6. *Сажин В. С.* — Новые гидрохимические способы получения глинозема. Киев, Наукова Думка, 1979, с. 45.
7. *Barrer R. M., Folconer J. D.* — Pros. Roy Soc., Ser. „A", Matem. and Phys., Scien. London, 1956, v. 236, № 1204, p. 227.
8. *Торопов Н. А.* — Физическая химия силикатов. М., ИЛ, 1956, с. 156.
9. *Манвелян М. Г., Наджарян А. К.* — Арм. хим. ж., 1967, т. 20, № 11, с. 883.
10. *Barrer R. M., Bultitude R. M., Kerr J. S.* — J. Chem. Soc., Ser. „A", 1959, № 4, p. 1521.
11. *Бокий Г. В.* — Кристаллохимия, Изд. МГУ, 1960, с. 164.

Армянский химический журнал, т. 42, № 8, стр. 496—505 (1989 г.)

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.461

СИНТЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ

М. С. САРГСЯН, С. А. МКРТУМЯН и А. А. ГЕВОРКЯН

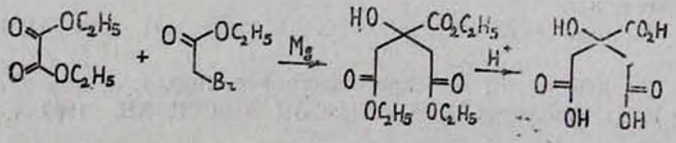
Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 10 IX 1987

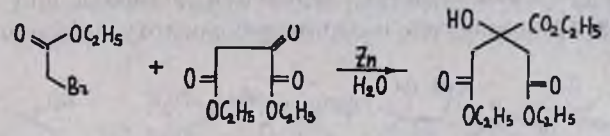
В работе впервые обобщены синтетические методы получения лимонной кислоты. Библ. ссылок 47.

Лимонная кислота находит широкое применение в различных областях народного хозяйства (фармакологии, пищевой промышленности и т. д.), а также служит исходным сырьем для получения итаконовой кислоты [1, 2]. Круг областей применения лимонной кислоты довольно широк. Однако масштабы ее использования могли бы быть еще большими, если бы исходным соединением, из которого в настоящее время производится основное количество лимонной кислоты биохимическими методами, не являлось бы пищевое сырье. В связи с этим внимание многих химиков было обращено на разработку синтетических методов получения лимонной кислоты, основанных на применении доступного и дешевого химического сырья.

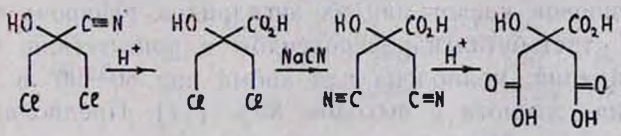
Первые попытки получения синтетической лимонной кислоты были предприняты Пекманом еще в начале века. Конденсацией диэтилового эфира шавелевой кислоты с этиловым эфиром бромуксусной кислоты в присутствии магния был получен триэтиловый эфир лимонной кислоты, который при гидролизе превращается в лимонную кислоту [3].



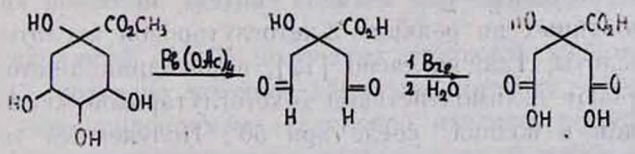
То же соединение было получено по реакции Реформатского из этилового эфира бромуксусной кислоты и диэтилового эфира кетоянтарной кислоты [4].



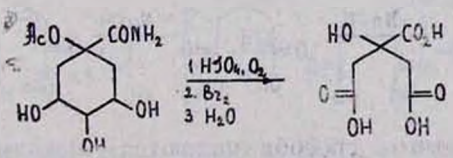
В 1918 году Конен получил лимонную кислоту гидролизом циангидрина дихлорацетона с последующим замещением атомов хлора на цианогруппы и гидролизом полученного динитрила по схеме [5]:



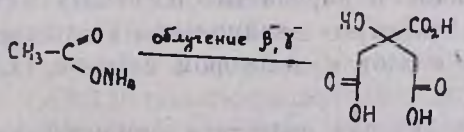
Затем довольно продолжительное время работ по получению синтетической лимонной кислоты в литературе не появлялось. Лишь в конце 30-ых годов Фишер и сотр. опубликовали две работы, в которых был описан синтез лимонной кислоты из производных 1,3,4,5-тетраоксициклогексанкарбоновой (хинной) кислоты. Так, ими было показано, что при окислении метилового эфира хинной кислоты ацетатом свинца образуется 3-гидрокси-3-карбметоксиглутаровый альдегид, который окислительным бромированием и последующим гидролизом превращается в лимонную кислоту с выходом 80% [6].



При окислении хинамидацетата в качестве окислителя была использована смесь йодной кислоты и кислорода. Выход лимонной кислоты 26% [7].

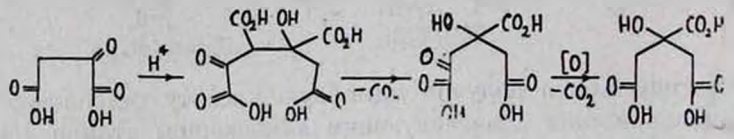


Лимонная кислота наряду с рядом кислот образуется при β- или γ-облучении 2,5% растворов ацетата аммония [8].

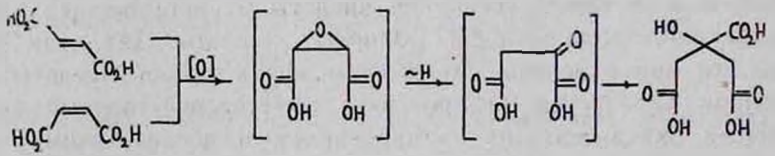


Интенсивные работы по разработке способов получения синтетической лимонной кислоты начались лишь с 1973 года. Виллей и сотр. [9, 10] показали, что при самоконденсации кетоянтарной кислоты

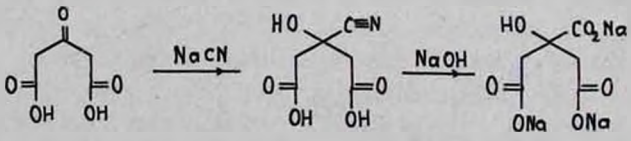
при 25—30° и pH 3—7 в водной среде с высоким выходом образуется 4-гидрокси-3,4-дикарбокси-2-кетогексан-1,6-диовая (лимонно-муравьиная) кислота, которая при окислительном декарбоксилировании в присутствии перманганата калия, пероксида водорода или трет.бутилгидропероксида превращается в лимонную кислоту с выходом 9—42%.



Этими же авторами было показано, что при окислении фумаровой или малеиновой кислот или их ангидридов (эфиров) пероксидом водорода или трет. бутилгидропероксидом в присутствии соединений вольфрама, ванадия, молибдена или хрома при 80—90° в ТГФ образуется лимонная кислота с выходом 85% [11]. Предполагается, что в ходе окисления промежуточно образуется кетоянтарная кислота, которая в условиях реакции превращается в лимонную кислоту по нижеприведенной схеме



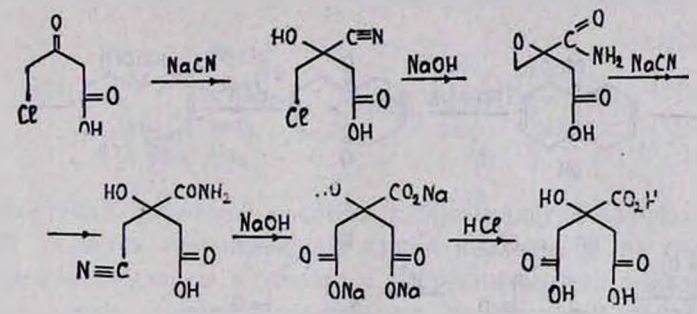
В литературе описан ряд методов синтеза лимонной кислоты или ее солей, основанных на реакции 3-кетоглутаровой кислоты с солями синильной кислоты. Так, согласно [12], цианогидрин 3-кетоглутаровой кислоты получают взаимодействием 3-кетоглутаровой кислоты с цианистым натрием в водной среде при 50°. Полученный цианогидрин гидролизуют в присутствии гидроксида натрия. Выход тринатриевой соли лимонной кислоты 26%.



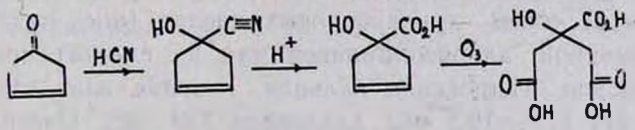
Модификацией этого способа являются методы, предложенные в работах [13—15], где цианогидринирование 3-кетоглутаровой кислоты и ее эфиров проводят либо без щелочи, либо в присутствии едкой щелочи, оксидов и карбонатов щелочных металлов. Реакцию проводят в водной среде при эквимольном соотношении 3-кетоглутаровой и синильной кислот и некотором избытке (1,5—2) щелочного агента.

В работах [16—21] для получения лимонной кислоты использована ω-хлорацетоуксусная кислота, получаемая хлорированием дикетена. При взаимодействии ω-хлорацетоуксусной кислоты с цианистым натрием образуется 3-гидрокси-4-хлор-3-цианмасляная кислота. Пос-

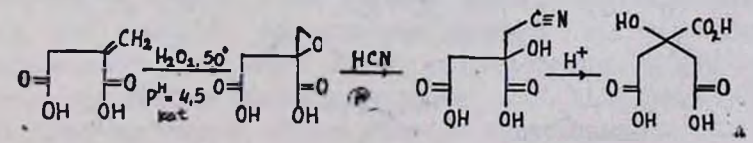
леднюю гидролизуют в 3-гидрокси-3-карбамоил-4-хлормасляную кислоту и взаимодействием с основными агентами переводят в 3-карбамоил-3,4-эпоксимасляную кислоту. Затем снова проводят циангидринирование и щелочной гидролиз, в результате чего получают тринатриевую соль лимонной кислоты. Общий выход лимонной кислоты 25%.



Исходным сырьем для получения лимонной кислоты циангидринным методом стал также 3-циклопентен-1-он [22, 23]. Было показано, что при взаимодействии последнего с цианистым водородом при 0° образуется 1-гидрокси-1-циано-3-циклопентен, который можно гидролизовать до 1-гидрокси-3-циклопентенкарбоновой кислоты и озонолизом последней получить лимонную кислоту по схеме.

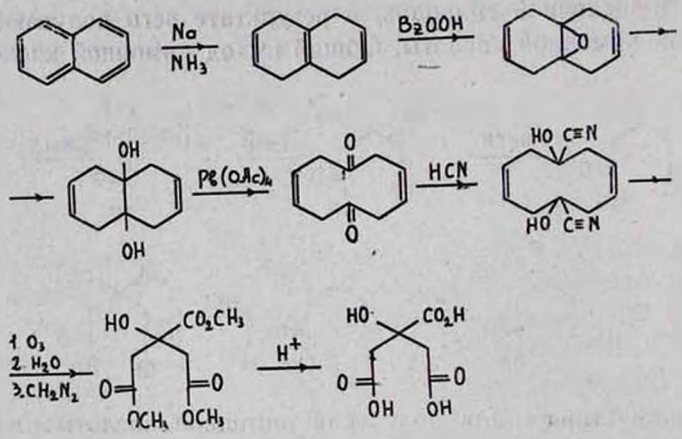


Циангидринный способ получения лимонной кислоты описан и в работе [24], согласно которой лимонную кислоту и ее производные получают эпоксидированием итаконовой кислоты пероксидом водорода в присутствии вольфрамата натрия и гидроксида натрия. Далее циангидрин, образовавшийся при взаимодействии эпоксисоединения с цианистым калием гидролизуют до лимонной кислоты (56%).



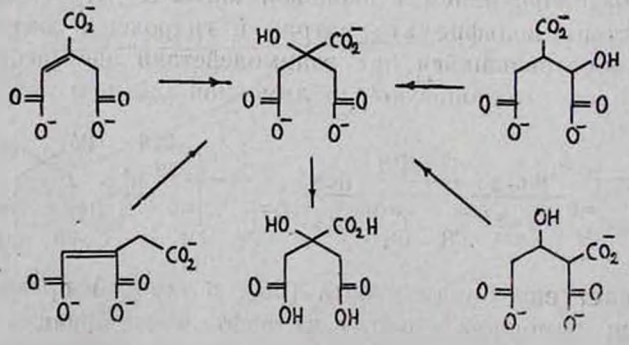
Заслуживает внимания работа [25], в которой предложен способ получения лимонной кислоты из нафталина. Сначала нафталин восстанавливают натрием в жидком аммиаке до изотетралина. Эпоксидированием последнего надкислотой получают 9,10-диокси-1,4,5,8,9,10-гексагидронафталин. Последний при взаимодействии сначала с уксусной кислотой, а затем с гидроксидом калия превращается в *транс*-9,10-диокси-1,4,8,9,10-гексагидронафталин, который смесью трихлоруксусной кислоты, глима и ацетата свинца окисляют до 3,8-циклодекадиен-1,6-диона. Дион при взаимодействии с циангидрином ацетона в присутствии поташа переводится в 1,6-диокси-1,6-дицианоциклодекадиен-3,8. Его озонирование, последующее окисление пероксидом

водорода и метилирование диазометаном приводят к триметиловому эфиру лимонной кислоты.

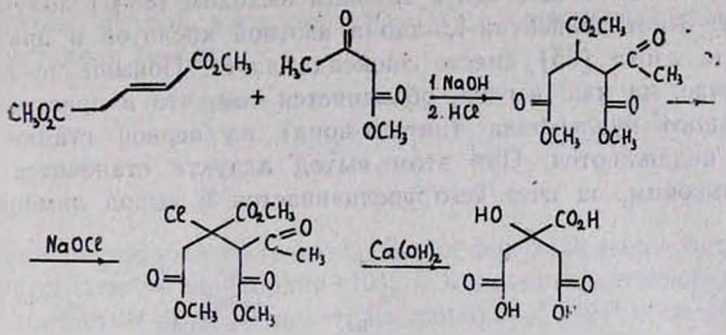


Главным недостатком рассмотренных выше методов является то, что они включают многостадийные процессы, исходные соединения малодоступны и токсичны [26—28], выходы лимонной кислоты часто не превышают 30%.

Лимонная кислота с высоким выходом (96%) образуется из соответствующих солей трикарбоновых кислот (*цис-* и *транс*-аконитовой, изолимонной, аллоизолимонной или их смесей) при действии водных растворов гидроксида кальция, магния или стронция при 160—300° и pH 11,3—12,5 под давлением [29, 30]. Очевидно, что в описанных условиях аконитовые кислоты подвергаются гидратации, а изолимонная и аллоизолимонная кислоты—изомеризации.

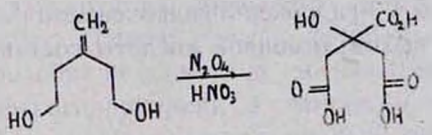


В американском патенте [31] было описано получение лимонной кислоты из диметилфумарата и метилового эфира ацетоуксусной кислоты. Смесь эфиров нагревают в присутствии метилата натрия, далее обрабатывают конц. соляной кислотой. К полученному аддукту прибавляют 5% раствор хлорноватистокислого натрия вместе с водным раствором гидроксида кальция. Смесь нагревают под давлением при 200° и кальциевую соль гидролизуют катионообменной смолой.

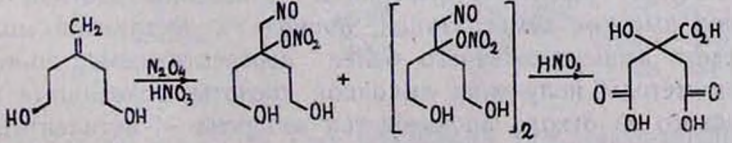


При получении лимонной кислоты в большинстве случаев последней стадией является генерирование самой кислоты из ее солей. Выделение лимонной кислоты из смеси с неорганическими солями с технологической точки зрения представляет нелегкую задачу. В этой связи, кроме ионообменного, важное значение имеет также электролитический метод [32], который позволяет получить лимонную кислоту с выходом 98—100% из растворов ее солей.

Принципиально новая схема получения лимонной кислоты описана в работах Валла и сотр. [33, 34]. Согласно этим данным, лимонную кислоту можно получить окислением 3-метиленпентан-1,5-диола азотной кислотой в присутствии диоксида азота при —10÷120°. Выход лимонной кислоты 64%.

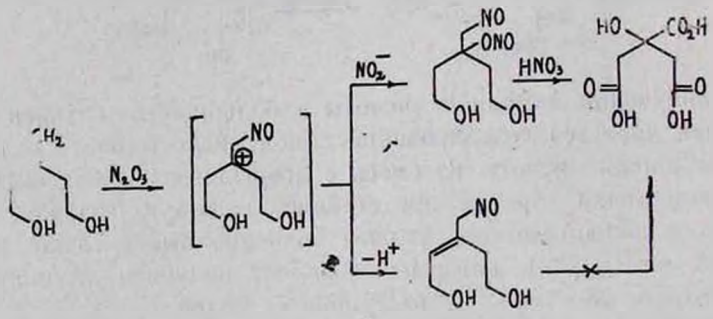


Процесс включает две стадии: присоединение диоксида азота к 3-метиленпентан-1,5-диолу и окисление полученных аддуктов азотной кислотой. Выход лимонной кислоты сильно зависит от мольного соотношения диоксида азота, азотной кислоты, 3-метиленпентан-1,5-диола и температуры. Сравнительно высокие выходы лимонной кислоты получаются при мольном соотношении азотной кислоты, оксидов азота и этиленового соединения 20:2:1, соответственно, и при проведении первой стадии при температуре ниже +20°, а второй —50°. По мнению авторов, на первой стадии реакции происходит быстрое присоединение диоксида азота по двойной связи в виде ионов NO^+ и $\overline{NO_3}$ с образованием нитрозонитрата и его димера. Далее окисление полученных аддуктов азотной кислотой приводит к лимонной кислоте.



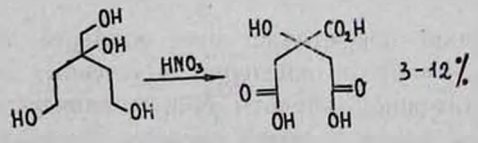
В качестве побочного продукта обычно образуется щавелевая кислота.

Лимонная кислота с более высоким выходом (85%) получена при окислении 3-метиленпентан-1,5-диола азотной кислотой в присутствии трехоксида азота [35] вместо диоксида азота. Повышение выхода в этом случае, на наш взгляд, объясняется тем, что в присутствии более сильного нуклеофила (нитрит-иона) на первой стадии оновые реакции подавляются. При этом выход аддукта становится сравнительно высоким, за счет чего увеличивается и выход лимонной кислоты.

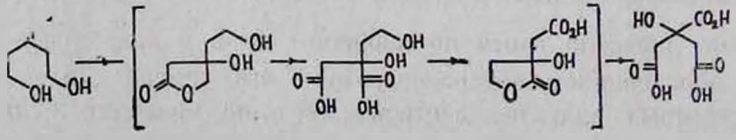


Наиболее существенным недостатком указанных способов [33—35] является малодоступность исходного гликоля. Он образуется из изобутилена в смеси с изомерным ему 3-метилпент-2-ен-1,5-диолом с незначительным выходом [36].

Для получения лимонной кислоты окислению азотной кислотой был подвергнут также 3-гидрокси-3-гидроксиметилпентан-1,5-диол. Однако в этом случае выход лимонной кислоты составляет всего 3—12% [34, 37].



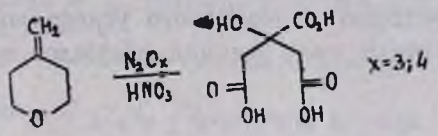
По мнению авторов, очень низкий выход лимонной кислоты объясняется тем, что в данном случае, в отличие от 3-метиленпентан-1,5-диола, нет возможности сбразования промежуточного лактона, который окисляется в более мягких условиях.



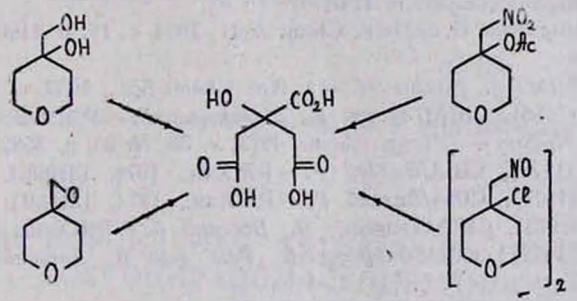
По их мнению, спирты подвергаются окислению азотной кислотой при более высоких температурах, приводя к деструкции молекулы.

В свете вышеизложенного более перспективными, по-видимому, являются методы получения лимонной кислоты, основанные на окислении одного из отхода производства изопрена—4-метилентетрагидропирана [38] и продуктов его превращения. В работе [39] было показано, что при взаимодействии (—15 ÷ — 10°) оксидов азота

4-метилентетрагидропираном и последующем окислении получающихся аддуктов азотной кислотой (40—50°) с высоким выходом образуется лимонная кислота.



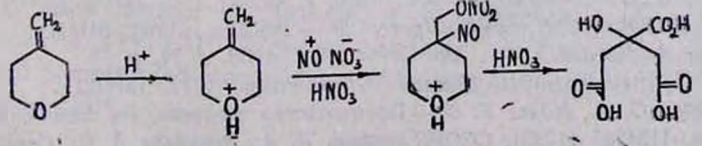
Лимонная кислота получается также при окислении 4-гидрокси-4-гидроксиметилтетрагидропирана [40], 4,4-оксаметилентетрагидропирана [41], 4-ацетокси-4-нитрометилтетратидропирана [42] и бис(4-нитрозометил-4-хлортетрагидропирана) [43] азотной кислотой.



К тому же времени в литературе появилось еще два сообщения [44, 45], также посвященных окислению 4-метилентетрагидропирана в лимонную кислоту. Однако следует отметить, что авторы указанных сообщений подобрали далеко не оптимальные условия для окисления 4-метилентетрагидропирана в лимонную кислоту.

Согласно работе [44], лимонная кислота получается при окислении 4-метилентетрагидропирана, если проводить реакцию в присутствии трехоксида азота или оксида меди, применяемых в качестве инициаторов окисления. Как отмечено в работах [34, 39], в указанных условиях невозможно получить столь высокий (>90%) выход лимонной кислоты, поскольку оксиды азота являются не инициатором, а реагентом этой двухстадийной реакции.

Некорректные данные о механизме реакции имеются и в работе [45], согласно которой, лимонная кислота получается с выходом 55% при окислении 4-метилентетрагидропирана азотной кислотой в присутствии диоксида азота при —5 ÷ 55°. По мнению авторов, на первой стадии образуется аддукт, содержащий С-нитрозильный фрагмент, который далее окисляется в лимонную кислоту.



Если бы реализовался этот необычный тип присоединения, должно было бы образоваться устойчивое С-нитрозосоединение, отличаю-

щееся интенсивным синим цветом [46]. Между тем, аддукты 4-метилентетрагидропирана с любым оксидом азота бесцветны. Поэтому, вероятней всего, эти аддукты являются нитрозосоединениями, имеющими азотистую функцию у первичного углеродного азота.

Подробнее механизм этой реакции обсужден в работе [47].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шрайнер Р., Форд С., Ролл Н.* — Синтезы орг. препаратов. М., ИЛ, 1949, т. 2, с. 290.
2. *Askew F., Tawn A.* — J. Soc. Chem. Ind. London, 1950, v. 69, p. 97.
3. *Pechmann A., Dünschmann S.* — Ann., 1891, v. 261, p. 162.
4. *Ferrario E.* — Gazz. Chim. Ital., 1908, v. 38, № 2, p. 99. — C. A., 1908, v. 2, 2951.
5. *Conen L.* — Ber., 1918, v. 51, p. 1247.
6. *Fischer H., Dangschat G.* — Helv. Chim. Acta, 1934, v. 17, p. 1196. — C. A., 1935, v. 29, 1068[8].
7. *Baer E., Grosheintz J., Fischer H.* — J. Am. Chem. Soc., 1939, v. 61, p. 2607.
8. Пат. 3162591 (1966), США/*Торстен Г., Малькольм Г.* — РЖХим., 1966, 21Н97П.
9. *Wiley R., Kim-Ki-Soo* — J. Org. Chem., 1973, v. 38, № 20, p. 3582.
10. Пат. 3755436 (1973), США/*Виллей Р.* — РЖХим., 1974, 13Н68П.
11. Пат. 3783154 (1973), США/*Виллей Р.* — РЖХим., 1974, 18Н93П.
12. Пат. 3770796 (1973), США/*Лавренце В., Виеганд К.* — РЖХим., 1974, 22Н59П.
13. Пат. 4066688 (1977), США/*Лавренце В., Том Каи В., Виеганд К.* — РЖХим., 1978, 15Н53П.
14. Пат. 4113771 (1978), США/*Лавренце В., Том Каи В., Виеганд К.* — РЖХим., 1979, 22Н51П.
15. Пат. 3917686 (1975), США /*Брусон Г.* — РЖХ им., 1976, 16Н78П.
16. Пат. 3769337 (1973), США /*Виеганд К.* — РЖХ им., 1974, 18Н91П.
17. Пат. 3769338 (1973), США /*Михаэль Д., Тиллмон Р.* — РЖХ им., 1974, 18Н92П.
18. Пат. 3843692 (1974), США /*Виеганд К.* — РЖХ им., 1975, 15Н59П.
19. Пат. 3962287 (1976), США /*Виеганд К.* — РЖХ им., 1977, 5Н64П.
20. Пат. 3843711 (1974), США /*Виеганд К.* — РЖХим., 1975, 15Н54П.
21. Пат. 3960941 (1976), США/*Виеганд К.* — РЖХим., 1977, 4Н42П.
22. Пат. 3852322 (1974), США /*Фауб Г.* — РЖХ им., 1975, 20Р259П.
23. Пат. 3950309 (1976), США /*Фауб Г.* — РЖХ им., 1977, 1Р420П.
24. Франц. заявка 2228762 (1975). — РЖХ им., 1976, 3Н39П.
25. Пат. 4249018 (1980), США /*Гинзбург Д., Майер В., Векслер А.* — РЖХим., 1982, 10Н48П.
26. Пат. 543474 (1973), Швеция /*Броуссард Ф.* — РЖХим., 1974, 16Н106П.
27. *Sulman G., Osteraas J.* — Canad. J. Chem., 1963, v. 41, № 10, p. 2718.
28. *Banks G., Cohen D., Springall H.* — Recueil. trav. chim., 1964, v. 83, № 5, p. 513.
29. Франц. заявка 2387935 (1979) — РЖХим., 1980, 1Н43П.
30. Пат. 4056567 (1977), США /*Винсент Л., Едди Г.* — РЖХим., 1978, 13Н60П.
31. Пат. 432906 (1981), США /*Едди Г., Винсент Л.* — РЖХим., 1983, 2Н52П.
32. Пат. 1251732 (1968), ФРГ/*Шульц Г.* — РЖХим., 1969, 6Л332П.
33. Пат. 4022823 (1977), США /*Вилкес Д., Валл Р.* — РЖХим., 1978, 3Н75П.
34. *Wilkes S., Wall P.* — J. Org. Chem., 1980, v. 45, № 2, p. 247.
35. Заявка 2804598 (1979), ФРГ /*Шустер Л.* — РЖХим., 1980, 9Н41П.
36. *Blomquist A., Verdol J.* — J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 78.
37. Пат. 3991126 (1976), США /*Баскай Р.* — РЖХим., 1977, 15Н42П.
38. *Огородников С. К., Идлис Г. С.* — Производство изопрена. Л., Химия, 1973, с. 30.
39. Авт. свид. 1154265 (1985), СССР/*Геворкян А. А., Аракелян А. С., Саргсян М. С., Косян С. М., Блажин Ю. М., Огородников С. К., Маилян Ш. М., Мацоян С. Г., Казарян П. И.* — Бюлл. изобр., 1985, № 17.

40. *Геворкян А. А., Казарян П. И., Саргсян М. С., Петросян К. А., Мкртумян С. А.* — ХГС, 1983, № 7, с. 891.
41. *Геворкян А. А., Саргсян М. С., Петросян К. А., Мкртумян С. А.* — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 2, с. 133
42. *Саргсян М. С., Мкртумян С. А., Геворкян А. А.* — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 8, с. 494.
43. *Саргсян М. С., Мкртумян С. А., Геворкян А. А.* — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 2, с. 129.
44. Авт. свид. 1065403 (1985), СССР /*Аветисян А. А., Габриелян С. А., Ксиптеридис В. Х., Мардоян М. К., Мушегян А. В.* — Бюлл. изобр., 1984, № 1.
45. *Александр В. В., Баталин О. Е., Брусованкина З. А., Пиксон В. В.* — ЖОрХ, 1985, т. 21, вып. 2, с. 462.
46. Химия нитро- и нитрозогрупп /под ред. Фойера Г. — М., Мир, 1972, т. 1, с. 100.
47. *Саргсян М. С., Мкртумян С. А., Геворкян А. А.* — ЖОрХ, 1987, т. 23, вып. 10, с. 2220.

Армянский химический журнал, т. 42, № 8, стр. 505—509 (1989 г.)

УДК 547.816+547.83

СИНТЕЗ И КОРОНАРНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСОПИРАНО/3,4-с/-ПИРИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, С. Н. СИРАКАНЯН, Г. Х. ГРИГОРЯН и А. С. НОРАВЯН

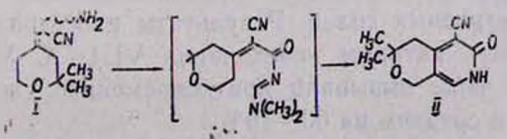
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 30 III 1988

Разработаны новые методы синтеза производных 3-оксопирано/3,4-с/пиридинов на базе 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она. Изучена коронарная активность синтезированных соединений.

Табл. 1, библ. ссылок 6.

Многие производные конденсированных пиридинов широко применяются в медицине. В частности, производные 3-оксо-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина являются кардиотоническими средствами [1], а 4-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-1,3(2H, 4H)-изохинолиндион (тезимид) нашел применение в качестве противовоспалительного препарата [2].

Исходя из вышеизложенного были разработаны методы синтеза гетероаналогов тетрагидроизохинолинов—3-оксопирано/3,4-с/пиридинов с целью изучения их биологических свойств.

Синтез осуществлен на базе 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она. Взаимодействием амида 2,2-диметил-4-тетрагидропиранилиденциануксусной кислоты (I) [3] с диэтилацеталем диметилформамида получен 5,6-диметил-5,6-дигидро-3-оксо-4-циан-8H-пирано/3,4-с/пиридин (II) с выходом 20%.