

В. А. Славинская, Д. Э. Силе, М. Ю. Каткевич,
Э. Х. Корчагова, Н. Г. Панченко, И. У. Липсбергс, Э. Лукевич

ГИДРИРОВАНИЕ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 2-ОКСО-4-(2-ФУРИЛ)БУТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СКЕЛЕТНОМ НИКЕЛЕ

Изучено гидрирование молекулярным водородом натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты на никелевом катализаторе. Используя скелетный никелевый катализатор, получают соответствующие соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты, 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты и алифатические продукты гидрогенолиза исходного соединения. В гидрогенолизате обнаружено присутствие натриевой соли 2-гидрокси-4-(2-тетрагидрофурил)бутановой кислоты и продукт конденсации — производное 3-(2-фурилметил)-4-(2-фурил-этил)-2-оксо-3,4-дидегидроглютаровой кислоты. Разработаны методы получения натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты и 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты.

Для получения 4-замещенных 2-оксобутановых кислот и их эфиров — ценных полупродуктов в синтезе антигипертензивных и анальгетических препаратов [1] — изучено гидрирование натриевой соли 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты и ее эфира на скелетном никеле и палладиевой черни [2, 3]. При гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты на никелевых катализаторах селективно образуется соответствующая соль 2-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты [3]. Применение палладиевых катализаторов (Pd или 10% Pd/C) позволяет направить процесс в сторону получения соответствующего производного 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты, селективность образования которого при гидрировании натриевой соли значительно выше, чем при гидрировании эфиров 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты.

Нами показано, что при восстановлении натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты боргидридом натрия образуется натриевая соль 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой, изомеризация которой в соответствующее кетосоединение не увенчалась успехом [4]. В условиях изомеризации имеет место смолообразование. Свойства и получение 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты и ее производных в литературе не описаны.

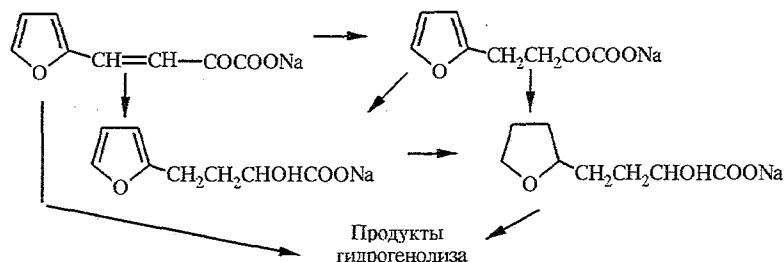
При гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты на палладиевой черни в присутствии доноров водорода (циклогексен, формиат аммония) в условиях, сопоставимых с гидрированием соответствующего ароматического производного (до 80°C), наблюдается гидрогенолиз фуранового цикла и образование смеси неидентифицированных алифатических продуктов [5].

Гидрированием натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты на скелетном никеле молекулярным водородом при 50 °C и начальной концентрации исходного соединения 0,07 моль/л [5] из продуктов реакции была выделена натриевая соль 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты. В этом случае также наблюдался гидрогенолиз фуранового цикла.

В настоящем сообщении изложены результаты гидрирования натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты на скелетном никеле при 20...95 °C и начальной концентрации исходного соединения 0,17...0,24 моль/л; соотношение массы исходного вещества и катализатора 1 : 0,55...0,86 (таблица). В продуктах реакции идентифицированы натриевые соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой, 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой и 2-гидр-

окси-4-(2-тетрагидрофурил)бутановой кислот. Анализы методом ВЭЖХ свидетельствуют о том, что при неполных конверсиях исходного вещества образуется промежуточное вещество, по-видимому, натриевая соль 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутеновой кислоты, количество которой с увеличением времени реакции и температуры уменьшается. При продолжительности реакции, обеспечивающей высокую конверсию сырья (94...99%), получены наилучшие выходы натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты (50...66%). При отсутствии исходного соединения в катализате выход оксосоединения резко уменьшается. Можно предположить, что гидрирование исходной молекулы в натриевую соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты и далее в соответствующее гидроксисоединение протекает на одних и тех же активных центрах катализатора. При отсутствии непрореагировавшего сырья в гидрогенизате наблюдается резкое увеличение выхода натриевой соли 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты, достигающее при 60 °С 89%.

Таким образом, гидрирование натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты на скелетном никелевом катализаторе может быть использовано для получения натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты при продолжительности реакции (2 ч, 60 °С), обеспечивающей неполное превращение исходного вещества (гидрогенизат желтого цвета), а также натриевой соли 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутеновой кислоты при продолжительности реакции (5...6 ч, 60 °С), обеспечивающей полное превращение натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты в соответствующее гидроксисоединение (при этих условиях гидрогенизат бесцветный). Натриевая соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты выделена из реакционной смеси благодаря меньшей ее растворимости в этиловом спирте по сравнению с натриевой солью 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты. Протекающие превращения представлены на следующей схеме:

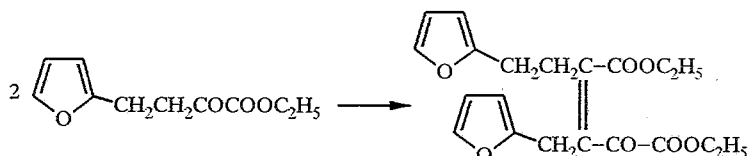


Аналогично тому, как это имеет место при гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты [3], вид кинетических кривых накопления продуктов гидрирования свидетельствует о параллельно-последовательном механизме реакции (рис. 1). При небольшом времени реакции и сравнительно малой конверсии исходного вещества образуется не только натриевая соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты, но и соответствующее производное гидроксикислоты, что указывает на параллельное протекание реакции. С увеличением времени реакции уменьшается выход кетопроизводного, а производного гидроксикислоты увеличивается (последовательное протекание реакции). При полной конверсии исходного вещества в гидрогенизате обнаруживается соответствующее тетрагидрофурилпроизводное, которое, по-видимому, образуется в последовательных реакциях превращения производных гидрокси- и кетокислот.

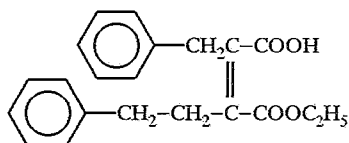
Продукты гидрогенолиза, видимо, также образуются по параллельно-последовательной схеме.

Сопоставляя результаты гидрирования производных фуранового и ароматического ряда, можно заключить, что натриевая соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты обладает меньшей реакционной способностью при

гидрировании в соответствующее гидроксисоединение, чем натриевая соль 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты. В условиях гидрирования упомянутое соединение фуранового ряда, по-видимому, образует комплекс с никелем и в комплексообразовании участвует карбонильная группа кетокислоты, что стабилизирует это соединение. В случае гидрирования фурановых соединений возрастает роль побочных процессов гидрогенолиза фуранового фрагмента и реакций конденсации. В гидрогенизатах обнаруживается продукт конденсации — этиловый эфир 3-(2-фурилметил)-4-(2-фурилэтил)-2-оксо-3,4-дидегидроглутаровой кислоты (после этерификации):



При гидрировании и этерификации соответствующего ароматического аналога образуется продукт окислительного декарбоксилирования — моноэтиловый эфир 2-бензил-3-(β-фенилэтил)малеиновой кислоты:



Такие различия в структуре продуктов конденсации соответствующих фурановых и ароматических соединений указывают на большую стабильность фуранового производного, возможно, благодаря комплексообразованию с никелем с участием карбонильной группы.

Гидрирование натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты на скелетном никелевом катализаторе*

Начальная концентрация исходного вещества, моль/л	Температура реакции, °С	Время реакции, ч	Выход, %		Непрореагировавшее исходное вещество
			На соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты	На соли 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты	
0,24	20	1,0	35,7	4,4	29,0
		2,5	58,2	14,8	2,6
		3,0	47,2	36,1	—
		3,66	10,6	58,2	—
		4,5	—	74,2	—
		5,0	—	76,2	—
0,17	60	0,5	27,1	4,1	23,0
		1,17	52,2	7,4	21,0
		1,83	66,0	16,8	1,3
		2,33	34,3	54,7	—
		3,0	6,9	82,3	—
		4,0	—	87,9	—
		5,0	—	88,4	—
		6,0	—	89,0	—
0,24 ^{*2}	90...95	3,0	24,4	52,3	—
		5,0	—	68,8	—

* Растворитель этанол—вода, 1 : 1,7; исходное вещество : катализатор 1 : 0,86.

^{*2} Исходное вещество: катализатор 1 : 0,55.

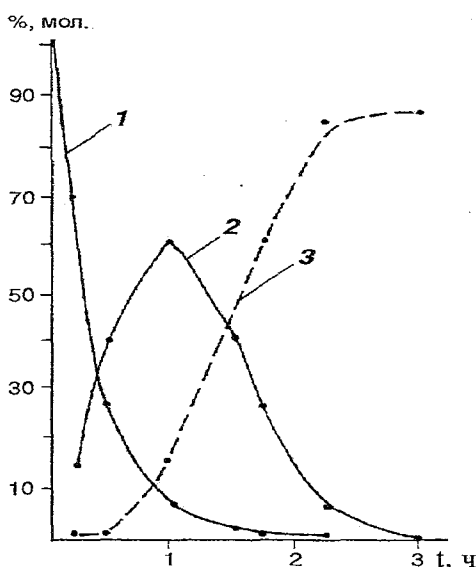


Рис. 1. Зависимость превращения исходного вещества и накопления продуктов от времени реакции (75...85 °С; исходное вещество: катализатор 1 : 0,86, начальная концентрация сырья 0,19 моль/л): 1 — непрореагировавшее исходное вещество; 2 — натриевая соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты; 3 — натриевая соль 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты

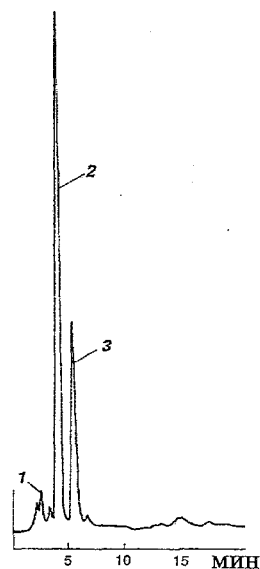


Рис. 2. Хромограмма продуктов гидрирования натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты: 1 — натриевая соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты; 2 — натриевая соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты; 3 — натриевая соль 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе WH-90 DS (Bruker) в растворе D₂O с ДСС в качестве внутреннего стандарта, масс-спектры — на хромато-масс-спектрометре Kratos MS-25 при ионизирующем напряжении 70 эВ.

Натриевая соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты получена взаимодействием этилового эфира пировиноградной кислоты и фурфурола в щелочной среде [5]. Чистота продукта 98%.

Исходное вещество и продукты реакции — натриевые соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой и 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислот — исследованы методом ВЭЖХ на хроматографе Du Pont 850, детектор УФ спектрометр, колонка 4,6 × 250 мм, наполненная сорбентом Zorbax Pro-10 C8. Элюент — 20% ацетонитрил и 80% 0,1 М фосфатный буфер, pH 2,5; λ 220 нм.

Очистка натриевой соли 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты для аналитических целей проведена на препаративном хроматографе Buchi, колонка 26 × 470 мм, наполненная сорбентом Silasorb C₁₈. Элюент — 30% ацетонитрил, 70% 0,1 М ацетат аммония.

Натриевая соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты. В двухгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником, трубкой для подачи водорода, помещают 0,7 г (3,72 ммоль) натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты, 0,6 г мокрого скелетного никелевого катализатора (свежеприготовленный катализатор хранили под водой), 8 мл этанола и 14 мл воды. Гидрируют молекулярным водородом 1 ч и 50 мин при температуре 60 °С (цвет реакционной смеси меняется от интенсивно-желтого до бледно-желтого). По окончании реакции отфильтровывают катализатор, промывают (3 × 20 мл) водой, раствор упаривают. Получают 0,65 г вещества, которое содержит 0,47 г натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты (выход 66%), 0,12 г натриевой соли 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислоты (выход 16,8%) и 0,01 г исходного вещества (хроматограмма ВЭЖХ продуктов гидрирования представлена на рис. 2). Натриевую соль 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,39 г вещества с содержанием основного продукта 97,2%. Выход 54,5% в пересчете на

исходное вещество. Спектр ПМР (D_2O): 7,42 (1H, α -Fu); 6,38 и 6,13 (2H, β -Fu); 3,18...2,87 м. д. (4H, CH_2-CH_2).

Натриевая соль 2-гидроксн-4-(2-фурил)бутановой кислоты. Растворяют 0,7 г (3,72 ммоль) натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты в смеси этанол—вода (8 + 14 мл), добавляют 0,6 г мокрого скелетного катализатора и гидрируют в описанных выше условиях 5 ч до исчезновения окраски. Катализатор отфильтровывают, промывают (3 $\times$ 20 мл) водой, катализат упаривают. Получают 0,65 г вещества, которое содержит 0,63 г натриевой соли 2-гидроксн-4-(2-фурил)бутановой кислоты (выход 88,5%). Для аналитических целей продукт очищают на препаративном хроматографе. Спектр ПМР (D_2O): 7,44 (1H, α -Fu); 6,42 и 6,19 (2H, β -Fu); 4,10 м. д. (1H, $CHON$).

Другие продукты гидрирования 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты. Растворяют 1,0 г (5,32 ммоль) натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты в смеси этанол—вода (8 + 14 мл), добавляют 0,9 г мокрого скелетного никелевого катализатора, гидрируют 5 ч, как описано выше. Катализатор по окончании реакции отфильтровывают, промывают (3 $\times$ 30 мл) водой. Катализат упаривают, сухой остаток растворяют в смеси этанол—эфир, 1 : 1. При этом растворяется основная масса натриевой соли 2-гидроксн-4-(2-фурил)бутановой кислоты (нерастворившуюся часть отфильтровывают). Светлый осадок сушат на воздухе. Полученное вещество (0,0885 г) растворяют в 2,3 мл ДМФА. Добавляют 0,1 мл этилиодида, перемешивают при комнатной температуре в темноте 24 ч. По окончании реакции раствор упаривают. Остаток растворяют в воде и экстрагируют смесью гексан—этилацетат, 1 : 1. Полученный раствор сушат над безводным Na_2SO_4 , упаривают, получают 0,0744 г темного масла. Методом хромато-масс-спектрометрии определено, что масло содержит этиловый эфир 3-(2-фурилметил)-4-(2-фурилэтил)-2-оксо-3,4-дидегидроглутаровой кислоты, масс-спектр, m/z (%): 374(20) — M^+ ; 301(18) — $[M-COOC_2H_5]^+$; 227(38); 199(38); 173(100); 151(16); 131(16); 107(20); 94(80); 81(50); 65(19); 29(49); этиловый эфир 2-гидроксн-4-(2-тетрагидрофурил)бутановой кислоты, масс-спектр, m/z (%): 184(0,5) — $[M-H_2O]^+$; 129(20) — $[M-COOC_2H_5]^+$; 71(100) — $[M-CH_2-CH_2-CHON-COOC_2H_5]^+$; 84(10); 55(12); 43(28); этиловый эфир 2-гидроксн-4-(2-фурил)бутановой кислоты, масс-спектр, m/z (%): 198(27) — M^+ ; 125(10); 104(55); 95(28) — $[M-CHON-COOC_2H_5]^+$; 81(100) — $[M-CH_2CHON-COOC_2H_5]^+$; 76(74); 68(22); 53(28); 29(12).

Финансирование работы проводилось Латвийским советом по науке (грант № 696).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чипенс Г. И., Славинская В. А., Страутиня А. К., Силе Д. Э., Корчагова Э. Х., Галкин О. М. Структура и действие ингибиторов цинксодержащих ферментов — кининазы II и энкефалиназы. — Рига: Зинатне, 1990. — 238 с.
2. Slavinska V., Sile Dz., Korchagova E., Katkevich M., Lukevics E. // Synth. Commun. — 1996. — Vol. 26. — P. 2229.
3. Славинская В. А., Крейле Д. Р., Корчагова Э. Х., Эглите Д. Я., Круминя Л. Я., Сахартова О. В., Страутиня А. К., Чипенс Г. И. // Ж. прикл. химии. — 1985. — № 11. — С. 2586.
4. Славинская В. А., Силе Д. Э., Корчагова Э. Х., Каткевич М. Ю., Лиетиня И. М., Вегнерс Р. Э. // Latv. ķīm. žurn. — 1993. — N 3. — P. 349.
5. Каткевич М. Ю., Корчагова Э. Х., Силе Д. Э., Григорьева В. Д., Славинская В. А. // Latv. ķīm. žurn. — 1993. — N 2. — P. 220.