

СИНТЕЗ ЭФИРОВ α -АЛКИЛ- α -АЦЕТИЛГЛУТАРОВЫХ КИСЛОТ И ИХ НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

М. Г. ЗАЛИНЯН, В. С. АРУТЮНЯН, С. Б. ПОГОСЯН,
 Р. К. ШАХАТУНИ и М. Т. ДАНГЯН

Ереванский государственный университет

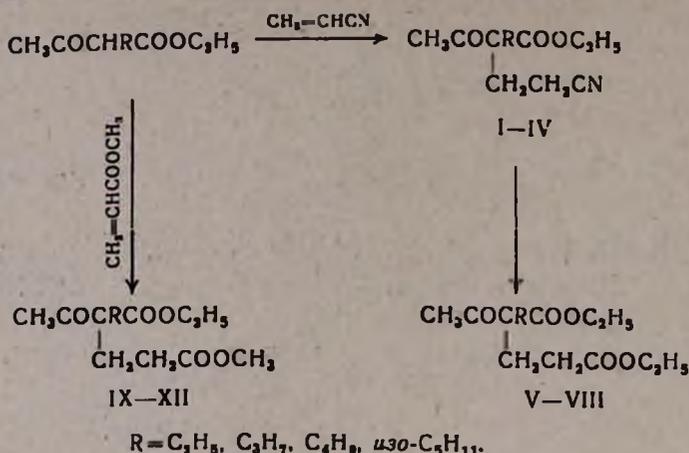
Поступило 9 IX 1971

Изучены реакции конденсации алкилацетоуксусных эфиров с акрилонитрилом и метиловым эфиром акриловой кислоты. Полученные алкил-(β -цианэтил)ацетоуксусные эфиры алкоголизом превращены в соответствующие эфиры замещенных ацетилглютаровых кислот. Последние, а также продукты конденсации метилового эфира акриловой кислоты подвергнуты бромированию, а результат—циклизации с получением α -алкил- α -[β' -карбметоксн(этоксн)]- β -кетобутиролактонов.

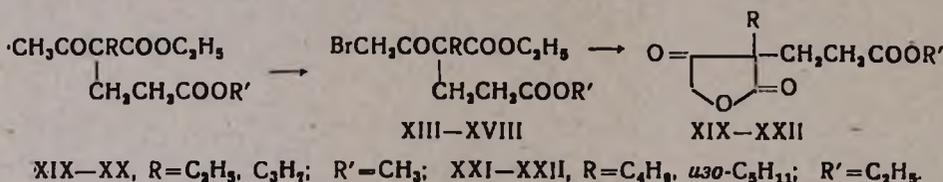
Табл. 4, библи. ссылок 13.

Цианэтилирование ацетоуксусных эфиров в последнее время привлекает внимание многих исследователей. Установлено, что эфиры ацетоуксусных кислот под действием основных агентов в зависимости от условий подвергаются моно- и бис-цианэтилированию [1—8]. Монозамещенные ацетоуксусные, а также различные ацилуксусные эфиры подвергаются моноцианэтилированию [9, 10]. В качестве катализатора применены метанольный или водный раствор едкого кали или этилата натрия, в качестве растворителя—диоксан или этиловый спирт. Конденсация же с метиловым эфиром акриловой кислоты изучена только с ацетоуксусным эфиром в присутствии этилата натрия и едкого натра [11—13].

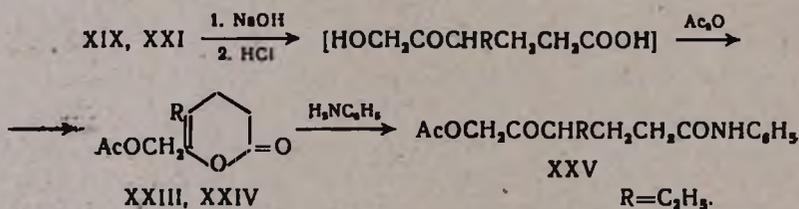
В настоящей работе нами изучены новые условия проведения конденсации акрилонитрила и метилового эфира акриловой кислоты с этиловыми эфирами замещенных ацетоуксусных кислот, которая проводилась при мольном соотношении реагентов 1:1 в присутствии каталитических количеств раствора метилата натрия при 50—60 и 60—70°, соответственно. Выходы продуктов составляют 69—75%, считая на взятый ацетоуксусный эфир, и 80—85%—на вошедший в реакцию. Полученные алкил-(β -цианэтил)ацетоуксусные эфиры (I—IV) подвергнуты алкоголизу с получением диэтиловых эфиров α -алкил- α -ацетилглютаровых кислот (V—VIII).



Синтезированные эфиры глутаровых кислот V—XII бромированием превращены в соответствующие эфиры α -алкил- α -бромацетилглутаровых кислот XIII—XVIII. На примерах XV—XVI (R=Bu, *i*-Am) и XVII—XVIII (R=Et, Pr) осуществлена их циклизация в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата калия.



Кетолактоны XIX и XXI омылением и дальнейшим нагреванием полученного сырого продукта с уксусным ангидридом превращены в 5-этил- (XXIII) и 5-бутил-6-ацетоксиметил-3,4-дигидро- α -пироны (XXIV), соответственно, а из XXIII получен анид γ -этил- δ -кето- ω -ацетокси-жапроновой кислоты (XXV).



Экспериментальная часть

Этиловые эфиры алкил(β -цианэтил)ацетоуксусных кислот (I—IV, табл. 1). К смеси 0,1 моля этилового эфира алкилацетоуксусной кислоты и 5,3 г (0,1 моля) свежеперегнанного акрилонитрила при непрерывном перемешивании добавляют 2 мл метанольного раствора метилата натрия, полученного из 40 мл метанола и 4 г натрия, с такой скоростью,

чтобы температура реакционной смеси не превышала 50—60°. После добавления метилата перемешивание продолжают до тех пор, пока реакционная смесь не примет комнатную температуру. Затем ее нейтрализуют рассчитанным количеством уксусной кислоты, добавляют 50 мл воды и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Диэтиловые эфиры α -алкил- α -ацетилглутаровых кислот (V—VIII, табл. 2). К охлажденной смеси 145 мл абсолютного этилового спирта и 112 г концентрированной серной кислоты прибавляют 0,57 моля этилового эфира алкил-(β -цианэтил)ацетоуксусной кислоты. Смесь нагревают 7 часов на водяной и 2 часа на воздушной бане. По охлаждении малыми порциями приливают на ледяную воду. Выделившийся масляный слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты присоединяют к основному продукту, промывают раствором соды, водой и сушат сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме.

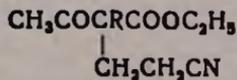
Алкил (β -карбметоксиэтил)ацетоуксусные эфиры (IX—XII, табл. 2). К смеси 0,5 моля этилового эфира алкилацетоуксусной кислоты и 43 г (0,5 моля) метилового эфира акриловой кислоты при перемешивании по каплям прибавляют метилат натрия, полученный из 1 г натрия и 30 мл абсолютного метанола так, чтобы температура смеси не превышала 50—60° (реакция сильно экзотермична). Перемешивание продолжают до тех пор, пока смесь примет комнатную температуру. После этого смесь перемешивают еще 2—3 часа, затем нагревают на водяной бане 3—4 часа при 60—70°. По охлаждении подкисляют (HCl) и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой и сушат сульфатом магния. Отгнав эфир, остаток перегоняют в вакууме.

Диэтиловые эфиры α -алкил- α -бромацетилглутаровых кислот (XIII—XVI) и этиловые эфиры алкил(β -карбметоксиэтил)- γ -бромацетоуксусных кислот (XVII—XVIII, табл. 3). К 0,2 моля диэтилового эфира алкил-(β -карбметоксиэтил)ацетоуксусной кислоты в 200 мл сухого четыреххлористого углерода при перемешивании прикапывают 32 г (0,2 моля) брома, растворенного в 50 мл четыреххлористого углерода. По обесцвечиванию раствора и заметного прекращения выделения бромистого водорода добавляют 10—15 г безводного поташа и продолжают перемешивание еще 10—15 минут. Затем отфильтровывают, из фильтра под уменьшенным давлением отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме.

α -Алкил- α -(β' -карбметокси(этокси)этил)- β -кетобутиролактоны (XIX—XXII, табл. 4). Смесь (10,1 моля диэтилового эфира α -алкил- α -бром-ацетилглутаровой или этилового эфира алкил-(β -карбметоксиэтил)- γ -бромацетоуксусной кислоты, 24,5 г (0,25 моля) свежепрокаленного ацетата калия и 100 мл ледяной уксусной кислоты слабокипятят 15—20 часов. По охлаждении осадок отсасывают, промывают эфиром, эфир и уксусную кислоту отгоняют под уменьшенным давлением, остаток перегоняют в вакууме.

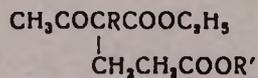
| № соединения | R | Выход, % | Т. кип., °C/мм | n_D^{20} | d_4^{20} |
|--------------|--------------------------|----------|-------------------|------------|------------|
| I | C_2H_5 | 69,5 | 112—113/1 | 1,4495 | 1,0432 |
| II | C_3H_7 | 70,8 | 116—117/1 | 1,4502 | 1,0269 |
| III | C_4H_9 | 69,0 | 121—124/1 | 1,4510 | 1,0155 |
| IV | <i>изо</i> - C_5H_{11} | 70,5 | 127—129/1 | 1,4515 | 1,0000 |

Таблица 1

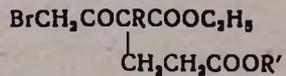


| MR _D | | Молекулярная формула | А н а л и з, % | | | | | |
|-----------------|-----------|--------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| найде- но | вычислено | | С | | Н | | N | |
| | | | найде- но | вычис- лено | найде- но | вычис- лено | найде- но | вычис- лено |
| 54,30 | 54,48 | C ₁₁ H ₁₇ O ₃ N | 62,45 | 62,56 | 7,97 | 8,05 | 6,52 | 6,63 |
| 58,90 | 59,04 | C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N | 63,88 | 64,00 | 8,35 | 8,44 | 6,10 | 6,22 |
| 63,37 | 63,66 | C ₁₃ H ₂₁ O ₃ N | 65,19 | 65,27 | 8,64 | 8,78 | 5,56 | 5,73 |
| 68,18 | 68,28 | C ₁₄ H ₂₃ O ₃ N | 66,30 | 66,40 | 9,00 | 9,12 | 5,40 | 5,53 |

Таблица 2



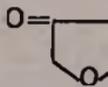
| № соединения | R | R' | Выход, % | Т. кип., °С/мм | n_D^{20} | d_4^{20} | MR _D | | Молекулярная формула | Анализ, % | | | |
|--------------|--------------------------------------------|-------------------------------|----------|----------------|------------|------------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|-----------|-----------|---------|-----------|
| | | | | | | | найдено | вычислено | | С | | Н | |
| | | | | | | | | | | найдено | вычислено | найдено | вычислено |
| V | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 64,0 | 117—119/1 | 1,4460 | 1,0527 | 65,35 | 65,54 | C ₁₃ H ₂₂ O ₅ | 60,38 | 60,46 | 8,41 | 8,52 |
| VI | C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | 65,0 | 122—123/1 | 1,4465 | 1,0372 | 70,00 | 70,16 | C ₁₄ H ₂₄ O ₅ | 61,63 | 61,76 | 8,70 | 8,82 |
| VII | C ₄ H ₉ | C ₂ H ₅ | 71,0 | 126—128/1 | 1,4460 | 1,0200 | 74,75 | 74,78 | C ₁₅ H ₂₆ O ₅ | 62,80 | 62,93 | 8,95 | 9,09 |
| VIII | <i>iso</i> -C ₅ H ₁₁ | C ₂ H ₅ | 83,3 | 131—132/1 | 1,4462 | 1,0098 | 79,25 | 79,41 | C ₁₆ H ₂₈ O ₅ | 64,20 | 64,00 | 9,6 | 9,3 |
| IX | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 72,9 | 106—108/0,5 | 1,4486 | 1,0796 | 60,57 | 60,93 | C ₁₂ H ₂₀ O ₅ | 59,00 | 59,10 | 8,1 | 8,2 |
| X | C ₃ H ₇ | CH ₃ | 71,5 | 116—118/1 | 1,4490 | 1,0576 | 65,43 | 65,55 | C ₁₃ H ₂₂ O ₅ | 60,32 | 60,46 | 8,46 | 8,52 |
| XI | C ₄ H ₉ | CH ₃ | 69,8 | 120—121/1 | 1,4500 | 1,0442 | 70,00 | 70,17 | C ₁₄ H ₂₄ O ₅ | 61,65 | 61,76 | 8,70 | 8,82 |
| XII | <i>iso</i> -C ₅ H ₁₁ | CH ₃ | 74,6 | 121—122/1 | 1,4505 | 1,0304 | 74,66 | 74,79 | C ₁₅ H ₂₆ H ₅ | 62,80 | 62,93 | 8,95 | 9,09 |



| № соединения | R | R' | Выход, % | Т. кип., °C/мм | n_D^{20} | d_4^{20} | MR _D | |
|--------------|--------------------------------------------|-------------------------------|----------|-------------------|------------|------------|-----------------|-----------|
| | | | | | | | найдено | вычислено |
| XIII | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 62,0 | 137—139/1 | 1,4690 | 1,2823 | 73,18 | 73,31 |
| XIV | C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | 58,8 | 142—143/1 | 1,4695 | 1,2575 | 77,80 | 77,93 |
| XV | C ₄ H ₉ | C ₂ H ₅ | 65,0 | 146—147/1 | 1,4700 | 1,2325 | 82,46 | 82,55 |
| XVI | <i>изо</i> -C ₅ H ₁₁ | C ₂ H ₅ | 60,5 | 147—149/1 | 1,4712 | 1,2180 | 87,00 | 87,17 |
| XVII | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 59,8 | 139—141/1 | 1,4716 | 1,3133 | 68,79 | 68,70 |
| XVIII | C ₃ H ₇ | CH ₃ | 60,0 | 144—145/1 | 1,4725 | 1,2903 | 73,20 | 73,32 |

Таблица 3

| Молекулярная формула | А н а л и з, % | | | | | |
|-------------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | С | | Н | | N | |
| | найде- но | вычис- лено | найде- но | вычис- лено | найде- но | вычис- лено |
| $C_{13}H_{21}O_5Br$ | 46,10 | 46,29 | 6,15 | 6,23 | 23,60 | 23,73 |
| $C_{14}H_{23}O_5Br$ | 47,70 | 47,86 | 6,43 | 6,55 | 22,70 | 22,79 |
| $C_{15}H_{25}O_5Br$ | 49,20 | 49,31 | 6,70 | 6,84 | 21,5 | 21,9 |
| $C_{16}H_{27}O_5Br$ | 50,20 | 50,65 | 7,00 | 7,12 | 20,96 | 21,10 |
| $C_{12}H_{19}O_5Br$ | 44,45 | 44,58 | 5,70 | 5,88 | 21,50 | 21,77 |
| $C_{13}H_{21}O_5Br$ | 46,13 | 46,28 | 6,14 | 6,23 | 23,55 | 23,73 |



| № соединений | R | R' | Выход, % | Т. кип., °С/мм | n_D^{20} |
|--------------|--------------------------|----------|----------|-------------------|------------|
| XIX | C_2H_5 | CH_3 | 88,3 | 141—142/1 | 1,4547 |
| XX | C_3H_7 | CH_3 | 89,7 | 145—147/1 | 1,4550 |
| XXI | C_4H_9 | C_2H_5 | 90,0 | 158—160/1 | 1,4510 |
| XXII | <i>изо</i> - C_5H_{11} | C_2H_5 | 88,5 | 159—161/1 | 1,4520 |

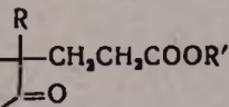


Таблица 4

| d_4^{20} | MR _D | | Молекулярная формула | Анализ, % | | | |
|------------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|-----------|-----------|---------|-----------|
| | найдено | вычислено | | С | | Н | |
| | | | | найдено | вычислено | найдено | вычислено |
| 1,1633 | 49,88 | 49,50 | C ₁₀ H ₁₄ O ₅ | 55,90 | 56,07 | 6,40 | 6,54 |
| 1,1455 | 54,00 | 54,12 | C ₁₁ H ₁₆ O ₅ | 57,82 | 57,89 | 6,90 | 7,01 |
| 1,0850 | 63,51 | 63,35 | C ₁₃ H ₂₀ O ₅ | 60,6 | 60,9 | 8,3 | 7,8 |
| 1,0743 | 67,80 | 67,97 | C ₁₄ H ₂₂ O ₅ | 62,10 | 62,22 | 8,00 | 8,14 |

5-Этил-6-ацетоксиметил-3,4-дигидро- α -пирон, XXIII. Смесь 21,4 г (0,1 моля) α -этил- α -(β' -карбметоксиэтил)- β -кетобутиролактона и 14 г (0,25 моля) едкого кали в 250 мл абсолютного этанола нагревают на водяной бане 4 часа. Отгоняют спирт, остаток растворяют в воде и экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой и сушат сульфатом магния. Эфир под уменьшенным давлением полностью отгоняют. К полученному сырому продукту (13,1 г) добавляют 50 мл уксусного ангидрида и слабо кипятят 8 часов. После отгонки уксусного ангидрида под водоструйным насосом остаток перегоняют в вакууме при 129—130°/2,5 мм. Выход 8,1 г (36,3%); n_D^{20} 1,4702; d_4^{20} 1,1217. M_{R_D} найдено 49,26, вычислено 49,02. Найдено %: С 60,4; Н 7,00. $C_{10}H_{14}O_4$. Вычислено %: С 60,6; Н 7,07.

5-Бутил-6-ацетоксиметил-3,4-дигидро- α -пирон XIV. Получен аналогично, из α -бутил- α -(β' -карбэтоксиэтил)- β -кетобутиролактона в тех же условиях и мольных соотношениях реагентов с выходом 42,5%; т. кип. 134—135°/2 мм; n_D^{20} 1,4715; d_4^{20} 1,0884. M_{R_D} найдено 58,09, вычислено 58,25. Найдено %: С 63,71; Н 7,96. $C_{12}H_{18}O_4$. Вычислено %: С 63,60; Н 7,82.

Анирид γ -этил- δ -кето- ω -ацетоксикапроновой кислоты XXV. Смесь 2,4 г (0,012 моля) 5-этил-6-ацетоксиметил-3,4-дигидро- α -пирона, 1,12 г (0,0126 моля) анилина и 50 мл абсолютного ацетона нагревают на водяной бане так, чтобы медленно отгонялся ацетон. Остатки ацетона удаляют под уменьшенным давлением. Образовавшуюся вязкую массу растворяют в бензоле и натирают. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Выход 1,8 г (51,6%), т. пл. 151°. Найдено %: С 65,8; Н 7,06; N 4,68. $C_{16}H_{21}O_4N$. Вычислено %: С 65,97; Н 7,21; N 4,81.

α -ԱԼԿԻԼ- α -ԱՑԵՏԻԼԳԼՈՒՏԱՐԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Մ. Գ. ԶԱԼԻՆՅԱՆ, Վ. Ս. ԶԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ս. Բ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ
Ռ. Կ. ՇԱՀԵԱԹՈՒՆԻ Ե Մ. Տ. ԴԱՆԴՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է ալկիլացետոքացախաթթվի էսթերների կոնդենսոմը ալկիլանիտրիլի և ալկիլաթթվի մեթիլալին էսթերի հետ: Ստացված ալկիլ-(β -ցիանէթիլ)ացետոքացախաթթվի էսթերները արկտոհրդով փոխարկված են սեղակաված ացետիլգլուտարաթթվի էսթերների: Վերջինները, ինչպես նաև ալկիլաթթվի էսթերի կոնդենսման արգասիքը, ենթարկված է բրոմավորման, որի արդյունքը ցիկլացման ենթարկելով ստացված են α -ալկիլ- α -[β' -կարամեթաքսի (էթօքսի)]- β -կետոքոտտիրալակտոններ:

THE SYNTHESIS OF α -ALKYL- α -ACETYL GLUTARIC ACIDS AND THEIR TRANSFORMATIONSM. G. ZALINYAN, V. S. ARUTUNYAN, S. B. POGOSYAN,
R. K. SCHACHATUNY and M. T. DANGYAN

The condensation of alkyl acetoacetic acid esters with acrylic acid methyl esters has been studied. Alkyl (β -cyanicethyl) acetoacetic esters obtained are transformed into replaced acetyl glutaric acid esters. The later as well as the acrylic acid ester condensation products are subjected to bromination and finally cyclization of the resulting compounds produces α -alkyl- α -[β' -carbmeloxy(ethoxy)]- β -ketobutirolactones.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Терентьев, А. Кост, Вестник МГУ, № 12, 71 (1950).
2. H. Bruson, T. Riener, J. Am. Chem. Soc., 65, 18 (1943).
3. G. Zellars, R. Levine, J. Org. Chem., 13, 911 (1948).
4. O. Bauer, Angew. chem., 61, 229 (1949).
5. Пат. США. 2394962 (1946) [С. А. 40, 2848 (1946)].
6. Пат. США. 2386735 (1945), [С. А. 40, 7234 (1946)].
7. Пат. США. 2383444 (1945), [С. А., 40, 351 (1946)].
8. Nestynd Gunel, Senning Alexander, Lewesson Svenobov, Acta Chem. Scand. 16, 1324 (1962); [РЖХ, 11, 87 (1963)].
9. А. Л. Войцеховская, В. Н. Белов, Тр. ВНИИ синт. и натур. душ. в-в, 1963, вып. 6. 62—73 [РЖХ 9, 73; 12, 108 (1964)].
10. P. O. Tawney, E. J. Prill, J. Am. Chem. Soc., 70, 2828 (1948).
11. И. Н. Назаров, С. И. Завьялов, Изв. АН ССР, ХН, 1952, 300.
12. Albertson, J. Am. Chem. Soc., 70, 669 (1948).
13. H. Kappeler, D. Staufacher, A. Echanmoser, H. Schins, Helv. Chem. Acta, 37, 957 (1954).