

МЕТОДЫ  $\alpha$ -ГИДРОКСИЛИРОВАНИЯ КЕТОНОВ

Г. К. НАЛБАНДЯН, А. П. МКРТЧЯН и А. С. НОРАВЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мяндозяна  
АН Республики Армения, Ереван

Поступило 22 X 1990

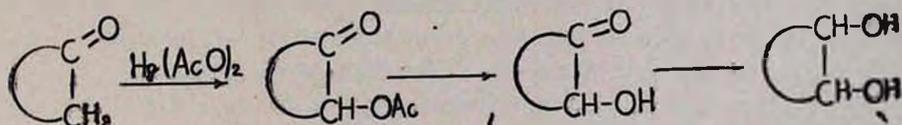
В литературе имеются разрозненные данные о методах, позволяющих синтезировать труднодоступные  $\alpha$ -гидроксикетоны (ацилоины), а также природные соединения, содержащие ацилоинную группировку.  $\alpha$ -Гидроксилирование (окисление) кетонов является необходимым звеном в процессе многих целенаправленных синтезов. Целью настоящего обзора является систематизация литературных данных по методам  $\alpha$ -гидроксилирования кетонов и их енольных производных.

Библ. ссылок 35.

В ходе развития и совершенствования методов окисления кетонов сформировались несколько направлений: непосредственное окисление кетонов и енолятов донорами кислорода (химическое окисление), электрохимическое окисление, окисление триметилсилиловых эфиров донорами кислорода и сенсibilизированное фотоокисление синглетным кислородом.

1. Окисление кетонов или их енолятов с помощью доноров кислорода

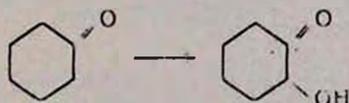
В 1949 г. немецкими учеными было описано  $\alpha$ -ацетоксилирование циклических кетонов с помощью диацетата ртути. Дальнейшее восстановление ацетоксикетона приводит к 1,2-диолам через стадию образования ацилоинов [1, 2].



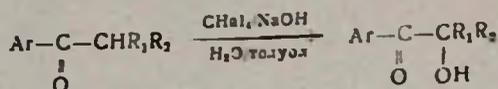
Для получения ацилоина были запатентованы два следующих метода получения.

1. Окисление циклогексанона рядом органических пероксидов в присутствии катализатора—муравьиной кислоты. Эффективными окислителями оказались *t*-Bu-, *t*-амил-, кумил- и циклогексилпероксиды [3].

2. Окисление циклогексанона хлоратом натрия [4].

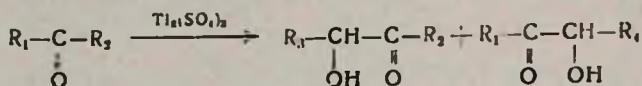


Для окисления некоторых арилалкилкетонов можно использовать тетрагалогидметаны в присутствии гидроксида щелочного металла и катализатора межфазного переноса [5].



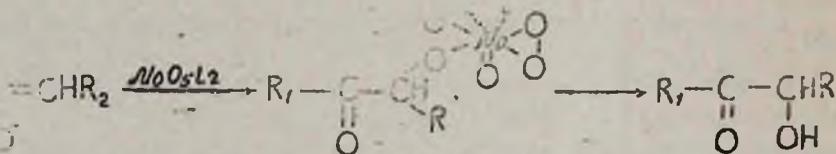
Надо отметить, что все три метода обеспечивают как легкость проведения эксперимента, так и высокие выходы ацилоинов.

Другим распространенным реагентом для окисления кетонов является сульфат таллия (III). Разработаны препаративные методы получения ацилоинов из симметричных кетонов с помощью  $\text{Tl}_2(\text{SO}_4)_3$  [6]. Реакцию проводят при интенсивном перемешивании водного раствора кетона и  $\text{Tl}_2(\text{SO}_4)_3$  в присутствии серной кислоты. Для окисления несимметричных кетонов  $\text{Tl}_2(\text{SO}_4)_3$  имеет сравнительно небольшое применение, т. к. в ходе реакции образуется смесь региоизомеров [7].



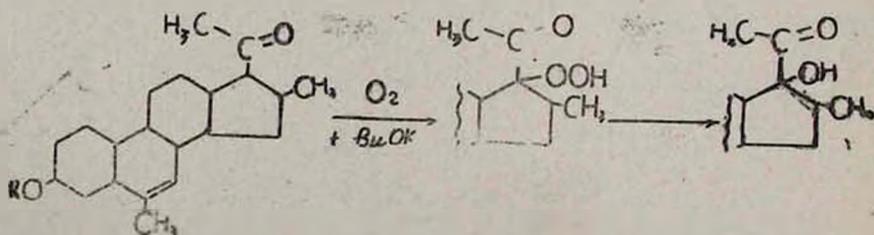
В некоторых случаях, однако, варьируя температуру реакции и концентрацию серной кислоты, можно получить преимущественно один из изомеров [8].

Окисление кетонов с помощью комплекса пероксида молибдена с гексаметаполом и пиридином дает хорошие выходы ацилоинов [9].

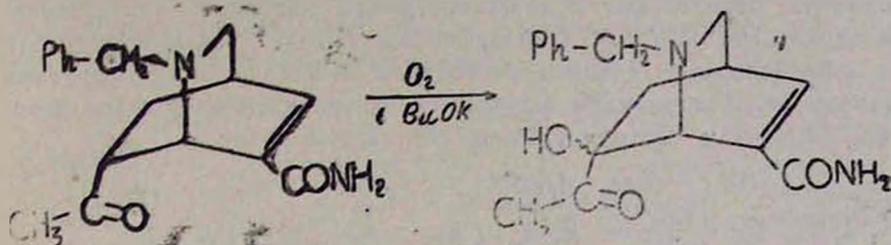


При использовании этого метода также возникают сложности в случае несимметричных кетонов, однако, контролируя стадию образования енолята, можно достичь региоселективности реакции. Неоднозначны и результаты в случае окисления метилкетонов.

В качестве окислителя для некоторых кетонов может быть использован и молекулярный кислород. Так, при окислении 3β-ацетокси-6,16β-диметил-5-прегнен-20-она в присутствии эквимолярного количества *t*-BuOK в среде *t*-BuOH и диметилформамида образуется α-гидропероксикетон, восстановление которого трифенилфосфином приводит к ацилонову [10].



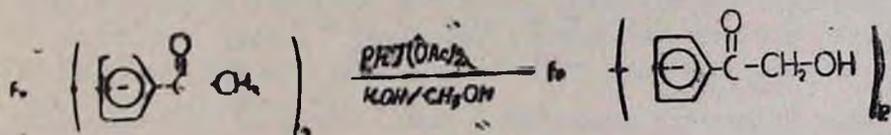
Тем же методом был получен вельбанамин, с той лишь разницей, что реакцию проводили в среде *t*-BuOH и моноглима [11].



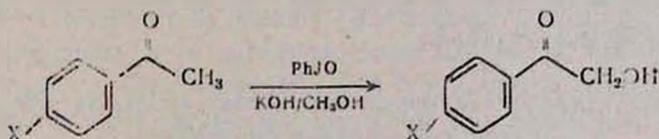
В ходе исследований по разработке новых эффективных методов окисления кетонов Р. Мориарти и сотр. был найден еще один мягкодействующий реагент, донор кислорода—«гипервалентный» йод. Представителями этого ряда являются йодозобензол, диацетат йодозобензола и *o*-йодозобензойная кислота. Надо отметить, что диацетат йодообензола в сильноосновной среде переходит в йодозобензол.

Первое упоминание об использовании этих реагентов с целью получения ацилоинов относится к 1981 г., когда было проведено окисление 2,6-диацетилпиридина при помощи диацетата йодозобензола в метанольном растворе гидроксида калия с образованием соответствующего  $\alpha$ -гидрокси-диметилацетала [12]. Однако гидролиз последнего с целью получения искомого ацилоина не удался.

Более успешно проходит окисление диацетилферроцена, приводящее к соответствующему ацилоину [12].



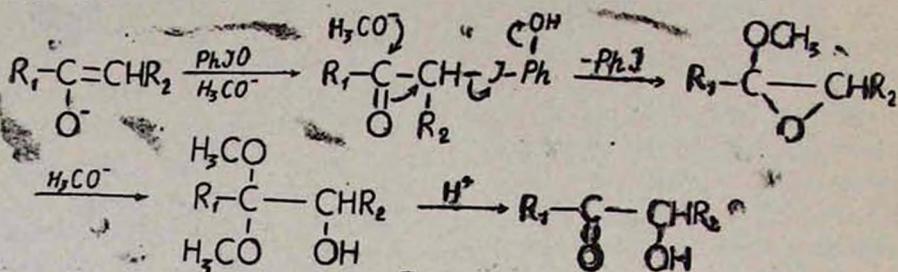
Многие пара-замещенные ацетофеноны также вступают в эту реакцию, образуя ацилоины с хорошими выходами (48—71%).



Следует отметить, что этот метод является строго селективным и, как видно из приведенных выше примеров, ни атом азота в пиридиновом кольце, ни атом железа в ферроцене в ходе реакции не затрагиваются. Достоинством метода является и то, что он дает хорошие результаты и в случае метилкетонов, что, как уже было показано, затруднено при использовании пероксида молибдена. Во всех случаях продуктами реакции являются  $\alpha$ -гидрокси-диметилацетали. Их выделяют и только потом гидролизуют до соответствующих ацилоинов.

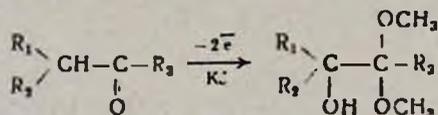
Основным недостатком этого метода является то, что продукт окисления может быть отделен от образующегося в ходе реакции

йодбензола лишь хроматографическим путем (препаративно на силикагеле). В своих последующих работах авторы устранили этот недостаток, используя в качестве донора кислорода *o*-йодозобензойную кислоту [13, 14]. Образующаяся в ходе реакции калиевая соль *o*-йодбензойной кислоты растворима в воде, и после удаления метанола продукт реакции выделяется экстракцией хлористым метилом. Механизм реакции во всех случаях одинаков.



С использованием данного метода проведено окисление разнообразных классов кетонов: циклических и ациклических  $\beta$ -аминокетонов [15], ацетилстероидов [16] стероидных кетонов [17], гетероциклических кетонов [18], гетероциклических 4-кетонов [19], енонов [20—23].

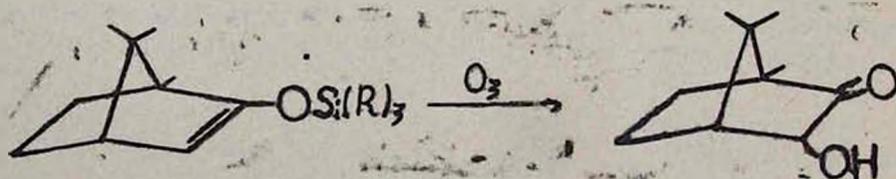
Следующим методом окисления кетонов является электрохимический [24], преимущество которого заключается в том, что при этом не требуются специальные окисляющие реагенты.



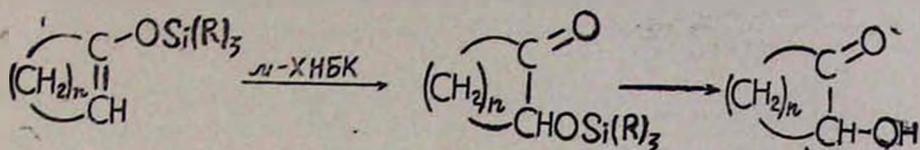
Роль окислителя выполняет  $J^+$  ион, образующийся в ходе электрохимической реакции на платиновом аноде. Механизм этой реакции похож на механизм образования  $\alpha$ -гидроксидиметилацеталей при помощи «гипervalентного» йода. Единственным недостатком метода является использование специальной аппаратуры для проведения электрохимических реакций.

## 2. Получение ацилоинов из силиловых енольных эфиров с помощью доноров кислорода

Силилоксилалкены проявляют выраженную реакционную способность по отношению к электрофильным реагентам, чем и обусловлена их роль в синтезе ацилоинов. Образование ацилоинов в ходе озонлиза силилоксилалкенов было впервые замечено Р. Кларком и К. Хячкюмом [25].

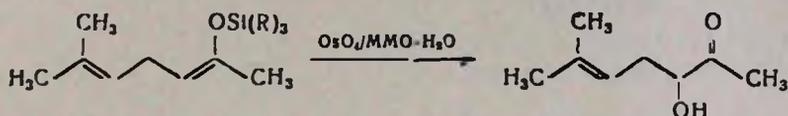


В продолжение исследований в этой области Г. Роботтом и сотр. в качестве окислителя силилоксиалкенов была использована *m*-хлорнадбензойная кислота (*m*-ХНБК) [26]. Ими из соответствующих силилоксиалкенов были получены  $\alpha$ -гидроксипроизводные циклогексанона, циклогептанона и ацетофенона.



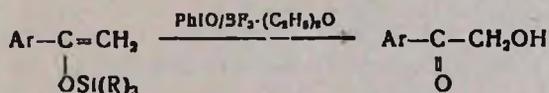
*m*-ХНБК оказалась эффективным окислителем при получении целого ряда алифатических [27], алициклических [28] и непредельных ацилоинов [29] из соответствующих силилоксиалкенов.

Хорошие результаты дает окисление силилоксиалкенов смесью тетраоксида осмия с моногидратом *N*-метилморфолин-*N*-оксида ( $\text{OsO}_4/\text{MMO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ). Реакцию проводят в водном ацетоне при  $-10$ — $25^\circ$ , достигая высоких выходов ацилоинов [30].



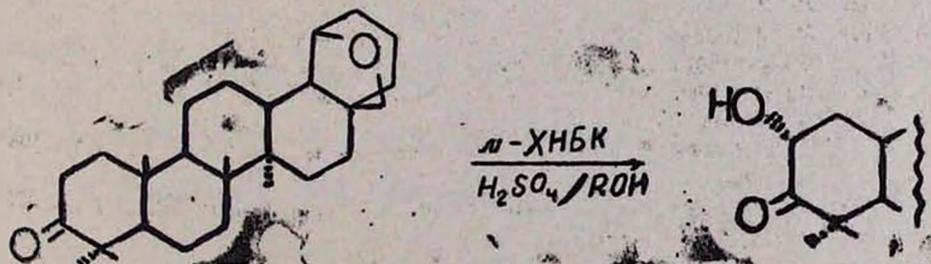
Имеющиеся в молекуле силилоксиалкена отдаленные (несопреженные) двойные связи в условиях реакции не затрагиваются.

Совершенствуя свой метод окисления кетонов, Р. Морнарти и сотр. применили в качестве окислителя смесь «гипервалентного» йода с кислотами Льюиса. Окисление силилоксиалкенов с помощью  $\text{PhIO}/\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$  в хлористом метиле или воде приводит к образованию ацилоинов [31, 32].



Преимущество этого метода заключается в том, что сразу получают ацилоины, а не  $\alpha$ -гидроксидиметилацетали, гидролиз которых в некоторых случаях затруднен или практически невозможен.

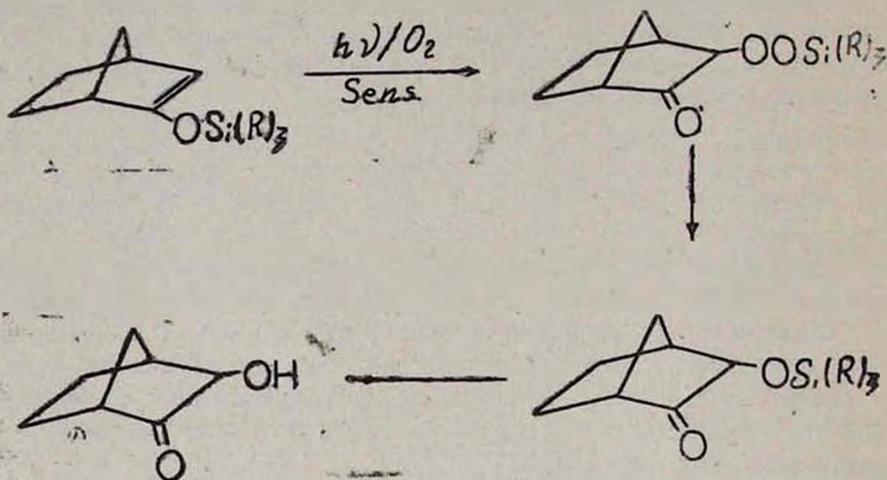
В 1987 г. чехословацкими химиками был предложен новый метод количественного окисления алкиленольных эфиров некоторых стероидных кетонов [33]. Окисление проводится при помощи *m*-ХНБК в присутствии каталитических количеств серной кислоты в среде метанола или этанола и хлористого метилена.



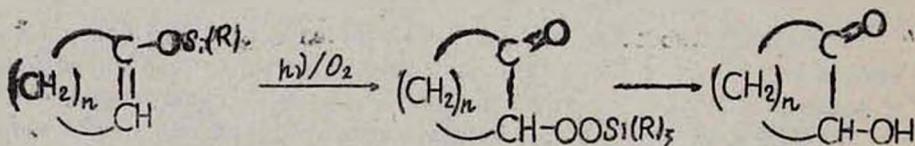
Авторами показано, что при концентрации серной кислоты, равной 0,05%, получается только ацилонн, а при уменьшении или увеличении концентрации кислоты получаются другие продукты реакции.

### 3. Получение ацилонов из силилоксиалкенов с помощью синглетного кислорода $^1O_2$ (фотохимическое окисление)

Фотоокисление нижеприведенного силилоксиалкена в апротонных растворителях (хлороформ, ацетонитрил, четыреххлористый углерод) в присутствии сенсбилизатора (*мезо*-тетрафенилпорфин или метиленовый голубой) после поглощения одного эквивалента кислорода приводит к образованию  $\alpha$ -силилпероксида, при последовательном восстановлении и гидролизе которого образуется ацилонн [34].



С помощью этого метода получены также многие циклические ацилоны из соответствующих силилоксиалкенов [35].



### ЛИТЕРАТУРА

1. Trelbs W., Bast H. — Ann., 1919, Bd. 561, S. 165.
2. Trelbs W., Welssenfels M. — Ber. 1960, B1, 92, № 6, S. 1374.
3. Пат. 375545 (1973), США/Rosenthal R., Bonetti G. — С. А., 1973, v. 79, 125957.
4. Пат. 3431415 (1986), ФРГ/Tronich W., Wykypiel W., Hoechst A G. — С. А., 1986, v. 105, 11 615
5. Пат. 3512541 (1986), ФРГ/Kochler M., Roemer M., Herz C. P. — С. А., 1987., v. 106, 32575.
6. Pechal M., Cvengrosová Z., Hrusovský M. — Chem. Prům., 1981, v. 31, p. 525 — С. А., 1982, v. 96, 161874.

7. Пат, 202345 (1982). ЧССР/Pechal M., Cvengrosova Z., Hrusovsky M., Vojtko J., Kaszonyi A. — *C. A.*, 1983, v. 98, 71491.
8. Pechal M., Strasak M. — *J. prakt. Chem.*, 1984, Bd. [3] 326, S. 374.
9. Vedejs E., Engler D. A., Telschow J. E. — *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, № 2, p. 183.
10. Gardner J. N., Carlton F. E., Gnoj O. — *J. Org. Chem.*, 1968, v. 33, № 8, p. 3294.
11. Buchl G., Kulsa P., Rosatt R. L. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, v. 90, № 9, p. 2448.
12. Mortarty R. M., Hu H., Gupta S. C. — *Tetrah. Lett.*, 1981, № 14, p. 1283.
13. Mortarty R. M., Hou K.-C. — *Tetrah. Lett.*, 1984, № 7, p. 691.
14. Mortarty R. M., Hou K.-C., Prakash I., Arora S. K. — *Org. Synth.*, 1986, v. 64, p. 138.
15. Mortarty R. M., Prakash O., Karalis P., Prakash I. — *Tetrah. Lett.*, 1984, № 42, p. 4745.
16. Mortarty R. M., Jhon L. S., Du P. C. — *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1981, № 13, p. 641.
17. Daun S. J. — *Tetrah. Lett.*, 1984, № 42, p. 4725.
18. Mortarty R. M., Prakash O., Thackett C. T., Musallam H. A. — *Heterocycles*, 1985, v. 23, № 3, p. 633.
19. Палбаўян Г. К., Мкртчян А. П., Норавян А. С., Вартамян С. А. — *XTC*, 1990, № 10, с. 1403.
20. Mortarty R. M., Prakash O., Musallam H. A. — *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, v. 22, № 2, p. 583.
21. Mortarty R. M., Prakash O. — *J. Org. Chem.*, 1985, v. 50, № 2, p. 151.
22. Mortarty R. M., Gupta S. C., Hu H., Berenzhot D. R., White K. B. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, № 3, p. 686.
23. Mortarty R. M., Prakash O., Freeman W. A. — *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, № 14, p. 927.
24. Shono T., Matsumura S., Inoue K., Iwasaki F. — *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, Part 1, 1986, № 1, p. 73.
25. Clark R. D., Heathcock C. H. — *Tetrah. Lett.*, 1974, № 23, p. 2027.
26. Rubottom G. M., Vazquez M. A., Pelegrina D. R. — *Tetrah. Lett.*, 1974, № 49/50, p. 4319.
27. Hussner A., Reuss R. H., Plinick H. W. — *J. Org. Chem.*, 1975, v. 40, № 23, p. 3127.
28. Jung M. E., McCombs C. A. — *Tetrah. Lett.*, 1976, № 34, p. 2935.
29. Rubottom G. M., Gruber J. M. — *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, № 8, p. 1999.
30. McCormick J. P., Tomastik W., Johnson M. W. — *Tetrah. Lett.*, 1981, № 7, p. 607.
31. Mortarty R. M., Prakash O., Duncan M. P. — *Synthesis*, 1985, № 10, p. 913.
32. Mortarty R. M., Duncan M. P., Prakash O. — *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, Part 1, 1987, № 8, p. 1781.
33. Sejbal J., Klinot J., Wytrel A. — *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1987, v. 52, № 4, p. 1052.
34. Jeffort C. W., Rimbault C. G. — *Tetrah. Lett.*, 1977, № 27, p. 2375.
35. Friedrich E., Lutz W. — *Chem. Ber.*, 1980, Bd. 113, S. 1245.