

В. А. Славинская, Дз. Э. Силе, Н. Г. Панченко, Э. Х. Корчагова,
Г. Ф. Розенталь, Ю. Ю. Балодис, И. В. Туровскис,
С. Х. Гринберга, Э. Лукевиц

ГИДРИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСО-4-(2-ТИЕНИЛ)БУТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПАЛЛАДИЕВЫХ И НИКЕЛЕВЫХ КАТАЛИЗАТОРАХ

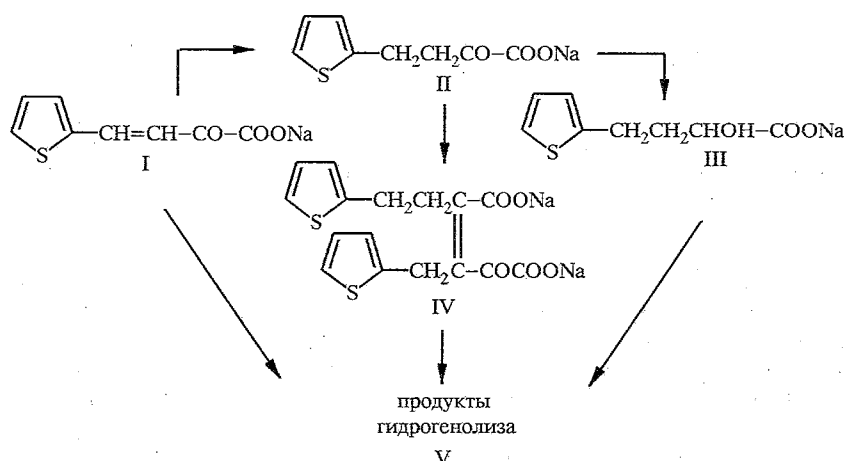
Изучено гидрирование натриевой соли и этилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты на скелетном никеле и палладиевой черни. При использовании скелетного никеля продуктами реакции являются соответствующие производные 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты и 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты и продукты бимолекулярной конденсации. Используя палладиевую чернь, процесс может быть направлен в сторону селективного образования соответствующего производного 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты. Гидрирование солей протекает более селективно, чем гидрирование эфиров. При гидрировании этилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты на палладиевой черни в растворе безводного этанола происходит образование этиловых эфиров 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты и 2-оксо-4-(2-тетрагидротиенил)бутановой кислоты и соответствующих кеталей. Обсужден механизм гидрирования 4-замещенных 2-оксобутеновых кислот.

Производные 4-замещенных 2-оксобутановых кислот — важные синтоны для получения антигипертензивных препаратов [1], гомоаминокислот, гидроксамовых кислот и других соединений [2]. С целью получения этих синтонов нами проведены исследования по гидрированию производных ряда 2-оксо-4-фенилбутановых кислот на никелевых и палладиевых катализаторах [2—4]. При гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты на никелевых катализаторах с выходом до 94% получают соответствующую соль 2-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты [3], а на палладиевых катализаторах образуется смесь солей 2-гидрокси-4-фенилбутановой и 2-оксо-4-фенилбутановой кислот [4,5]. При строго определенных условиях процесс может быть направлен в сторону селективного получения натриевой соли 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты. Эфиры 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты гидрируются с большей скоростью, но менее селективно по отношению к образованию соответствующего насыщенного оксосоединения, чем соответствующая натриевая соль.

При гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты на скелетном никелевом катализаторе образуются соответствующие соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой и 2-гидрокси-4-(2-фурил)бутановой кислот и алифатические соединения гидрогенолиза исходного соединения [5]. В гидрогенизате обнаружено также присутствие натриевой соли 2-гидрокси-4-(тетрагидрофурил)бутановой кислоты и продукт конденсации — производное 3-(2-фурилметил)-4-(2-фурил-этил)-2-оксо-3,4-дидегидроглютаровой кислоты.

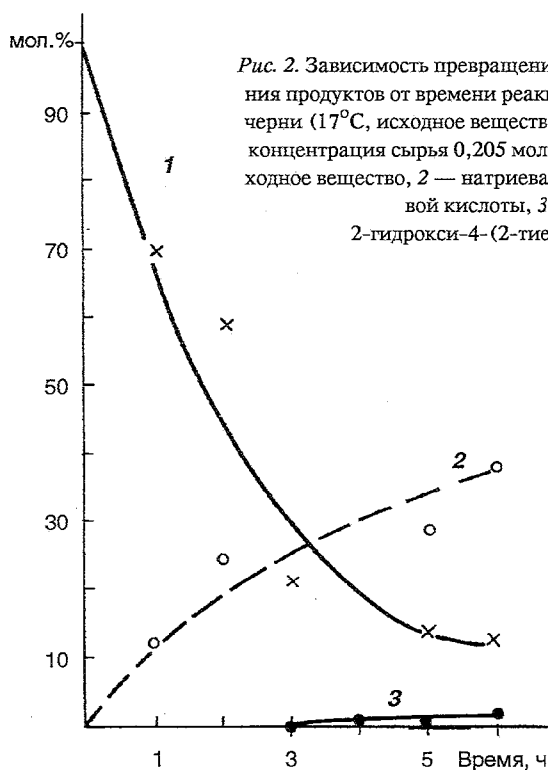
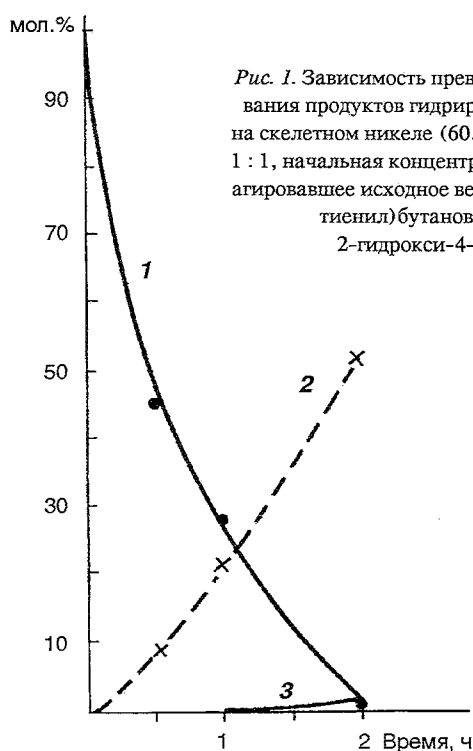
Сопоставление гидрирования производных 4-замещенных фурил- и фенилбутановых кислот на никелевых катализаторах указывает на высокую селективность образования натриевой соли 2-оксо-4-(2-фурил)бутановой кислоты (выход 66%) по сравнению с гидрированием соответствующего фенилпроизводного, при котором преимущественно образуется натриевая соль 2-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты. По-видимому, увеличение селективности образования соли α -кетокислот фуранового ряда связано с участием этого соединения в комплексообразовании с никелем.

В настоящем сообщении изложены данные по гидрированию натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты и ее этилового эфира на скелетном никеле и палладиевой черни. В литературе отсутствуют сведения о гидрировании этих соединений. Гидрирование осуществлялось при температуре 17...80°C, начальной концентрации сырья в водно-спиртовом растворе 0,18...0,21 моль/л и соотношении масс сырье : скелетный никель (мокрый) 1 : 1 и сырье : палладиевая чернь (мокрая) 1 : 0,86 (таблица). В продуктах гидрирования содержатся натриевые соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты, 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты и продукты конденсации. В продуктах этерификации методом хромато-масс-спектрометрии кроме этиловых эфиров упомянутых кислот обнаружены этиловый эфир 3-(2-тиенилметил)-4-(2-тиенилэтил)-2-оксо-3,4-дидегидроглутаровой кислоты и кетали соответствующих бутановых кислот, которые образуются в условиях этерификации этиловым спиртом в присутствии тионилхлорида. При гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты процесс протекает преимущественно по последовательной схеме:



Первой стадией гидрирования натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты (I) на скелетном никеле является насыщение двойной связи с образованием соответствующей соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты (II), последовательно превращающейся в натриевую соль 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты (III). Поскольку соединение III образуется при небольшой конверсии сырья, то можно предположить, что оно может быть получено и из исходного вещества по параллельному пути, однако роль этого процесса незначительна (рис.1 и 2). При полной конверсии сырья в последовательных реакциях превращения целевого продукта II и соединения III образуются продукты конденсации (IV) и гидрогенолиза (V). Поэтому гидрирование рекомендуется проводить при больших разбавлениях реакционной смеси, что снижает возможность образования продуктов бимолекулярной конденсации (IV). При более высоких температуре и продолжительности реакции продукты гидрогенолиза образуются, возможно, в результате десульфирования тиенильного фрагмента.

В отличие от гидрирования натриевой соли 2-оксо-4-(фенил)бутеновой кислоты соединение III образуется с низкой селективностью. Если при гидрировании фенилпроизводного выход натриевой соли 2-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты достигает 94%, то при гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты выход соединения III не превышает 41% (таблица).



Гидрирование натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты на скелетном никелевом катализаторе (Ni Ренея) и палладиевой черни (соотношение масс исходное вещество : Ni Ренея = 1:1, исходное вещество : Pd чернь 1 : 0,86)

№пп.	Катализатор (мокрый)	Начальная концентрация сырья, моль/л	T, °C	Время реакции, ч	Выход, % моль		Непрореагировавшее сырье*2, %
					Na соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты	Na соли 2-гидроксн-4-(2-тиенил)бутановой кислоты	
1.	Ni Ренея	0,204	80	1,0	56,9	2,1	7,5
2.	Ni Ренея	0,204	80	1,5	66,6	2,8	0,2
3.	Ni Ренея	0,204	80	2,5	63,8	8,1	0,1
4.	Ni Ренея	0,205	40	1,5	58,4	6,8	0,2
5.	Ni Ренея	0,205	40	2,5	54,4	10,3	0,1
6.	Ni Ренея	0,205	40	4,5	56,8	18,3	0,1
7*.	Ni Ренея	0,183	67	5,5	3,6	41,5	0,1
8.	Pd чернь	0,208	40	2,0	43,1	1,5	4,5
9.	Pd чернь	0,208	40	3,0	44,7	1,6	3,3
10.	Pd чернь	0,208	40	4,0	53,1	3,1	1,2
11.	Pd чернь	0,208	40	5,0	62,2	4,3	0,6
12.	Pd чернь	0,198	40	1,0	55,3	1,8	6,1
13.	Pd чернь	0,198	50	2,0	68,4	2,2	1,9
14.	Pd чернь	0,198	55	3,0	70,6	1,9	0,2

* В течение реакции каждый час добавляли свежие порции катализатора (общее соотношение массы исходного вещества и катализатора 1 : 2).

*2 В гидрогенизатах присутствуют алифатические продукты гидрогенолиза.

Мы предполагаем, что исходное вещество адсорбируется на поверхности катализатора двойной связью боковой цепи и тиенильным фрагментом, который планарно расположен на поверхности катализатора и эти структурные элементы подвержены каталитическому превращению. Кетогруппа исходной молекулы сравнительно стабильна в условиях гидрирования. Возможно, что на активных центрах, ответственных за гидрирование кетогруппы, адсорбируется серусодержащий тиенильный фрагмент или имеет место отравление этих центров серой.

Стабильность кетогруппы особенно заметно проявляется при гидрировании натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты на палладиевой черни. В этом случае главным продуктом реакции является целевой продукт — натриевая соль 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты, что позволяет создать селективный каталитический метод получения этого вещества (выход 71%). Соответствующее гидроксисоединение образуется лишь в незначительных количествах (0,4...4,0%). От примесей гидроксисоединения легко освободиться перекристаллизацией сырьевого продукта из воды.

По селективности образования натриевых солей 4-замещенных 2-оксобутановых кислот в реакциях гидрирования на скелетном никеле имеет место следующий ряд реакционной способности: 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановая кислота (Na соль) > 2-оксо-4-(2-фурил)бутановая кислота (Na соль) > 2-оксо-4-фенилбутановая кислота (Na соль) [3,5]. Что касается гидрирования этилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты, то, аналогично гидрированию соответствующих эфиров фенил- и фурилпроизводных, селективность образования этилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты значительно ниже селективности образования натриевой соли этого соединения. При гидрировании эфиров усиливается образование продукта конденсации IV и побочных продуктов. Аналогично гидрированию этилового эфира 2-оксо-4-(2-фурил)бутеновой кислоты при гидрировании этилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты на палладиевой

черни образуется ранее не известный этиловый эфир 2-оксо-4-(2-тетрагидротиенил)бутановой кислоты.

Таким образом, на основе гидрирования натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты разработан препаративный метод получения соответствующей соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты с высоким выходом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходное вещество — натриевая соль 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты — получено по разработанному нами способу конденсации 2-тиофенальдегида с этиловым эфиром пировиноградной кислоты. Содержание основного продукта 95,4%. Исходное вещество и продукты реакции — натриевые соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты, 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты и 2-оксо-3-(тиенилметил)-4-(2-тиенилэтил)-3,4-дидегидроглутаровой кислоты определены методом ВЭЖХ на хроматографической установке Rainin; использована аналитическая колонка Дупапах 300А (4,6×250 мм) обращенной фазы C_8 при $\lambda = 232$ нм; элюент — 15% ацетонитрил в 0,25 н. фосфате триэтиламмония; pH 6,0 [6]. Количество натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты в реакционной смеси определено при $\lambda = 337$ нм.

Очистка натриевой соли 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты проведена на хроматографической установке среднего давления Buchi, колонка Kontes (25×600 мм), наполненная сорбентом Silasorb C_{18} (размер частиц 30 мкм). Элюент — градиент 5...20% ацетонитрила в 0,1 М ацетате аммония, pH 5,0.

Спектры ПМР сняты на спектрометре WH-90 DS фирмы Bruker в растворе ДМСО при использовании ГМДСО в качестве внутреннего стандарта, масс-спектры — на хромато-масс-спектрометре Hewlett Packard HP - 6890 при ионизирующем напряжении 70 эВ.

Синтез Na соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты. К смеси 45 г (0,4 моль) 2-тиофенальдегида и 23,22 г (0,2 моль) этилового эфира пировиноградной кислоты, охлажденной до +4°C, постепенно в течение часа добавляют 100 мл 2,6 М раствора NaOH, перемешивают при комнатной температуре 3,5 ч. Желтый осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получают 36,8 г (86%) натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты, чистота продукта, по данным ВЭЖХ, 96%. По методу [7] из натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты получают свободную кислоту. Спектр ПМР (ДМСО- D_6 , ГМДСО): 6,98 (1H, д, α -CH, $J = 17,0$ Гц); 7,17 (1H, д, д, 4-Н тиоф., $J = 6,0$ и 5,0 Гц); 7,66 (1H, д, 3-Н тиоф., $J = 5,0$ Гц); 7,77 (1H, д, 5-Н $J = 6,0$ Гц); 7,88 (1H, д, β -CH, $J = 17,0$ Гц); 8,22 (1H, ш.с., COOH).

Гидрирование натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты на скелетном никеле. В двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником, трубкой для подачи водорода, помещают 1,0 г (4,9 ммоль) натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты, 1 г мокрого скелетного никелевого катализатора, 9 мл этанола и 15 мл воды. Гидрируют молекулярным водородом 1,5 ч при 80°C. Отфильтровывают катализатор, промывают водой (3×20 мл), раствор упаривают. Получают 0,98 г вещества, которое содержит 0,69 г натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты (выход 66,6%), 0,03 г натриевой соли 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты и 0,002 г непрореагировавшего исходного вещества. Натриевую соль 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты выделяют, промывают сырец этанолом (4×20 мл). Нерастворившийся осадок сушат, перекристаллизуют из воды, получают 0,5 г натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты (чистота 99%). Найдено, %: С 46,2; Н 3,50; S 15. $C_8H_7O_3SNa$. Вычислено, %: С 46,60; Н 3,42; S 15,55. Спектр ПМР (ДМСО- D_6 , ГМДСО): 2,91 (4H, м, CH_2CH_2); 6,85 (2H, м, 3-Н тиоф. + 4-Н тиоф.); 7,25 м.д. (1H, д.д, 5-Н тиоф., $J = 5,08$, 2,0 Гц). Из этанольного раствора, полученного при отмывании натриевой соли соответствующей α -кетокислоты, упариванием раствора получают натриевую соль 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты, которую для аналитических целей выделяют на препаративном хроматографе. Спектр ПМР (ДМСО- D_6 , ГМДСО): 1,86 (2H, м, β -CH $_2$); 2,83 (2H, т, α -CH $_2$, $J = 7,0$ Гц); 3,91 (1H, д.д, CH, $J = 7,08$, 5,0 Гц); 6,85 (2H, м, 3-Н тиоф. + 4-Н тиоф.); 7,27 м.д. (1H, д.д, 5-Н тиоф., $J = 5,08$, 2,0 Гц).

Растворяют 0,22 г сырка, полученного в параллельном опыте при условиях, описанных выше (натриевую соль 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты и другие продукты реакции), в 2,75 мл ДМФА, добавляют 0,44 мл иодистого этила. Перемешивают при комнатной температуре в темноте

24 ч. По окончании реакции раствор упаривают. Остаток растворяют в 15 мл воды и из водного раствора экстрагируют смесью гексан:этилацетат (1:1). Полученный раствор сушат над безводным Na_2SO_4 . Раствор упаривают, получают 0,2 г темного масла. Методом хромато-масс-спектрометрии определено, что масло содержит этиловый эфир 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты, масс-спектр, m/z (%): 212(6) — M^+ ; 194(10) — $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 139(19) — $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$; 110(10) — $[\text{M}-\text{COCOOC}_2\text{H}_5]^+$; 97(100) — $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$; этиловый эфир 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты, масс-спектр, m/z (%): 214(6) — M^+ ; 196(3) — $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 141(5) — $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$; 111(21) — $[\text{M}-\text{CHONCOOC}_2\text{H}_5]^+$; 97(100) — $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$; 84(11) — $[\text{C}_4\text{H}_4\text{S}]^+$; этиловый эфир 3-(2-тиенилметил)-4-(2-тиенилэтил)-2-оксо-3,4-дидегидроглутаровой кислоты, масс-спектр, m/z (%): 406(8) — M^+ ; 309(4) — $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_3\text{SCH}_2]^+$; 263(7); 235(15); 97(100) — $[\text{C}_4\text{H}_3\text{SCH}_2]^+$.

Гидрирование натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты в присутствии палладиевой черни. В колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником, трубкой для подачи водорода, помещают 1,02 г (5 ммоль) натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты, 9 мл этанола, 15 мл воды и 0,93 г мокрой палладиевой черни. Гидрируют молекулярным водородом при $+40^\circ\text{C}$ 5 ч. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, промывают водой (5×15 мл), фильтрат упаривают, получают 1,02 г осадка, который содержит 0,64 г натриевой соли 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты (выход 62,2%), 0,04 г натриевой соли 2-гидрокси-4-(2-тиенил)бутановой кислоты (выход 4,3%) и 0,006 г непрореагировавшего исходного соединения.

Гидрирование этилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты. В колбу, снабженную магнитной мешалкой, трубкой для подачи водорода, помещают 0,34 г (1,65 ммоль) этилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты, растворенного в 11 мл безводного этанола, и гидрируют молекулярным водородом в присутствии палладиевой черни 25 ч при комнатной температуре, через каждые 5 ч добавляют свежие порции катализатора. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, промывают безводным этанолом (3×15 мл) и фильтрат упаривают. Получают 0,30 г темного масла, которое содержит 0,09 г этилового эфира 2-оксо-4-(2-тиенил)бутановой кислоты (выход 27%) и 0,14 г этилового эфира 2-оксо-4-(2-тетрагидротиенил)бутановой кислоты (выход 41%). Масс-спектр, m/z (%): 216(5) — M^+ ; 143(100) — $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$; 115(30) — $[\text{M}-\text{COCOOC}_2\text{H}_5]^+$; 100(87) — $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$; 87(64) — $[\text{C}_4\text{H}_8\text{S}]^+$.

Работа финансировалась 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 — киназазы II и энкефалиназы. — Рига: Зинатне, 1990. — 238 с.
2. Чипенс Г. И., Славинская В. А., Крейле Д. Р., Силе Д. Э., Круминя Л. Я., Страутиня А. К., Караханов Р. А. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1988. — № 5. — С. 515.
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. Slavinska V., Sile Dz., Korchagova E., Katkevich M., Lukevics E. // Synth. Commun. — 1996. — Vol. 26. — P. 2229.
5. Славинская В. А., Силе Д. Э., Каткевич М. Ю., Корчагова Э. Х., Панченко Н. Г., Липсбергс И. У., Лукевич Э. // ХГС. — 1998. — № 1. — С. 41.
6. Hoeger C., Galyean R., Boublík J., McClintock R., Rivier J. // Biochromatography. — 1987. — Vol. 2. — P. 134.
7. Ried W., Reitz W. // Chem. Ber. — 1956. — Bd 89. — № 11. — S. 257.