PECULIARITIES OF PRIMARY AND SECONDARY ENAMINES REACTIONS WITH MALEIC, CITRACONIC AND BROMOMALEIC ANHYDRIDES

G. V. GRIGORIAN, K. K. LULUKIAN and S. G. AGHBALIAN

The interaction of primary and secondary enamines with anhydrides of maleic and citraconic acids has been studied. The optimum conditions for 5-oxo-2-pyrroline-4-acetic and 4-isopropionic acids have been found.

It has been shown that the intermediates of the reaction between the enamines and bromomaleic anhydride—5-oxo-2-pyrroline-4-bromoacetic acids—transform into aminoacids, amines and alkenes.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агбалян С. Г., Нерсесян Л. А.* — Арм. хим. ж., 1969, т. 22, № 1, с. 40.
2. *Нерсесян Л. А., Агбалян С. Г.* — Арм. хим. ж., 1970, т. 23, № 8, с. 741.
3. Авт. свид. 455939 (1975), СССР/*Агбалян С. Г., Лулукян К. К.*—Бюлл. изобр., 1975, № 1.
4. *Агбалян С. Г., Нерсесян Л. А., Ншанян А. О.* — Арм. хим. ж., 1967, т. 20, № 6, с. 447.
5. *Сайкс П.* — Механизмы реакций в органической химии. М., Химия, 1977, с. 247.
6. *Weber G., Maggio F.* — Ann. Chem. (Rome), 1960, v. 50, № 9, p. 1438.

Армянский химический журнал, т. 44, № 7—8, стр. 443—448 (1991 г.)

УДК 547.84+546.175.323+547.471

ОКИСЛЕНИЕ 1,3- И 1,4-ДИОКСАНОВ АЗОТНОЙ КИСЛОТОЙ

А. А. ГЕВОРКЯН, М. С. САРГСЯН, А. Т. МАНУКЯН, Н. М. ХИЗАНЦЯН и С. А. МКРТУМЯН

Институт органической химии АН Республики Армения, Ереван

Поступило 18 VII 1990

Исследовано окисление 1,3- и 1,4-диоксанов азотной кислотой. Показано, что в отличие от инертного к окислению 1,4-диоксана алкилзамещенные 1,4-диоксаны, а также 1,3-диоксан и его 4-замещенные производные легко окисляются азотной кислотой с образованием карбоновых кислот. Обсуждается влияние электронных эффектов на реакционную способность связи С—Н при эфирной и ацетальной группах.

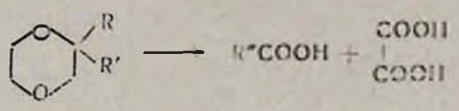
Библ. ссылок 12.

Окислительное расщепление эфиров, приводящее к образованию карбоновых кислот, идет в гораздо более мягких условиях и с большей селективностью [1], чем аналогичная реакция углеводородов [2]. Поэтому метод широко практикуется в получении карбоновых кислот из эфиров. Однако этот механизм действия эффекта кислорода не имеет объяснения. В частности, остается неясным, значит ли это, что появление любого второго эфирного кислорода в молекуле приведет к еще большей ее уязвимости к окислителю?

Анализ литературных данных по данному вопросу показывает, что появление второго эфирного кислорода, наоборот, приводит к предотвращению окисления. Иллюстративным примером тому является 1,4-диоксан, который применяется как растворитель при окислении некоторых соединений азотной кислотой [3]. Не окисляется азотной кислотой также 2,5-дикарбокси-1,4-диоксан [4].

Наиболее вероятным объяснением этого факта может быть либо особое строение молекулы, либо то, что второй атом кислорода этих молекул почему-то уже оказывает на процесс окисления не содействующее, а тормозящее влияние.

С целью выяснения этого вопроса нами исследовано окисление ряда алкилзамещенных 1,4-диоксанов азотной кислотой. Выяснилось, что монозамещенные 1,4-диоксаны (Iа, б), в отличие от самого 1,4-диоксана, окисляются 50% азотной кислотой при 60°. Еще легче идет реакция с 2,2-диметил 1,4-диоксаном. Он окисляется азотной кислотой даже при 35°. В результате образуются щавелевая (III) и соответствующая карбоновая кислоты (II).



I II III

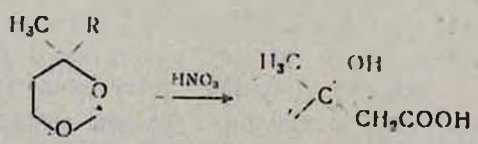
I. R, R': а—H, CH_3; б—H, C_5H_{11}; в—CH_3, CH_3

II. R": а—CH_3; б—C_5H_{11}; в—$CH_3C(OH)CH_3$

Таким образом, показано, что 1,4-диоксаны могут быть окислены, если они имеют алкильные (электронодонорные) заместители.

Нами изучено также окисление изомерных 1,4-диоксанам молекул—соединений ряда 1,3-диоксанов, которые в последние годы стали достаточно доступными, а один из них—4,4-диметил-1,3-диоксан (1,3-ДМД)—многотоннажный полупродукт промышленного органического синтеза [5]. Выбор этих молекул продиктован также практической важностью задачи, поскольку ее успешное решение позволяет получить ряд карбоновых кислот, имеющих широкое прикладное значение.

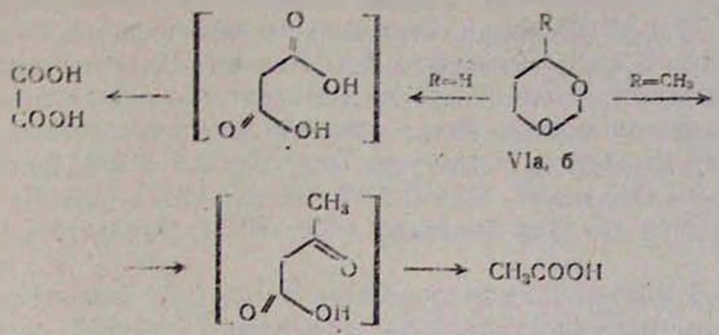
Исследования показали, что окисление 1,3-диоксана и его производных идет в гораздо более мягких условиях, чем в случае 1,4-диоксанов. Так, реакция с 50% азотной кислотой происходит при 25—30°. В результате окисления в случае 4,4-дизамещенных-1,3-диоксанов IVа, б, образуются 3-гидроксикарбоновые кислоты Vа, б с выходами 80—85%.



IVа, б Vа б

IV. R: а—CH_3; б—$CH_2CH_2OC_2H_5$; V. R: а—CH_3; б—CH_2COOH

В отличие от 4,4-дизамещенных-1,3-диоксанов окисление самого 1,3-диоксана и 4-метил-1,3-диоксана на стадии образования 3-гидроксикарбоновых кислот не останавливается; молекулы фрагментируются до образования щавелевой и уксусной кислот, соответственно.



Исключительную легкость окисления 1,3-диоксана и его производных по сравнению с 1,4-диоксаном можно было объяснить тем, что в условиях реакции происходит гидролиз ацетальной группы с образованием соответствующего гликоля, который далее окисляется до соответствующей кислоты. Однако против этой версии говорит тот факт, что окисление чистого образца 3-метил-1,3-бутандиола азотной кислотой, в отличие от 1,3-ДМД, происходит при 45--50° и дает всего лишь 65% 3-гидроксиизовалериановой кислоты (Va). Кроме того, известно, что 4,4-дизамещенные-1,3-диоксаны даже в специально подобранных условиях гидролиза образуют гликоли с выходами не более 50% [6]. Следовательно, маловероятно, что реакции окисления предшествует гидролиз.

Полученные 3-гидроксикарбоновые кислоты являются ключевыми полупродуктами для различных синтезов. Так, 3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота (Vб) является биохимическим препаратом [7], а при кислотной дегидратации 3-гидроксиизовалериановой кислоты (Va) образуется 3-метилкротоновая кислота (выход 76%), являющаяся синтоном для синтеза различных препаратов [8].

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на приборе «Perkin-Elmer R-12B» с рабочей частотой 60 *МГц* (внутренний стандарт ГМДС). Хроматографирование проводили на приборе «Chrom-4» с катарометром на 2 *м* колонке с 15% «Apiezon L» на «Chromaton N-AW-DMCS». Скорость газа-носителя (гелий) 50 *мл/мин*, температура 140°.

Взаимодействие 2-метил-1,4-диоксана (Iа) с азотной кислотой. К 50 *мл* азотной кислоты (50%) при комнатной температуре добавляли 0,1 *г* (0,001 моля) нитрита натрия, а затем при 60° по каплям прибавляли 5,1 *г* (0,05 моля) соединения Iа. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре до прекращения выделения оксидов азота (8 *ч*). Наличие в ПМР спектре реакционной смеси единственного синглетного сигнала при 1,95 *м. д.* (δ) свидетельствует об образовании уксусной кислоты. После удаления азотной кислоты по-

лучили 5,1 *г* (82%) дигидрата щавелевой кислоты, т. пл. 100—101° [9].

Взаимодействие 2-амил-1,4-диоксана (Iб) с азотной кислотой. К 40 *мл* азотной кислоты (50%) при комнатной температуре добавляли 0,1 *г* (0,001 моля) нитрита натрия, а затем при 60° по каплям прибавляли 5,7 *г* (0,036 моля) соединения Iб. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 8 *ч*. После охлаждения экстрагировали четыреххлористым углеродом, экстракт промывали водой и сушили сульфатом магния. После удаления четыреххлористого углерода остаток перегоняли в вакууме. Получили 2,6 *г* (56,5%) капроновой кислоты IIб, т. кип. 102—104°/25 *мм*, n_D^{20} 1,4177 [10]. После удаления азотной кислоты получили 2,7 *г* (60%) дигидрата щавелевой кислоты.

Взаимодействие 2,2-диметил-1,4-диоксана (Iв) с азотной кислотой. К 50 *мл* азотной кислоты (50%) добавляли 0,1 *г* (0,001 моля) нитрита натрия при комнатной температуре, а затем при 35° по каплям прибавляли 7,2 *г* (0,062 моля) соединения Iв. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 4 *ч*. Затем удаляли азотную кислоту, а оставшуюся массу обрабатывали этанолом. После обычной обработки получили 3,9 *г* смеси этилового эфира 2-гидроксиизомасляной кислоты и диэтилового эфира щавелевой кислоты, которые идентифицировали с известными образцами по ГЖХ.

2-Карбокси-1,4-диоксан. К 80 *мл* азотной кислоты (50%) при комнатной температуре добавляли 0,1 *г* (0,001 моля) нитрита натрия, затем при 40° прибавляли по каплям 10 *г* (0,084 моля) 2-гидроксиметил-1,4-диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 60°. Удаляли азотную кислоту, к остатку добавляли воду (2×30 *мл*) и полностью отгоняли. Перегонкой остатка получили 6,8 *г* (61%) 2-карбокси-1,4-диоксана, т. кип. 186—188°/23 *мм*, т. пл. 84—85° [11].

Взаимодействие 4,4-диметил-1,3-диоксана (IV а) с азотной кислотой. К 80 *мл* азотной кислоты (50%) при комнатной температуре добавляли 0,1 *г* нитрита натрия, затем при 25° по каплям прибавляли 11,6 *г* (0,1 моля) соединения IVа. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 4 *ч*. Затем отгоняли основную часть азотной кислоты, к остатку добавляли воду (2×30 *мл*) и полностью отгоняли. Остаток растворяли в четыреххлористом углероде, сушили сульфатом магния и после отгонки четыреххлористого углерода получили 10,3 *г* (85%) 3-гидроксиизовалериановой кислоты Vа в виде сиропа, n_D^{20} 1,4520 [12], ПМР спектр (D_2O), δ, *м. д.*: 2,40 с (2H, CH_2), 1,12 с (6H, CH_3CCH_3).

4-Метил-4-(β-этоксиэтил)-1,3-диоксан (IV б). Смесь 29,2 *г* (0,2 моля) 4-(β-гидроксиэтил)-4-метил-1,3-диоксана, 33,6 *г* гидроксида калия и 0,1 *г* ТЭБА перемешивали при 50° 4 *ч*, затем при комнатной температуре прибавляли 32,7 *г* (0,3 моля) бромистого этила и реакционную смесь перемешивали при 50° в течение 3 *ч*. Добавляли воду, экстрагировали эфиром, сушили сульфатом магния и после отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме. Получили 23 *г* (66%) соединения IVб, т. кип. 94—96°/10 *мм*, n_D^{20} 1,4432, d_4^{20} 1,0075. Найдено, %:

С 61,73; Н 10,01. $C_9H_{18}O_3$. Вычислено, %: С 62,06 :Н 10,34. ПМР спектр (CCl_4), δ, *м. д.*: 1,2 с (3Н, CH_3). 1,05—1,9 м (7Н, CH_3CH_2, CH_2CCH_2); 3,16—3,6 м (4Н, CH_2OCH_2); 3,8 т (2Н, CH_2O); 4,75 с (2Н, OCH_2O).

3-Гидрокси-3-метилглутаровая кислота (Vб). К 50 *мл* азотной кислоты (50%) при комнатной температуре прибавляли 0,1 *г* нитрита натрия, затем при 30° по каплям прибавляли 8,7 *г* (0,05 моля) соединения IVб. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре 4 *ч*, затем отгоняли основную часть азотной кислоты, к остатку добавляли воду (2 × 30 *мл*), полностью отгоняли и остаток высушивали на воздухе. Получили 5.8 *г* (80%) соединения Vб, т. пл. 110° (из ацетона) [10]. ПМР спектр (D_2O), δ, *м. д.*: 1,11 с (3Н, CH_3); 2,48 с (4Н, CH_2, CCH_2).

Взаимодействие 4-метил-1,3-диоксана (VIа) с азотной кислотой. Аналогичным образом окислением 9,8 *г* (0,096 моля) соединения VIа 50 *мл* азотной кислоты (50%) при 30° по данным ПМР спектра получена уксусная кислота.

Взаимодействие 1,3-диоксана (VIб) с азотной кислотой. Аналогичным образом при окислении 8,8 *г* (0,1 моля) соединения VIб 50 *мл* азотной кислоты (50%) при 30° получили 8,3 *г* (66%) дигидрата щавелевой кислоты.

Взаимодействие 3-метил-1,3-бутандиола с азотной кислотой. Аналогичным образом при окислении 10,4 *г* (0,1 моля) 3-метил-1,3-бутандиола 50 *мл* азотной кислоты (50%) при 45—50° получили 7,6 *г* (65%) 3-гидроксиизовалериановой кислоты (Vа).

3-Метилкротоновая кислота. Смесь 5,9 *г* (0,05 моля) 3-гидроксиизовалериановой кислоты (Vа) и 0,1 *г* *п*-толуолсульфокислоты нагревали при 80° 1 *ч*, затем отгоняли воду и перегонкой выделяли 3,8 *г* (76%) 3-метилкротоновой кислоты, т. кип. 52—54°/3 *мм*, т. пл. 68—69° [8]

1, 3- ԵՎ 1,4-ԴԻՕՔՍԱՆՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ ԱԶՈՏԱԿԱՆ ԹԹՎՈՎ

Ա. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Թ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ,
Ն. Մ. ԽԻԶԱՆՑՅԱՆ և Ս. Ա. ՄԿՐՏՈՒՄՅԱՆ

Ուսումնասիրված է 1,3-և 1,4-դիօքսանների օքսիդացումը ազոտական թթվով։ Ցույց է տրված, որ ի տարբերություն 1,4-դիօքսանի ալկիլտեղակալված 1,4-դիօքսանները, ինչպես նաև 1,3-դիօքսանը և նրա 4-տեղակալված ածանցյալները օքսիդանում են ազոտական թթվով, առաջացնելով համապատասխան կարբոնաթթուներ։ Քննարկված է էլեկտրոնային էֆեկտների ազդեցությունը եթերային և ացետալային խմբավորումների մոտ գտնվող C—H կապի ռեակցիոնունակության վրա։

OXIDATION OF 1,3- AND 1,3-DIOXANES BY NITRIC ACID

A. A. GEVORKIAN, M. S. SARGSSIAN, A. T. MANOUKIAN,
N. M. KHIZANTSIAN and S. A. MKRTUMIAN

The oxidation of 1,3- and 1,4-dioxanes in nitric acid has been investigated. It has been shown, that unlike passing toward oxidation

1,4-dioxane substituted 1,4-dioxanes as well as 1,3-dioxane and its 4-substituted derivatives readily reacts in nitric acid resulting in the formation of carboxylic acids.

The influence of electronic effects on reactivity of C—H bond at ether and acetal groups is discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 867688 (1953). ФРГ/Гайц Г.—С. А. 1954, v. 48, 11487 e.
2. *Титов А. И.* — Усп. хим., 1952, т. 21, вып. 8, с. 881.
3. *Лебедев Н. Н., Козлов В. М.* — ЖОрХ, 1966, т. 2, вып. 2, с. 261.
4. *Sumerbell R. K., Stephens J. R.* — J. Am. Chem. Soc., 1954, v. 76, № 24, p. 6401.
5. *Огородников С. К., Идлис Г. С.* — Производство изопрена. Л., Химия, 1973, с. 12.
6. *Огородников С. К., Идлис Г. С.* — Производство изопрена. Л., Химия, 1973, с. 74.
7. *Tschesche R., Mechleidt H.* — Ann., 1960, v. 631, p. 61.
8. *Hauser Ch. R., Ruterbaugh W. H.* — J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, № 5, p. 1068.
9. Словарь орг. соед./под ред. И. Хейльброна, Г. М. Бэнбери. М., ИЛ, 1949, т. 3, с. 322.
10. Словарь орг. соед/под ред. И. Хейльброна, Г. М. Бэнбери. М., ИЛ, 1949, т. 1, с. 391.
11. *Nelson B. A., Minsek R. C., Simon I. I.* — J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, № 6, p. 1695.
12. *Wahanabs Sh., Kyoichi S., Tsutomu F., Kazuhicko F.* — Chem. and Ind., 1969, v. 50, p. 1811.

Армянский химический журнал, т. 44, № 7—8, стр. 448—454 (1991 г.)

УДК 547.853.859.4:547.467

СИНТЕЗЫ НА БАЗЕ 2-БЕНЗИЛ-4-ГИДРАЗИНОПИРИМИДИНА

Г. Г. ДАНАГУЛЯН, Л. Г. СААКЯН, П. Б. ТЕРЕНТЬЕВ и М. Г. ЗАЛИНЯН

Ереванский институт народного хозяйства

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

Поступило 22 IV 1991

Осуществлен синтез 2-бензил-4-гидразино-6-метилпиримидина и некоторых его производных N^1-алкил, гидразидов, гидразонов, а также конденсированных систем на его основе—триазоло/4,3-о/пиримидина и тетразоло/1,5-с/пиримидина. Показано, что при взаимодействии 2-бензил-4-метил-6-хлорпиримидина с этилгидразином получается лишь I^1-этилгидразинопроизводное.

Табл. 2, библ. ссылок 3.

В ряду производных 2-бензилпиримидина найдены вещества, проявляющие высокую биологическую активность. Так, известно, что 2-бензил-4-ди(β-оксиэтил)амино-6-метилпиримидин обладает гипотензивной, диуретической, спазмолитической и сосудорасширяющей активностью [1], а 2-бензил-4-(β-диметиламиноэтилтио)-6-метилпиримидин усиливает действие антибиотика флеомицина-G [2]. Отмеченное и определяет интерес к синтезу новых соединений—производных этого ряда.