

**В. Славинская, Дз. Силе, Г. Розенталь, Г. Мауропс,
Ю. Попелис, М. Каткевич, В. Стонкус, Э. Лукевиц**

**ГИДРИРОВАНИЕ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ
4-ФЕНИЛ- И (2-ФУРИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ
2,4-ДИОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ НА Pd ЧЕРНИ**

Изучено гидрирование этиловых эфиров 4-R-2,4-диоксобутановых кислот (R – фенил-, 2-фурил-) на 5% Pt/Al₂O₃ катализаторе, модифицированном цинхонином, и палладиевой черни. В проверенных нами условиях для первого из них характерна низкая активность.

При гидрировании этих соединений на Pd черни основными продуктами являются этиловые эфиры 4-R-2-гидрокси-4-оксобутановых кислот. Выход фенилпроизводного составляет 68.5%, а выход соответствующего (2-фурил)производного достигает 97%. В последнем случае в качестве примеси обнаружен этиловый эфир 2-гидрокси-4-оксо-4-(2-тетрагидрофурил)бутановой кислоты. Найдены оптимальные условия образования этилового эфира 2-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты (выход 88.2%).

Ключевые слова: этиловые эфиры 4-замещенных 2,4-диоксобутановых кислот, платиновые и палладиевые катализаторы, гидрирование

Производные 4-замещенных 2-гидроксибутановых кислот – ценные синтоны для получения антигипертензивных веществ, гомоаминокислот, гидроксамовых кислот и других соединений [1, 2].

Нами изучено гидрирование натриевых солей 2-оксо-4-фенил-, 2-оксо-4-(2-фурил)-, 2-оксо-4-(2-тиенил)- и 2-оксо-4-(3-пиридил)бутановых кислот на никелевых и палладиевых катализаторах.

При гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты на никелевых катализаторах селективно образуется соответствующая соль 2-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты [3].

Применение палладиевой черни и 10% Pd/C катализатора приводит к образованию натриевой соли 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты. При гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты на скелетном никелевом катализаторе образуются соответствующие соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты и 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты и алифатические соединения гидрогенолиза молекулы исходного соединения [4].

При гидрировании натриевой соли и этилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты на скелетном никеле образуются соответствующие производные 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты и 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты [5]. Палладиевые катализаторы обеспечивают более селективное образование соответствующего оксосоединения, чем скелетный никель. При гидрировании этилового эфира 2-оксо-4-(2-

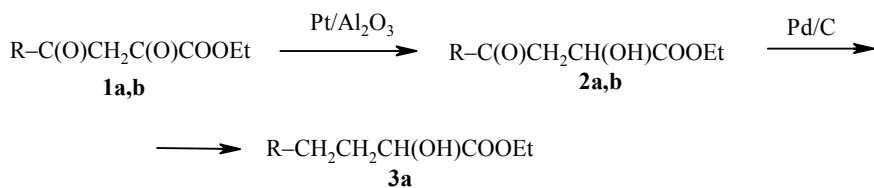
тиенил)бутеновой кислоты на Pd черни кроме упомянутых соединений обнаружено также образование этилового эфира 2-оксо-4-(2-тетрагидро-тиенил)бутановой кислоты.

При гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-(3-пиридил)бутеновой кислоты на палладиевой черни продуктами реакции являются натриевые соли 2-оксо-4-(3-пиридил)бутановой кислоты и 2-гидрокси-4-(3-пиридил)бутановой кислоты и продукты гидрогенолиза. Реакция протекает по параллельно-последовательному механизму [6].

При гидрировании производных 4-замещенных 2-оксобутеновых кислот имеет место насыщение двойной связи и частичное гидрирование карбонильной группы. Последнее зависит от состава катализатора и структуры исходного соединения.

Вторым направлением синтеза синтонов ((*R*)-энантиомеров соответствующих эфиров 2-гидроксибутановой кислоты) для получения антигипертензивных препаратов и других биологически активных веществ является гидрирование эфиров 4-замещенных 2,4-диоксобутановых кислот [7]. Эти соединения более доступны, чем соответствующие производные бутеновых кислот.

В этом случае гидрирование проводят в две стадии:



1–3 a R = Ph; 1, 2 b R = 2-фурил

На первой стадии осуществляют гидрирование эфиров 4-замещенных 2,4-диоксобутановых кислот **1** в мягких условиях и получают соответствующие 2-гидроксисоединения **2**. Энантиомеры разделяют кристаллизацией и *R*-изомер гидрируют в более жестких условиях до эфиров 4-замещенных 2-(*R*)-гидроксибутановых кислот **3**.

Нами изучено гидрирование этиловых эфиров 2,4-диоксо-4-фенилбутановой кислоты (**1a**) и 2,4-диоксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты (**1b**) на Pd черни и Pt/Al₂O₃ (условия реакции приведены в таблице).

В условиях, рекомендованных в [8], 5% Pt/Al₂O₃ катализатор, модифицированный 10,11-дигидроцинхонидином, характеризуется низкой активностью (конверсия сырья не превышает 17%). При гидрировании соединений **1a** и **1b** на палладиевой черни при комнатной температуре, давлении водорода 1 атм в растворе этанола первыми продуктами реакции являются этиловый эфир 2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбутановой кислоты (**2a**, выход 68.5%) и этиловый эфир 2-гидрокси-4-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты (**2b**, выход до 97% при полной конверсии сырья). В последнем случае обнаружены незначительные примеси этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-(2-тетрагидрофурил)бутановой кислоты.

При продолжительном гидрировании (4 ч) эфира **1a** при начальной

концентрации исходного вещества 0.182 моль/л (соотношение исходное вещество–катализатор, 1:0.5) в растворе этанола получен этиловый эфир 2-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты (**3a**, выход 88.2%), чего не наблюдалось при гидрировании соединения **1b**.

Таким образом, первая стадия получения (*R*)-энантиомеров эфиров соответствующих 4-замещенных 2-гидроксипутановых кислот может быть осуществлена при использовании Pd черни в мягких условиях.

Гидрирование этиловых эфиров 4-замещенных 2,4-диоксипутановых кислот **1a,b***

Соединение	Катализатор**	c _{нач} 1 , моль/л	Время реакции, ч	Продукты реакции		Непро-реагировавшие 1a,b , %
				2	3a	
1a	5% Pt/Al ₂ O ₃	0.303	3	5.5	–	83.0
	Pd чернь	0.182	4	–	88.2	–
	Pd чернь	0.061	0.5	68.5	–	9.6
	Pd чернь	0.062	0.3	38.5	–	45.5
1b	5% Pt/Al ₂ O ₃	0.27	4	4.6	–	84.0
	Pd чернь	0.06	1	96.6	–	–
	Pd чернь	0.06	4	88.4***	–	–

* На 5% Pt/Al₂O₃, модифицированной 10,11-дигидроцинхонидином (катализатор–модификатор, 10:1), в толуоле (давление Н 60 атм) и Pd черни в EtOH (давление Н 1 атм) при комнатной температуре

** Катализатор 5% Pt/Al₂O₃ перед использованием в реакции активируют 2 ч при 400°C в потоке водорода, после активации охлаждают и быстро перемещают в реакционную колбу, добавляют 10,11-дигидроцинхонидин, исходное вещество и проводят гидрирование.

*** В катализате хроматографически обнаружен этиловый эфир 2-гидрокси-4-оксо-4-(2-тетрагидрофурил)бутановой кислоты (выход ≅ 5%). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 216 [M]⁺ (4); 143 [M–COOC₂H₅]⁺ (4); 125 (3); 71 [3CH₂–O–CH]⁺ (100); 43 (54).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные вещества получены по методу [9]: **1a** – конденсацией ацетофенона с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты, а соединения **1b** – конденсацией 2-ацетилфурана с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты. Содержание основных продуктов 98 и 99% соответственно. Катализатор 5% Pt/Al₂O₃ (фирмы Acros) модифицирован 10,11-дигидроцинхонидином по методу [10].

Исходные вещества и продукты реакции определяли методом ВЭЖХ на хроматографической установке Rainin; использована аналитическая колонка Dynamaх-300A (4.6 × 250 мм) обращенной фазы C₈ при λ 220 нм; элюент – 34% ацетонитрила в 0.25 н. фосфате триэтиламмония. Очистка эфиров **2a,b** для аналитических целей проведена на препаративном хроматографе Buchi, колонка 26 × 470 мм, наполненная сорбентом Silasorb C₁₈. Элюент – ацетонитрил, 0.1% трифторуксусная кислота.

Спектр ЯМР ¹H соединения **3a** снят на спектрометре Bruker WH-90 (90 МГц) в CDCl₃,

внутренний стандарт ТМС, спектры ЯМР ^1H эфиров **2a** и **2b** – на спектрометре Varian Mercury-200 BB (200 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС.

Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Kratos MS-25 при ионизирующем напряжении 70 эВ.

Гидрирование этилового эфира 2,4-диоксо-4-фенилбутановой кислоты (1a) в присутствии Pt/Al₂O₃, модифицированной 10,11-дигидроцинхонидином. В автоклав помещают 1.88 г (8.54 ммоль) соединения **1a**, растворенного в 30 мл толуола, добавляют 0.005 г 10,11-дигидроцинхонидина и 0.05 г 5% катализатора Pt/Al₂O₃, предварительно активированного 2 ч при 400 °С в потоке водорода. Гидрируют 3 ч при давлении водорода 60 атм и комнатной температуре. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, катализат упаривают. Получают 1.80 г продукта, который содержит 0.11 г эфира **2a** (выход 5.8%) и 83.0% непрореагировавшего исходного вещества.

Гидрирование этилового эфира 2,4-диоксо-4-фенилбутановой кислоты (1a) в присутствии Pd черни. А. Растворяют 0.60 г (2.73 ммоль) эфира **1a** в 45 мл этанола, добавляют 0.3 г мокрой палладиевой черни, гидрируют 30 мин при атмосферном давлении и комнатной температуре. По окончании реакции катализатор отфильтровывают и катализат упаривают. Получают 0.54 г продукта, который содержит 0.06 г исходного вещества (9.6%) и 0.42 г эфира **2a** (выход 68.5%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 3.37 (2H, д, $J = 6.2$, CCH_2C); 4.10 (2H, кв, $J = 7.2$, OCH_2); 4.54 (1H, т, $J = 6.2$, CHO); 5.7 (1H, уш. с, OH); 7.4–7.7 (5H, м, C_6H_5).

Б. Растворяют 0.60 г (2.73 ммоль) эфира **1a** в 15 мл этанола, добавляют 0.3 г мокрой палладиевой черни, гидрируют 4 ч при атмосферном давлении и комнатной температуре. По окончании реакции катализатор отфильтровывают и катализат упаривают. Получают 0.52 г продукта, который содержит 0.50 г этилового эфира **3a** (выход 88.2%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 1.88 (2H, м, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$); 2.65 (2H, т, $J = 8.0$, $\text{Ph}-\text{CH}_2$); 3.98 (1H, м, $\text{CH}-\text{O}$); 4.07 (2H, кв, $J = 7.6$, OCH_2); 4.2 (1H, уш. с, OH); 7.23 (5H, м, C_6H_5).

Гидрирование этилового эфира 2,4-диоксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты (1b) в присутствии Pt/Al₂O₃, модифицированной 10,11-дигидроцинхонидином. В автоклав помещают 1.68 г (8.00 ммоль) эфира **1b**, растворенного в 29.6 мл толуола, добавляют 0.008 г 10,11-дигидроцинхонидина и 0.08 г 5% Pt/Al₂O₃ катализатора, предварительно активированного 2 ч при 400 °С в потоке водорода. Гидрируют 3 ч 30 мин при давлении водорода 60 атм и комнатной температуре. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, катализат упаривают. Получают 1.52 г продукта, который содержит 0.08 г эфира **2b** (выход 4.6%) и 1.41 г непрореагировавшего эфира **1b**.

Гидрирование этилового эфира 2,4-диоксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты (1b) в присутствии Pd черни. Растворяют 0.5 г (2.38 ммоль) эфира **1b** в 40 мл этанола, добавляют 0.3 г мокрой палладиевой черни и гидрируют молекулярным водородом 1 ч при атмосферном давлении и комнатной температуре. По окончании реакции катализатор отфильтровывают и катализат упаривают. Получают 0.50 г продукта, который содержит 0.49 г эфира **2b** (выход 96.6%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 3.30 и 3.39 (2H, АВ-часть АВМ системы, $J = 7.0$, $J = 6.4$, $J = 4.4$, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$); 4.26 (2H, кв, $J = 7.1$, OCH_2); 4.65 (1H, М-часть АВМ системы, $J = 6.4$, $J = 4.4$, CHOH); 5.7 (1H, уш. с, SOH); 6.55 (1H, д. д, $J = 3.6$, $J = 1.8$, Н-4 фурана); 7.24 (1H, д. д, $J = 3.6$, $J = 0.9$, Н-3 фурана); 7.61 (1H, д. д, $J = 1.8$, $J = 0.9$, Н-5 фурана).

Работа финансировалась Латвийским советом по науке (грант № 188).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. И. Чипенс, В. А. Славинская, А. К. Страутиня, Д. Р. Крейле, Д. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, О. М. Галкин, *Структура и действие ингибиторов цинксодержащих ферментов – киназы II и энкефалиназы*, Зинатне, Рига, 1990, с. 238.
2. Г. И. Чипенс, В. А. Славинская, Д. Р. Крейле, Д. Э. Силе, Л. Я. Круминя,

- А. К. Страутина, Р. А. Караханов. *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 515 (1988).
3. V. Slavinska, Dz. Sile, E. Korchagova, M. Katkevich, E. Lukevics, *Synth. Commun.*, **26**, 2229 (1996).
 4. В. А. Славинская, Д. Э. Силе, М. Ю. Каткевич, Э. Х. Корчагова, Н. Г. Панченко, И. У. Липсбергс, Э. Лукевиц, *ХГС*, 41 (1998).
 5. В. А. Славинская, Д. Э. Силе, Н. Г. Панченко, Э. Х. Корчагова, Г. Ф. Розенталь, Ю. Ю. Балодис, И. В. Туровскис, С. Х. Гринберга, Э. Лукевиц, *ХГС*, 1329 (1998).
 6. В. А. Славинская, Д. Э. Силе, Г. Ф. Розенталь, Ю. Ю. Балодис, Ю. Ю. Попелис, Э. Лукевиц, *ХГС*, 908 (2002).
 7. P. Herold, A. F. Indolese, M. Studer, H. P. Jallet, U. Siegrist, H. U. Purity, *Tetrahedron*, **56**, 6497 (2000).
 8. M. Studer, H.-U. Blaser, S. Burkhardt, *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 511 (2002)
 9. Jpn. Pat. JP4149154 (1992-05-22); Chem. Abstr., **117**, P170989f (1992).
 10. C. LeBlond, J. Wang, J. Liu, A. T. Andrews, Y.-K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4920 (1999).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: dzsile@osi.lv

Поступило в редакцию 30.03.2005