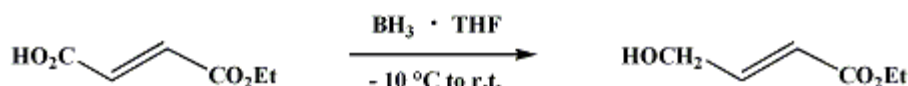


Organic Syntheses, Coll. Vol. 7, p.221; Vol. 64, p.104

ETHYL 4-HYDROXYCROTONATE
[2-Butenoic acid, 4-hydroxy-, ethyl ester, (*E*)-]



Submitted by Andrew S. Kende and Pawel Fludzinski¹.
Checked by Cynthia McClure and Edwin Vedejs.

1. Procedure

A dry, 2-L, one-necked, round-bottomed flask is equipped with a 1-L pressure-equalizing funnel and a large magnetic stirring bar. The system is flame-dried under an internal atmosphere of dry nitrogen (Note 1). The flask is charged with 300 mL of anhydrous tetrahydrofuran (Note 2) and 100 g of monoethyl fumarate. The solution is then stirred under nitrogen and brought to about -5°C using an ice-salt/methanol bath (-10°C) (Note 3). A 1 M solution of 700 mL (0.70 mol) of borane-tetrahydrofuran complex (Note 4) is cautiously added dropwise (rapid H_2 evolution occurs) with rigorous temperature control to avoid an exothermic reaction. The ice-salt bath is maintained in position throughout the 90 min of addition. The stirred reaction mixture is then gradually allowed to warm to room temperature over the next 8–10 hr. The reaction is carefully quenched at room temperature by dropwise addition of 1 : 1 water : acetic acid (ca. 20 mL) with stirring until no more gas evolution occurs. The reaction is concentrated at room temperature and water pump pressure to a slurry by removal of most of the tetrahydrofuran. The slurry is carefully poured over a 20-min period into 300 mL of ice-cold, saturated sodium bicarbonate solution with mechanical stirring to avoid precipitation of solids, and the product is extracted with 300 mL of ethyl acetate. The aqueous layer is again extracted with 100 mL of ethyl acetate. The organic layers are combined, washed once with 200 mL of saturated sodium bicarbonate, then dried well with anhydrous magnesium sulfate.

Solvent removal at reduced pressure gives 61 g (67% yield) of essentially pure ethyl hydroxycrotonate (Note 5).

An analytical sample may be prepared by quick distillation (or Kugelrohr distillation) at $117\text{--}120^{\circ}\text{C}$ (15 mm), but there is significant loss of material because of decomposition in the distillation pot. From 1 g of product, 0.72 g of pure material is obtained in this way, and recovery decreases as scale of distillation increases.

2. Notes

1. This is accomplished by passing a stream of dry [nitrogen](#) through the reaction vessel. During the reaction, a slight positive pressure of [nitrogen](#) is maintained throughout the apparatus.
2. The [tetrahydrofuran](#) is freshly distilled from [sodium](#) and [benzophenone](#).²
3. The flask is cooled with the ice–salt/methanol bath for 30 min before the next addition to insure complete cooling of the solution.
4. [Borane-tetrahydrofuran](#) is commercially available from Aldrich Chemical Company, Inc. When a fresh bottle is used, titration is not necessary.
5. ¹H NMR data for ethyl 4-hydroxycrotonate are as follows (100 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, 3 H, *J* = 7), 3.58 (br s, 1 H), 4.17 (q, 2 H, *J* = 7), 4.30 (m, 2 H), 6.03 (dt, 1 H, *J* = 16), 6.98 (dt, 1 H, *J* = 16).

3. Discussion

Ethyl (or methyl) 4-hydroxycrotonate has previously been prepared in 51% yield by silver oxide-assisted solvolysis of [methyl 4-bromocrotonate](#),³ or in 94% yield by reaction of [glycolaldehyde](#) with [\(carbomethoxymethylene\)triphenylphosphorane](#).⁴ Both procedures require very expensive starting materials or reagents. Several multistep procedures for preparing the title compound have also been reported.^{5 6 7 8} The procedure described above represents a convenient one-step alternative for preparing [ethyl 4-hydroxycrotonate](#), requiring inexpensive starting materials and reagents. This procedure relies on the selective reduction of a carboxylic acid in the presence of a carboxylic ester with [borane](#), which is well documented.⁹

[Ethyl 4-hydroxycrotonate](#) has proved to be a valuable intermediate in synthetic chemistry. It has been used in alkaloid synthesis³ or as a dipolarophile in dipolar cycloadditions.¹⁰ Furthermore, [ethyl 4-hydroxycrotonate](#) can be readily oxidized to [ethyl 4-oxocrotonate](#),⁴ which has also served as a valuable precursor in synthesis.^{11 12}

Tłumaczenie:

1. Procedura

Sucha, 2-litrowa, okrągłodenna kolba zaopatrzona w 1-litrowy wkraplacz ciśnieniowy mieszadło magnetyczne. System ten jest suszony strumieniem wewnętrznym w atmosferze suchego azotu (Uwaga 1.). Do kolby dodać 300 ml bezwodnego tetrahydrofuranu (Uwaga 2.) i 100g monoetyl fumarowy. Roztwór jest następnie mieszany w obecności azotu i doprowadzony do temperatury -5°C przy użyciu łaźni lodowo-solnej/metanolowej (-10°C) (Uwaga 3). 700 ml 1 M (0,70mol) roztworu kompleksu boran-tetrahydrofuran (Uwaga 4) jest ostrożnie dodawana kroplami (pojawia się nagła emisja H₂) z rygorystyczną kontrolą temperatury by uniknąć reakcji egzotermicznej. Łaźnia lodowo-solna jest używana przez 90 minut dodawania (kompleksu). Następnie przez 8 do 10 godzin mieszana roztwór jest stopniowo ocieplany do temperatury pokojowej. Reakcja jest ostrożnie zatrzymywana w

temperaturze pokojowej przez dodawanie kroplami mieszaniny około 20 ml wody i kwasu octowego (w stosunku 1:1) przy jednoczesnym mieszaniu aż do zakończenia wydzielania się gazu. Reakcja jest zateżzana do zawiesiny przez usuwanie większości tetrahydrofuranu w temperaturze pokojowej przy pomocy pompki wodnej. Zawiesina jest ostrożnie przelewana (przez 20 minut) do 300ml lodowatego, nasyconego roztworu węglanu sodu przy jednoczesnym mieszaniu, aby uniknąć strącania się ciał stałych a produkt jest ekstrahowany 300 ml octanu etylu. Warstwa wodna jest ponownie ekstrahowana 100 ml octanu etylu. Warstwy organiczne należy złączyć, przemyć raz 200 ml nasyconego roztworu węglanu sodu a następnie osuszyć dobrze przy użyciu bezwodnego siarczanu magnezy.

Usunięcie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem daje 61g (wydajność 67%) czystego 4-hydroksykrotonianu etylu.

Próbka analityczna może zostać przygotowana przez szybka destylację (lub destylację Kugelrohr'a) przy 117-120oC (15mm), ale obserwuje się przy tej metodzie znaczące straty związku ze względu na rozkład w naczyniu destylacyjnym. Z 1g produktu uzyskuje się w ten sposób 0,72g czystego związku, a odzysk wzrasta, gdy skala destylacji wzrasta.

2. Uwagi

1. Osiągane jest to przez przepuszczanie strumienia azotu przez naczynie reakcyjne. podczas reakcji niewielkie ciśnienie azotu utrzymywane w zestawie.
2. Tetrahydrofuran jest świeżo destylowany z nad sodu i benzofenonu.
3. Kolba jest ochładzana w łaźni lodowo-solnej/metanolowej przez 30 minut przed kolejnym dodaniem by zabezpieczyć/zapewnić całkowite schłodzenie roztworu.
4. Boran-tetrahydrofuran jest komercyjnie dostępny od Aldrich Chemical Comp., Inc. Jeżeli korzysta się z nowej butelki odczynnik miareczkowanie/ustalenie miana nie jest konieczne.
5. Dane z ¹H NMR dla 4-hydroksykrotonianu etylu (100MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, 3 H, J=7), 3.58 (br s, 1H), 4.17 (q, 2 H, J=7), 4.30 (m, 2 H), 6.03 (dt, 1 H, J = 16), 6.98 (dt, 1 H, J = 16).

3. Dyskusja

Etyl (bądź metyl) 4-hydroksykrotonianu został ostatnio stworzony z wydajnością 51% przez solwolizę 4-bromokrotonianu etylu z wykorzystaniem srebra i w obecności tlenu albo z wydajnością 91% z reakcji glikoaldehydu z (karbometoxymetylen)trifenylfosforanu. Obydwie procedury wymagają bardzo drogich substratów początkowych. Procedury kilkustopniowe wykonywania rzeczzonego związku również zostały odnotowane. Procedura opisana powyżej reprezentuje dogodną jednoetapową alternatywę dla przygotowania 4-hydroksykrotonianu etylu, wymagającą niedrogich substratów początkowych. Ta procedura polega na selektywnej redukcji kwasu karboksylowego w obecności estru z boranem, która została dobrze udokumentowana.

4-hydroksykrotonian etylu okazał się być cennym produktem pośrednim w chemii syntetycznej. Używany w syntezie alkaloidów lub jako dwubiegunowy związek w dipolarnej cykloaddycji. Ponadto, 4-hydroksykrotonian etylu może być łatwo utleniany do 4-oksykrotonianu etylu, który jest równie cennym prekursorem w syntezie.