется нагреванием ее с натронной известью. Легкость декарбоксилирования николиновой и изоникотиновой кислот объясняется смещением электронного облака и понижением электронной плотности в положениях 2 и 4 пиридинового цикла. По этой же причине происходит легкое декарбоксилирование 2-пиридиликсусной кислоты (при 90°), в то время, как 3-пиридиликсусная кислота устойчива при 180°²⁷⁰.

Достаточно часто при синтезе пиридинов используется реакция дегидрирования различных гидропиридинов. Дегидрирование пиперидинов и других гидропиридинов проводится над палладием^{41, 271—273} или над платиной²⁷⁴, нанесенными на асбест, активированный уголь или на окись алюминия. Также при дегидрировании применяется и селен²⁷⁵. Дегидрирование обычно проводят нагреванием гидропиридинина с катализатором до 250—300°, выходы достигают 90%. Следует также отметить дезалкилирование алкилпиридинов как метод, который в дальнейшем может приобрести важное значение. Этот катализитический процесс проводят пропусканием алкилпиридинина при 300—660° над катализаторами типа никель на окиси алюминия²⁷⁶ или никелевый катализатор Зелинского²⁷⁷. Например, при пропускании паров *α*-николина и воды над катализатором Ni/Al₂O₃ при 415° получается до 50% пиридинина. Возможно, высокотемпературное дезалкилирование николинов и 2,6-лутидина под давлением водорода при 595—666°²⁷⁸. Пиролиз *α*-николина при 800° в токе водорода с примесью сероводорода дает 21%

пиридина²⁷⁹. Каталитическое окисление алкилпиридинов воздухом над окисью ванадия с окисью молибдена на пемзе при 580° приводит к образованию 15,3% пиридина²⁸⁰.

Кроме вышеперечисленных методов существует еще большое количество частных, многостадийных синтезов, приложимых только для получения отдельных пиридиновых оснований^{262–264, 267, 281–287}.

ЛИТЕРАТУРА

1. N. Gummlich, Rubb. Plastic Age, **39**, 126 (1958).
2. О. Литвин, Современное производство синтетических каучуков за рубежом, ВНИТИ, Москва, 1958.
3. G. Bachman, D. Mischessi, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2381 (1948).
4. M. Котон, О. Сурина, ДАН, **113**, 1063 (1957).
5. R. Culhane, G. Rothrock, Am. pat. 2636023, 21.04.54; РЖХим., **1954**, 24573.
6. Англ. пат., 735715, 24.08.55; РЖХим., **1958**, 16262.
7. J. Pitchard и др., Ind. Ing. Chem., **1955**, 863.
8. C. Wheelock, Ind. and Eng. Chem., **49**, 1929 (1957).
9. М. Фарберов, Б. Уставщикова и др., Изв. Вузов ХиХТ, **1952**, № 5, 92.
10. Бюлл. тех. экон. информации, 1959, № 3, стр. 15.
11. I. R. Haws, Rubb. Chem. and Technol., **30**, 1387 (1957).
12. М. Щукина и др., ДАН, **84**, 981 (1952).
13. R. Bergstrom, Chem. Rev., **35**, 79 (1944).
14. G. Ghiusoli, Chim. e. ind., **36**, 699 (1954).
15. A. Morton, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Mc. Graw-Hill, New York, 1946.
16. H. Maier-Bode, J. Altpeter, Das Pyridin und seine Derivate, Wilhelm Knapp Hall, Saale, 1934.
17. M. Ferles, J. Jizba, Chemie pyridinu, Praha, 1957.
18. I. A. Gautier, I. Renault, Bul. Soc. Chim. France, **1955**, № 4, 588.
19. А. Е. Чичибабин, Усп. химии, **5**, 481 (1936).
20. Л. Фишер, И. Калечиц, Труды Вост.-Сиб. ФАН СССР, сер. хим., **1955**, вып. 3, 72.
21. А. Ваевег, Ber., **2**, 398 (1869); Апп., **155**, 281, 294 (1870).
22. E. Ador, A. Ваевег, Апп., **155**–**156**, 296 (1870).
23. E. Dürkopp, Ber., **21**, 444 (1887).
24. E. Dürkopp, M. Schlaugh, Ber., **21**, 832 (1888).
25. E. Dürkopp, H. Götsch, Ber., **23**, 685 (1890).
26. L. Haskelberg, Chem. and Ind., **1935**, 261.
27. А. Е. Чичибабин, ЖРФХО, **54**, 204 (1924).
28. А. Е. Чичибабин, М. Опарина, ЖРФХО, **54**, 428 (1923).
29. А. Е. Чичибабин, М. Опарина, J. Pract. Chem., **107**, 145 (1924).
30. А. Е. Чичибабин, М. Опарина, ЖРФХО, **54**, 420 (1924).
31. H. Nagasaki, H. Suzuki, Tokyo Kogyo Shikensho Hōkoku, **52**, 8 (1957); C. A., **51**, 12089 (1957).
32. Англ. пат., 749718, 30.05.56; C. A., **51**, 11396 (1957).
33. I. Dupp, Англ. пат., 706816, 7.04.54; РЖХим., **1957**, 5787.
34. W. Bamford, Am. pat. 2769007, 30.10.56; C. A., **51**, 6704 (1957).
35. C. Becker, Am. pat. 2745835; C. A., **41**, 2052 (1947).
36. J. Mahan, C. Stoops, Am. pat. 2749348, 5.06.56; РЖХим., **1958**, 58465.
37. R. Frank, F. Piligrim, E. Rieneg, Org. Swith, **30**, 41 (1950).
38. R. Frank и др., J. Am. Chem. Soc., **68**, 1368 (1946).
39. А. Чичибабин, М. Опарина, ЖРФХО, **54**, 428 (1924).
40. R. Frank, R. Seven, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2629 (1949).
41. E. Eliel, R. McBride, S. Kaufmann, Там же, **75**, 4291 (1953).
42. H. Strain, Там же, **54**, 1221 (1932).
43. I. Herzenberg, G. Boccato, Chem. et ind., **80**, 248 (1958).
44. C. Farley, E. Eliel, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3477 (1956).
45. А. Чичибабин, Д. Орочки, ЖРФХО, **62**, 1201 (1939).
46. M. Weiss, J. Am. Chem. Soc., **74**, 201 (1952).
47. R. Frank, E. Rieneg, Там же, **72**, 4182 (1950).
48. А. Е. Чичибабин, П. Мошкин, Л. Тяжелова, ЖРФХО, **54**, 413 (1924).
49. М. Опарина, ЖРФХО, **61**, 2001 (1929).
50. А. Чичибабин, М. Опарина, J. prakt. Chem. (2), **107**, 145 (1924).
51. M. Frostepik, L. Filipovik, Archiv. kemi., **21**, 175 (1949); C. A., **45**, 8520 (1951).
52. А. Чичибабин, ЖРФХО, **47**, 711 (1915).
53. А. Чичибабин, М. Опарина, Ber., **60**, 1877 (1927).
54. А. Чичибабин, Bull. Soc. Chim., (5), **4**, 1826, 1831 (1937).
55. G. Hegape, Am. pat. 2520097, 22.08.50; C. A., **44**, 10738 (1950).
56. J. Mahan, Am. pat., 252380, 26.09.50; C. A., **45**, 1628 (1951).

57. G. Hearne, Англ. пат., 654443; С. А., 46, 4575 (1952).
58. L. Sherman, F. Donald, Ind. and Eng. Chem., 47, 789 (1955).
59. F. Stitz, Österreich. Chem. Ztg., 45, 159 (1942); С. А., 38, 2040 (1944).
60. T. Ishiguro, S. Kubota, J. Pharm. Soc. Japan., 74, 1100 (1954); С. А., 49, 11654 (1955).
61. N. Cullinane, S. Chard, R. Meatyard, J. Soc. Chem. Ind., 67, 142 (1948); С. А., 42, 7297 (1948).
62. H. Hoog, N. Engel, Даг. пат., 59341, 16.05.47; С. А., 41, 5905 (1947).
63. H. Hoog, W. Engel, Ам. пат. 2605264, 29.07.52; С. А., 47, 3352 (1953).
64. H. Hoog, W. Engel, Ам. пат., 2603645, 15.07.52; С. А., 47, 4376 (1953).
65. М. Опарина, Бер., 64, 569 (1931).
66. B. Shaw, J. Chem. Soc., 1937, 300.
67. М. Опарина, ЖОХ, 19, 1351 (1949).
68. L. Musalo, Gazz. Chim. Ital., 62, 894 (1932).
69. H. Brown, B. Capleg, Ам. пат., 2780626, 5.02.57; С. А., 50, 9710 (1956).
70. T. Ishiguro, J. Morita, K. Ikushima, J. Pharm. Soc. Japan., 77, 1501 (1957); С. А., 51, 16463 (1957).
71. T. Ishiguro, J. Morita, K. Ikushima, J. Pharm. Soc. Japan., 77, 660 (1957); С. А., 51, 16463 (1957).
72. P. Riehm, Ann., 238, 1 (1887).
73. А. Кагарлицкий, Б. Суворов, С. Рафиков, ЖОХ, 29, 157 (1959).
74. R. Zellner, Ам. пат., 2796421, 18.06.57; С. А., 51, 447 (1957).
75. A. Hanck, Ann., 215, 1 (1882).
76. М. Опарина, А. Красина, Б. Смирнов, Ж. прикл. хим., 11, 965 (1938).
77. L. Claisen, Ann., 297, 71 (1897).
78. E. Knoevenagel, Ann., 281, 25 (1894).
79. K. W. Merg и др., Arch. Pharm., 275, 294 (1937); С. А., 31, 7059 (1937).
80. C. Allen, N. Barker, J. Am. Chem. Soc., 54, 736 (1932).
81. F. Newmann, Ann., 302, 236 (1898).
82. E. Blaise, M. Montague, С. р., 180, 1760 (1925).
83. E. Knoevenagel, Ann., 288, 348 (1895); 281, 25 (1894).
84. E. Knoevenagel, Ber., 31, 738 (1898).
85. M. Scholtz, Ber., 30, 2295 (1897).
86. J. Collie, Ann., 226, 297, 316 (1884).
87. E. Knoevenagel, Ber., 31, 738 (1898).
88. L. Hinkel, E. Ayling, W. Morgan, J. Chem. Soc., 1931, 1835.
89. L. Hinkel, H. Cremer, Там же, 1920, 137.
90. B. Witkop, J. Am. Chem. Soc., 70, 3712 (1948).
91. R. Michael, Ber., 18, 2020 (1885).
92. R. Ružicka, V. Fornasier, Helv. Chim. Acta, 12, 343 (1919).
93. F. Bergel, A. Cohen, Англ. пат., 553097; С. А., 38, 4271 (1944).
94. M. Scholtz, Ber., 28, 1726 (1895); 43, 1861 (1910).
95. M. Häring, B. Prijs, H. Egelmeyer, Helv. Chim. Acta, 37, 147 (1954).
96. Н. Танака, J. Murata, J. Chem. Soc., Japan, Indust. Chem. Sec., 1956, 1181; РЖХим., 1958, 4606.
97. Н. Кочетков, А. Гонзales, А. Несмеянов, ДАН, 79, 609 (1951).
98. А. Н. Несмеянов, Н. К. Кочетков, ДАН, 77, 65 (1951).
99. E. Knoevenagel, A. Eler, Ber., 36, II, 2129 (1903).
100. R. Frank, R. Meikle, J. Am. Chem. Soc., 72, 4184 (1950).
101. F. Bohlmann, D. Rahtz, Ber., 90, 2265 (1957).
102. O. Mühlemann, O. Böhme, Ber., 54, 726 (1921).
103. L. Claisen, Ber., 26, 2729 (1893).
104. Б. Дашевич, Е. Оробченко, Научн. зап. Ужгородского Ун-та, 12, 28 (1955).
105. W. Reppre, H. Pasedach, M. Seefelder, Пат. ФРГ 952634, 22.11.56; РЖХим., 1958, 8946.
106. W. Reppre, H. Pasedach, M. Seefelder, Пат. ФРГ, 944250, 14.06.56; РЖХим., 1957, 42395.
107. А. Чичибабин, ЖРФХО, 47, 703 (1915).
108. А. Чичибабин, П. Мошкин, J. Prakt. Chem., 107, 109 (1924).
109. Нем. пат., 365432, 19.12.1922; С., 1923, II, 408; Нем. пат., 369731, 17.02.1923; С., 1924, I, 1104; Нем. пат., 467220, 28.12.28; С., 1929, II, 1443; Англ. пат., 326795, 1.03.1930; С., 1930, II, 625.
110. L. Schlecht, H. Rötger, Нем. пат., 503133, 18.11.1927; С. А., 1930, II, 2056.
111. O. Nicodemus, W. Schmidt, Нем. пат., 516765, 27.09.28; С. А., 23, 4709 (1929).
112. Нем. пат., 477049, 5.06.29; С., 1929, II, 797.
113. H. Rötger, Нем. пат., 525652, 15.11.28; С., 1931, II, 770.
114. Нем. пат., 800499 (1936).
115. R. Napier, S. Swann, Ind. Eng. Chem., 41, 325 (1949).
116. Т. Кипаренко, Диссертация, Тбилисский гос. ун-т., 1944 г.
117. S. Kunichika, Яп. пат. 156434, 10.05.43; С. А., 44, 2040 (1950).
118. F. Runge, H. Hummel, Chem. Techn., 3, 163 (1951).

119. T. Ishiguro, E. Kitamura, S. Kubota, N. Tabata. *J. Pharm. Soc. Japan*, **72**, 607 (1952); *C. A.*, **47**, 2685 (1953).
120. Фр. пат. 684839; *C. A.*, **24**, 4363 (1930).
121. T. Ishiguro, E. Kitamura, N. Tabata, *J. Pharm. Soc. Japan*, **71**, 556 (1951); *C. A.*, **46**, 504 (1952).
122. J. Utsumi, Яп. пат., 6429, 9.10.54; РЖХим., **1958**, 68489.
123. T. Ishiguro, J. Utsumi, *J. Pharm. Soc. Japan*, **72**, 709 (1952).
124. T. Ishiguro и др., Там же, **72**, 607 (1952); *C. A.*, **47**, 2685 (1953).
125. T. Ishiguro, Яп. пат. 7319, 9.11.54; *C. A.*, **50**, 9451 (1956).
126. O. Nicodemus, Нем. пат., 479351, 16.07.30; *C. A.*, **1930**, II, 2575.
127. T. Ishiguro, S. Kubota, *J. Pharm. Soc. Japan*, **72**, 899 (1952); *C. A.*, **47**, 6416 (1953).
128. F. Cislak, W. Wheeler, Ам. пат. 2744904, 8.05.56; *C. A.*, **50**, 1295 (1956).
129. S. Murahashi, S. Otuka, *Mem. Inst. Sci. Ind. Research Osaka Univ.*, **7**, 121 (1950); *C. A.*, **45**, 9052 (1951).
130. K. Yamamoto, Яп. пат., 503, 13.02.51; *C. A.*, **47**, 3883 (1953).
131. R. Nozu, S. Kunitika, E. Nisimura, *J. Chem. Soc. Japan*, **62**, 179 (1941); *C. A.*, **37**, 4399 (1943).
132. W. Reppe, H. Krzikalla, E. Woldan, Пат. ФРГ 858399, 8.12.52; *C. A.*, **47**, 12810 (1954).
133. S. Murahashi, Яп. пат., 3493, 30.10.50; *C. A.*, **47**, 3352 (1953).
134. W. Ramsey, *Phil. Mag.* (5), **2**, 269 (1876); **4**, 24 (1877).
135. R. Meyer, *Ber.*, **46**, 3183 (1913).
136. A. Carter, Ам. пат., 2175339, 10.10.39; *C. A.*, **34**, 780 (1940).
137. T. Cairns, J. Sanger, W. Wilkinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3989 (1952).
138. И. Л. Котляревский, Л. И. Верещагин, Изв. АН СССР, ОХН, **1959**, 715.
139. Л. И. Верещагин, И. Л. Котляревский, Авт. свид. 116883, 6.08.1957.
140. И. Л. Котляревский, Л. И. Верещагин, Авт. свид. 117787, 17.07.1957.
141. Л. И. Верещагин, И. Л. Котляревский, Авт. свид. 121794, 17.07.1957.
142. Л. И. Верещагин, Е. К. Васильев, А. С. Нахманович, И. Л. Котляревский, Изв. Сиб. отд. АН СССР, **1959**, № 6, 89.
143. И. Л. Котляревский, Е. К. Васильев, Л. И. Верещагин, Там же, **1959**, № 9, 52.
144. F. Young, Ам. пат., 2741618, 10.04.56; РЖХим., **1958**, 58373.
145. L. Spillane, R. Tallman, Ам. пат., 2543424, 27.02.51; *C. A.*, **45**, 7153 (1951).
146. W. Schmidt, Нем. пат. 695472, 25.07.40; *C. A.*, **35**, 5520 (1941).
147. C. Kline, J. Turkevich, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1710 (1944).
148. G. Natta, G. Mattei, E. Bartoletti, *Chim. e ind.*, **1942**, 81.
149. A. Pictet, *Ber.*, **38**, 1946 (1905).
150. A. Pictet, A. Rilliet, *Ber.*, **40**, 1166 (1907).
151. G. Ciamician, P. Silber, *Ber.*, **20**, 191 (1887).
152. G. Plancher, U. Fouti, *Atti della Reale Accad. Nazionale dei Lincei* [5], **18**, II 469 (1909).
153. G. Plancher, C. Festoni, Там же, [5], **10**, I, 304 (1901).
154. G. Plancher, T. Zumbooni, Там же, [5], **22**, II, 712 (1913).
155. O. Bocchi, *Gaz. Chim. Ital.*, **30**, 89 (1899).
156. G. Ciamician, Там же, **16**, 140 (1886).
157. G. Ciamician, Там же, **17**, 11 (1887).
158. G. Ciamician, Там же, **17**, 476 (1887).
159. G. Plancher, *Atti della Reale Accad. Nazionale dei Lincei* [5], **9**, I, 218 (1900).
160. G. Plancher, O. Carrasco, Там же, [5], **14**, I, 162 (1905).
161. G. Plancher, O. Carrasco, Там же, [5], **13**, 3 (1904).
162. G. Ciamician, P. Silber, *Ber.*, **18**, 721 (1885).
163. G. Ciamician, J. Dennstedt, *Ber.*, **14**, 1154 (1881).
164. E. Alexander, A. Herrick, Th. Roder, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2760 (1960).
165. E. Alexander, A. Herrick, Th. Roder, Там же, **72**, 2760 (1950).
166. Н. Путохин, *ЖРФХО*, **62**, 2226 (1930).
167. V. Prelog, K. Balenovic, *Ber.*, **74B**, 1508 (1941).
168. M. Ehrenstein, J. Marggraff, *Ber.*, **67B**, 486 (1934).
169. G. Gastaldi, *Gazz. Chim. Ital.*, **51**, II, 289 (1921); *C.*, **1922**, I, 1035.
170. C. Marvel, J. Hwa, *J. Org. Chem.*, **15**, 525 (1950).
171. G. Janz, W. McGulloch, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3143 (1955).
172. G. Janz, W. McGulloch, *Ind. Eng. Chem.*, **45**, 1343 (1953).
173. P. Hawkins, G. Janz, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1479.
174. A. McLean, C. Hobbs, Ам. пат., 2780627, 5.02.57; *C. A.*, **51**, 15597 (1957).
175. E. Kobayashi, Яп. пат., 8029, 7.12.54; РЖХим., **1958**, 61927.
176. A. McLean, E. Parker, Ам. пат., 2740789, 3.04.56; РЖХим., **1958**, 82630.
177. A. Gumboldt, H. Feichtinger, *Naturforsch.*, **46**, 123 (1949); *C. O.*, **44**, 1506 (1950).
178. E. Kobayashi, Яп. пат., 1134 (1956); *C. A.*, **50**, 5845 (1956).
179. J. Mahan, Ам. пат. 2706730, 19.04.55; *C. A.*, **49**, 2683 (1955).
180. H. Krzikalla, E. Woldan, Нем. пат., 890957, 24.09.53; РЖХим., **1956**, 40881.

181. H. Kuzikawa, Нем. пат., 896648, 12.11.53; С. А., **52**, 9221 (1958).
182. S. Tsutsumi, M. Hasegawa, Technol. Repts. Osaka Univ., **7**, 185 (1957); С. А., **52**, 10081 (1958).
183. F. Boettner, Ам. пат. 2744903 (1956); С. А., **51**, 495 (1957).
184. E. Hook, P. Moss, Ам. пат. 2566288, 28.VIII.51; С. А., **46**, 2563 (1952).
185. Нем. пат. 569630, 6.02.33; С., **1933**, I, 2747.
186. Нем. пат. 565798, 7.12.32; С., **1933**, I, 1018.
187. R. Guillaumin, Ann. Univ. Paris, **23**, 328 (1953); РЖХим., **1954**, 34172.
188. N. Murata, H. Arai, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sec., **58**, 387 (1955); РЖХим., **1957**, 51260.
189. А. Чичибабин, Нем. пат., 676114, 26.05.39; С. А., **33**, 6345 (1939).
190. F. Bergstrom и др., J. Chem. Soc., **1945**, 452.
191. P. Dirstine, F. Bergstrom, Там же, **1946**, 55.
192. A. Miller, R. Levine, J. Org. Chem., **22**, 168 (1957).
193. А. Чичибабин, Bull. Soc. chim., [5], 429 (1938).
194. N. Sperber, D. Para, Ам. пат. 2727895, 20.02.55; С. А., **49**, 12118 (1955).
195. F. Brody, M. Bogert, J. Am. Chem. Soc., **65**, 1075 (1934).
196. G. Knight, B. Shaw, J. Chem. Soc., **1938**, 682.
197. C. Barkovsky, Ann., **19**, 487 (1944).
198. F. Cislak, F. Karnatz, K. Kelly, Ам. пат., 2505461, 25.04.50; С. А., **44**, 6890 (1950).
199. H. Brown, W. A. Murchey, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3308 (1951).
200. H. Lochte, F. Cheavens, Там же, **79**, 1667 (1957).
201. E. Hardegger, E. Nikles, Helv. Chim. Acta, **40**, 2421 (1957).
202. J. Wibaut, C. Hoogzand, Chem. Weekblad, **52**, 357 (1956); С. А., **51**, 3593 (1957).
203. K. Ziegler, H. Zeiser, Ber., **63B**, 1847 (1930).
204. K. Ziegler, H. Zeiser, Ann., **485**, 174 (1931).
205. H. Brown, B. Kanner, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3865 (1953).
206. H. Gilman, S. Broadbent, Там же, **70**, 2809 (1948).
207. L. Walters, S. McElvain, Там же, **55**, 4625 (1933).
208. H. Gilman и др., J. Org. Chem. Soc., **22**, 1169 (1957).
209. M. Birchenvough, J. Chem. Soc., **1951**, 1263.
210. J. Wibaut, J. Hey, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **72**, 513 (1953); С. А., **47**, 4540 (1953).
211. E. Bergman, W. Rosenthal, J. Prakt. Chem., **135**, 267 (1932).
212. W. Veer, S. Goldschmidt, Rec. trav. Chim. Pays-Bas, **65**, 793 (1946); С. А., **41**, 3100 (1947).
213. R. Benkeser, D. Holton, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5861 (1951).
214. N. Goetz-Luthy, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2254 (1949).
215. F. Bergstrom, S. McAllister, Там же, **52**, 2845 (1930).
216. E. Ochiai, K. Arima, J. Pharm. Soc. Japan, **69**, 51 (1949); С. А., **44**, 1502 (1950).
217. Ladenburg, Ber., **16**, II, 2059 (1883).
218. Ladenburg, Ann., **247**, I (1888).
219. А. Чичибабин, П. Рюмин, ЖРФХО, **47**, 1297 (1915).
220. R. Möhava, Bargier, Ber., **26**, 1994 (1893).
221. А. Чичибабин, Ber., **37**, 1373 (1904).
222. E. Butterworth, J. Heilbron, D. Hey, J. Chem. Soc., **1940**, 355.
223. J. Haworth, J. Heilbron, D. Hey, Там же, **1940**, 358.
224. J. Heilbron и др., Там же, **1940**, 1279.
225. J. Elks, D. Hey, Там же, **1943**, 441.
226. W. Adams, D. Hey и др., Там же, **1949**, 3181.
227. H. Rapoport и др., J. Am. Chem. Soc., **74**, 6293 (1952).
228. J. Haworth, J. Heilbron, D. Hey, J. Chem. Soc., **1940**, 351.
229. S. Goldschmidt, M. Minssinger, Ber., **87**, 956 (1954).
230. D. Augood, D. Hey, G. Williams, J. Chem. Soc., **1952**, 2094.
231. D. Hey, E. Walker, Там же, **1948**, 2213.
232. J. Overholt, G. Tilman, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **48**, 993 (1929); С. А., **23**, 5185 (1929).
233. W. Pieger, Ам. пат., 2503174, 28.03.50; С. А., **44**, 5396 (1950).
234. E. Hardegger, E. Nikles, Helv. Chim. Acta, **40**, 2421 (1957); С. А., **52**, 9103 (1958).
235. J. Wibaut, J. Arens, Rec. trav. Chim. Pays-Bas, **60**, 119 (1941).
236. J. Wibaut, S. Vromen, Там же, **67**, 345 (1948); С. А., **43**, 1775 (1949).
237. F. Cislak, Ам. пат., 2786846, 26.03.57; С. А., **50**, 13941 (1956).
238. J. Arens, J. Wibaut, Rec. trav. Chim. Pays-Bas, **61**, 59 (1942); С. А., **37**, 5063 (1943).
239. S. Wavonek, M. Nelson и др., J. Am. Chem. Soc., **74**, 2894 (1952).
240. T. Tkaczynsky, L. Grabowski, W. Pietzak, Польск. пат., 39565, 10.01.57, РЖХим., **1959**, 20455.
241. G. Wilbert, L. Reich, L. Tenenbaum, J. Org. Chem., **22**, 694 (1957).
242. F. Schneider, нем. пат., 12914, 23.03.57; РЖХим., **1958**, 18909.

243. G. Pieper, R. Wegler, Нем. пат., 831099, 10.01.52; C. A., 52, 9223 (1958).
244. R. Wegler, G. Pieper, Ber., 83, 6 (1950); C. A., 44, 5358 (1950).
245. V. Prelog, E. Moog, J. Führer, Helv. Chim. Acta, 26, 846 (1943); C. A., 38, 1505 (1944).
246. V. Prelog, A. Komzak, E. Moog, Helv. Chim. Acta, 25, 1654 (1942).
247. N. Cullinane и др., J. Soc. Chem. Ind., 67, 142 (1948); C. A., 42, 7297 (1948).
248. A. Dornow, W. Schacht, Ber., 82, 117 (1949).
249. A. Петров, В. Людвиг, ЖХХ, 25, 740 (1955).
250. A. Петров, В. Людвиг, ЖХХ, 26, 51 (1956).
251. J. Meek, R. Mergrow, D. Ramey, S. Cristol, J. Am. Chem. Soc., 73, 5563 (1951).
252. B. Shaw, E. Wagstaff, J. Chem. Soc., 1933, 80.
253. T. Fand, C. Lutomski, J. Am. Chem. Soc., 71, 2931 (1949).
254. R. Lukes, P. Vaculik, Chem. listy, 51, 1510 (1957); C. A., 52, 1163 (1958).
255. A. Dornow, H. Mochens, Ber., 73B, 355 (1940).
256. M. Prostenik, V. Balling, Archiv. Kemi, 18, 10 (1946); C. A., 42, 3399 (1948).
257. R. Zelinski, M. Benilda, J. Am. Chem. Soc., 73, 696 (1951).
258. A. Furst, Там же, 71, 3550 (1949).
259. R. Lukes, J. Egner, Collection, 15, 107 (1950).
260. R. Lukes, M. Pergal, Chem. listy, 52, 68 (1958); РЖХим., 1959, 4715.
261. G. Clemo, E. Hoggarth, J. Chem. Soc., 1941, 41.
262. A. H. Tracy, Там же, 1941, 63.
263. R. Mariella, J. Am. Chem. Soc., 69, 2670 (1947).
264. R. Mariella, L. Peterson, R. Ferris, Там же, 70, 1494 (1948).
265. P. Pickard, H. Lochte, Там же, 69, 14 (1947).
266. R. Mariella, R. Stansfield, Там же, 73, 1368 (1951).
267. K. Tsuda, N. Ikekawa и др., Pharm. Bull., 1, 142 (1953); C. A., 50, 13895 (1956).
268. R. Adams, J. Nine, J. Campbell, J. Am. Chem. Soc., 71, 387 (1949).
269. J. Wibaut, Rec. trav. chim. Pays-Bas, 63, 141 (1944); C. A., 40, 4062 (1946).
270. Ам. пат. 2408020 (1946); C. A., 41, 780 (1947).
271. C. Schmidle, J. Locke, R. Mansfield, J. Org. Chem., 21, 1194 (1956).
272. J. Finkelstein, R. Elderfield, J. Chem. Soc., 1939, 365.
273. S. Horrobin, Англ. пат., 744928, 15.02.56; РЖХим., 1959, 43341.
274. E. Ehrenstein, Ber., 64B, 1137 (1931).
275. V. Prelog, A. Komzak, Ber., 74B, 1705 (1941).
276. А. Баландин, Л. Соловьева, Т. Соловьихотова, ДАН, 110, 79 (1956).
277. Л. Зыкова, Уч. зап. Саратовского ун-та, 43, 89 (1956).
278. W. Betts, F. Roppre, J. Appl. Chim., 8, 513 (1958).
279. T. Ishiguro, Яп. пат., 178745 (1949); C. A., 46, 540 (1952).
280. T. Amepiya, M. Suzuki, K. Koguchii, Coal. Tar., 4, 183 (1952).
281. C. Schmidle, J. Locke, R. Mansfield, J. Org. Chem., 21, 1194 (1956).
282. R. Lukes, P. Vaculik, Chem. Listy, 51, 1510 (1957); C. A., 52, 1163 (1958).
283. R. Lukes, M. Pergal, Там же, 52, 68 (1958); C. A., 52, 16346 (1958).
284. G. Clemo, W. Gourlay, J. Chem. Soc., 1938, 478.
285. P. Karrer, S. Mainoni, Helv. Chim. Acta, 34, 2151 (1951).
286. H. Lochte, E. Thomas, P. Trutt, J. Am. Chem. Soc., 66, 550 (1944).
287. E. A. Coulson, J. Ditcham, J. Chem. Soc., 1957, 356.

Лаборатория мономеров
Восточно-Сибирского филиала
СО АН СССР