

Дз. Э. Силе, В. А. Славинская, Г. Ф. Розенталь, Ю. Ю. Попелис,  
Ю. Ю. Балодис, Э. Лукевиц

## СИНТЕЗ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-(3-ПИРИДИЛ)- И 4-(4-ПИРИДИЛ)-2-ОКСОБУТЕНОВЫХ КИСЛОТ

Разработан способ получения этиловых эфиров 4-(3-пиридил)- и 4-(4-пиридил)-2-оксобутеновых кислот конденсацией 3-пиридинальдегида и моногидрата 4-пиридинальдегида, соответственно, с этиловым эфиром пировиноградной кислоты, этерификацией целевых кислот и гидролизом соответствующих этиловых эфиров кеталей в присутствии  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

**Ключевые слова:** кетали, 3- и 4-пиридинальдегиды, эфиры 2-оксобутеновых кислот, гидролиз кеталей, конденсация альдегидов.

Этиловые эфиры 4-замещенных 2-оксобутеновых кислот используются для синтеза антигипертензивных веществ [1].

Упомянутые соединения являются перспективным видом сырья для получения соответствующих гомо- $\alpha$ -аминокислот, диаминокислот, эпоксидов и др. соединений [2].

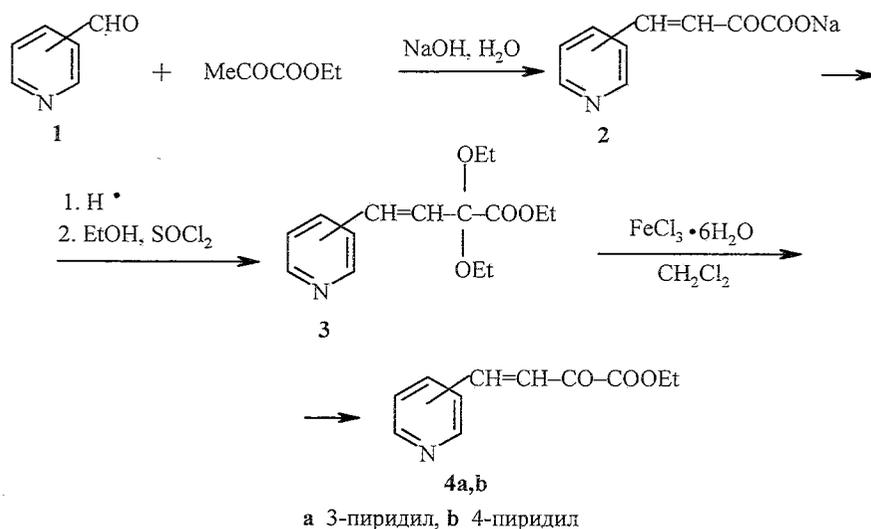
Калиевые соли ненасыщенных  $\alpha$ -кетокислот обычно получают конденсацией альдегидов с пировиноградной кислотой в щелочной среде [3]. Недостатком данного способа является загрязнение целевого соединения продуктами превращения пировиноградной кислоты, которая малостабильна при хранении и трудно подвергается очистке [4–6].

Нами был предложен способ получения натриевых солей 4-замещенных 2-оксобутеновых кислот конденсацией этилового эфира пировиноградной кислоты с альдегидами в щелочной среде [5–8]. В условиях реакции происходит гидролиз этилового эфира и образующаяся пировиноградная кислота конденсируется с альдегидом, не успев превратиться в побочные продукты. Кроме того, возможно и взаимодействие эфира пировиноградной кислоты с альдегидом с последующим гидролизом эфира соответствующего производного бутеновой кислоты. Предложенным методом нами были получены с высокими выходами и натриевые соли 4-фенил-2-оксобутеновой кислоты, 4-(2-фурил)-2-оксобутеновой кислоты, 4-(2-тиенил)-2-оксобутеновой кислоты высокой степени чистоты [5–8].

Однако конденсация 2-пиридинальдегида в оптимальных условиях синтеза соответствующих производных бутеновых кислот, содержащих 2-фурил-, фенил- и 2-тиенилрадикалы, не приводит к удовлетворительным результатам [5]. В условиях реакции происходит сильное осмоление 2-пиридинальдегида, поэтому не удается выделить целевой продукт из реакционной смеси. При конденсации 3-пиридинальдегида с этиловым эфиром пировиноградной кислоты выход натриевой соли 4-(3-пиридил)-2-оксобутеновой кислоты также сравнительно низкий (не выше 33%) [5].

Сведения о синтезе натриевой соли и других производных 4-(4-пиридил)-2-оксобутеновой кислоты в литературе отсутствуют.

В настоящей работе мы предлагаем трехстадийный метод синтеза этиловых эфиров 4-(3-пиридил)- и 4-(4-пиридил)-2-оксобутеновых кислот согласно схеме:



Учитывая более высокую растворимость натриевых солей 4-(3-пиридил)-(2а) и 4-(4-пиридил)-2-оксобутеновых кислот (2b) в полярных растворителях по сравнению с производными, содержащими фенил-, 2-фурил- или 2-тиенил- радикалы, мы предлагаем проводить конденсацию 3- (1а) и 4-пиридинальдегидов (1b) с этиловым эфиром пировиноградной кислоты при более низком содержании воды в реакционной смеси (молярное соотношение этиловый эфир пировиноградной кислоты : 3-пиридинальдегид : NaOH : вода, 1 : 2 : 0.9 : 13.9). В этих условиях выход натриевой соли 2а составляет 40% при чистоте целевого продукта 98%, а натриевая соль 4-(4-пиридил)-2-оксобутеновой кислоты 2с получена с выходом 36%.

Этерификация 4-(3-пиридил)-2-оксобутеновой кислоты этанолом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты или тионилхлорида протекает неселективно (таблица). Образуется смесь этилового эфира и полного кетала указанной кислоты.

В изученных условиях выходы этилового эфира и других продуктов уступают выходу полного кетала – этилового эфира 4-(3-пиридил)-2,2-диэтоксипропановой кислоты (3а), составляющему 45%.

Мы пытались осуществить гидролиз кетала 3а действием фосфорной кислоты в смеси вода–ацетонитрил [9] и  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [10]. Однако в этих условиях гидролиз проходил крайне неудовлетворительно. Лучшие результаты были получены при проведении гидролиза кетала 3а в присутствии  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [11]. В оптимальных условиях выход этилового эфира 4-(3-пиридил)-2-оксобутеновой кислоты (4а) после гидролиза кетала достигает 62%.

Синтез эфиров 4-(3-пиридил)- и 4-(4-пиридил)-2-оксобутиеновых кислот

Опыт	Исходное вещество	Реагент или катализатор	Условия реакции			Выход, мол%		Непрореагировавшее исходное вещество, %
			Мол. соотношение исх. вец. : реагент	Т. реакции, °С	Длительность реакции, ч	кетала 3а,б	целевого эфира 4а,б	
1	Na соль 2-оксо-4-(3-пиридил)бутеновой кислоты <b>2а</b>	SOCl <sub>2</sub>	1 : 3	20	25	36.5	6.2	—
2	— " —	SOCl <sub>2</sub>	1 : 5	20	22	39.3	12.5*	—
3	— " —	SOCl <sub>2</sub>	1 : 5	20	16	23.5	18.8	5.2
4	— " —	SOCl <sub>2</sub>	1 : 5	20	6.5	21.8	26.9	6.0
5	— " —	SOCl <sub>2</sub>	1 : 5	20	3.5	12.6	29.8	9.5
6	— " —	SOCl <sub>2</sub>	1 : 5	20	23	45.8	19.4	—
7	— " —	<i>n</i> -Толуол-сульфо-кислота	1 : 1.4	80	6	4.5	0.8	—
8	Na соль 2-оксо-4-(4-пиридил)бутеновой кислоты <b>2б</b>	— " —	1 : 1.4	50	4			95.0
9	— " —	SOCl <sub>2</sub>	1 : 5	20	48	39.4	2.1	—

\* Для нейтрализации при выделении продуктов реакции использован раствор NaHCO<sub>3</sub>.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измерены на приборах Mercury-200B (200 МГц) Varian и Bruker WH-90 DS (90 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС или ДСС (2,2-диметил-2-силанепентан-5-сульфокислота).

ГЖХ анализ проводился на хроматографе HP-5890, с пламенно-ионизационным детектором и кварцевой капиллярной колонкой 0.53 мм  $\times$  25 м, жидкая фаза – Permabond OV-1-DF-1.00, газ-носитель – гелий, температурная программа 50–270  $^\circ\text{C}$ , 10  $^\circ\text{C}/\text{мин}$ , температура испарителя и детектора 270  $^\circ\text{C}$ . Методика расчета – нормировка.

Масс-спектры получены на спектрометре Catos MS-25 при ионизирующем напряжении 70 эВ.

Исходные вещества – этиловый эфир пировиноградной кислоты с содержанием основного продукта не менее 97% (Fluka), 3-пиридинальдегид и моногидрат 4-пиридинальдегида с содержанием основного вещества не менее 97%.

**Натриевая соль 2-оксо-4-(3-пиридил)бутеновой кислоты (2a).** К смеси 25.7 г (0.24 моль) 3-пиридинальдегида и 13.9 г (0.12 моль) этилового эфира пировиноградной кислоты, охлажденной до 5  $^\circ\text{C}$ , постепенно в течение 0.5 ч добавляют 30 мл 3.5 М раствора NaOH, перемешивают 1 ч при 5  $^\circ\text{C}$  и 2 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют 70 мл этанола и оставляют ее на 24 ч при комнатной температуре. Выпавший желтый осадок соли **2a** отфильтровывают и промывают на фильтре (3  $\times$  50 мл) смесью этанол–эфир (1:1), затем (2  $\times$  50 мл) смесью этанол–эфир–хлороформ (1:0.5:0.5) и сушат на воздухе. Выход соли **2a** с чистотой 98% 10 г (40%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO- $d_6$ , ТМС),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 6.93 и 7.49 (1H и 1H, д. д.,  $J = 16.5$ , CH=CH); 7.43 (1H, м.,  $J = 7.8$  и  $J = 4.8$ , 5- $\text{H}_{\text{Py}}$ ); 8.10 (1H, м.,  $J = 7.8$ , 4- $\text{H}_{\text{Py}}$ ); 8.56 (1H, м.,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.5$ , 6- $\text{H}_{\text{Py}}$ ); 8.79 (1H, м.,  $J < 2$ , 2- $\text{H}_{\text{Py}}$ ).

**Натриевая соль 2-оксо-4-(4-пиридил)бутеновой кислоты (2b).** К смеси 10.11 г (80.8 ммоль) моногидрата 4-пиридинальдегида и 6.8 г (58.6 ммоль) этилового эфира пировиноградной кислоты, охлажденной до 14  $^\circ\text{C}$ , постепенно в течение 20 мин добавляют 18 мл 3.5 М раствора NaOH, pH раствора 9–10. Раствор перемешивают 3 ч при комнатной температуре, выпавший желтый осадок соли **2b** отфильтровывают, промывают большим количеством этанола, сушат на воздухе, получают 4.38 г вещества, содержащего 4.25 г соли **2b** с чистотой 97% (36%). Перекристаллизовывают из воды. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ДСС),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 7.06 и 7.60 (2H, д. д., CH=CH,  $J = 16.5$ ); 7.55 (1H, д.,  $J = 1.5$ ,  $J = 5.4$ , 3- $\text{H}_{\text{Py}}$ ); 7.60 (1H, д.,  $J = 1.5$ ,  $J = 5.4$ , 5- $\text{H}_{\text{Py}}$ ); 8.53 (1H, д.,  $J = 5.4$ , 2- $\text{H}_{\text{Py}}$ ); 8.55 (1H, д.,  $J = 1.5$ ,  $J = 5.4$ , 6- $\text{H}_{\text{Py}}$ ).

**Этиловый эфир 2,2-диэтокси-4-(3-пиридил)бутеновой кислоты (3a).** К 52 мл абсолютного этанола, охлажденного до –8  $^\circ\text{C}$ , добавляют по каплям 5.4 мл  $\text{SOCl}_2$ , а затем 3 г (15 ммоль) соли **2a**. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 23 ч до исчезновения исходного вещества и упаривают. Остаток растворяют в 40 мл воды и добавляют 1 мл триэтиламина до pH раствора 5. Водный раствор экстрагируют этилацетатом (8  $\times$  25 мл). Перед каждой экстракцией корректируют pH раствора добавлением триэтиламина. Этилацетатную вытяжку сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают. Получают 4.28 г темного масла, которое содержит 1.89 г (45%) соединения **3a** (масс-спектр,  $m/z$  (%): 250 (2) –  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ ; 234 (8) –  $[\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5]^+$ ; 206 (77) –  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$ ; 150 (100) –  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5-2\text{C}_2\text{H}_4]^+$ ; 132 (64) –  $[\text{Py}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}]^+$ ; 104 (30) –  $[\text{M}-\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$ ; 78 (13) –  $[\text{Py}]^+$ ); и 0.6 г (18%) этилового эфира 2-оксо-4-(3-пиридил)бутеновой кислоты **4a** (масс-спектр,  $m/z$  (%): 205 (3) –  $[\text{M}]^+$ ; 177 (4) –  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ ; 132 (100) –  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$ ; 104 (33) –  $[\text{M}-\text{COCOOC}_2\text{H}_5]^+$ ; 78 (14) –  $[\text{Py}]^+$ ).

**Этиловый эфир 2,2-диэтокси-4-(4-пиридил)бутеновой кислоты (3b).** К 10 мл охлажденного до –8  $^\circ\text{C}$  абсолютного этанола добавляют по каплям 1.08 мл  $\text{SOCl}_2$  и затем 0.6 г (3 ммоль) соли **2b**. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 48 ч до исчезновения исходного вещества и упаривают, остаток растворяют в 20 мл воды и триэтиламином доводят pH раствора до 5–6. Экстрагируют этилацетатом (5  $\times$  10 мл), экстракт сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. Получают 0.52 г темного масла, содержащего 0.26 г (31%) этилового эфира **3b** (раствор после экстракции эфира **3b** содержит смесь неидентифицированных продуктов); масс-спектр,  $m/z$  (%): 250 (1) –  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ ; 234 (8) –  $[\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5]^+$ ; 206 (72) –  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$ ; 178 (17) –  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ ; 150 (60) –  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5-(\text{C}_2\text{H}_4)_2]^+$ ; 132 (100) –  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5-(\text{C}_2\text{H}_5)_2]^+$ ; 104 (21) –  $[\text{Py}-\text{CH}=\text{CH}]^+$ ; 78 (16) –  $[\text{Py}]^+$ .

**Этиловый эфир 2-оксо-4-(3-пиридил)бутеновой кислоты.** К раствору 0.30 г полученной в оп. 3 смеси, содержащей 0.135 г кетала **3a** и 0.093 г эфира **4a**, в 5.5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 0.8 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и кипятят 20 мин, затем добавляют еще 0.8 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и кипятят еще 20 мин. По окончании реакции к реакционной смеси добавляют 20 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , после чего экстрагируют этилацетатом ( $4 \times 20$  мл). Экстракт промывают раствором  $\text{NaCl}$  и сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Этилацетат упаривают досуха, остаток, 0.180 г желтого вещества, перекристаллизовывают из гексана. Получают 0.121 г этилового эфира **4a**, чистота 98%, выход 62.5%. Т. пл. 51–52 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 1.46 (3H, т,  $\text{OCCCH}_3$ ); 4.46 (2H, кв,  $\text{OCH}_2$ ); 7.47 (1H, д, д, 5- $\text{H}_{\text{py}}$ ); 7.91 и 7.49 (2H, д и д,  $J = 15.2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ); 8.05 (1H, д, т, 4- $\text{H}_{\text{py}}$ ); 8.73 (1H, д, д, 6- $\text{H}_{\text{py}}$ ); 8.91 (1H, д, 2- $\text{H}_{\text{py}}$ ). Найдено, %: С 64.37; Н 5.38; N 6.75.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 64.36; Н 5.40; N 6.85.

**Этиловый эфир 2-оксо-4-(4-пиридил)бутеновой кислоты (4b).** В 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  растворяют 0.26 г сырой смеси (оп. 4), содержащей 0.17 г этилового эфира **3b**, при перемешивании добавляют 0.6 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и кипятят 20 мин, 2 раза добавляют по 0.6 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и после каждой добавки новой порции  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  раствор кипятят 20 мин. Затем к реакционной смеси добавляют 18 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют этилацетатом ( $4 \times 20$  мл). Экстракт сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают; 0.093 г желтого осадка перекристаллизовывают из гексана. Получают 0.066 г соединения **4b**, чистота 97%, выход 53%. Т. пл. 53–54 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 1.41 (3H, т,  $\text{OCCCH}_3$ ); 4.40 (2H, кв,  $\text{OCH}_2$ ); 7.46 (2H, м,  $J = 6.0$ , 3,5- $\text{H}_{\text{py}}$ ); 7.50 и 7.76 (2H, д и д,  $J = 16.2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ); 8.70 (2H, м,  $J = 6.0$ , 2,6- $\text{H}_{\text{py}}$ ). Найдено, %: С 64.33; Н 5.39; N 6.71.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 64.36; Н 5.40; N 6.85.

Работа финансировалась Латвийским советом по науке (грант № 696).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. И. Чипенс, В. А. Славинская, А. К. Страутиня, Д. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, О. М. Галкин, *Структура и действие ингибиторов цинксодержащих ферментов – киназы II и энкефалиназы*, Зинатне, Рига, 1990.
2. Г. И. Чипенс, В. А. Славинская, А. К. Страутиня, Д. Э. Силе, Д. Р. Крейле, А. Ю. Крикис, *Модифицированные аминокислоты и пептиды на их основе*, Зинатне, Рига, 1987.
3. P. Cordier, *Pharm. Weekl.*, **93**, No. 2, 55 (1958).
4. A. J. Cooper, J. Z. Ginos, A. Meister, *Chem. Rev.*, **83**, No. 3, 321 (1983).
5. М. Ю. Каткевич, Э. Х. Корчагова, Д. Э. Силе, В. Д. Григорьева, В. А. Славинская, *Latv. Ķīm. Žurn.*, **220** (1993).
6. V. S. Slavinska, Dz. Sīle, E. Korchagova, M. Katkevich, E. Lukevics, *Synth. Commun.*, **26**, 2229 (1996).
7. В. А. Славинская, Д. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, Н. Г. Панченко, И. В. Туровский, Э. Лукевиц, *Latv. Ķīm. Žurn.*, No. 2, 87 (1998).
8. В. А. Славинская, М. Ю. Каткевич, Д. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, Р. Э. Вегнер, *Latv. Ķīm. Žurn.*, **608** (1994).
9. М. Ю. Каткевич, Э. Х. Корчагова, Д. Э. Силе, В. А. Славинская, В. Д. Григорьева, Э. Лукевиц, *Latv. Ķīm. Žurn.*, No. 3–4, 110 (1996).
10. P. Saravanan, M. Chandrasekhar, R. Vijaya Anand, Vinod K. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3091 (1998).
11. S. E. Sen, S. L. Roach, J. K. Boggs, G. J. Ewing, J. Magrath, *J. Org. Chem.*, **62**, 6684 (1997).