## Д. Лоля, Я. Фрейманис, М. Гавар, Ю. Попелис, И. Туровский, В. Беликов

## ПРОТОЛИТИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИМЕТОКСИ-2,5-ДИГИДРОФУРАНА

На основе анализа продуктов протолитического расщепления метилового эфира 3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофурил-2) пропионовой кислоты I в присутствии смешанных нуклеофилов, а также изучения их взаимного превращения выявлены основные пути распада протонированной молекулы I, обусловливающие образование как линейных продуктов расщепления — производных 1,4-дикетонов и 4-кетопимелиновой кислоты, так и производных фурилкарбинола.

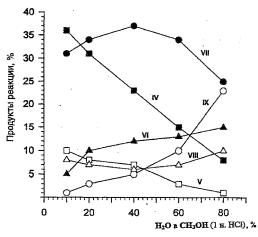
Реакция кислотного расщепления производных 2,5-диалкокси-2,5-дигидрофурана применяется в органической химии для получения таких ценных исходных веществ для синтеза сложных природных соединений, как малеинальдегид [1—4], фумаральдегид [3, 4], 3-ацетилакролеин [1, 2], 3-ацетилакриловая кислота и ее производные [5, 6], левулиновая кислота и ее производные [5, 7, 8], а также большое количество 1,4-дикетонов [9—11]. Последние широко используются в синтезе производных оксициклопентенона [12—18].

Гидролитическое расщепление цикла 2,5-диалкокси-2,5-дигидрофуранов является сложным процессом, приводящим к образованию многокомпонентной смеси нестабильных продуктов реакции [4—8], механизм которого детально не ясен.

В настоящей работе исследовано протолитическое расщепление метилового эфира 3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофурил-2) пропионовой кислоты I в присутствии как индивидуальных, так и смешанных нуклеофилов ( $H_2O$ , MeOH).

Ранее нами исследовано применение соединения I в качестве доступного исходного сырья в синтезе 4-окси-2-метоксикарбонилметил-2-циклопентен-1-она — полупродукта для получения простагландинов [19], а также его термическая стабильность [20]. Кроме того, мы предполагаем, что линейные продукты расщепления изучаемого соединения — производные 1,4-диенонов, содержащие семь углеродных атомов — могут иметь самостоятельное применение в органическом синтезе.

Расщепление соединения I в разбавленной соляной кислоте при рН 2 приводит к образованию нестабильного *цис*-ендиона II, который в слабощелочной среде легко циклизуется в 3-окси-2-метоксикарбонилметил-4-циклопентен-1-он [19], а в присутствии каталитического количества йода с высоким выходом изомеризуется в метиловый эфир *транс*-4,7-диоксогепт-5-еновой кислоты (III).



Влияние соотношения H<sub>2</sub>O—MeOH на выход продуктов расщепления метилового эфира 3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофурил-2) пропионовой кислоты (I)

При обработке исходного соединения I безводным хлористым водородом в метаноле при комнатной температуре в течение 2 ч основным продуктом расщепления является метиловый эфир 4-оксо-6,7,7-триметоксигептановой кислоты (IV) с выходом 48...50%, кроме того, реакционная смесь содержала 11...12% метилового эфира 4-оксо-7,7-диметоксигепт-5-еновой кислоты (V), 1...6% метилового эфира 4,7-диоксо-6-метоксигептановой кислоты (VI), 21...26% метилового эфира 3-метокси-3-(фурил-2)пропионовой кислоты (VII) и 4...6% диметилового эфира 4-оксогептан-1,7-дикарбоновой кислоты (VIII).

Расщеплением диметоксидигидрофурана I водным раствором 0,1 н. НС1 в присутствии метанола была получена реакционная смесь, состоящая из 6 соединений, соотношение которых зависит от количества конкурирующего нуклеофила метанола в реакционной смеси (рисунок).

Среди продуктов расщепления мы идентифицировали ацетали IV, V, альдегид VI, производные фурилкарбинола VII, IX и диметиловый эфир 4-оксопимелиновой кислоты VIII. Все реакционные смеси анализировали ТСХ, ГЖХ и хромато-масс-спектрометрическими методами. Индивидуальные соединения выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле и их структура подтверждена спектрами ПМР <sup>1</sup>H.

Наблюдается большое сходство при сравнении продуктов расщепления фурилкарбинолов и 2,5-диалкокси-2,5-дигидрофуранов в кислой среде. В литературе ациклические ацетали X были выделены из продуктов

Хроматографические	свойства	соединений	I—IX,	XI
--------------------	----------	------------	-------	----

Соеди- нение		тсх			
	ГЖХ анализ, $t_{ m R}$ , мин	$R_f$	визуализация		
	-R, 7	(гексан—этилацетат, 1 : 1)	УФ пампа	окраска (ванилин)	
ī	$7,32 \pm 0,05$	0,68; 0,60*	_	С	
п	_	00,30	+	О	
ш	$6,73 \pm 0,10$	0,43	+	K	
IV	$10,14 \pm 0,07$	0,28		c	
v	$9.41 \pm 0.02$	0,50	±	С	
VI	$7,88 \pm 0,05$	0,14	-	С	
VII	$4,98 \pm 0,07$	0,06	±	ж	
VIII	$8,24 \pm 0,05$	0,38	-	(o)	
IX	$5,43 \pm 0,06$	0,76	±	С	
XI	$6,84 \pm 0,05$	0,64; 0.70*	+	С	

<sup>\*</sup> цис- и транс-Изомеры, с — синий, о — оранжевый, к — коричневый, ж — желтый.

расщепления фурилкарбинолов в кислой среде [21, 22]. Дальнейшая реакция ацеталя X (R = H) с хлористым водородом в метаноле приводила к образованию метилового эфира левулиновой кислоты с выходом 70...75% [22].

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ \hline \\ O \\ \hline \\ OH \\ \end{array} \begin{array}{c} & & \\ \hline \\ MeO \\ \hline \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} OMe \\ \hline \\ \\ \hline \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} OMe \\ \hline \\ \hline \\ R=H \\ \end{array} \begin{array}{c} O\\ \hline \\ \\ MeOOC \\ \end{array} \begin{array}{c} O\\ \hline \\ MeOOC \\ \hline \\ \\ \end{array}$$

R = H, алкил

Кроме того, спектры ЯМР <sup>13</sup>С доказывают предположение [23, 24] об образовании 2-окси-5-метилиден-2,5-дигидрофурана в качестве основного промежуточного соединения при синтезе левулиновой кислоты из фурилметанола [25, 26].

Для детального исследования реакции расшепления соединения I альдегиды II и III были использованы как модельные вещества и обработаны тремя реакционными растворами: А — безводным HCl/MeOH/CHCl3; В — безводным HCl/MeOH/CHCl3 с добавкой каталитического количества триметилформиата; С — HCl/MeOH/CHCl3 с добавкой каталитического количества воды. Все смеси нагревали в течение 20 мин при 60 °С и исследовали ТСХ, ГЖХ и хромато-масс-спектрометрическими методами. Результаты хроматографического анализа представлены в табл. 2.

Одновременное образование производных альдегидов IV—VI, производного фурана VII и диметилоксопимелата VIII указывает на конкурирующие реакции протонированной молекулы дигидрофурана I (опыты 1—3). При обработке *цис*-альдегида II растворами A, B и C (опыты 4...6) продукты реакции и их соотношения практически не отличались от предыдущей серии.

Хроматографический анализ реакционной смеси продуктов расщепления соединения I и модельных веществ

Номер опыта	Соедине-	Раствори- тель	ри- Продукты реакции						
	ние		I	ш	IV	v	VI	VII	VIII
								·	
1	I	A		_	31,75	1,91	8,96	23,19	28,38
1 2		В	<del></del> .	_	35,03	4,46	6,11	26,54	21,84
3		С	7,01	30,30	9,44	5,68	14,31	18,48	7,41
4	II	A	0,98	-	14,84		24,49	28,91	21,17
5		В		_	36,65	2,28	13,03	22,80	16,68
6		С	21,11	21,51	6,18	4,06	11,87	18,48	6,23
7	III	A	_	8,55	30,67	16,17	18,95	6,34	9,53
8		В	0,50	_	54,89	2,32	21,21	4,93	7,61
9		C	4,26	31,12	0,07	49,21	4,43	2,70	
	ļ				,				
10	XI	A	_	_	19,87	_	15,94	29,25	33,41
11		В	_	_	4,41	_	16,94	30,01	47,23
12	İ	c	-	16,79	3,71	_	12,54	40,14	24,93

Очевидно, существует равновесие между *цис*-альдегидом и дигидрофураном I. В то же время равновесие между *транс*-альдегидом III и дигидрофураном I наблюдается в меньшей степени (опыт 9).

Основные реакции протолитического расщепления дигидрофурана І представлены на схеме.

Первоначальное протонирование кислородного атома 2-метоксигруппы циклического ацеталя и элиминация молекулы  $CH_3OH$  приводят к образованию карбониевого иона C-I, который, разрывая связь цикла  $C_{(2)}$ —O, согласно пути A, через промежуточный ион карбония C-II и взаимодействуя с нуклеофилами (MeOH,  $H_2O$ ), обеспечивает образование продуктов раскрытия цикла II—VI. При реакции соединения I с соляной кислотой в отсутствие метанола образуется исключительно  $\mu$ uc-альдегид II, а реакция в присутствии смещанных нуклеофилов дает оба альдегида II и III (опыты II) III (опыты II) III (опыты II) III0 III1 III2 III3 III4 III6 III6 III7 III8 III9 III

Можно было предполагать, что, подобно образованию левулиновой кислоты из ацеталя X (R=H) [22], соединение IV может превращаться в метиловый эфир 4-оксопимелиновой кислоты (VIII), но в модельной реакции при кипячении соединения IV в безводном растворе HCI/MeOH в течение 1 ч в реакционной смеси обнаружили 60,5% непрореагировавшего ацеталя IV, 4,35% альдегида VI, 16,9% соединения VII и лишь 7,8% соединения VIII. Этот результат показывает, что основное количество соединения VIII образуется не из триметоксисоединения IV, а другим путем.

Конкурирующая стабилизация промежуточного иона *C-I*, согласно пути В, может осуществляться либо депротонированием 5-Н цикла, либо атома водорода в боковой цепи. В этом случае образуются высокореакционноспособные соединения — метиловый эфир 3-(5-метокси-2,5-дигидро-2-фурфурилиден) пропионовой кислоты (XI) и метиловый эфир 3-(5-метоксифурил-2) пропионовой кислоты (XII) соответственно. Чтобы доказать это предположение были проведены опыты с индивидуальными соединениями XI и XII, полученными пиролизом соединения I при 200 °C [20].

При обработке соединения XI смесями A, B и C в качестве основных продуктов реакции были выделены фуран VII и кетопимелат VIII (табл. 2, опыты 10—12). Этот эксперимент подтверждает, что образование соединений VII и VIII в основном протекает по пути В; соединение XI является истинным промежуточным соединением в этом процессе. Соединение XI нельзя обнаружить в реакционной смеси, так как оно в присутствии кислот быстро реагирует с нуклеофилами.

Соединение XII с безводным раствором HCI/MeOH моментально образует кетопимелат VIII с выходом 88,6%.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на спектрометрах WH-90/DS и WM-360 при комнатной температуре в растворах CDCl3 с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Хромато-масс-спектры сняты на приборе MS-25 (Kratos) с ионизационным потенциалом 70 зВ. Для элементного анализа использован прибор Carlo Erba EA-1108. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boetius и не корректированы. ТСХ анализы проведены на пластинках Silufol UV-254. Пластинки опрыскивали ванилиновым реагентом, приготовленным из 3 г ванилина, 100 мл этанола и 1 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем нагревали при 130 °C до появления окрашенных пятен. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель Silasorb 600 (LC) (30 мкм); элюент гексан—этилацетат, 2 : 1. Все растворители очищены рутинными методами. ГЖХ анализ проведен на хроматографе Varian 3700 на капиллярной кварцевой колонке 5 м × 0,53 мм, толщина неподвижной фазы 2,5 мкм, температура 60...200 °C (10 °C/мин), газ-носитель N<sub>2</sub>, 0,18 атм. Ввод пробы без деления потока. Начало деления потока 0,5 мин. Реакционные смеси упаривали в вакууме при температуре водяной бани < 30 °C.

Синтез модельных соединений. Соединения I, VII, XI и XII получены согласно [20] (хроматографические характеристики см. в табл. 1). Синтез соединения IX описан в работе [27].

Гидролиз метилового эфира 3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофурил-2) пропионовой кислоты (I). А. К 3,0 мл буферного раствора (0,18 мл конц. HCl и 0,54 г NaCl разбавляют до 200 мл водой; pH 2) добавляют 0,22 г (1 ммоль) дигидрофурана I и перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, экстрагируют 2 мл CDCl3, быстро фильтруют через небольшой слой безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор метилового эфира  $\mu$ uc-4,7-диоксогепт-5-еновой кислоты (II) анализируют методом ПМР (360 МГц): 2,70 (2H, т, J = 6,3 Гц, H<sup>2</sup>), 2,95 (2H, т, J = 6.3 Гц, H<sup>3</sup>), 3,67 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>), 6,21 (1H, д. д, J = 7,0, J = 11,9 Гц, H<sup>6</sup>), 6,95 (1H, д, J = 11,9 Гц, H<sup>5</sup>), 7,86 (1H, д, J = 7,0 Гц, H<sup>7</sup>). Для ТСХ и ГЖХ анализов раствор сохраняют при -20 °C. Соединение II разлагается при упаривании.

В. К 1,08 г (5 ммоль) дигидрофурана I добавляют 25 мл раствора MeOH-H<sub>2</sub>O, содержащего 0,1 моль/л HCl (MeOH/H<sub>2</sub>O см. на рисунке) и нагревают при 80 °С (температура масляной бани) 45 мин, охлаждают, добавляют 5 мл насыщенного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, метанол упаривают в вакууме и экстрагируют бензолом (3 × 10 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 10 мл), сущат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывают и упаривают в вакууме. Продукт анализируют методами ГЖХ, ТСХ и хромато-масс-спектрометрии. Масс-спектры, m/z ( $I_{\text{OTH}}$ , %):

соединение IV — 217 (М-ОСН<sub>3</sub>, 0,04)  $^+$ , 216 (М-СН<sub>3</sub>ОН, 0,1)  $^+$ , 185(0,1), 173(0,1), 167(0,1), 161(0,07), 153(3), 115(13), 101(5), 75(100), 59(8), 55(12); соединение V — 185 (М-ОСН<sub>3</sub>, 8)  $^+$ , 169(5), 153(40), 143(4), 141(28), 129(11), 125(23), 115(7), 111(28), 97(38), 83(22), 75(100), 69(18), 59(50), 55(70); соединение VI — 173 (М-СНО, 12)  $^+$ , 143(4), 141(5), 139(10), 115(85), 111(9), 87(28), 73(12), 59(51), 55(100). Спектры ПМР и масс-спектрометрические характеристики соединения VII представлены в работе [17]; соединение VIII — 171 (М-ОСН<sub>3</sub>, 1,7)  $^+$ , 143(14), 115(100), 111(38), 87(12), 73(5), 59(49), 55(88).

Г. К 1,08 г (5 ммоль) дигидрофурана I добавляют 25,0 мл безводного 0,1 н. НСІ в МеОН и перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Реакционную смесь обрабатывают как указано выше и анализируют методом ГЖХ. Колоночной хроматографией на 50 г силикагеля выделяют 0,55 г (47%) соединения IV. Спектр ПМР (90 МГц): 2,59 (2H, м, J=17,0, J=6,6 и 5,7 Гц,  $H^2$ ), 2,68 (2H, м, J=17,0, J=7,1 и 4,8 Гц,  $H^5$ ), 2,78 (2H, м, J=18,0, J=6,6 и 5,7 Гц,  $H^3$ ), 3,42 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,43 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,435 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,68 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>), 3,79 (1H, д. т, J=7,1 и 4,8, J=4,8 Гц,  $H^6$ ), 4,27 (1H, д, J=4,8 Гц,  $H^7$ ). Найдено, %: C 53,21, H 8,15. C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 53,21, H 8,12.

Протолиз соединений I, II, III и XI. Обрабатывают тремя различными смесями растворов  $0.2~\mathrm{r}$  ( $\sim 0.1~\mathrm{mmon}$ ) соединения I, альдегиды II и III, полученные in situ из  $0.2~\mathrm{r}$  ( $\sim 0.1~\mathrm{mmon}$ ) дигидрофурана I и  $0.18~\mathrm{r}$  ( $\sim 0.1~\mathrm{mmon}$ ) соединения XI:

- А) 2,0 мл CHCl<sub>3</sub>, 2,5 мл 0,1 н. безводного HCl/MeOH;
- В) 2,0 мл СНС13, 2,5 мл 0,1 н. безводного НС1/МеОН, 0,1 мл СН(ОСН3)3;
- С) 2,0 мл СНСІ3, 2,5 мл 0,1 н. НСІ/МеОН, 0,5 мл Н2О.

Реакционные растворы кипятят с обратным холодильником 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и анализируют методом ГЖХ (табл. 2) и хромато-масс-спектрометрии.

Гидролиз соединения IV. Перемешивая, нагревают при 60...65 °C (температура водяной бани) 30 мин 0.166 г ( $\sim 0.7$  ммоль) соединения IV, 50 мг катионита Dowex 50-W, 3 мл ацетона и 0.4 мл  $H_2O$ , фильтруют, упаривают в вакууме. Получают 0.12 г (89%) метилового эфира 4.7-диоксо-6-метоксигентановой кислоты (VI), достаточно чистого для спектроскопических исследований. Спектр ПМР (90 МГц): 2.68...2.95 (6H, м,  $H^2$ ,  $H^3$ ), 3.52 (3H, с,  $OCH_3$ ), 3.73 (3H, с,  $OOCH_3$ ), 4.10 (1H, т, J=6.8 Гц,  $H^6$ ), 9.96 (1H, с,  $H^7$ ). При препаративной колоночной хроматографии продукт разлагается.

Метанолиз соединения IV. К 0.3 г (1.2 ммоль) хроматографически чистого IV добавляют 1.5 мл 0.1 н. безводного HCI/MeOH и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, упаривают в вакууме. Получают 0.2 г продукта, содержащего 60.5% исходного IV, 4.35% альдегида VI, 16.9% соединения VII и 7.80% кетопимелата VIII.

Метанолиз соединения XII. Растворяют в 2 мл 0,1 н. безводного HCI/MeOH 25,6 мг (0,14 ммоль) соединения XII, через 5 мин упаривают в вакууме и хроматографируют на 2 г силикагеля (элюент гексан—этилацетат, 1:3). Получают 24,8 мг диметилового эфира 4-кетопимелата VIII. Выход 88,6% от теоретического,  $T_{\Pi J}$  54,5...55,5 °C (в работе [28]  $T_{\Pi J}$  56°C).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Pat. 78673 Norv. // C. A. 1952. Vol. 46. 1046i.
- 2. Pat. 2515304 USA // C. A. 1950. Vol. 44. 8955.
- Hufford D. L., Tarbell D. S., Koszalka T. R. // J. Amer. Chem. Soc. 1952. Vol. 74. P. 3014.
- 4. Klauson-Kaas N., Nielsen J. T., Boss E. // Acta chem. Scand. 1955. Vol. 9. P. 111.
- Murakami M., Senoh S., Hata Y. // Proc. Japan Acad. 1956. Vol. 32. P. 135; C. A. 1956. Vol. 50. 15504i.
- 6. Srogl J. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1964. Vol. 29, N 6. P. 1380.
- Murakami M., Senoh S., Hata Y. // Mem. Inst. Sci. Ind. Research Osaka Univ. 1956. Vol. 13. — P. 173; C. A. — 1957. — Vol. 51. — P. 5745.
- 8. Pat. 2946814 USA// C. A. 1961. Vol. 55. 2490d.
- 9. Kametani T., Fukumoto K. // Heterocycles. 1978. N 10. P. 469.
- Martin S. F., Gluchowski Ch., Campbell C. L., Chapmann R. C. // Tetrahedron. 1988. Vol. 44. — P. 3171.
- 11. Piancatelli G., D'Auria M., D'Onofrio F. // Synthesis. 1994. N 9. P. 867.
- 12. Floyd M. B. // J. Org. Chem. 1978. Vol. 43, N 9. P. 1641.
- 13. Ложа Э. В., Лоля Д. О., Фрейманис Я. Ф., Туровский И. В., Гаварс М. П., Лиепиня А. Я. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1985. № 4. С. 465.
- 14. Shono T., Hamaguchi H., Aoki K. // Chem. Lett. 1977. P. 1053.

- 15. Shono T., Matsumura Y., Yamane S., Suzuki M. // Chem. Lett. 1980. P. 1619.
- 16. Lee T. // Tetrah. Lett. 1979. P. 2297.
- 17. Elliott J. D., Hetmanski M., Stoodley R. J., Palfreyman M. N. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1981. P. 1782.
- 18. Fujita Y., Nakai T. // Synthesis. 1983. P. 997.
- Институт органического синтеза. 1957—1987 / Отв. ред. Лукевиц Э. Я. Рига, 1987. С. 38.
- 20. Лоля Д. О., Гаварс М. П., Лиепиньш Э. Э., Фрейманис Я. Ф., Бокалдере Р. П., Лиепиня А. Я., Сахартова О. В. // ХГС. 1983. № 9. С. 1176.
- 21. Scettri A. // Tetrahedron. 1985. Vol. 41, N 22. P. 5141.
- 22. Levis K. G. // J. Chem. Soc. 1957. P. 531.
- 23. Horvat J., Klaic' B., Metelko B., Šunjic V. // Tetrah. Lett. 1985. Vol. 26, N 17. P. 2111.
- 24. Horvat J., Klaic' B., Metelko B., Šunjic V. // Croat. Chem. Acta. 1986. Vol. 59. P. 429.
- 25. Birkofer L. B., Dutz R. // Ann. 1957. Vol. 608. P. 7.
- 26. Birkofer L., Beckman F. // Ann. 1959. Vol. 620. P. 21.
- 27. Лоля Д. О., Фрейманис Я. Ф., Бокалдере Р. П., Ложа Э. В., Лиепиня А. Я., Туровский И. В., Лиепиньш Э. Э., Гаварс М. П. // ЖОрХ. 1985. Т. 21, № 4.— С. 782.
- Dictionary of organic compounds/ Fifth ed. Chapman & Hall, 1982. Vol. 4. P. 4443, O-00830.

Латвийский институт органического синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 02.12.96