ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **58, №4, 2005** Химический журнал Армении

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.27 + 541.614

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ СКОРОСТИ РЕАКЦИЙ АЛЬТЕРНАТИВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ 2,2-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-N-МЕТИЛТЕТРАГИДРО-1,3-ОКСАЗИНОВ

А.В.МХИТАРЯН и А.А.АВЕТИСЯН

Ереванский государственный университет

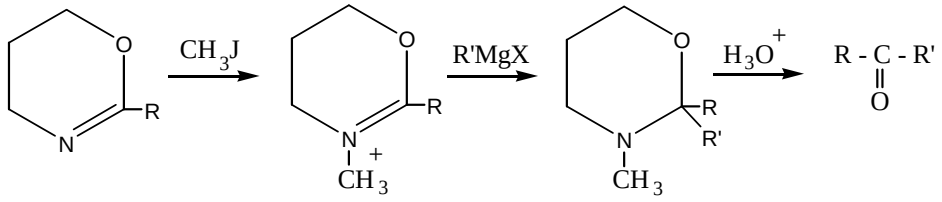
Поступило 20 XII 2004

2-Замещенные-дигидро-1,3-оксазины(I) через их N-метилчетвертичные соли (II) образуют 2,2-дизамещенные N-метилтетрагидро-1,3-оксазины (III), гидролиз которых приводит к синтезу кетонов. Выходы кетонов, полученных из оксазинов I в реакциях in situ, колеблются от низкого (12-20%) до высокого (50-85%). Один и тот же продукт III можно получить из двух разных солей II, содержащих соответственно заместители R_1 и R_2, при их взаимодействии с металлоорганическими соединениями, которые содержат заместитель R_2 в первом случае и заместитель R_1 – во втором. Выходы кетонов, полученных в реакциях in situ, зависят в основном от скоростей образования их предшественников. Для выявления наиболее рационального способа получения данного соединения III методом MNDO проведены расчеты относительных констант скоростей реакций альтернативного образования некоторых соединений III, содержащих разные заместители R_1 и R_2. Расчеты показывают, что эти константы, в зависимости от структур исходных реагентов, изменяются от одного до четырех порядков. Исходя из относительных скоростей реакций альтернативного образования данного соединения III можно сделать правильный выбор исходных реагентов для его синтеза с наибольшим выходом. При синтезе кетонов в реакциях in situ можно сделать наиболее выгодный выбор исходного оксазина I, который приведет к максимально высоким выходам данного соединения III, и полученного из него кетона.

Табл. 2, библ. ссылок 5.

В основе одного из методов синтеза кетонов лежит алкилирование 2-замещенных-дигидро-1,3-оксазинов (I), которые сами по себе инертны к алкилирующим агентам, однако их N-метилчетвертичные соли (II) при

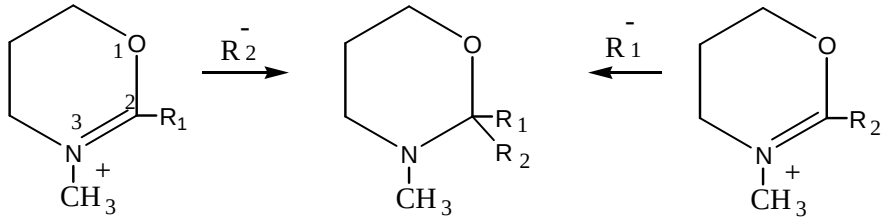
взаимодействии с реактивом Гриньяра или с литийорганическими соединениями образуют 2,2-дизамещенные-N-метилтетрагидро-1,3-оксазины (III), гидролиз которых приводит к кетонам. Выходы кетонов, полученных из оксазинов I в реакциях in situ, колеблются от низкого (12-20%) до высокого (50-85%) [1,2]. Скорости гидролиза соединений III зависят только от концентрации гидроксониевых ионов [3], и потому выходы кетонов в реакциях in situ должны быть обусловлены в основном скоростями образования их предшественников.



I II III

R = CH_3 (а), C_2H_5 (б), Ph (в), Bz (г)

Каждое из соединений III с разными заместителями R_1 и R_2 может быть образовано двумя альтернативными способами. Один и тот же продукт III может получиться из двух разных солей II, содержащих соответственно заместители R_1 и R_2, при их взаимодействии с металлоорганическими соединениями, которые содержат заместитель R_2 в первом случае и заместитель R_1 – во втором.



III : R_1=CH_3, R_2= C_2H_5 (а); R_1=CH_3, R_2= Ph (б); R_1=CH_3, R_2= Bz (в);

R_1= C_2H_5, R_2= Ph (г); R_1= C_2H_5, R_2= Bz (д); R_1= Ph, R_2= Bz (е)

Поскольку выход данного кетона, полученного в реакции in situ, зависит от скорости образования его предшественника, то для химической практики очень важно выявить наиболее рациональный способ его получения. Поэтому в данной работе определены относительные скорости реакций альтернативного образования некоторых соединений III, содержащих разные заместители R_1 и R_2 в молекуле.

Для большинства практических задач необходимо знать лишь характер изменения констант скорости в ряду сходных реакций. Допустим, что один и тот же продукт III может быть получен из двух разных солей иминия II. Тогда

необходимо предсказать, как будет изменяться скорость образования данного соединения III при изменении структур реагентов, участвующих в двух разных реакциях. Так как реакции солей II с металлоорганическими соединениями протекают в растворах и идут через образование ионов, то сольватация этих ионов должна привести к понижению их энергий. Однако при рассмотрении относительных скоростей двух реакций альтернативного образования данного соединения III можно считать, что сольватационные вклады в скорости сходных реакций являются одинаковыми. Если реакции сходны, то можно ожидать также, что соответствующие энтропии активации должны быть близкими. Тогда отношение скоростей двух реакций альтернативного образования данного соединения III с константами скорости k_1 и k_2 соответственно можно представить в следующем виде:

$$\frac{k_1}{k_2} = e^{\left(\Delta E_2^{\neq} - \Delta E_1^{\neq}\right)/RT},$$

где $\Delta E_1^{\neq}$ и $\Delta E_2^{\neq}$ – соответствующие энергии активации, R – газовая постоянная, T – абсолютная температура.

Ряд реакций, в том числе и реакции солей иминия II с металлоорганическими соединениями, можно представить в виде процессов независимого разрыва и образования связей. Для таких реакций, согласно принципам Белла-Эванса-Поляни (БЭП), существует почти линейная зависимость между энергией активации и теплотой реакции [4]. Это позволяет рассчитать относительные скорости реакций из соответствующих теплот реакций:

$$\Delta E^{\neq} = A + B\Delta H,$$

где A и B – постоянные, а ΔH – теплота реакции.

Отношение констант скоростей k_1 и k_2 для двух реакций альтернативного образования данного соединения III можно записать в следующем виде:

$$-RT\ln\frac{k_1}{k_2} = \Delta E_1^{\neq} - \Delta E_2^{\neq} = B\left(\Delta H_1 - \Delta H_2\right),$$

где ΔH_1 и ΔH_2 – соответствующие теплоты реакций, B – фактор пропорциональности.

Из принципов БЭП также следует, что константа B имеет тенденцию к уменьшению с повышением экзотермичности реакции. Чем более экзотермична реакция, тем ближе структура переходного состояния к структуре реагентов и тем меньше ее энергия активации. Эти выводы широко используются в литературе для интерпретации разнообразных аспектов химической реакционноспособности.

Для вычисления относительных скоростей реакций альтернативного образования соединений III и выявления причины повышенной реакционноспособности ионов II методом MNDO [5] проведены расчеты структур I а-г, II а-г и III а-е.

Изменение реакционноспособности соединений I при их переходе в соответствующие N-метилчетвертичные соли II, очевидно, связано с особенностями геометрического и электронного строения ионов II. Действительно, при переходе от оксазинов I а-г к соответствующим солям иминия II а-г длины связей O(1)-C(2) укорачиваются, а связи C(2)-N(3) удлиняются (табл. 1). Отрицательные заряды как в соединениях I а-г, так и в ионах II а-г сосредоточены на атомах O(1) и N(3). Однако заряд на N(3) меняется лишь незначительно, тогда как заряд на O(1) при переходе от оксазинов I а-г к соответствующим ионам II а-г заметно уменьшается. Наибольшему изменению подвергается заряд на атоме C-2, который резко возрастает в ионах II а-г (табл. 1). Указанные изменения, в особенности сильное увеличение положительного заряда на атоме C(2), являются причиной повышенной реакционноспособности ионов II.

Таблица 1

Длины связей (*нм*) и заряды на атомах в структурах I а-г и II а-г.

N	1-2	2-3	1	2	3
Iа	0.1363	0.1298	−0.302	0.193	−0.343
Iб	0.1363	0.1298	−0.302	0.203	−0.343
Iв	0.1336	0.1297	−0.297	0.254	−0.335
Iг	0.1360	0.1299	−0.297	0.204	−0.350
IIа	0.1316	0.1355	−0.225	0.404	−0.336
IIб	0.1317	0.1358	−0.229	0.414	−0.337
IIв	0.1317	0.1356	−0.221	0.494	−0.340
IIг	0.1314	0.1359	−0.217	0.408	−0.348

Примем в качестве экспериментального факта, что один и тот же продукт III, содержащий разные заместители R_1 и R_2, может образоваться двумя альтернативными способами. В зависимости от выбора структуры реагентов, участвующих в реакциях образования данного соединения III, одна из двух реакций будет протекать быстрее. Отношение констант скоростей k_1 и k_2 для двух таких реакций укажет на наиболее рациональный способ получения данного соединения III. Чем больше будет это отношение, тем медленнее должна протекать реакция соли иминия II, содержащей заместитель R_2, с реагентом, который содержит заместитель R_1. Разность энергий активации для двух разных реакций образования данного соединения III определяется разностью их теплот реакций ($\Delta\ \Delta H$). Изменения скорости при изменении $\Delta\Delta H$ будет тем меньше, чем меньше фактор пропорциональности B между

энергией активации и теплотой реакции. Расчеты ΔH двух реакций альтернативного образования каждого из соединений III а-е показывают, что обе эти реакции являются сильно экзотермическими. Из принципов БЭП следует, что с повышением экзотермичности реакции фактор пропорциональности В между $\Delta E^{\neq}$ и ΔH уменьшается. Поэтому значение В для двух сильно экзотермических реакций альтернативного образования каждого из соединений III а-е принято равным 0,1.

В табл. 2 приведены относительные константы скоростей для двух реакций альтернативного образования каждого из соединений III а-е, рассчитанные на основе разности их теплот реакций. Из этой таблицы следует, что в зависимости от структур реагентов, участвующих в двух разных реакциях, относительные скорости образования данного соединения III изменяются от одного до четырех порядков (табл. 2). Исходя из этого следует ожидать, что при альтернативном выборе солей IIа и IIб для образования соединений IIIа и IIIг, соответственно, их выходы будут более низкими. Попытка синтеза соединений IIIв и IIIд из соответствующих солей IIа и IIб не приведет к заметному успеху, т. к. скорости таких реакций должны быть несравненно ниже, чем скорости их реакций альтернативного образования. Количества соединений IIIб и IIIе, образованных из солей IIа и IIв, соответственно, будут в лучшем случае незначительными по сравнению с их выходами при альтернативном синтезе (табл. 2).

Таблица 2

Относительные константы скорости для двух реакций альтернативного образования соединений III а-е, рассчитанные на основе разности их теплот реакций $\Delta\Delta H$, (*ккал/моль*).

III	R_1	R_2	$\Delta\Delta H$	k_1/k_2
а	C_2H_5	CH_3	−15,0	12,7
б	Ph	CH_3	−28,16	$1{,}2 \cdot 10^2$
в	Bz	CH_3	−60,71	$2{,}9 \cdot 10^4$
г	Ph	C_2H_5	−13,16	9,3
д	Bz	C_2H_5	−45,71	$2{,}3 \cdot 10^3$
е	Bz	Ph	−32,55	$2{,}5 \cdot 10^2$

Выходы кетонов, приведенные в работе [2], не могут быть связаны только со скоростями образования данного соединения III, т. к. в реакциях in situ необходимо учесть также скорости реакций образования исходной иминиевой соли II. Известно, что выходы солей IIб-г составляют 74, 33 и 99%, соответственно [1]. Выходы кетонов, полученных из их предшественников IIIб и IIIг в реакциях in situ, равны 55 и 20%, соответственно. В этих реакциях

соединение IIIб было образовано из исходного оксазина Iв, а соединение IIIг – из оксазина Iб [2]. Оба соединения IIIб и IIIг должны быть образованы из исходной соли IIв, т. к. скорости их реакций альтернативного образования значительно ниже (табл.2). Поэтому выход кетона, полученного в реакции in situ из исходного оксазина Iв, при альтернативном синтезе соединения IIIг должен быть заметно выше 20%. Вместе с тем, синтезы любых соединений III из исходного оксазина Iв нецелесообразно проводить в условиях реакций in situ, т. к. выход соли IIв является довольно низким [1]. По этой причине соединения IIIб и IIIг должны быть получены из предварительно выделенной соли IIв и лишь затем гидролизованы до кетонов.

Таким образом, исходя из относительных скоростей реакций альтернативного образования данного соединения III, можно сделать правильный выбор исходных реагентов для его синтеза с наибольшим выходом. При синтезе кетонов в реакциях in situ можно сделать наиболее выгодный выбор исходного оксазина I, который приведет к максимально высоким выходам данного соединения III и полученного из него кетона.

2,2-ԴԻՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ-N-ՄԵԹԻԼՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈ- 1,3-ՕՔՍԱԶԻՆՆԵՐԻ ԵՐԿԸՆՏՐԱՆՔԱՅԻՆ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՀԱՐԱԲԵՐԱԿԱՆ ԱՐԱԳՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Վ. ՄԽԻԹԱՐՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

2-Տեղակալված -դիհիդրո-1,3-օքսազինները (I) իրենց N-մեթիլ չորրորդային աղերի (II) վրայով առաջացնում են 2,2-դիտեղակալված-N-մեթիլտետրահիդրո-1,3-օքսազիններ (III), որոնց հիդրոլիզը բերում է կետոնների սինթեզին: I Օքսազիններից in situ ռեակցիաներում ստացված կետոնների ելքերը տատանվում են ցածրից (12-20%) մինչև բարձր (50-85%): Միևնույն III արգասիքը կարելի է ստանալ համապատասխանորեն R_1 և R_2 տեղակալիչներ պարունակող երկու տարբեր իմինիումական աղերից (II), առաջին դեպքում R_2 և երկրորդ դեպքում R_1 տեղակալիչ պարունակող մետաղօրգանական միացությունների հետ փոխազդեցության ժամանակ: Ստացված in situ ռեակցիաներում կետոնների ելքերը կախված են հիմնականում նրանց նախորդների առաջացման արագություններից: Տվյալ III միացության ամենից ավելի նպատակահարմար ստացման եղանակի բացահայտման համար MNDO մեթոդով կատարվել են որոշ III միացությունների երկընտրանքային առաջացման արագությունների հարաբերական հաստատունների հաշվարկներ: Հաշվարկները ցույց են տալիս, որ այդ հաստատունները, կախված ելային ռեագենտների կառուցվածքից, փոփոխվում են մեկից մինչև չորս կարգ: Ելնելով տվյալ III միացության երկընտրանքային առաջացման ռեակցիաների հարաբերական արագություններից կարելի է անել ելակետային ռեագենտների ճիշտ ընտրություն նրա ամենամեծ ելքով սինթեզի համար: In situ ռեակցիաներում կետոնների սինթեզի ժամանակ կարելի է անել ելային I օքսազինի ամենից ավելի շահավետ ընտրություն, որը կբերի տվյալ III միացության և նրանից ստացված կետոնի ամենաբարձր ելքերին:

RELATIVE RATES OF ALTERNATIVE FORMATION OF 2,2-DISUBSTITUTED-N-METHYLTETRAHYDRO-1,3-OXAZINE

A. V. MKHITARYAN and A. A. AVETISSYAN

2-Substituted-dihydro-1,3-oxazines (I) through their quaternary salts (II) form 2,2-disubstituted-N-mehyltetrahydro-1,3-oxazines (III) hydrolysis of which leads to the synthesis of ketones. The yields of ketones obtained from oxazines (I) during the reactions *in situ* vary from low (12-20%) to high (50-85%). The same product III may be obtained from two different salts (II) containing correspondingly substituents R_1 and R_2 as a result of interaction with metal-organic containing substituent R_2 in the first case and substituent R_1 in the second case.

The yields of ketones obtained during the reactions *in situ* depend mainly on the rates of formation of theis predecessors (precursors). Calculations of relative rate constants of alternative formation of some compounds III containing different substituents R_1 and R_2 have been carried by means of MNDO method aiming to reveal the most rational way for synthesis of this compounds III. It has been shown that these constants depending on the structure of the initial compounds vary from one to four orders. One can make correct choice of the initial reagents for synthesis of the given compound III with higher yield issuing from the relative rate constant of its alternative formation. It is possible to make most accessible choice of the initial oxazine I which will lead to the maximal higher yield of the given compound III and the ketone obtained from in course of the synthesis of ketones during the reactions *in situ*.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Meyers A.J., Smith E.M.* // J.Am.Chem.Soc., 1970, v. 92, №5, p. 1084.
[2] *Meyers A.J., Smith E.M.* // J.ORG.chem.., 1972, v. 37, №26, p.4289.
[3] *Марч Дж.* // Органическая химия, М., Мир, 1987, т.1, с. 265.
[4] *Дьюар М., Догерти Р.* // Теория возмущений молекулярных орбиталей в органической химии, М., Мир, 1977, с. 265.
[5] *Dewar M.J., Thiel W.* // J.Am.Chem.Soc., 1977, v. 99, №15, p. 4899.