

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.476.1+822.3+867.4.07

ХИМИЯ 4-БУТАНОЛИДОВ

Э. Г. МЕСРОПЯН и А. А. АВETИСЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 12 III 1991

Обобщены и систематизированы имеющиеся в литературе данные о способах получения 4-бутанолидов на базе оксидов.

Библ. ссылок 110.

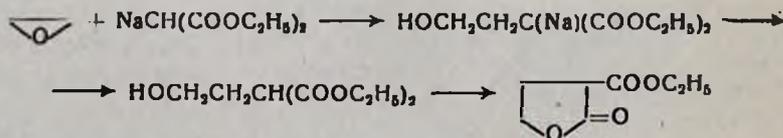
Соединения, содержащие лактонное кольцо, входят в состав многих природных соединений растительного происхождения, действуя на микро- и макроорганизмы. Так, большинство сердечных гликозидов в своей структуре содержит лактонную группу—гликозиды строфанта, типа строфантина К, применяемого при острой сердечно-сосудистой недостаточности, в том числе на почве инфаркта миокарда. К ним относятся также другие природные лактонсодержащие производные: конваллятоксин, эризимин, эризимозид, коразид, кардиовален, тауремезин и другие.

С давних времен для лечения глистных инвазий применялись листья полыни, в которых содержится сантонин, представляющий собой лактон гексагидронафталинового ряда, и артемизин [1, 2]. Многие соединения типа пилокарпина, оказывающие холинергическое действие, также являются производными 4-бутанолидов [3—7]. Активными противогрибковыми препаратами являются клавидин и йодин [8, 9]. На основе лактонов путем различных превращений получены различные синтетические препараты [10—21].

В настоящем обзоре обобщены и систематизированы способы получения 4-бутанолидов на базе органических оксидов, которые можно сгруппировать следующим образом.

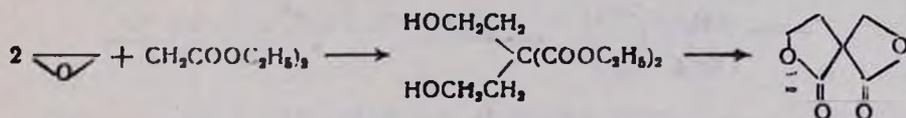
1. Синтез бутанолидов на базе оксида этилена

Еще в 1899 г. Траубе и Леман осуществили конденсацию оксида этилена с натриймалоновоым эфиром в среде абсолютного спирта и показали, что получается натриевое производное β-оксиэтилмалонового эфира, которое после подкисления и перегонки переходит в 2-этоксикарбонил-4-бутанолид [22, 23].

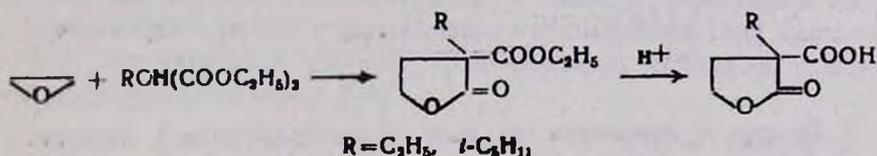


В. В. Феофилактов и А. С. Онищенко, изменив условия взаимодействия оксида этилена с малоновым и ацетоуксусным эфирами, получили 2-этоксикарбонил-, 2-карбокси- и 2-ацето-4-бутанолиды с более высокими выходами.

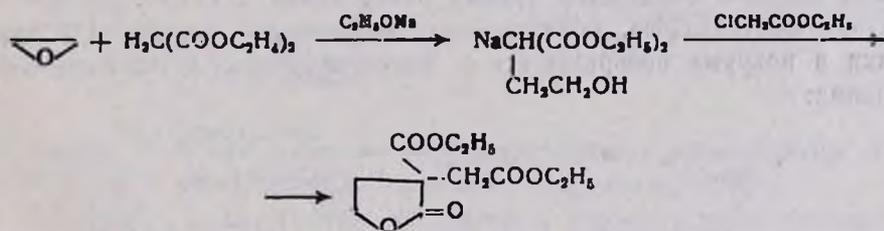
Присоединение оксида этилена к малоновому эфиру в условиях реакции Кневенегеля в присутствии вторичных аминов впервые было описано К. Г. Пакендорфом. Он заметил, что реакционная смесь, оставленная при комнатной температуре, на десятые сутки мгновенно саморазогревается. Температура достигает 70—80°, вслед за чем начинается обильное выделение кристаллического дилактона, выход которого увеличивается при избытке оксида этилена [24].



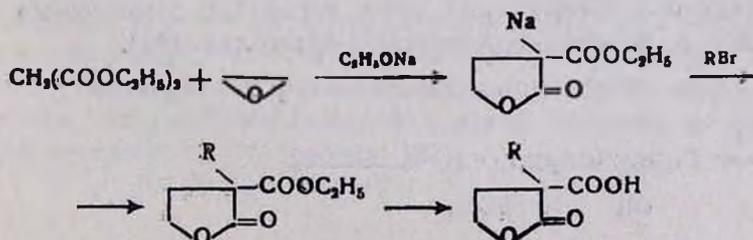
Продолжая изучение оксидной конденсации в присутствии вторичных аминов, авторы, осуществив взаимодействие оксида этилена и замещенных малоновых эфиров в присутствии пиперидина при комнатной температуре, получили 2-замещенные 2-этоксикарбонил-4-бутанолиды с хорошими выходами. Кислотный гидролиз последних привел к 2-алкил-4-бутанолидам [18].



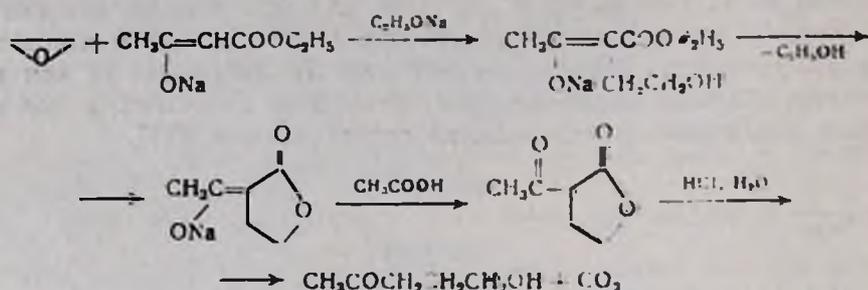
Продукт реакции оксида этилена с малоновым эфиром канадские химики использовали как исходное соединение в синтезе 2-этоксикарбонил-2-этоксикарбонилметил-4-бутанолида [25].



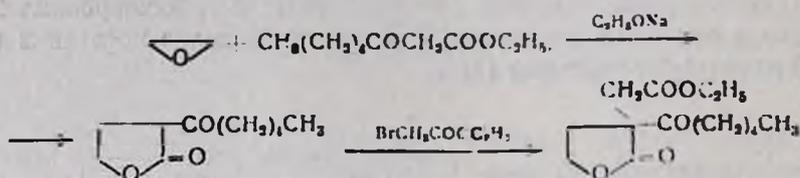
Исследовано несколько вариантов взаимодействия оксида этилена с малоновым эфиром и получены бутанолиды с хорошими выходами согласно схеме:



С целью получения ацетопропилового спирта, необходимого для приготовления важных трипанцидных препаратов, исследована реакция между оксидом этилена и натрийацетоуксусным эфиром. Показано, что в результате образуется лактон (β -оксипропил) ацетоуксусной кислоты, который кетонным расщеплением легко превращается в ацетопропиловый спирт [26], что впервые было доказано Кнунянцем.

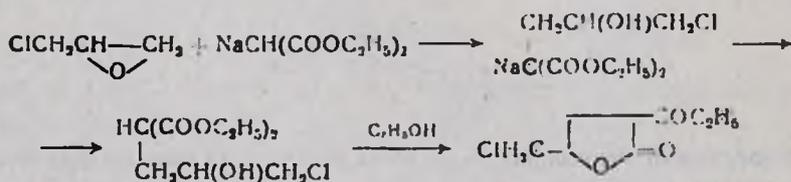


Р. Вольфом и М. Ленфантом описано образование 2-капроил-2-этоксикарбометил-4-бутанолида как промежуточного продукта при синтезе 3-метоксикарбометил-2-пентилтетрагидрофурана [27]:

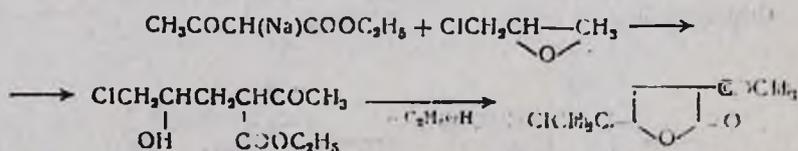


2. Синтез бутанолидов на базе галогензамещенных оксидов.

Еще в работах Траубе и Лемана изучалось взаимодействие эпихлоргидрина с натриймалоновым и натрийацетоуксусным эфирами в среде спирта [22, 23]. Установлено, что в случае натриймалонового эфира вначале образуется трудно растворимое в спирте соединение состава $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{ClNa}$, которое после разложения кислотами и перегонки в вакууме превращается в 2-этоксикарбонил-4-хлорметил-4-бутанолид:

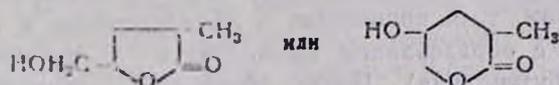


В случае же натрийацетоуксусного эфира образуется 3-хлор-2-гидроксипропилацетоуксусный эфир, который с отщеплением этанола переходит в 2-ацетил-4-хлорметил-4-бутанолид [23].



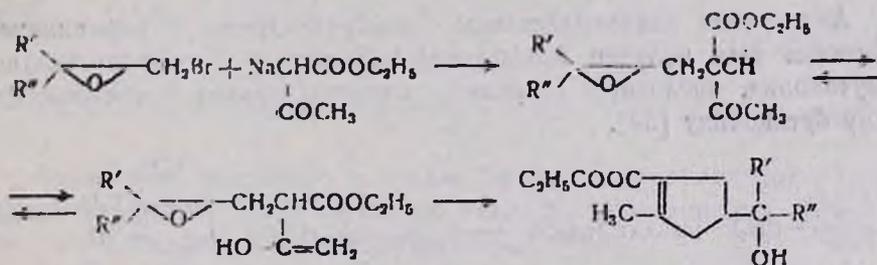
Подобные превращения с раскрытием оксидного кольца эпихлоргидрина в протонном растворителе—спирте были проведены и изучены и другими авторами [28—32].

Ф. Н. Степанов, изучив конденсацию α -оксидов с эфирами ацетоуксусной кислоты, имеющими хотя бы один водородный атом в α -положении, пришел к выводу, что эта реакция не приводит к получению ожидаемого 2-алкил-2-ацетилпроизводного бутанолида вследствие отщепления ацетильной группы [33]. Так, соединению, полученному из эпихлоргидрика и натрийметилацетоуксусного эфира, автор приписал одну из следующих формул:



Однако работы многих авторов опровергают эти данные [22—30].

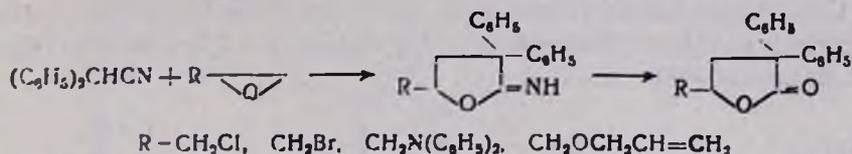
Интересные результаты были получены при алкилировании металлических производных карбонильных соединений α - и β -бромоксидами [34—38]. В отличие от эпихлоргидрина реакция α -бромоксидов с натрийацетоуксусным эфиром протекает с образованием соединений, содержащих оксидный цикл. Так, при взаимодействии найтриацетоуксусного эфира с 1-бром-2,3-эпоксипутаном, 1-бром-3-метил-2,3-эпоксипутаном и 1-бром-3,4-эпоксипутаном в этаноле образуются дигидрофураны вследствие внутримолекулярного взаимодействия оксидного цикла с гидроксильной группой транс-енольной формы β , γ -эпоксиалкилацетоуксусного эфира [35].



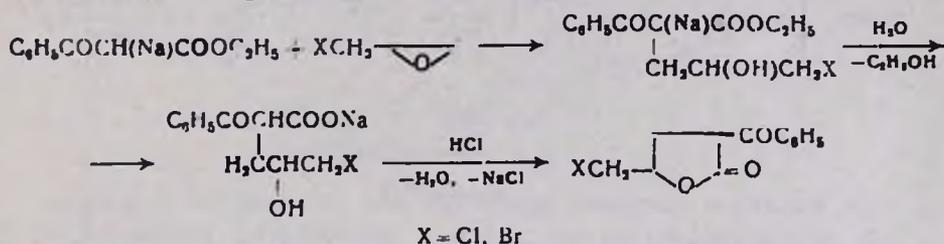
На основе 2-метил-3,4-эпокси-1-бутена и ацетоуксусного эфира Казарян П. И. и др. получили 3-изопропенилбутанолиды [36].

Темникова Т. И. и сотр. исследовали также взаимодействие β -бромоксидов с реагентами, содержащими рядом с подвижным водородом весьма активную нитрильную группу. Ими была проведена реакция β -бромоксида изопентана с натрийциануксусным эфиром в среде абсолютного спирта и был получен кристаллический продукт с 45% выходом, который представлял собой смесь двух веществ. Из этой смеси ими выделен в малых количествах малоустойчивый α -этоксикарбонил- γ -изопропил- $\Delta^{2,3}$ -иминобутенолид, который легко гидролизуется при действии разбавленной соляной кислотой в α -этоксикарбонил- γ -изопропил- $\Delta^{2,3}$ -бутенолид [37].

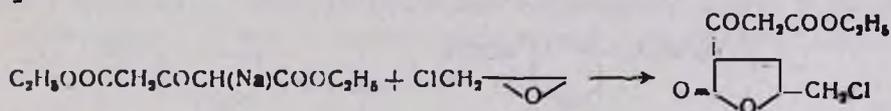
В зависимости от условий реакции эпихлоргидрин дает или 3,3-дифенил-5-хлорметилтетрагидро-2-фуранонимин, или 3,3-дифенил-5-(β,β-дифенил-β-цианоэтил)-тетрагидро-2-фуранонимин с 65—70% выходами, которые, гидролизуясь соляной кислотой, переходят в соответствующие бутанолиды [40].



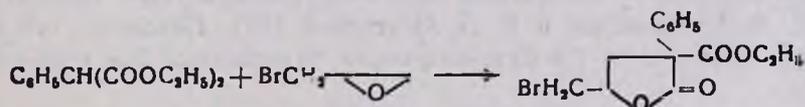
Впервые Геллер заметил, что эпихлор- и эпибромгидрины, конденсируясь с натриевым производным этилового эфира бензоилуксусной кислоты в среде спирта, образуют 2-бензоил-4-хлор(бром)метил-4-бутанолиды [41].



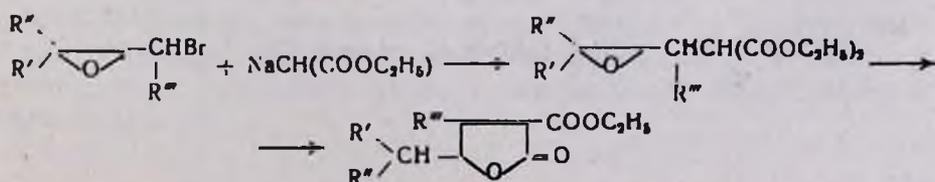
Далее он же показал, что эпихлоргидрин, конденсируясь с натриевым производным диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты, образует 2-(2¹-этоксикарбонилацетил)-4-хлорметил-4-бутанолид [42].

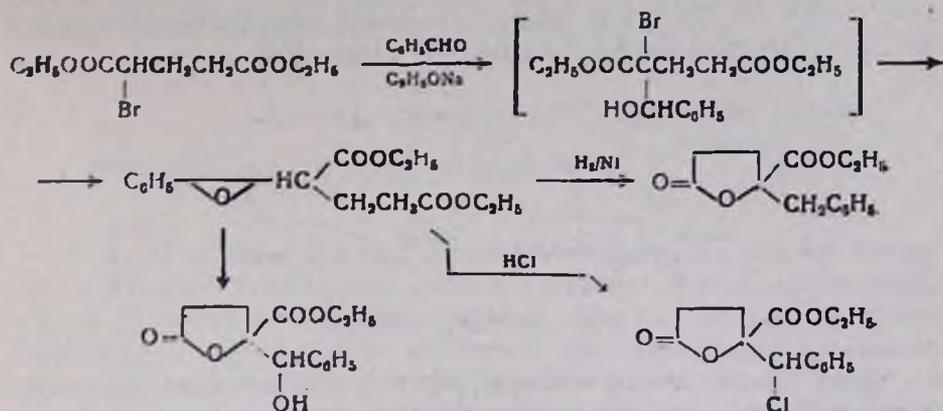


Аналогично протекает и взаимодействие эпибромгидрина с диэтиловым эфиром фенилмалоновой кислоты, приводящее к 4-бромметил-2-этоксикарбонил-2-фенил-4-бутанолиду [43].

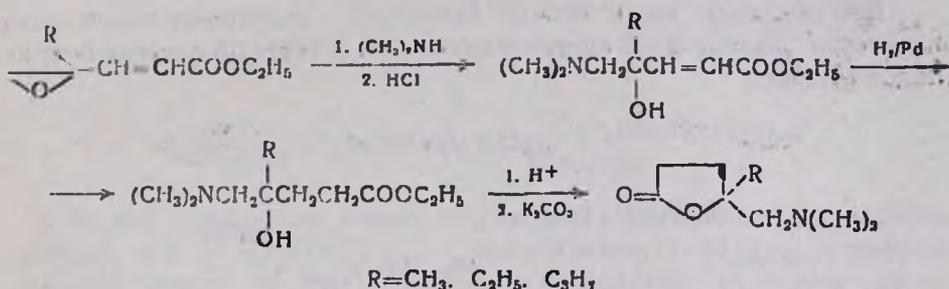


Соединениям, образующимся в результате реакции натриймалонового эфира с α-бромоксидами бутена-1, бутена-2 и 2-метилбутена-2, было приписано строение 2-этоксикарбонил-4-алкил-Δ^{α,β}-бутенолидов. При этом считалось, что эти лактоны получают вследствие перегруппировки и отщепления молекулы спирта от β,γ-эпоксиналкималоновых эфиров [44].





4-Диметиламинометил-4-этил-4-бутанолид был получен взаимодействием эфира 4-алкил-4,5-эпокси-2-пентановой кислоты с диметиламином в атмосфере водорода в присутствии палладиевой черни [61].



Подвергнув эпоксиакоценовую кислоту солянокислому гидролизу, А. В. Данилова и сотр. получили 5,5-дилактон [62, 63].

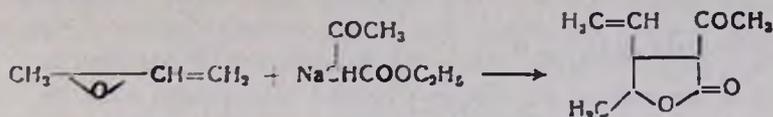
Взаимодействием эфиров 3-метил-4,5-эпокси-2-пентановых кислот с аминами и последующим гидрированием гидрохлоридов образующихся соединений получены эфиры 5-амино-4-окси-3-метилвалериановой кислоты, которые существуют в виде пары диастеромеров. Кипячение последних в подкисленных соляной кислотой водных или метанольных растворах приводит к образованию гидрохлоридов 4-аминометил-3-метил-4-бутанолидов [64].

4. Синтез бутанолидов на базе других оксидов.

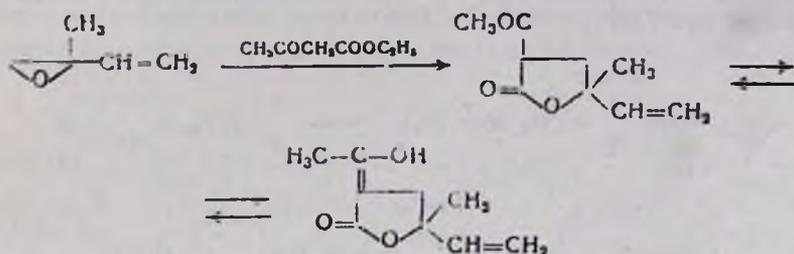
Изучение оксидной конденсации привело к выводу о том, что строение конечного продукта зависит от условий проведения реакции. Так, если к кипящему спиртовому раствору малонового эфира медленно прибавить оксидное соединение, то в этом случае единственными продуктами являются 4-алкил-4-бутанолиды, а если прибавление оксида проводится при 40°, то получают 4-алкил-4-этоксикарбонил-4-бутанолиды с 70—75% выходами [65].

Изучив действие электрофильных заместителей в оксиде этилена на направление раскрытия оксидного цикла, авторы установили, что

бутанолид, а в 2,3-эпоксипентене-4 анион реагента атакует третий, более реакционноспособный атом углерода и приводит в качестве основного продукта реакции к 2-ацетил-3-винил-4-метил-4-бутанолиду.

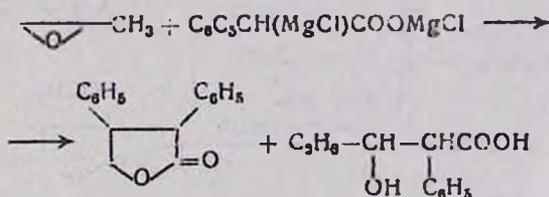


Ф. Г. Пономарев и сотр., развивая исследования в этом направлении, изучили конденсацию оксида изопрена (1,2-эпокси-2-метилбутена-3) с натрийацетоуксусным эфиром. Авторы, ожидая, что анион ацетоуксусного эфира будет атаковать преимущественно пространственно доступный первичный атом углерода оксидного цикла, приписали полученному лактону строение 2-ацетил-4-винил-4-метил-4-бутанолида, представляющего собой равновесную keto-енольную систему [70].

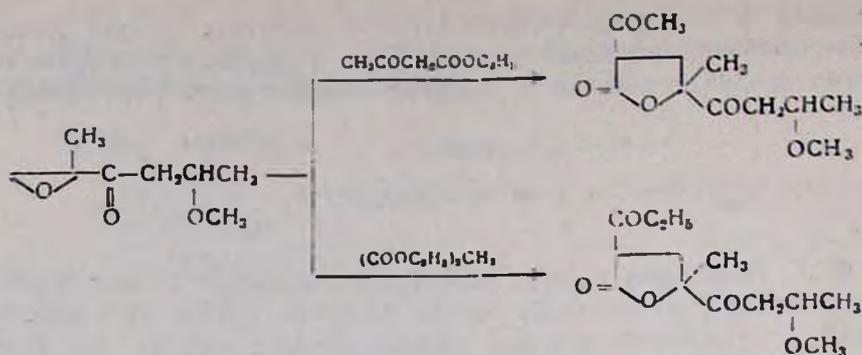


Второй возможный изомер—2-ацетил-3-винил-3-метил-4-бутанолид, который мог образоваться из-за возможности стабилизации положительного заряда на C₂, получается в небольшом количестве вследствие раскрытия цикла за счет сопряжения с двойной связью.

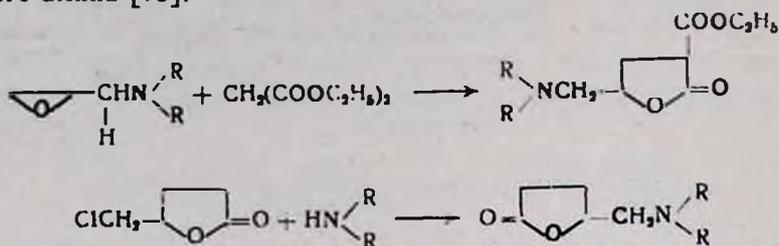
Интересно отметить, что в отличие от оксида стирола и циклогексена оксид пропилена с солью магнийхлорфенилуксусной кислоты (реактивом Иванова), помимо α-фенил-β-гидроксиивалериановой кислоты, образует два стереоизомерных 2-фенил-3-метил-4-бутанолида с низкими выходами [71].



При конденсации 1-эпокси-2-метил-3-оксо-5-метоксигексана с ацетоуксусным и малоновым эфирами в присутствии этилата натрия Назаров и сотр. выделили 2-ацетил-4-метил-4-(2'-метокси)бутироил- и 2-этоксикарбонил-4-метил-4-(2'-метокси)бутироил-4-бутанолиды с высокими выходами [72].

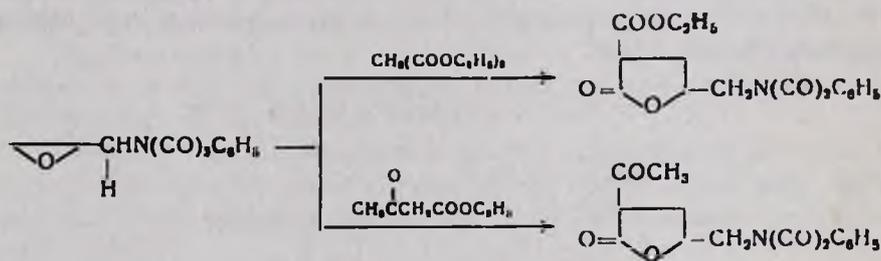


Французскими учеными получен 3-диалкиламино-4-бутанолид взаимодействием 3-алкиламино-1,2-эпоксипропана с малоновым эфиром и последующим омылением и декарбоксилированием. Структура установлена встречным синтезом из 4-хлорметил-4-бутанолида и вторичного амина [73].

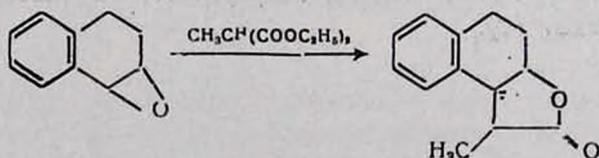


Вариацией аминов авторами получены различные аналоги.

Для осуществления синтеза противосудорожных препаратов (гистидина и др.) взаимодействием ацетоуксусного и малонового эфиров с 3-фталимида-1,2-эпоксипропаном были получены соответственно 2-ацетил-4-фталимидометил- и 2-этоксикарбонил-4-фталимидометил-4-бутанолиды [74].



Определенный интерес представляет реакция между 1,2-эпкси-3,4-дигидронафталином и метилмалоновым эфиром, приводящая к соединению, близкому по своей структуре к природному продукту сантонину и к его производному—гипосантону [75].



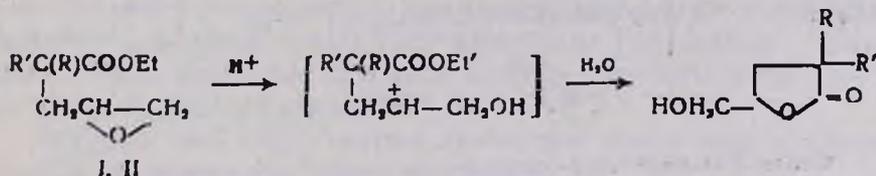
5. Синтез бутанолидов на базе замещенных глицидилмалоновых и ацетоуксусных эфиров.

Замещенные глицидилмалоновые (I) и α -ацетоуксусные эфиры (II) являются универсальной базой для получения разных функционально замещенных 4-бутанолидов [80—82], поэтому одним из классических методов получения 4-бутанолидов можно считать конденсацию органических α -оксидов с β -дикарбонильными соединениями.

Синтез 2-алкил-2-ацетил-4-гидроксиметил-4-бутанолидов

Кислотный гидролиз алкилглицидилмалоновых и алкилглицидил-ацетоуксусных эфиров осуществлен в присутствии небольших количеств серной кислоты. Установлено, что реакция гладко протекает при 80—85° и завершается в течение 3 ч.

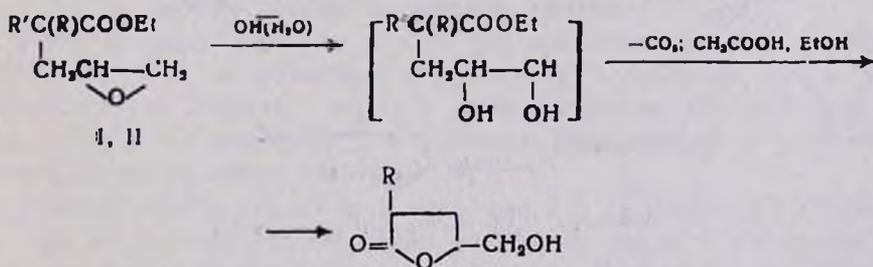
В результате из оксидов I с хорошими выходами получены 2-замещенные-4-гидроксиметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолиды [76—78], а из оксидов II—2-алкил-2-ацетил-4-гидроксиметил-4-бутанолиды [79, 80].



- R' = COOEt а. R = C₂H₅; б. R = C₄H₉; в. R = *изо*-C₈H₁₇; г. R = H₇H₁₇;
 д. R = CH₂=CHCH₃; е. R = CH₂CCl=CHCH₃; ж. R = C₆H₅-CH₂;
 з. R = COCH₃ а. R = C₄H₉; б. R = C₈H₁₇; в. R = CH₂=CHCH₃

Синтез 2-алкил-4-гидроксиметил-4-бутанолидов

Непосредственно из оксидов I, II щелочным гидролизом и декарбоксилированием получены 2-алкил-4-гидроксиметил-4-бутанолиды [79, 80].

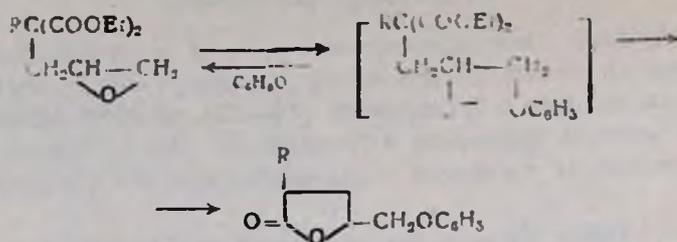


- R = C₄H₉, C₆H₁₁, C₈H₁₇, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁

Синтез феноксилактонов

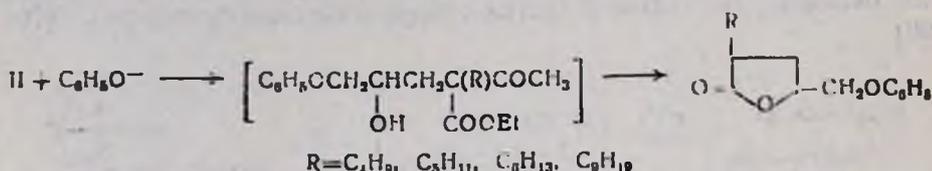
При взаимодействии алкилглицидилмалоновых эфиров с фенолом в присутствии эквимольного количества металлического натрия в среде как апротонного биполярного растворителя—диоксана, так и полярного растворителя—спирта, образуются продукты присоеди-

ния с последующим декарбокситированием—2-алкил-4-феноксиметил-4-бутанолиды [81].



R=C₂H₅, C₆H₅, C₈H₁₁, C₆H₁₃, C₈H₁₇, C₁₀H₁₉

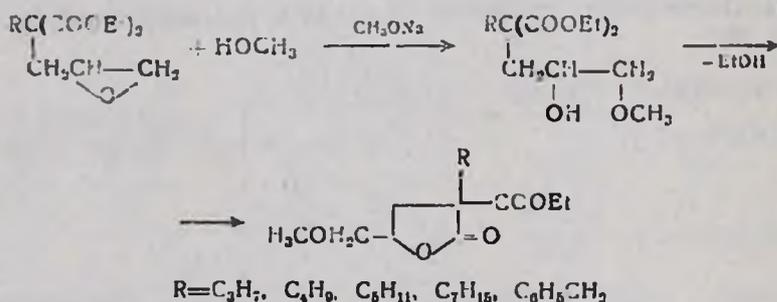
2-Алкил-4-феноксиметил-4-бутанолиды получены также взаимодействием алкилглицидилацетоуксусных эфиров с фенолом в присутствии различных количеств фенолята натрия в среде диксана и спирта. Реакция проводилась как с эквимольными количествами реагентов, так и в избытке фенола и оксида [82].



Синтез 2-алкил(бензил)-4-метоксиметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолидов.

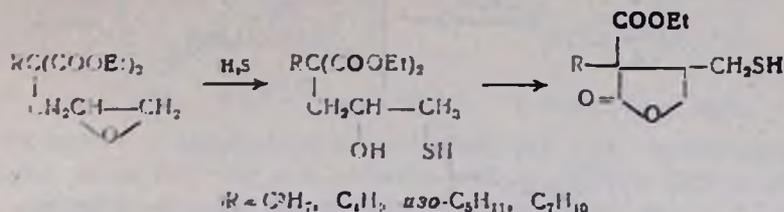
Хорошо известно, что γ-алкоксилактоны—биологически активные вещества, могущие найти применение в качестве антивирусных препаратов, стимуляторов нервной системы [83].

Реакция метилового спирта с алкилглицидилмалоновыми эфирами в присутствии метилата натрия приводит к 2-алкил(бензил)-4-метоксиметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолидам [84].



Синтез 2-алкил-4-меркаптометил-2-этоксикарбонил-4-бутанолидов

Взаимодействие алкилглицидилмалоновых эфиров с сероводородом в водно-спиртовом растворе в присутствии гидрата окиси бария, при комнатной температуре приводит к образованию 2-алкил-4-меркаптометил-2-этоксикарбонил-4-бутанолида [85].



Дилактоны

Спиродилактоны являются малоизученными соединениями [86—88], что связано в основном с ограниченностью способов их получения. С целью расширения путей синтеза спиродилактонов аллил (γ -хлоркротил)глицидилмалоновые эфиры были подвергнуты окислению перекисью водорода в среде уксусного ангидрида. В результате окисления с 55—65% выходами получены, γ , γ -дигидроксиметил- и γ -ацетил- γ -гидроксиметилспиродилактоны.

Кислотным гидролизом названных оксидов получены соответственно 2-аллил-4-гидроксиметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолид и 2-(3'-хлоркротил)-4-гидроксиметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолид, окислением которых перекисью водорода в среде уксусного ангидрида получены те же спиродилактоны [89].

Разработанный метод синтеза дилактонов такого рода можно считать препаративным.

Ацетиллактоны получены также взаимодействием оксидов I с натрийацетоуксусным эфиром в среде абсолютного спирта [90].

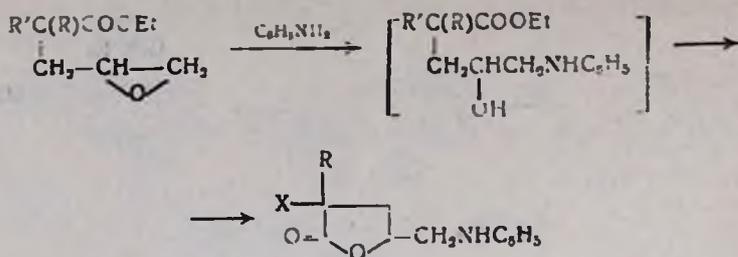
Полифункциональные аминоллактоны

Способы получения замещенных и незамещенных аминоллактонов сводятся в основном к превращениям производных аминокислот и некоторых γ -лактонов. Можно считать, что не существует общего препаративного метода получения аминоллактонов, что делает разработку такого метода весьма актуальной задачей.

Установлено, что оксиды I и II под действием анилина раскрываются с атакой по наименее замещенному и наиболее стерически доступному углеродному атому с промежуточным образованием β -аминоспиртов, циклизующихся в условиях эксперимента в γ -лактоны с отщеплением этилового спирта [91, 92].

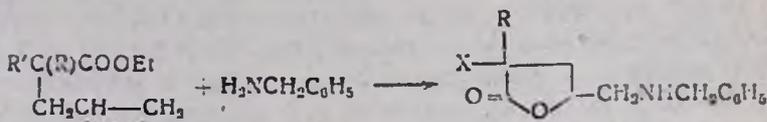
Реакции между анилином и оксидами I и II были осуществлены как при эквимольном соотношении реагентов, так и в избытке анилина, как в присутствии воды, так и без нее. Наилучшие же выходы лактонов (R = COOEt) получаются при эквимольном соотношении реагентов.

На выходы лактонов оказывает влияние и длина алкильного радикала, увеличение которой приводит к повышению выходов.



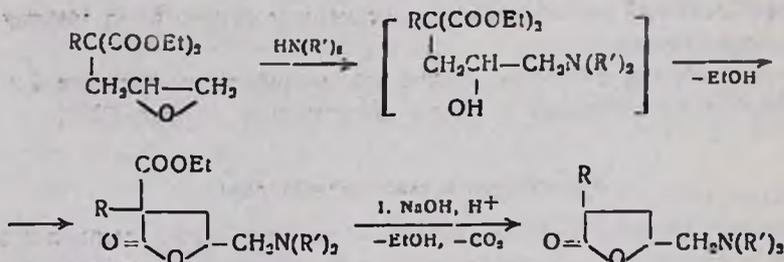
$\text{R} = \text{COCH}_3$, $\text{X} = \text{H}$; $\text{R} = \text{X} = \text{COEt}$; $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$, C_5H_{11} , C_6H_{13} , C_8H_{17}

Проведенные исследования показали, что бензиламины с оксидами I и II также образует лактоны [93].



$\text{R} = \text{COCH}_3$, $\text{X} = \text{H}$; $\text{R} = \text{X} = \text{COEt}$; $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$, C_5H_{11} , C_6H_{13}

В результате реакции алкилглицидиамалоновых эфиров с диметил- и диэтиламинами при 40° образуются 2-алкил-4-диалкиламинометил-2-этоксикарбонил-4-бутанолиды.



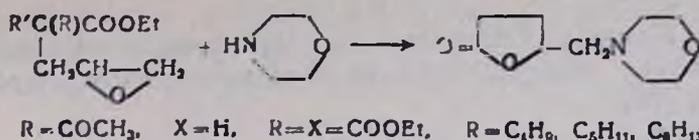
$\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$, C_4H_9 , *изон*- C_5H_{11} , C_6H_{13} , C_7H_{15} ; $\text{R}' = \text{CH}_3$, C_2H_5

При взаимодействии оксидов I с пирролидином и пиперидином при эквимольном соотношении реагентов происходит расщепление углерод-кислородной связи с образованием 2-алкил-2-этоксикарбонил-4-пирролидинометил-4-бутанолидов и 2-алкил-2-этоксикарбонил-4-пиперидинометил-4-бутанолидов [94].

Взаимодействие оксидов II с пирролидином и пиперидином приводит к 2-алкил-4-пирролидинометил-4-бутанолидам и 2-алкил-4-пиперидинометил-4-бутанолидам [94].

Конденсация оксидов I и II с морфолином изучена при разных температурах и разных соотношениях исходных веществ [94].

В результате этой реакции получают соответственно 2-алкил-4-морфолинометил-4-бутанолиды и 2-алкил-4-морфолинометил-2-этоксикарбонил-4-бутанолиды. Установлено, что реакции оксидов II с 67—81% выходами протекают при температуре 120° и соотношении оксид—морфолин 1:2, а оксидов I—при 140° в эквимольном соотношении.



Оксиды I с пиперазингексагидратом как при эквимольном соотношении реагентов, так и в избытке пиперазингексагидрата образуют два продукта—2-алкил-4-пиперазинометил-4-бутанолид и 1,4-ди(2-алкил-4-бутанолидометил)пиперазин [95].

При взаимодействии оксидов I с бензотриазолом в присутствии воды, без воды и в водном спирте [96] при эквимольных соотношениях основными продуктами реакций являются 2-алкил-2-этоксикарбонил-4-бензотриазолометил-4-бутанолиды, выходы которых повышаются в водном растворе спирта [96].

При проведении реакции в водной среде, кроме указанных лактонов, были выделены 2-алкил-4-бензотриазолометил-4-бутанолиды [96].

Синтез 2-алкил-4-этоксикарбонил-4-фтальимидометил-4-бутанолидов

Исследование взаимодействия оксидов I с фталимидом показало, что при 200° после раскрытия α -оксидного кольца происходит внутримолекулярная перэтерификация с образованием 2-алкил-2-этоксикарбонил-4-фтальимидометил-4-бутанолидов [97].

Были получены также 2-алкил-2-этоксикарбонил-4-гидроксиметил-4-бутанолиды и некоторое количество известного в литературе N-этилфтальимида [98]. Следовательно, можно предположить, что фталимид действует не только на оксидное кольцо, но и на одну из этоксикарбонильных групп, превращая ее в кислотную. В результате оксидное кольцо расщепляется и происходит внутримолекулярная циклизация с образованием гидроксилактонов, а сам фталимид превращается в N-этильное производное.

При конденсации 2,3-эпоксипропил-N-фтальимида [99] с алкилмалоновыми эфирами в среде абсолютного этилового спирта в присутствии этилата натрия образуются 2-алкил-4-фтальимидометил-4-бутанолиды.

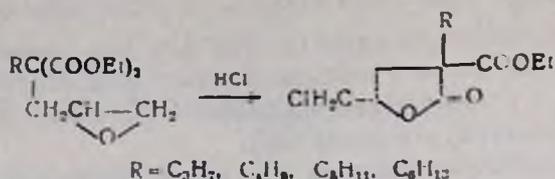
Синтез лактон-лактамных соединений

Оксидное кольцо I и II под действием лактамов раскрывается согласно правилу Красуского с образованием промежуточных соединений, которые уже в условиях опыта циклизуются в γ -лактоны с отщеплением спирта. Из оксида I образуются 2-алкил(бензил)-4-(2'-оксопирролидинометил)-2-этоксикарбонил, 2-алкил(бензил)-4-(N-метилкапролактил)-2-этоксикарбонил-4-бутанолиды [100], а из оксидов II—2-алкил-4-(2'-оксопирролидинометил)- и 2-алкил-4-(N-метилкапролактил)-4-бутанолиды [101].

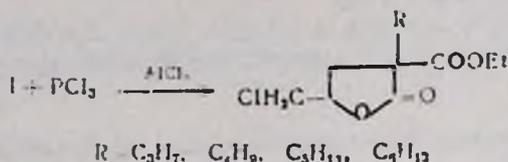
Синтез 2-алкил-4-хлорметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолидов

С целью получения галогензамещенных γ -лактонов исследована реакция алкилглицидилмалоновых эфиров (I) с эфирным раствором

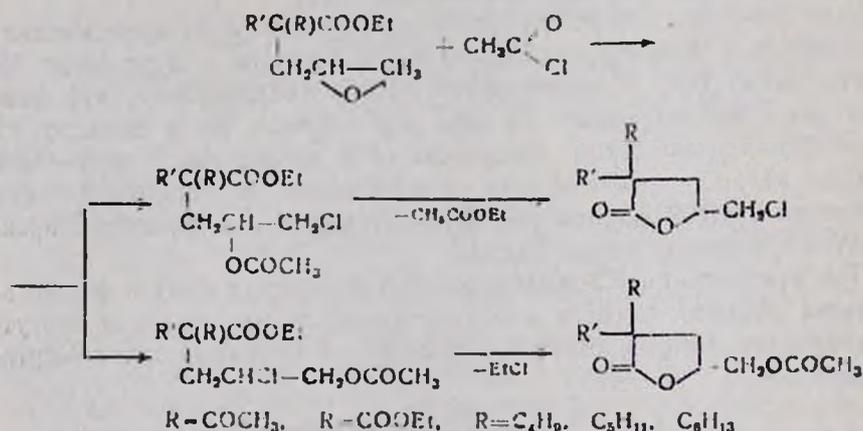
хлористого водорода. Установлено, что при этом в качестве основных продуктов образуются 2-алкил-4-хлорметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолиды [78].



Взаимодействием оксидов I с треххлористым фосфором в присутствии хлористого алюминия [102] также получены 2-алкил-4-хлорметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолиды.



Взаимодействие оксидов I и II с хлористым ацетилом без катализатора расщепления оксидного кольца происходит в двух направлениях [103].

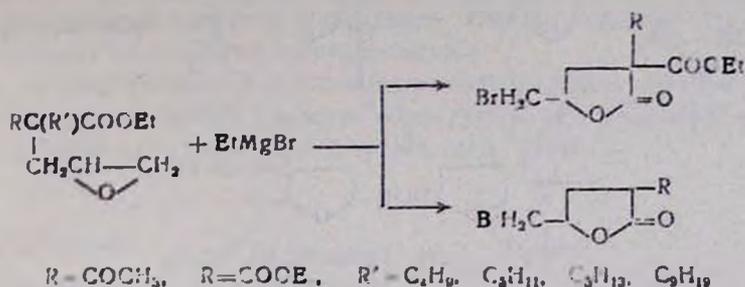


При применении же катализатора AlCl₃ реакция протекает в основном в одном направлении, приводя к образованию 2-алкил-4-хлорметил-2-этоксикарбонил- и 2-алкил-2-ацетил-4-хлорметил-4-бутанолидов [103].

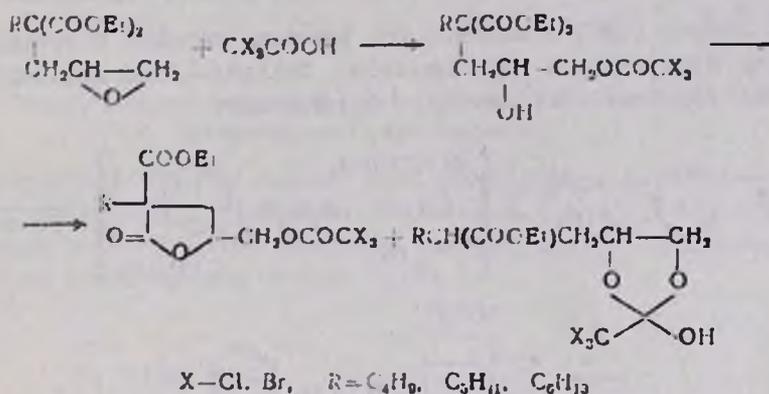
Вероятно, преимущественное протекание реакции в одном направлении в этом случае определяется промежуточным образованием ацилат-катиона и затем иона оксония, в котором нуклеофильный агент AlCl₄⁻ атакует стерически более доступный и более положительно заряженный α-углеродный атом. Разрыв цикла происходит вследствие почти синхронного воздействия нуклеофильного и электрофильного агентов.

Оксиды I и II при взаимодействии с этилмагнийбромидом в эквимольных соотношениях в среде абс. диэтилового эфира образуют

2-алкил-4-бромметил- и 2-алкил-4-бромметил-2-этоксикарбонил-4-бутанолиды, соответственно [104].



Реакция алкилглицидилмалоновых эфиров и тригалондуксусных кислот является экзотермическим процессом и протекает по правилу Красуского с образованием 2-алкил-2-этоксикарбонил-4-тригалонидацетилоксиметил-4-бутанолидов [105].



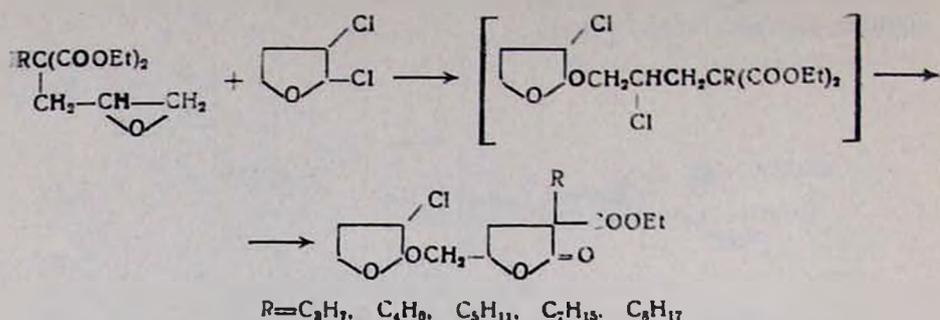
Из-за сильных электроноакцепторных свойств тригалондиметильных групп наряду с бутанолидами образуются также (4-(2'-алкил-2'-этоксикарбонил)-этил-2-гидрокси-2-тригалондиметил-1,3-диоксоланы.

Установлено, что присоединение тригалондуксусных кислот к оксидам при умеренной температуре (25°) приводит к смеси соединений, с повышением температуры до 40° количество лактонов возрастает. При температуре 80° в среде бензола получают только бутанолиды.

Выход образующихся продуктов сильно зависит от характера атома галоида в тригалондуксусных кислотах. При переходе от трибромуксусной к трихлоруксусной кислоте повышаются выходы как бутанолидов, так и диоксоланов.

Синтез 2-алкил-4-(3'-хлор-2'-тетрагидрофурилоксиметил)-2-этоксикарбонил-4-бутанолидов

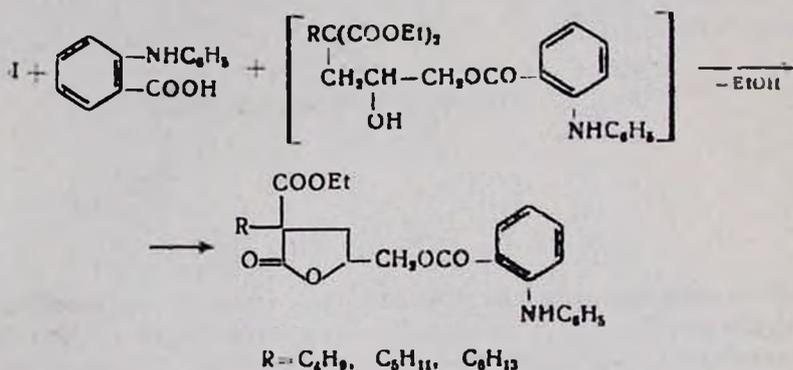
Взаимодействие алкилглицидилмалоновых эфиров с 2,3-дихлортетрагидрофураном в четыреххлористом углероде в присутствии хлористого цинка протекает с образованием 2-алкил-4-(3'-хлор-2'-тетрагидрофурилоксиметил)-2-этоксикарбонил-4-бутанолидов [102], которые могут представить интерес в качестве биологически активных веществ [106, 107].



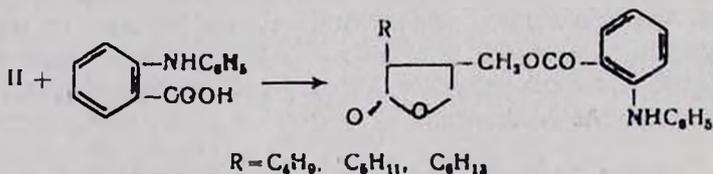
Взаимодействием алкилглицидилмалоновых эфиров I с этилен-хлоргидрином получены 2-алкил-4-(2'-хлорэтилоксиметил)-2-этоксикарбонил-4-бутанолиды [102].

Синтез 2-алкил-4-(0-N-фениламинобензоилоксиметил)-4-бутанолидов

В работе [108] показано, что реакция оксидов I протекает по правилу Красуского с образованием 2-алкил-2-этоксикарбонил-4-(0-N-фениламинобензоилоксиметил)-4-бутанолидов.



N-Фенилантраниловая кислота с оксидами II по правилу Красуского образует 2-алкил-4-(0-N-фениламинобензоилоксиметил)-4-бутанолиды [108].



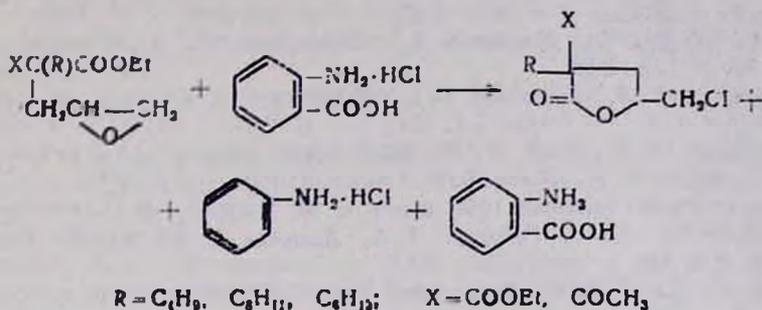
Изучено также взаимодействие гидрохлорида антраниловой кислоты с алкилглицидилмалоновыми и алкилглицидилацетоуксусными эфирами [109].

Из продуктов взаимодействия оксида I с гидрохлоридом антраниловой кислоты при 140° выделены гидрохлорид анилина, антраниловая кислота и 2-алкил-2-этоксикарбонил-4-хлорметил-4-бутанолид.

Образование гидрохлорида анилина объясняется частичным декарбонилированием гидрохлорида антраниловой кислоты при указанной

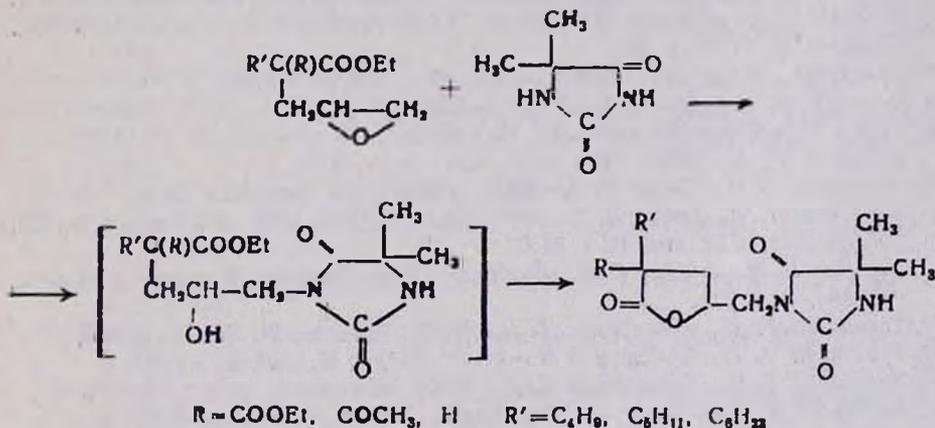
температуре. Установлено, что выход его увеличивается с продолжительностью нагревания. При высоких температурах перегоняются также хлорсодержащие вязкие вещества, соответствующие 2-алкил-2-этоксикарбонил-4-хлорметил-4-бутанолидам.

При взаимодействии алкилглицидилацетоуксусных эфиров с гидрхлоридом антраиловой кислоты образуются антраиловая кислота и 2-алкил-2-ацетил-4-хлорметил-4-бутанолиды [109].



Синтез 2-алкил-2-этоксикарбонил- и 2-алкил-4-(5,5-диметил-3-гидантоино)-метил-4-бутанолидов

В литературе имеется только одно сообщение о взаимодействии оксидов с гидантоином. Показано, что оксиды I и II с 5,5-диметилгидантоином при 155—170° образуют лактоны [110], содержащие в γ -положении гидантоиновое кольцо [110].



Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Машковский М. Д.—Лекарственные средства. М., Медицина, 1972, 319 с.
2. Дайсон Г., Мей П.—Химия синтетических лекарственных веществ. М., Мир, 1964, 579 с.
3. Pinner A., Kehlhammer E. — Chem. Ber., 1900, Bd 33, S. 1424.
4. Pinner A., Kohlhammer E. — Chem. Ber., 1901, Bd 34, S. 727.
5. Pinner A., Schwarz R. — Chem. Ber., 1902, Bd 35, S. 152.
6. Pinner A., Kohlhammer E. — Chem. Ber., 1900, Bd 33, s. 2357.
7. Pinner A., Schwarz R. — Chem. Ber., 1902, Bd 35, s. 2441.
8. Woodward R. B., Singh G., Allo Patulln — J. Amer. Chem. Soc., 1950, v. 72, № 11, p. 5351.

9. Woodward R. B., Singh G. — J. Amer. Chem. Soc. 1950, v. 72, № 3, p. 1428.
10. Ушаков С. Н., Богомолова Л. Г., Давиденкова В. В. — Актуальные вопросы переливания крови. М., Медгиз, 1954, вып. 3, 107 с.
11. Шостаковский М. Ф. — Актуальные вопросы переливания крови М., Медгиз, 1954, вып. 3, 113 с.
12. Keller-Schierteln W., Michalovic M. J. — Helv. chim. Acta. 1958, v. 41, S. 220.
13. Van Tamelen E. E., Bach S. R. — J. Amer. Chem. Soc., 1956, v. 80, № 12, p. 3079.
14. Caballito C. J., Fruehauf B. M., Bartley J. H. — J. Am. Chem. Soc., 1948, v. 70, № 11, p. 3724.
15. Wen-Chih Zin, Van Tamelen E. E., Strong F. M. — J. Am. Chem. Soc., 1980, v. 82, № 7, p. 1652.
16. Мельников Н. Н., Кукаленко С. С. — ЖОХ, 1939, т. 29, вып. 11 с. 3744.
17. Dehltzle A. K. — J. Polym. Sci., 1947, v. 2, p. 121.
18. Пакендорф К. Г., Манус Ф. Ф. — ДАН СССР, 1940, т. 29, № 8, с. 576.
19. Войцеховская А. Л., Белоз В. Н. — Труды ВНИИ синтетических и полуорганических душистых веществ, 1963, вып. 6, с. 62; РЖХим., 1964, № 9, Ж73.
20. Войцеховская А. Л., Рудольфи Т. А., Дашуниш В. М. — ЖОрХ, 1970, т. 6, вып. 2, с. 378.
21. Rothstein R., Ficint J. — Can. Acad. Sci., 1952, № 234, p. 1694; C. A., 1953, v. 47, p. 2712.
22. Gräbe W., Lehmann E. — Chem. Ber., 1899, Bd 32, s. 710.
23. Traube W., Lehmann E. — Chem. Ber., 1901, Bd 34, s. 1971.
24. Пакендорф К. Г. — ДАН СССР, 1939, т. 25, № 5, с. 388.
25. McRae J. A., Charlesworth E. H., Archbold F. R., Alexander D. S. — Can. J. Forest. Res., 1943, 21B, p. 186; C. A., 1944, v. 38, 740.
26. Князюк И. Л., Челлищев Г. В., Осетрова Е. Д. — ДАН СССР, 1934, т. 1, № 6, с. 312.
27. Wolff R. E., Lanfant M. — Bull. Soc. chim. France, 1935, № 9, p. 2470.
28. Zuidema G. O., Tamelen E. V., Zyl G. V. — Org. Synth., 1951, v. 31, № 1, p. 1.
29. Grigsby W. E., Hind J., Chanley J., Westheimer F. H. — J. Am. Chem. Soc., 1942, v. 64, № 17, p. 2606.
30. Michael A., Weiner N. — J. Am. Chem. Soc., 1936, v. 58, № 5, p. 999.
31. Leuchs H. — Chem. Ber., 1911, Bd 44, s. 1597.
32. Leuchs H. — Chem. Ber., 1905, Bd 38, s. 1937.
33. Степанов Ф. Н. — ЖОХ 1939, т. 25, вып. 13, с. 2480.
34. Темникова Т. И., Еришов Б. А. — ЖОХ, 1962, т. 32, вып. 8, с. 2436.
35. Темникова Т. И., Еришов Б. А., Ардиги А. И. — ЖОХ, 1965, т. 34, вып. 5, с. 788; ЖОХ, 1963, т. 33, вып. 10, с. 2436.
36. Казарян П. И., Авакян С. В., Варданян Р. А., Геворкян А. А. — Арм. хим. ж., 1938, т. 41, с. 722.
37. Темникова Т. И., Ковалевская Г. Н. — ЖОХ, 1965, т. 34, вып. 2, с. 246.
38. Темникова Т. И., Семенова С. Н. — ЖОХ 1963, т. 35, вып. 5, с. 1696.
39. Темникова Т. И., Ковалевская Г. Н. — ЖОХ 1965, т. 35, вып. 5, с. 798.
40. Easton N. R., Fish V. B. — J. Org. Chem., 1953, v. 18, № 9, p. 1071.
41. Haller A. — C. R. Acad. Sci., 1901, № 132, p. 1469; Chem. Zentr., 1901, p. 207.
42. Haller A., March F. — C. R. Acad. Sci., 1903, № 146, p. 434.
43. Arnold R. T., Camps M. M., Lingsay K. — J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, № 5, p. 1044.
44. Темникова Т. И., Семелова С. Н. — ЖОХ 1965, т. 35, вып. 1, с. 27.
45. Темникова Т. И., Семенова С. Н. — ЖОрХ, 1968, т. 2, вып. 7, с. 1171.
46. Еришов Б. А., Кеурова Л. А., Клейман Ю. Л., Маркина Г. Б. — ЖОрХ, 1968, т. 4, вып. 10, с. 1764.
47. Темникова Т. И., Еришов Б. А. — ЖОХ, 1965, т. 35, с. 796.
48. Челлищев Г. В., Осетрова Е. Д. — ЖОХ, 1973, т. 7, № 18, с. 2374.
49. Wen Zyl G., Zuidema G. O., Zasl J. F., Klotz R. B. — J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, № 27, p. 5602.

50. Назаров Н. И., Ахрем А. А., Тищенко И. Г.—ЖОХ, 1955, т. 25, № 4 с. 705.
51. Пансевич-Колыба В. И., Марчик Э. Ф.—ЖОРХ, 1971, т. 7, № 12, с. 2476.
52. Falbe J., Schiltz-Steiner H. J., Kott F. — Chem. Ber., 1954, Bd 97, № 4, p. 1076.
53. Лядовский В. П., Момчев М. Хр.—ДАН ВНР, 1968, т. 21, № 9, с. 897; РЖХим, 1969, № 12, Ж229.
54. Пономарев Ф. Г., Контева Н. И., Шетинина Г. И.—ЖОХ, 1964, т. 34, вып. 5, с. 1502.
55. Пономарев Ф. Г., Алексеева А. К.—ЖОРХ, 1966, т. 2, вып. 5, с. 795.
56. Пономарев Ф. Г., Соколова В. В.—ЖОРХ, 1969, т. 5, вып. 8, с. 1401.
57. Пономарев Ф. Г., Пономарева Л. Ф., Лысков В. М.—ЖОРХ, 1972, т. 8, вып. 12, с. 2479.
58. Zyl G. V., Zuidema G. D., Zacc J. F., Kraman P. B. — J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, № 2, p. 502.
59. Челинцев Г. В., Осетрова Е. Д.—ЖОХ, 1937, т. 7, вып. 18, с. 2373.
60. Selin R., Chignas M. — Bull. Soc. Chim. France, 1965, № 6, p. 1625.
61. Тыворский В. И., Тищенко И. Т., Нахар П., Бенцеев М. С.—ЖОРХ, 1962, т. 18, вып. 3, с. 540.
62. Данилова А. В., Коновалова Р. А.—ДАН СССР, 1950, т. 73, № 2, с. 315.
63. Корицкая Н. И., Данилова А. В., Уткин Л. М.—ЖОХ, 1962, т. 32, вып. 4, с. 1339.
64. Станисhevский Л. С., Тищенко И. Г., Тыворский В. И., Хильманович Л. А. ХГС, 1975, № 5, с. 594.
65. Russel R. R., Vander-Werf C. A. — J. Am. Chem. Soc., 1947, v. 69, № 1, p. 11.
66. Zyl G. V., Tamden E. A. — J. Am. Chem. Soc., 1950, v. 72, № 3, p. 1357.
67. Adams R. M., Vander-Werf C. A. — J. Am. Chem. Soc., 1950, v. 72, № 10, p. 4398.
68. Zuidema G. D., Cook P. L., Zyl C. V. — J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, № 2, p. 294.
69. Пономарев Ф. Г., Мосичкина Ю. М.—ЖОХ, 1958, т. 28, вып. 8, с. 2257.
70. Пономарев Ф. Г., Полуэктов П. Т., Алексюк М. П.—ЖОХ, 1963, т. 33, вып. 9, с. 2898.
71. Blicke F. F., Wright P. E. — J. Org. Chem., 1930, v. 25, № 5, p. 693.
72. Назаров Н. И., Ахрем А. А., Тищенко И. Т.—ЖОХ, 1955, т. 25, вып. 4, с. 708.
73. Rothstein K., Hrnovic K., Stoven O. — Bull. Soc. Chim. France, 1953, № 4, p. 461.
74. Day A. M. — J. Chem. Soc., 1937, p. 1166.
75. Tamden E. V., Zyl G. V., Zuidema G. D. — J. Am. Chem. Soc., 1950, v. 72, № 1, p. 448.
76. Месропян Э. Г., Карапетян З. Т., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1969, т. 22, № 10, с. 904.
77. Месропян Э. Г., Карапетян З. Т., Буниатян Ю. А., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1970, т. 23, № 8, с. 713.
78. Месропян Э. Г., Карапетян З. Т., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1971, т. 24, № 7, с. 583.
79. Месропян Э. Г., Дангян М. Т., Ягубян Э. А.—Арм. хим. ж., 1971, т. 24, № 10, с. 88.
80. Месропян Э. Г., Буниатян Ю. А., Ягубян Э. А.—Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 11, с. 936.
81. Месропян Э. Г., Карапетян З. Т., Амбарцумян Г. Б., Дангян М. Т.—ЖОРХ, 1975, т. 11, вып. 3, с. 528.
82. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Буниатян Ю. А., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1974, т. 27, № 11, с. 950.
83. Пат. 7766628 (1976), Япония (Korai)—О. А. 1978, V 88, 17316.
84. Месропян Э. Г., Карапетян З. Т., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1971, т. 24, № 7, с. 583.
85. Месропян Э. Г., Карапетян З. Т., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1977, т. 30, № 7, с. 604.
86. Степанов Ф. Н., Смирнов О. К.—ЖОХ, 1957, т. 27, № 4, с. 1042.

87. Дангян М. Т., Аракелян С. В.—Научные труды ЕГУ, 1956, т. 53, № 3, с. 3.
88. Пономарев Ф. Г., Коптева Н. И.—ЖОрХ, 1967, т. 3, № 3, с. 477.
89. Авт. свид. 271510 (1970), СССР/Месропян Э. Г., Буниатян Ю. А., Карапетян З. Т., Дангян М. Т.—Бюлл. изобр., 1970, № 18.
90. Месропян Э. Г., Карапетян З. Т., Дангян М. Т.—ЖОрХ, 1971, т. 7, вып. 9, с. 1795.
91. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Дангян М. Т.—Уч. зап. ЕГУ, 1975, № 1, с. 72.
92. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Буниатян Ю. А., Дангян М. Т.—Уч. зап. ЕГУ, 1977, № 3, с. 124.
93. Месропян Э. Г., Карапетян З. Т., Аветисян Дж. В., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1970, т. 23, № 1, с. 45.
94. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Мартиросян Э. В., Аветисян А. А.—ХГС, 1988, № 1, с. 20.
95. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Мартиросян Э. В.—Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 3, с. 199.
96. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Дангян М. Т.—Химия и хим. технология, 1983, вып. 2, с. 102.
97. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 11, с. 939.
98. Словарь орг. соед. М., ИЛ, т. 3, с. 476.
99. Titus E. O., Stratg L. C., Golumbic S., Migton H. R., Wempen J. M., Elderfield R. C.—J. Org. Chem., 1948, v. 13, № 1, p. 39.
100. Месропян Э. Г., Буниатян Ю. А., Алиев Р. К., Дангян М. Т.—ХГС, 1974, № 1, с. 22.
101. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Ксиптеридис В. Х., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1976, т. 29, № 2, с. 152.
102. Месропян Э. Г., Егикян М. Г., Карапетян З. Т., Дангян М. Т.—ЖОрХ, 1975, т. 11, № 6, с. 1178.
103. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Буниатян Ю. А., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1976, т. 29, № 11, с. 944.
104. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 12, с. 1016.
105. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 7, с. 554.
106. Шежякин М. М., Хохлов А. С.—Химия антибиотических веществ—М., Мир, 1953.
107. Lange C., Wam-hoff H., Kortlf — Chem. Ber., 1967, Bd. 100, № 7, s. 2312.
108. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Мартиросян Э. В., Оганезов А. С.—Уч. зап. ЕГУ, 1982, № 3, с. 111.
109. Месропян Э. Г., Амбарцумян Г. Б., Оганезов А. С., Дангян М. Т.—Арм. хим. ж., 1982, т. 35, № 8, с. 550.
110. Месропян Э. Г., Мартиросян Э. В., Амбарцумян Г. Б., Бояджян Ж. Г.—Арм. хим. ж., 1986, т. 39, № 4, с. 251.