

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
имени Н Д ЗЕЛИНСКОГО

35

На правах рукописи

Дорофеев Александр Сергеевич

ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ КЕТОНОВ

02 00 03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Москва — 2007

Работа выполнена в лаборатории исследования гомолитических реакций
Института органической химии имени Н Д Зелинского РАН

Научный руководитель

доктор химических наук,
Элинсон Михаил Николаевич

Официальные оппоненты

доктор химических наук, профессор
Ненайденко Валентин Георгиевич

доктор химических наук, профессор
Петросян Владимир Анушаванович

Ведущая организация

Институт элементоорганических
соединений имени А Н Несмеянова
РАН

Защита диссертации состоится “9” ноября 2007 г в “10” часов на
заседании диссертационного совета К 002 222 01 по присуждению ученой
степени кандидата химических наук при Институте органической химии имени
Н Д Зелинского РАН по адресу 119991, Москва, Ленинский проспект, 47

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 4 октября 2007 г

Ученый секретарь диссертационного совета
К 002 222 01 при ИОХ РАН,
доктор химических наук



Родиновская Людмила Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Среди современных методов органического синтеза в настоящее время все большее значение приобретает электрохимический синтез органических соединений благодаря уникальным возможностям применения электрического тока как универсального окислителя и восстановителя для осуществления разнообразных превращений органических соединений, создания эффективных, технологичных и экологически безопасных процессов. Особое место электросинтеза в ряду методов органического синтеза обусловлено также тем обстоятельством, что ряд превращений, реализованных методами электроорганической химии, невозможно осуществить методами классической органической химии. Однако, прямое электрохимическое окисление кетонов протекает недостаточно селективно.

Одним из наиболее интенсивно развивающихся в последние годы направлений органического электросинтеза является не прямое электрохимическое окисление или восстановление с использованием медиаторов. Важным достоинством использования медиаторных систем является повышение селективности и скорости процесса за счет сочетания химических и электрохимических превращений. Перспективность этого метода состоит также в том, что во многих случаях применение медиаторов позволяет снизить электродный потенциал и проводить процесс при высоких плотностях тока, что приводит к снижению энергозатрат и упрощает управление подобными процессами.

Во многих окислительных трансформациях кетонов, таких как, например, галоформная реакция, галогенирование кетона является ключевой стадией процесса. В настоящем исследовании широко использован новый подход к окислению кетонов – электрокаталитическое окисление в присутствии медиаторов под действием генерируемых в бездиафрагменной ячейке галогена и основания. Метод весьма перспективен, так как при высоких плотностях тока и концентрации исходного соединения в бездиафрагменной ячейке позволяет проводить селективное окисление с использованием медиаторов – галогенидов щелочных металлов.

Цель работы. Настоящая работа посвящена детальному исследованию, оптимизации и разработке процессов электрокаталитического окисления различных типов алифатических, ароматических, алициклических и гетероциклических кетонов в бездиафрагменном электролизере в присутствии медиаторов – галогенидов щелочных металлов.

Научная новизна работы. Предложен и систематически исследован метод электрокаталитического окисления широкого круга алкиларилкетонов, алкилбензилкетонов, диалкилкетонов, алициклических кетонов, 4-замещенных циклогексанонов, *N*-замещенных пиперидин-4-онов и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она в присутствии медиаторной системы галогенид щелочного металла – основание. Установлено, что результат электрокаталитического окисления в предложенной системе определяется строением исходного кетона. Простая электрокаталитическая система работает в качестве рецептора и способна различать тип исходного кетона. Предложены механизмы всех изученных окислительных трансформаций и объяснение различного реакционного поведения кетонов в разработанных электрокаталитических процессах.

Разработаны оригинальные методы одностадийного электрокаталитического синтеза α -гидроксикеталей ароматических, алициклических и гетероциклических кетонов – удобных интермедиатов в синтезе природных и биологически активных соединений. На основе разработанных процессов проведена оптимизация химических методов получения известных лекарственных препаратов Naprosyn и Cisapride.

В случае 4-замещенных циклогексанонов впервые реализован процесс стереоселективного электрокаталитического окисления кетонов.

Для алкилбензилкетонов, диалкилкетонов, алициклических кетонов и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она реализована электрокаталитически индуцируемая перегруппировка Фаворского с образованием эфиров соответствующих насыщенных и ненасыщенных алифатических, алициклических и гетероциклических карбоновых кислот. Разработанные электрокаталитические процессы являются оригинальным прямым одностадийным вариантом перегруппировки Фаворского, исходя непосредственно из кетонов, и не требуют предварительного синтеза соответствующих α -галогенпроизводных согласно классическому химическому подходу. На основе разработанного процесса электрокаталитического окисления 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она предложен эффективный одностадийный метод синтеза эфиров тетраметилзамещенных пирролидинкарбоновой и 2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислот – исходных соединений для получения биологически активных иминоксильных радикалов различного строения.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации докладывались на Международной конференции Intel ISEF, San Jose, USA, 2001 г, XV Всероссийском совещании по электрохимии органических соединений «ЭХОС-2002», Астрахань, 2002 г, Всероссийской молодежной научной школе-конференции по органической химии, Екатеринбург, 2002 г, Международной конференции по химии гетероциклических соединений КОСТ-2005, Москва, МГУ, 2005 г, на II молодежной конференции ИОХ РАН в 2006 г. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе статей—6, тезисов—9

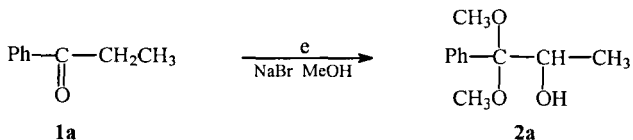
Структура и объем диссертации. Диссертация включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Диссертация содержит 208 страниц, 5 рисунков, 19 таблиц, 154 схемы, список литературы содержит 253 наименования

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

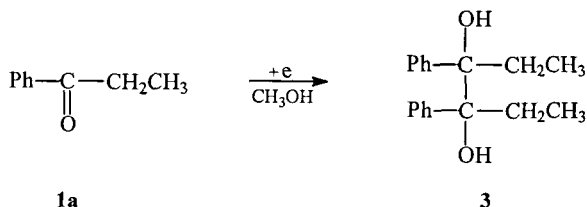
1. Электрокаталитическое окисление алкиларилкетонов.

В настоящем исследовании изучено электрокаталитическое окисление широкого круга алкиларилкетонов в присутствии медиаторов – галогенидов натрия – в метаноле в бездиафрагменной ячейке с использованием графитового анода и Fe-катода

Установлено, что электрокаталитическое окисление фенолэтилкетона **1a** при концентрации 0,8 М (16 ммоль кетона в 20 мл метанола) с использованием медиатора NaBr при плотности тока 100 мА/см² приводит к образованию 1,1-диметокси-1-фенил-2-пропанола **2a** с выходом 46% по веществу и 40% по току



Помимо **2a** также образуется 3,4-дифенил-3,4-гександиол **3** с выходом 43% в результате реакции восстановительной катодной димеризации кетона



При проведении реакции в аналогичных условиях с использованием NaI в качестве медиатора выход α -гидроксикетала **2a** составил 52% по веществу и 45% по току. Уменьшение концентрации **1a** в два раза, до 0,4 М, и увеличение плотности тока до 200 мА/см² в существенной степени подавляет катодную димеризацию. В этих условиях α -гидроксикеталь **2a** был получен с выходом 79% по веществу (45% по току), а **3** – лишь с 13% выходом по веществу (7% по току). Дальнейшее повышение плотности тока понижает селективность образования α -гидроксикетала **2a**. При использовании в качестве медиатора NaBr в аналогичных условиях α -гидроксикеталь **2a** был получен с выходом 78% по веществу и 44% по току.

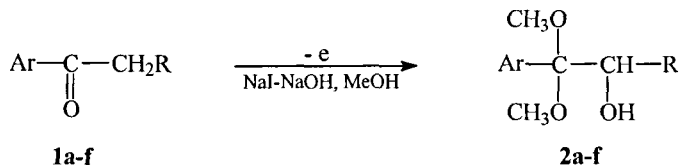
Использование NaOH повышает общую эффективность процесса при электрокаталитическом окислении кетонов в бездиафрагменной ячейке. Электрокаталитическое окисление **1a** в присутствии медиатора NaI и 1 ммоль NaOH при 0,4 М концентрации кетона и плотности тока 200 мА/см² приводит к селективному образованию **2a** с выходом 82% по веществу и 71% по току.

По сравнению с системой NaI-NaOH, система NaBr-NaOH является менее эффективной при электрокаталитическом окислении **1a** в α -гидроксикеталь **2a**.

Изменение температуры в интервале 30-60 °С существенно не влияет на результат электрокаталитического окисления **1a** в **2a**.

Уменьшение количества используемого в электрокаталитическом процессе медиатора с 10 до 5, 2,5 или 2 ммоль практически не влияет на конверсию исходного кетона **1a** и выход образующегося α -гидроксикетала **2a**.

В оптимальных условиях проведения электрокаталитического окисления фенилэтилкетона **1a** в метаноле в бездиафрагменной ячейке снабженной С-анодом и Fe-катодом в присутствии медиаторной системы NaI-NaOH при плотности тока 200 мА/см² и концентрации кетона 0,4 М, алкиларилкетоны **1b-f** окислены в соответствующие α -гидроксикетали **2b-f** с выходом 75-85% по веществу и 65-75% по току.



- a Ar = Ph, R = CH₃, b Ar = Ph, R = (CH₂)₂CH₃
 c Ar = Ph, R = CH(CH₃)₂, d Ar = Ph, R = (CH₂)₃CH₃
 e Ar = 4-CH₃C₆H₄, R = CH₃, f Ar = 6-CH₃OC₁₀H₆, R = CH₃

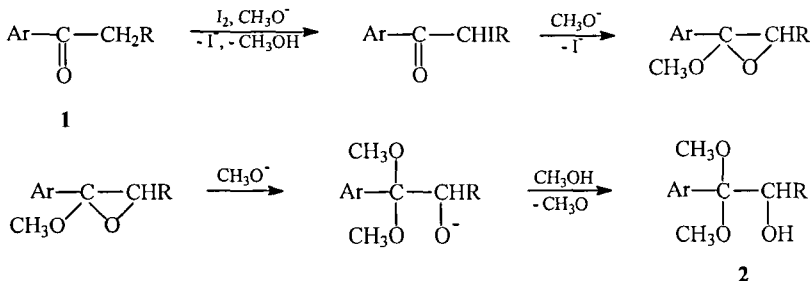
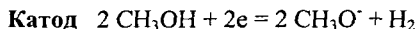
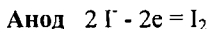
Таблица 1 Электрокаталитическое окисление алкиларилкетонов **1a-f**^[a]

Кетон	Плотность тока [мА/см ²]	Количество электричества [F/моль]	Продукт, выход [%] ^[b]	Выход по току [%]
1a	200	2 3	2a , 81 (75)	70
1b	200	2 3	2b , 84 (76)	73
1c	200	2 3	2c , 72 (68)	63
1d	200	2 3	2d , 83 (75)	73
1e	200	2 3	2e , 77 (70)	68
1f	200	2 3	2f , 84 (73)	74

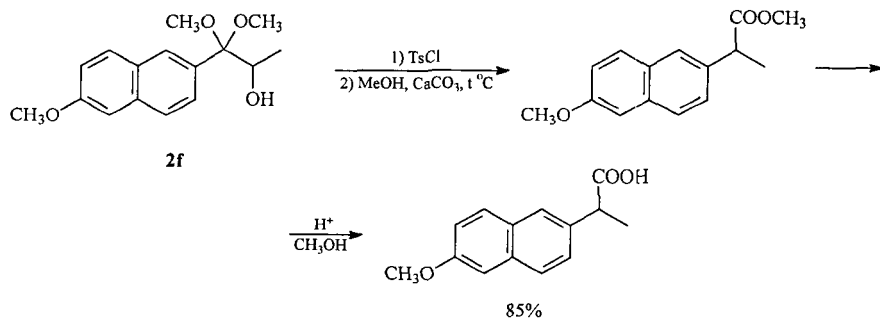
^[a] 8 ммоль кетона, 5 ммоль NaI, 1 ммоль NaOH, 20 мл MeOH, Fe-катод, С-анод, бездиафрагменная ячейка, 30 °С, конверсия **1a-f** – 98-100%

^[b] По данным ГЖХ и ЯМР спектроскопии, выходы выделенных соединений приведены в скобках

Предложена следующая схема электрокаталитического процесса



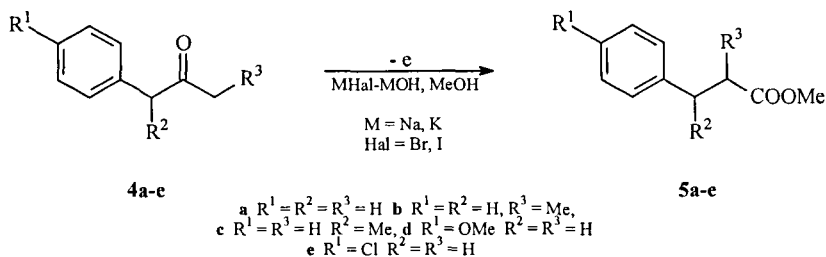
α -Гидроксикетали являются удобными исходными веществами для получения 2-арилпропионовых кислот – известного класса нестероидных анальгетиков и противовоспалительных средств. Так, из полученного α -гидроксикетала **2f** с общим выходом 85% нами осуществлен синтез 2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионовой кислоты – действующей основы антиревматического препарата Naprosyn.



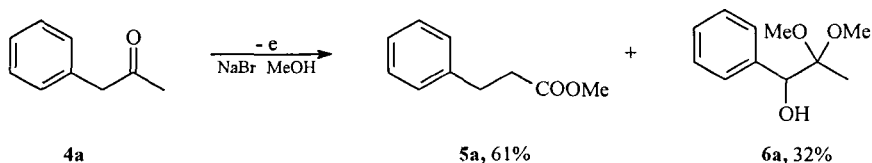
Таким образом, электрокаталитическое окисление алкиларилкетонов в метаноле в присутствии медиаторной системы NaI-NaOH приводит к образованию соответствующих α -гидроксикеталей с выходом 75-85% по веществу и 70-75% по току. На базе исследованных реакций разработан простой и эффективный метод прямой “one-pot” трансформации алкиларилкетонов в соответствующие α -гидроксикетали – удобные интермедиаты для синтеза фармакологически активных 2-арилпропионовых кислот. Для проведения реакции используются доступные реактивы и оборудование, в том числе бездиафрагменная ячейка.

2. Электрокаталитическое окисление алкилбензилкетонов.

Установлено, что в условиях электроокисления алкиларилкетонов **1** (медиаторная система NaI-NaOH, Fe-катод, С-анод, плотность тока 100 мА/см²) алкилбензилкетоны **4** превращаются в метиловые эфиры 3-арилалкановых кислот **5**. Наличие бензильного протона в структуре алкилбензилкетонов изменяет направление реакции по сравнению с алкиларилкетонами, и прямой вариант перегруппировки Фаворского становится главным направлением процесса электрокаталитического окисления.



При проведении электролиза в условиях электроокисления алкиларилкетонов с использованием NaBr в качестве медиатора, из бензилметилкетона **4a** был получен метиловый эфир 3-фенилпропановой кислоты **5a** с выходом 61% по веществу и 17% по току (Таблица 2, Опыт 1) Таким образом, электрокаталитическое окисление **4a** в присутствии медиатора NaBr приводит к метилому эфиру карбоновой кислоты с сохранением количества атомов углерода исходного кетона. Осуществленный процесс аналогичен перегруппировке Фаворского с тем отличием, что в качестве исходного соединения используется кетон, а не галогенкетон, как это имеет место в химическом варианте перегруппировки Фаворского. Единственным побочным продуктом данного процесса (Таблица 2, Опыт 1) является α -гидроксикеталь **6a**, образующийся с выходом 32%.



При использовании NaI в качестве медиатора выход **5a** увеличивается до 69% по веществу и 23% по току (Таблица 2, Опыт 2) Введение в систему 1 ммоль гидроксида натрия приводит к дальнейшему повышению выхода **5a** как по веществу, так и по току (Таблица 2, Опыты 3,4) Увеличение количества используемого гидроксида натрия до 5 ммоль приводит к снижению выхода **5a** (Таблица 2, Опыт 5) Уменьшение количества используемого медиатора NaI с 10 до 2 ммоль, а также использование KI в качестве медиатора, практически не влияет на выход образующегося эфира **5a** (Таблица 2, Опыты 4, 6-8)

Таблица 2 Электрокаталитическое окисление алкилбензилкетонов **4a-e** ^[a]

N	Кетон	Медиатор	Количество медиатора [ммоль]	Добавка	F/моль ^[b]	Выход 5 [%] ^[c]	Выход по току [%]
1	4a	NaBr	10	-	7 0	5a , 61	17
2	4a	NaI	10	-	6 0	5a , 69	23
3	4a	NaBr	10	NaOH	4 5	5a , 71	32
4	4a	NaI	10	NaOH	3 2	5a , 88 (81)	55
5	4a	NaI	10	NaOH ^[d]	3 2	5a , 81	51
6	4a	NaI	5	NaOH	3 2	5a , 85	53
7	4a	NaI	2 5	NaOH	3 2	5a , 81	51
8	4a	KI	10	KOH	3 2	5a , 86	54
9	4b	NaI	10	NaOH	3 2	5b , 87 (83)	54
10	4c	NaI	10	NaOH	3 2	5c , 85 (78)	53
11	4d	NaI	10	NaOH	3 2	5d , 79 (72)	49
12	4e	NaI	10	NaOH	3 2	5e , 83 (75)	52

^[a] 16 ммоль кетона, 1 ммоль щелочи, 20 мл MeOH, Fe-катод, С-анод, бездиафрагменная ячейка, плотность тока 100 мА/см², 30 °С

^[b] Количество пропущенного электричества, конверсия кетонов **4a-e** – 98-100%

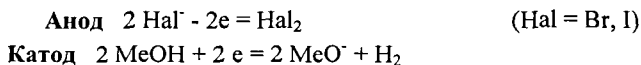
^[c] По данным ГЖХ и ЯМР, выходы выделенных соединений приведены в скобках

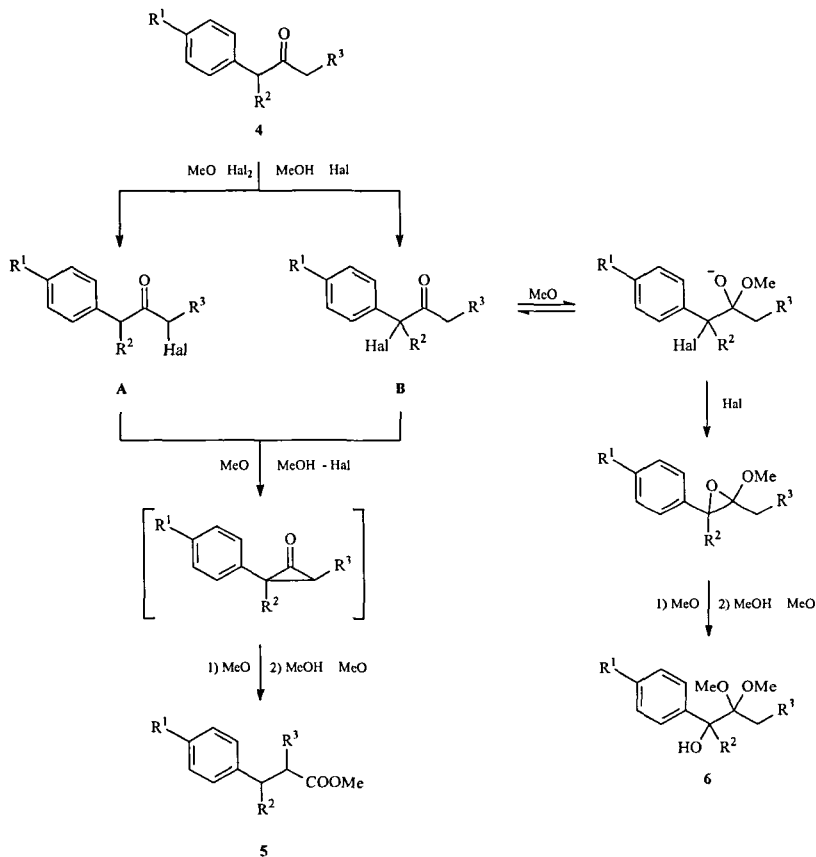
^[d] 5 ммоль NaOH

В оптимальных условиях проведения процесса эфир **5a** получен с выходом 88% по веществу и 55% по току (Таблица 2, Опыт 4), при этом в реакционной смеси идентифицировано присутствие лишь 6% α-гидроксикетала **6a**

Окисление алкилбензилкетонов **4b-e** в аналогичных условиях приводит к образованию метиловых эфиров 3-арилалкановых кислот **5b-e** с выходом 80-85% по веществу и 50-55% по току (Таблица 2, опыты 9-12)

Предложена следующая схема электрокаталитического процесса





Введение $NaOH$ оказывает двойное воздействие на процесс Во-первых, в растворе возрастает концентрация метилат анионов, вследствие чего увеличивается скорость процессов с их участием Во-вторых, увеличивается текущая концентрация енольной формы исходного кетона, что способствует реакции галогенирования кетона Таким образом, добавление $NaOH$ повышает общую эффективность процесса электрокаталитического окисления кетонов

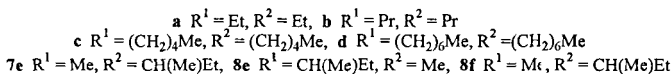
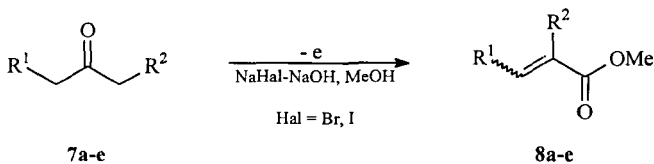
Помимо повышения общей эффективности процесса при электрокаталитическом окислении алкилбензилкетонов, введение $NaOH$ изменяет соотношение сложного эфира **5** и α -гидроксикетала **6** в сторону увеличения количества **5**

Таким образом, в условиях электролиза в бездиафрагменной ячейке в присутствии каталитических количеств медиатора – галогенида щелочного

металла – и основания для алкилбензилкетонов осуществлен процесс, совмещающий стадии галогенирования и последующей перегруппировки Фаворского. Предложенная электрокаталитическая система в мягких условиях обеспечивает эффективное превращение алкилбензилкетонов в соответствующие сложные эфиры арилалкановых кислот с высоким выходом по веществу и по току. Разработанный процесс электрокаталитически индуцированной перегруппировки Фаворского является эффективным одностадийным методом синтеза эфиров 3-арилалкановых кислот непосредственно из кетонов, исключая, как необходимость предварительного получения и выделения α -галогенкетона, так и использование свободного галогена.

3. Электрокаталитическое окисление диалкилкетонов.

В условиях электрокаталитического окисления алкиларилкетонов **1** и алкилбензилкетонов **4** диалкилкетоны **7** претерпевают электрокаталитически индуцированную перегруппировку Фаворского в эфиры α,β -непредельных карбоновых кислот **8**. В оптимальных условиях проведения электролиза с использованием медиаторной системы NaI-NaOH в метаноле в бездиафрагменной ячейке электрохимически индуцированная перегруппировка Фаворского диалкилкетонов **7a-e** приводит к образованию метиловых эфиров α,β -непредельных карбоновых кислот **8a-f** с общим выходом 70-80% по веществу и 60-70% по току.



Оптимизация процесса была проведена на примере гептан-4-она **7a**. Установлено, что электрокаталитическое окисление 16 ммоль кетона **7a** в 20 мл метанола в бездиафрагменной ячейке в присутствии 10 ммоль медиатора NaBr при постоянной плотности тока 100 мА/см² приводит к преимущественному образованию метилового эфира 2-этилпент-2-еновой кислоты **8a** с выходом 43% по веществу и 22% по току (Таблица 3, Опыт 1)

Таблица 3 Электрокаталитическое окисление диалкилкетонов **7a-e** ^[a]

N	Кетон	Медиатор	F/моль ^[b]	Выход 8 [%] ^[c]	Соотношение E/Z-изомеров	Выход по току [%]
1	7a ^[d]	NaBr	8 0	8a , 43	1 1	22
2	7a ^[d]	NaI	8 0	8a , 63	1 1	32
3	7a	NaBr	5 8	8a , 68	1 1	47
4	7a	NaI	4 3	8a , 75 (67)	1 1	70
5	7a ^[e]	NaI	4 3	8a , 72	1 1	67
7	7a ^[f]	NaI	4 3	8a , 70	1 1	65
8	7b	NaI	4 3	8b , 76 (65)	1 0	71
9	7c	NaI	4 3	8c , 77 (69)	0 9	72
10	7d	NaI	4 3	8d , 74 (64)	0 9	69
11	7e	NaI	4 3	8e , 51, 8f , 24 (63) ^[g]	1 8, 1 1	69 ^[g]

^[a] 16 ммоль кетона, 10 ммоль медиатора, 1 ммоль NaOH, 20 мл MeOH, Fe-катод, C-анод, бездиафрагменная ячейка, плотность тока 100 мА/см², 30 °С

^[b] Количество пропущенного электричества, конверсия кетонов **7a-e** – 98-100%

^[c] По данным ГЖХ и ЯМР, выходы выделенных соединений приведены в скобках

^[d] Без введения NaOH

^[e] 2 ммоль NaOH

^[f] 5 ммоль NaOH

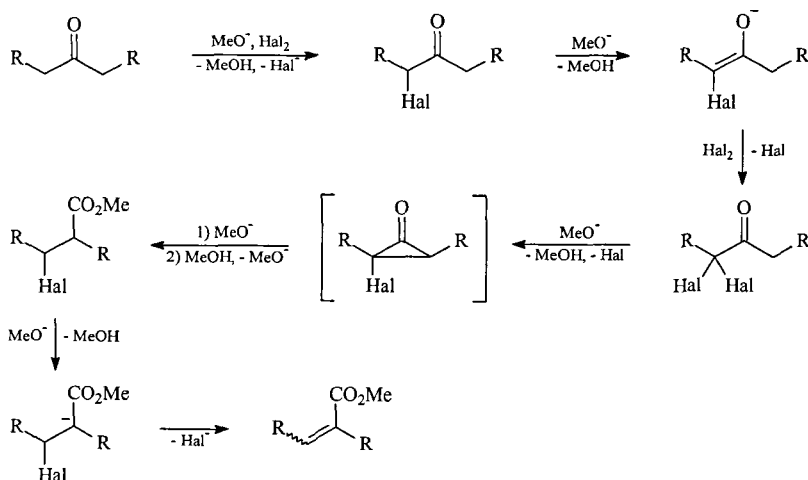
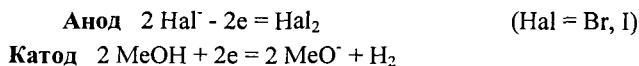
^[g] Для смеси **8e** и **8f**

Применение NaI вместо NaBr в качестве медиатора увеличивает выход эфира **8a** до 63% по веществу и 32% по току (Таблица 3, Опыт 2)

Использование 1 ммоль гидроксида натрия приводит к дальнейшему увеличению выхода **8a** как по веществу (75%), так и по току (70%), при этом медиаторная система NaI-NaOH является более эффективной по сравнению с медиаторной системой NaBr-NaOH (Таблица 3, Опыты 3,4) Увеличение количества используемого основания до 2 и 5 ммоль не приводит к дальнейшему повышению выхода эфира **8a** как по веществу, так и по току

В условиях, оптимальных для электрокаталитического окисления гептан-4-она **7a** в эфир **8a**, окисление диалкилкетонов **7b-e** приводит к образованию метиловых эфиров α,β -ненасыщенных карбоновых кислот **8b-f** с выходом 74-76% по веществу и 69-72% по току (Таблица 3, Опыты 8-11)

Предложена следующая схема электрокаталитического процесса



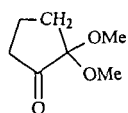
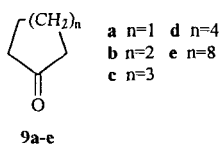
Различное направление электрокаталитического окисления диалкилкетонов по сравнению с алкиларилкетонами и алкилбензилкетонами обусловлено рядом причин. Для алкиларилкетонов атака метилат аниона по карбонильной группе облегчена как по стерическим причинам, так и в связи с повышенной реакционной способностью карбонильной группы за счет сопряжения с ароматическим кольцом. Соответственно, в присутствии электрогенерированных метилат анионов первоначально образующийся в ходе электрокаталитического процесса α -галогеналкиларилкетон трансформируется в α -гидроксикеталь. В случае алкилбензилкетонов, наличие кислой метиленовой группы обуславливает преимущественное α' -депротонирование α -галогенкетона и реализацию перегруппировки Фаворского с образованием эфира предельной карбоновой кислоты. Для диалкилкетонов наиболее выгодным направлением реакции в данных условиях является α,α -дигалогенирование и последующая перегруппировка Фаворского с образованием эфира α,β -непредельной карбоновой кислоты.

Таким образом, в условиях электролиза в бездиафрагменной ячейке в присутствии медиаторов – галогенидов натрия – и добавки основания для диалкилкетонов осуществлен процесс, совмещающий стадии галогенирования

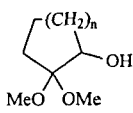
и последующей перегруппировки Фаворского. Следует отметить, что в классическом химическом варианте перегруппировки Фаворского исходными реагентами являются α,α -дигалогенкетоны, получение которых из диалкилкетонов представляет отдельную синтетическую стадию. Электрохимический вариант является удобным и экономичным одностадийным методом трансформации непосредственно диалкилкетонов в сложные эфиры α,β -непредельных карбоновых кислот, при этом используются обычные и доступные реагенты, каталитическое количество регенерируемого медиатора, простое оборудование и электролизер без диафрагмы.

4. Электрокаталитическое окисление алициклических кетонов.

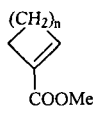
Настоящая часть работы посвящена детальному исследованию и оптимизации процессов электрокаталитического окисления незамещенных алициклических кетонов **9a-e** с размерами цикла C5-C12 в кетали **10,11** и эфиры **12-15**.



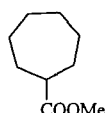
10
(n=1)



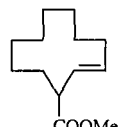
11a-d
a n=2 **b** n=3
c n=4 **d** n=8



12a-c
a n=3 **b** n=4
c n=8



13



14



15

Установлено, что использование основания – гидроксида натрия – приводит к повышению выхода по току и, в ряде случаев, к повышению селективности электрокаталитического окисления алициклических кетонов **9a-e**. Введение основания оказывает двойное воздействие на процесс. Во-первых, повышается концентрация метилат анионов в растворе, вследствие чего возрастает скорость процессов с их участием. Во-вторых, увеличивается текущая концентрация енольной формы исходного кетона, что способствует реакции галогенирования кетона.

Таблица 4 Электрокаталитическое окисление алициклических кетонов **9a-e** ^[a]

N	Кетон	Медиатор	F/моль	Продукты, выход [%] ^[b]	Выход по току [%]
1	9a	NaI	4 2	10 , 78 (65)	75
2	9a	NaI ^[c]	4 2	10 , 64	61
3	9b	NaI	2 9	11a , 86 (72)	60
4	9b	NaI ^[c]	2 9	11a , 84	58
5	9c	NaI	2 2	11b , 72, 12a , 9	81
6	9c	NaI ^[c]	2 2	11b , 85 (68)	77
7	9c	NaBr ^[c]	3 4	11b , 13, 12a , 61 (46)	80
8	9d	NaI ^[c]	4 0	12b , 68 (59), 13 , 15, 11c , 23	87
9	9e	NaI ^[c]	3 6	12c , 64 (75) ^[d] ; 14 , 6, 15 , 12	91

^[a] 16 ммоль кетона, 10 ммоль медиатора, 1 ммоль NaOH, 20 мл MeOH, Fe-катод, C-анод, бездиафрагменная ячейка, плотность тока 100 мА/см², 30 °С

^[b] По данным ГЖХ и ЯМР спектроскопии, в скобках – выход выделенного соединения
^[c] 5 ммоль NaOH

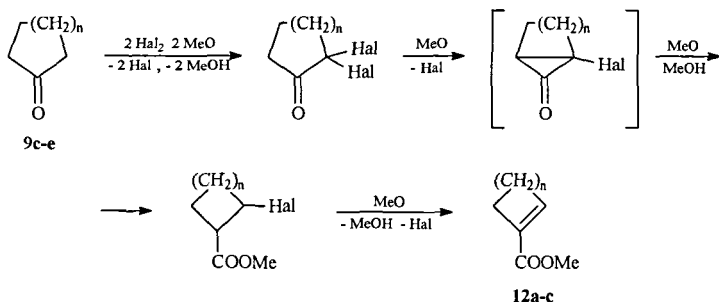
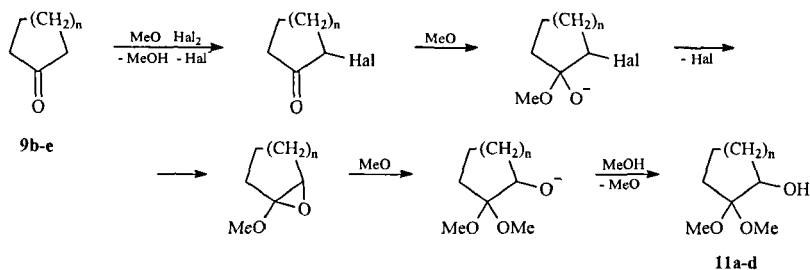
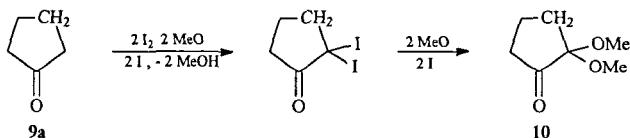
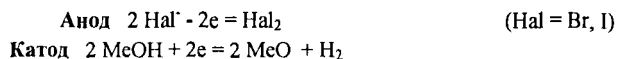
^[d] После электролиза реакционная смесь кипятилась в течение 1 часа с добавлением 10 ммоль NaOH, в этих условиях изомерные эфиры **14** и **15**, присутствующие в реакционной смеси, были трансформированы в соединение **12c**

В результате разработан удобный и эффективный метод электрокаталитического окисления алициклических кетонов с размером цикла C5-C12 с использованием медиаторной системы NaI-NaOH. Окисление циклопентанона в найденных оптимальных условиях проведения электролиза в присутствии медиаторной системы NaI-NaOH приводит к селективному образованию 2,2-диметоксициклопентанона **10** с выходом 78% по веществу и 75% по току (Таблица 4, Опыт 1). В аналогичных условиях циклогексанон окислен в соответствующий α -гидроксикеталь **11a** с выходом 86% по веществу и 60% по току (Таблица 4, Опыт 3). Для циклических кетонов с размером цикла C8 и C12 главным направлением реакции в изученных условиях является электрокаталитически индуцированная перегруппировка Фаворского с образованием метиловых эфиров соответствующих 1-циклоалкен-1-карбоновых кислот **12b,c**, полученных в оптимизированных условиях проведения

электролиза с выходом 60-75% по веществу и 85-90% по току (Таблица 4,

Опыты 8,9) Циклогептанон по реакционной способности занимает промежуточное положение между циклогексаноном и высшими циклическими кетонами и, в зависимости от условий, окисляется либо в α -гидроксикеталь **11b** с выходом 85% по веществу и 77% по току (Таблица 4, Опыт 6), или в метиловый эфир 1-циклогексен-1-карбоновой кислоты **12a** с выходом 61% по веществу и 41% по току (Таблица 4, Опыт 7)

Предложены следующие схемы электрокаталитических процессов



При электрокаталитическом окислении циклододеканона **9e** помимо преимущественного продукта реакции **12c** по окончании электролиза в

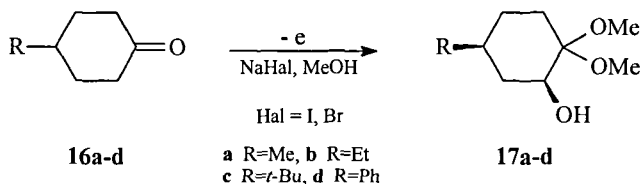
реакционной смеси также присутствовали изомерные эфиры **14** и **15**. Вероятно, причиной образования **14** и **15** является кислотнo-катализируемая миграция двойной связи в соединении **12c** вблизи поверхности анода. При кипячении в щелочных условиях эфиры **14** и **15** полностью изомеризуются в **12c** (Таблица 4, Опыт 9).

На основании проведенных исследований предложено объяснение различного реакционного поведения алициклических кетонов в разработанном электрокаталитическом процессе. Для всех изученных циклических кетонов на первой стадии окисления происходит образование α -галогенкетона. В случае циклогексанона дальнейшее присоединение метилат аниона по карбонильной группе с последующим образованием α -гидроксикетала является термодинамически выгодным процессом, так как при этом исчезают стерические затруднения, свойственные шестичленному кольцу с sp^2 -гибридизованным атомом углерода. Для циклопентанона и циклических кетонов C8-C12, как и для диалкилкетонoв, присоединение метилат аниона по карбонильной группе в реакционных условиях является обычной обратимой реакцией и не способствует стабилизации системы. Таким образом, для α -галогенкетонoв с циклами C5, C8 и C12 реализуется быстрое повторное α -галогенирование. Для α,α -дигалогенкетонoв с размером цикла C8 и C12 в присутствии основания главным направлением реакции является перегруппировка Фаворского с образованием метиловых эфиров 1-циклоалкен-1-карбоновых кислот. В случае α,α -дигалогенциклопентанона, перегруппировка Фаворского в напряженное циклобутеновое кольцо является термодинамически невыгодным реакционным направлением. Соответственно, реакция α,α -дигалогенциклопентанона с электрогенерированными метилат анионами приводит к образованию 2,2-диметоксициклопентанона. Циклогептанон по реакционной способности занимает промежуточное положение между циклогексаноном и высшими циклическими кетонами, и, в зависимости от условий, окисляется либо в α -гидроксикеталь, или в метиловый эфир 1-циклогексен-1-карбоновой кислоты.

5. Электрокаталитическое окисление 4-замещенных циклогексанононoв.

В настоящем исследовании реализован новый важный этап в развитии метода электрокаталитического окисления кетононoв, а именно, впервые осуществлен процесс стереоселективного электрокаталитического окисления кетононoв. Установлено, что электрокаталитическое окисление 4-замещенных циклогексанононoв **16a-d** в метаноле в бездиафрагменной ячейке в оптимальных условиях проведения электролиза с использованием бромида или иодида

натрия в качестве медиатора стереоселективно приводит к образованию *цис*-5-замещенных 2,2-диметоксициклогексанолов **17a-d** с выходом 70-80% по веществу и 50-60% по току



Оптимальным медиатором для проведения стереоселективного окисления 4-замещенных циклогексанонов **16a-d** является NaI. Близкие результаты, но с некоторым уменьшением выхода конечного продукта реакции, получены при использовании в качестве медиатора NaBr. Использование NaOH или повышение температуры электролиза до 60 °C не оказывают существенного эффекта на ход процесса.

Данные ЯМР исследований однозначно свидетельствуют о том, что во всех проведенных экспериментах стереоселективно образуется только один из двух возможных диастереомеров **17a-d**, а именно *цис*-5-замещенный 2,2-диметоксициклогексанол с экваториальным расположением гидроксигруппы и алкильного заместителя.

Предложена следующая схема электрокаталитического процесса

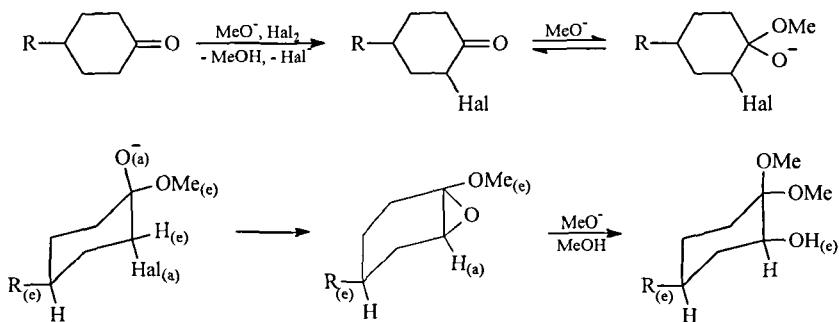
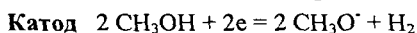


Таблица 5 Стереоселективное электрокаталитическое окисление 4-замещенных циклогексанонов **16a-d** ^[a]

Кетон	R	Медиатор	Добавка	F/моль ^[b]	Продукт, выход [%] ^[c]
16a	Me	NaBr	-	2.9	17a, 73
16a	Me	NaI	-	2.9	17a, 79 (68)
16a	Me	NaI	NaOH	2.9	17a, 77
16a ^[d]	Me	NaI	-	2.9	17a, 74
16b	Et	NaBr	-	3.0	17b, 71
16b	Et	NaI	-	3.0	17b, 78 (65)
16b	Et	NaI	NaOH	3.0	17b, 74
16c	<i>t</i> -Bu	NaBr	-	3.1	17c, 67
16c	<i>t</i> -Bu	NaI	-	3.1	17c, 73 (61)
16c	<i>t</i> -Bu	NaI	NaOH	3.1	17c, 69
16d	Ph	NaBr	-	3.3	17d, 65
16d	Ph	NaI	-	3.3	17d, 69 (58)
16d	Ph	NaI	NaOH	3.3	17d, 64

^[a] 16 ммоль кетона, 10 ммоль медиатора, (1 ммоль NaOH), 20 мл MeOH, Fe-катод, С-анод, плотность тока 100 мА/см², бездиафрагменная ячейка, 30 °С

^[b] Количество пропущенного электричества, конверсия 16a-d – 98-100%

^[c] По данным ГЖХ и ЯМР спектроскопии, выходы выделенных соединений приведены в скобках

^[d] 60 °С

Таким образом, электрокаталитическое окисление в присутствии медиатора NaHal (Hal = I, Br) в метаноле в мягких условиях обеспечивает стереоселективное “one-pot” превращение 4-замещенных циклогексанонов в соответствующие *цис*-5-замещенные 2,2-диметоксициклогексанолы с высоким выходом по веществу и по току. Этот процесс является простым и экономичным методом трансформации 4-алкилзамещенных циклогексанонов в соответствующие α -гидроксикетали – удобные интермедиаты в синтезе природных и биологически активных веществ. Осуществленный процесс является первым примером стереоселективного электрохимического окисления кетонов.

6. Электрокаталитическое окисление пиперидин-4-онов.

В настоящем исследовании реализовано электрокаталитическое окисления ближайших гетероциклических аналогов замещенных циклогексанонов –

N-замещенных пиперидин-4-онов и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она
 Интерес к электрокаталитической функционализации данных кетонов связан с тем, что их производные являются удобными интермедиатами в синтезе фармакологически активных веществ и, в случае 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она, иминоксильных радикалов различного строения

Установлено, что электрокаталитическое окисление *N*-замещенных пиперидин-4-онов **18** в метаноле в бездиафрагменной ячейке в присутствии иодида или бромида натрия в качестве медиатора и метилата натрия приводит к образованию соответствующих α -гидроксикеталей **19**

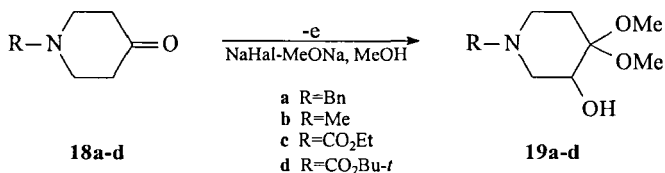


Таблица 6 Электрокаталитическое окисление пиперидин-4-онов **18a-d** ^[a]

Кетон	R	Медиатор	Основание	F/моль	Продукт, выход, [%] ^[b]	Выход по току, [%]
18a	CH ₂ Ph	NaBr	-	6	19a , 45	15
18a	CH ₂ Ph	NaI	-	4 5	19a , 56	18
18a	CH ₂ Ph	NaI	0 3 NaOH	4	19a , 67	34
18a	CH ₂ Ph	NaI	0 5 NaOH	4	19a , 74 (59)	37
18a	CH ₂ Ph	NaI	1 0 NaOH	4	19a , 61	31
18a	CH ₂ Ph	NaI	0 5 MeONa	3	19a , 86 (71)	57
18a	CH ₂ Ph	NaBr	0 5 MeONa	3	19a , 69	46
18b	Me	NaI	0 5 MeONa	3	19b , 94 (81)	65
18c	CO ₂ Et	NaI	0 5 MeONa	3	19c , 69 (55)	46
18d	CO ₂ Bu- <i>t</i>	NaI	0 5 MeONa	3	19d , 67 (52)	45

^[a] 16 ммоль кетона, 10 ммоль медиатора, 20 мл MeOH, Fe-катод, С-анод, плотность тока 200 мА/см², бездиафрагменная ячейка, 30 °С, конверсия **18a-d** – 98-100%

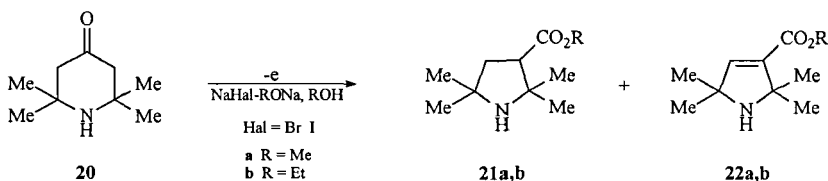
^[b] По данным ГЖХ и ЯМР спектроскопии, выходы выделенных соединений приведены в скобках

NaI является более эффективным медиатором для электроокисления пиперидин-4-онов по сравнению с NaBr. Использование основания повышает общую эффективность процесса при электрокаталитическом окислении пиперидин-4-онов в бездиафрагменной ячейке. В оптимальных условиях электролиза в присутствии медиатора NaI и 0,5 эквивалентов MeONa пиперидин-4-оны **18a-d** трансформируются в α -гидроксикетали **19a-d** с выходом 75-95% по веществу и 55-65% по току.

Согласно спектральным исследованиям, в растворе CDCl₃ полученные α -гидроксикетали **19** существуют в виде конформера с аксиальным расположением гидроксигруппы. Предпочтение аксиального положения гидроксигруппы в соединениях **19**, вероятно, объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи между протоном аксиального гидроксигруппы и неподеленной парой атома азота гетероцикла.

Механизм электрокаталитического окисления *N*-замещенных пиперидин-4-онов **18** в α -гидроксикетали **19** аналогичен механизму электрокаталитической трансформации циклогексанона в 2,2-диметоксициклогексанол.

При электроокислении триацетонамина **20** в спиртах в бездиафрагменной ячейке в присутствии галогенида щелочного металла в качестве медиатора и основания реализуется электрокаталитический вариант перегруппировки Фаворского с образованием эфиров 2,2,5,5-тетраметилзамещенных пирролидинкарбоновой кислоты **21** и 2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты **22**. Стерическое влияние четырех метильных групп является главной причиной изменения направления реакции электрокаталитического окисления триацетонамина **20** по сравнению с *N*-замещенными пиперидин-4-онами **18**.



NaI является более эффективным медиатором по сравнению с NaBr для окисления **20** в эфиры **21a,b** и **22a,b**. При проведении электролиза в метаноле соотношение количества эфиров зависит от количества добавленного основания. В оптимальных условиях проведения процесса электрокаталитического окисления пиперидин-4-она **20** в метаноле с использованием медиатора NaI и присутствии от 0,5 до 3 эквивалентов MeONa смесь эфиров **21a** и **22a** получена с общим выходом 70% по веществу и 60% по току. Гидрирование выделенных смесей эфиров **21a** и **22a** на катализаторе Pd/C

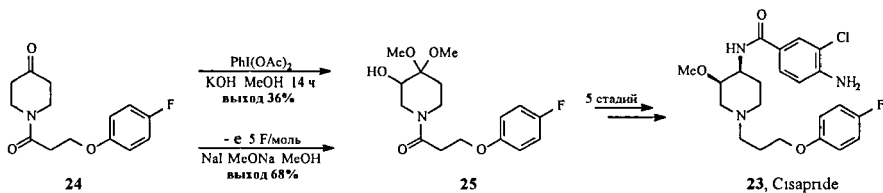
приводит к насыщенному эфиру **21a** с суммарным выходом 65-70% по двум стадиям

Электрокаталитическое окисление **20** в присутствии NaI в этаноле протекает более селективно и приводит к преимущественному образованию насыщенного эфира **21b**, который в оптимальных условиях проведения электролиза был получен и выделен в индивидуальном виде непосредственно из реакционной смеси с выходом 65%

Механизм электрокаталитического окисления триацетонамина **20** в эфиры **21a,b** и **22a,b** аналогичен механизму электрокаталитически индуцированной перегруппировки Фаворского алициклических кетонов

Таким образом, в ходе настоящего этапа диссертационной работы разработан простой и эффективный метод прямой “one-pot” трансформации пиперидин-4-онов в соответствующие α -гидроксикетали и эфиры 2,2,5,5-тетраметилпирролидинкарбоновой и 2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислот Установлено, что результат электрокаталитического окисления в предложенной системе определяется строением исходного пиперидин-4-она

Разработанный нами высокоэффективный метод окисления пиперидин-4-онов позволяет оптимизировать синтез ряда фармакологически активных соединений, в том числе запатентованный подход к получению соединения **23** – главной действующей основы прогастрокинетического препарата Cisapride. Ключевой стадией химического синтеза **23** является окисление *N*-ацилированного пиперидин-4-она **24** в α -гидроксикеталь **25** под действием $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, протекающее с выходом 36%. Использование разработанного электрокаталитического метода окисления позволило повысить выход α -гидроксикетала **25** до 68% и исключить использование дорогостоящего химического окислителя



Разработанный процесс электрокаталитически индуцируемой перегруппировки Фаворского для триацетонамина **20** открывает удобный одностадийный подход к получению эфиров **21** и **22** – исходных соединений в синтезе биологически активных иминоксильных радикалов различного строения

ВЫВОДЫ

1. Предложен и систематически исследован метод электрокаталитического окисления широкого круга кетонов, а именно алкиларилкетонов, алкилбензилкетонов, диалкилкетонов, алициклических кетонов, 4-замещенных циклогексанонов, *N*-замещенных пиперидин-4-онов и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она, в присутствии медиаторной системы галогенид щелочного металла – основание Установлено, что результат электрокаталитического окисления определяется строением исходного кетона Таким образом, простая электрокаталитическая система работает в качестве рецептора и способна различать тип исходного кетона
2. При электрокаталитическом окислении алкиларилкетонов с выходом 70-85% как по веществу, так и по току, получены соответствующие α -гидроксикетали, являющиеся удобными интермедиатами в синтезе 2-арилпропионовых кислот – известного класса анальгетиков и противовоспалительных средств Из полученного нами 1,1-диметокси-1-(6-метоксинафт-2-ил)пропан-2-ола с общим выходом 85% синтезирована 2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионовая кислота – действующая основа антиревматического препарата Naprosyn
3. В аналогичных условиях алкилбензилкетоны претерпевают электрокаталитически индуцируемую трансформацию, совмещающую стадии галогенирования и последующей перегруппировки Фаворского, с образованием соответствующих эфиров 3-арилалкановых кислот с выходом 80-85% Наличие кислой метиленовой группы между арильным заместителем и карбонильной группой в алкилбензилкетонах меняет направление процесса, и электрокаталитический вариант перегруппировки Фаворского промежуточного α -галогенкетона становится главным направлением реакции
4. Электрокаталитическое окисление диалкилкетонов приводит к образованию эфиров α,β -ненасыщенных карбоновых кислот с выходом 60-80% как по веществу, так и по току Главным направлением этого процесса является электрокаталитически индуцированная перегруппировка Фаворского промежуточных α,α -дигалогенкетонов с образованием эфиров α,β -ненасыщенных карбоновых кислот
5. Установлено, что алициклические кетоны с размером цикла C5-C12 обладают различной реакционной способностью при электрокаталитическом окислении с использованием медиаторной системы NaI-NaOH Так, окисление циклопентанона приводит к селективному образованию

2,2-диметоксициклопентанона с выходом 80% как по веществу, так и по току Циклогексанон окислен в соответствующий α -гидроксикеталь с выходом 85% по веществу и 60% по току Для циклических кетонов с размером цикла C8 и C12 главным направлением реакции является электрокаталитически индуцированная перегруппировка Фаворского промежуточных α, α -дигалогенциклоалканонов с образованием метиловых эфиров 1-циклоалкен-1-карбоновых кислот с выходом 65-90% как по веществу, так и по току Циклогептанон по реакционной способности занимает промежуточное положение между циклогексаноном и высшими циклическими кетонами и, в зависимости от условий, окисляется либо в α -гидроксикеталь с выходом 80-85% как по веществу, так и по току, или в метиловый эфир 1-циклогексен-1-карбоновой кислоты с выходом 60% по веществу и 40% по току

6. Реализован не имеющий аналогов процесс стереоселективного электрокаталитического окисления кетонов Так, 4-замещенные циклогексаноны окислены в *cis*-5-замещенные 2,2-диметоксициклогексанолы с выходом 70-80% по веществу и 50-60% по току
7. При электрокаталитическом окислении *N*-замещенных пиперидин-4-онов получены соответствующие α -гидроксикетали с выходом 75-95% Этот электрокаталитический метод применен для оптимизации ранее предложенного химического метода получения известного прогастрокинетиического лекарственного препарата Cisapride
8. На основе разработанного процесса электрокаталитического окисления триацетонамина предложен эффективный одностадийный метод синтеза эфиров тетраметилзамещенных пирролидинкарбоновых кислот – исходных соединений для получения биологически активных иминоксильных радикалов различного строения

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Elinson, M N , Feducovich, S K , Dorofeev, A S , Vereshchagin, A N , Nikishin, G I "Indirect Electrochemical Oxidation of Aryl Alkyl Ketones Mediated by NaI–NaOH System Facile and Effective Way to α -Hydroxyketals" // *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9999
2. Elinson, M N , Feducovich, S K , Dmitriev, D E , Dorofeev, A S , Vereshchagin, A N , Nikishin, G I "Stereoselective electrochemical transformation of 4-substituted cyclohexanones into *cis*-5-substituted-2,2-dimethoxycyclohexanols" // *Tetrahedron Lett* , **2001**, 42, 5557

3. Элинсон, М Н, Федукович, С К, Дмитриев, Д Е, Дорофеев, А С, Верещагин, А Н; Никишин, Г И "Стереоселективная электрохимическая трансформация 4-замещенных циклогексанонов в *цис*-5-замещенные 2,2-диметоксициклогексанолю" // *Изв АН, Сер Хим*, **2002**, 1365
4. Элинсон, М Н, Федукович, С К, Дорофеев, А С, Верещагин, А Н, Никишин, Г И "Электрохимически индуцированная перегруппировка Фаворского алкилбензилкетонев" // *Изв АН, Сер Хим*, **2003**, 216
5. Элинсон, М Н, Федукович, С К, Займовская, Т А, Дорофеев, А С, Верещагин, А Н, Никишин, Г И "Электрохимически индуцированная перегруппировка Фаворского трансформация диалкилкетонев в эфиры α,β -непредельных карбоновых кислот" // *Изв АН, Сер Хим*, **2003**, 946
6. Elinson, M N, Dorofeev, A S, Feducovich, S K, Nasybullin, R F, Litvin, E F, Kopyshchev, M V, Nikishin, G I "Indirect electrochemical oxidation of piperidin-4-ones mediated by sodium halide-base system" // *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8021
7. Dorofeev, A S "Electrochemical Oxidation of Aryl Alkyl Ketones" // Intel ISEF 2001, San Jose, California, USA, May 9-14, **2001**, abstract CH038
8. Elinson, M N, Feducovich, S K, Makhova, I V, Escudero, J, Barba, F, Dorofeev, A S, Nikishin, G I "Electrocatalytic Oxidation of Ketones" // 200th ECS meeting, San-Francisco, California, USA, September 2-7, **2001**, abstract 1208
9. Дорофеев, А С "Электрокаталитическое окисление арилалкилкетонев системой NaI-NaOH простой и эффективный путь к α -гидроксикеталам" // Тез докл всерос молодежн науч школы-конф по орг химии, Екатеринбург, 14-20 апреля, **2002**, 165
10. Федукович, С К, Элинсон, М Н, Дорофеев, А С, Верещагин, А Н, Никишин, Г И "Электрохимическое окисление арилалкилкетонев в α -гидроксикетали в присутствии медиаторев" // Тез докл XV всерос совещ «Электрохимия органических соединений» ЭХОС-2002, Астрахань, 3-7 сентября, **2002**, 48
11. Дорофеев, А С, Элинсон, М Н, Федукович, С К, Дмитриев, Д Е, Никишин, Г И "Стереоселективная электрохимическая трансформация 4-замещенных циклогексанонов в *цис*-5-замещенные 2,2-диметоксициклогексанолю" // Тез докл XV всерос совещ «Электрохимия органических соединений» ЭХОС-2002, Астрахань, 3-7 сентября, **2002**, 51
12. Elinson, M N, Feducovich, S K, Dorofeev, A S, Nikishin, G I "Electrocatalytic Oxidation of Cyclic Ketones" // ECS meeting "Mechanistic and Synthetic Aspects of Organic and Biological Electrochemistry", Paris, France, April 27-May 2, **2003**; vol MA 03-1, abstract 2568

13. Дорофеев, А С , Элинсон, М Н , Никишин, Г И “ Стереоселективная электрохимическая трансформация 4-замещенных циклогексанонов в *цис*-5-замещенные 2,2-диметоксициклогексанолаы ” // Тез докл всерос молодежн науч школы-конф «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск, 2-7 сентября, 2003, 105

14. Дорофеев, А С “Электрокаталитическое окисление пиперидин-4-онов” // Тез докл межд конф по химии гетероцикл соед КОСТ-2005, Москва, МГУ, 17-21 октября, 2005, 46

15. Дорофеев, А С , Элинсон, М Н , Федуквич, С К , Насыбуллин, Р Ф , Никишин, Г И “ Электрокаталитическое окисление пиперидин-4-онов” // Тез докл II молодежн конф ИОХ РАН, Москва, 13-14 апреля, 2006, 65

Отпечатано в типографии ООО «Гипрософт»
г Москва, Ленинский пр-т, д 37А
Тираж 100 экз

— 9с —