维普资讯 http://www.cqvip.com

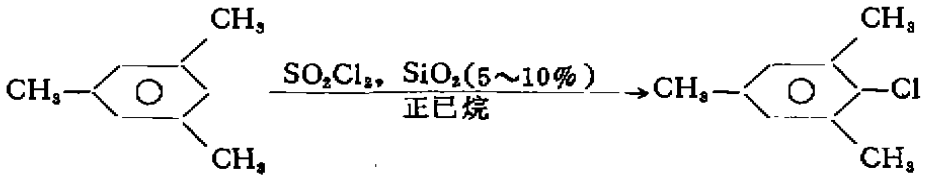
硅胶等吸附剂所催化的新有机合成反应

药物化学与生物材料研究室 陈伯毅

近十余年来，以硅胶（或氧化铝）为催化剂进行新的有机反应，以及使过去一些难于进行的有机合成反应简单易行，受到了较大关注，近年来在有机合成反应的国际会议上已有专题报告[1]。硅胶等吸附剂能催化反应，是基于高活性的试剂被吸附后，其活性受到调制，从而具有较好的选择性；且有的试剂被吸附后，性能改变，与作用物的反应也随之改变，产生了新的反应。S. Yasui等以硅胶为催化剂，利用还原型辅酶I还原八种查耳酮类化合物，说明硅胶催化此类反应符合一般酸性催化剂的规律[2]，而且、硅胶催化芳环的亲电取代反应，也与此相一致。由于硅胶的表面积大，可高达700m²/g[3]，所以它所催化的非均相反应都具有反应完全，产率高的特点，加之其选择性比较好，操作简便，反应后只需将硅胶滤去，蒸去溶剂，即可得到较纯的产物，因而有作广泛开发应用的前景。

一、磺酰二氯—硅胶的亲电取代反应[4]

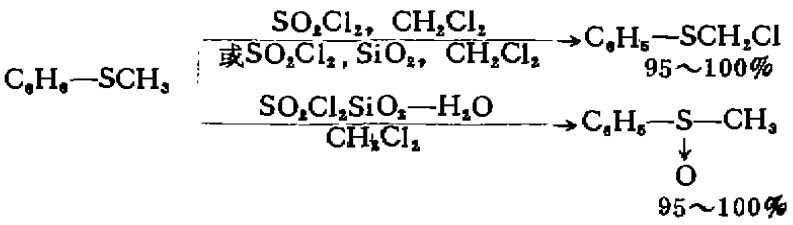
磺酰二氯与烃基苯进行氯化时，特别是在过氧化物存在下，它是一种自由基氯化试剂，反应只发生在侧链烃基上，然而当加入少量硅胶，即使加了过氧化苯甲酰，也只发生苯环上的亲电取代反应。例如将硅胶（层析用）加到均三甲苯的正己烷溶液中，无论加或不加过氧化苯甲酰，都放出HCl与SO_2气体，定量地得到2、4、6-三甲基氯苯。



各种一取代苯在氯化时，其相对反应活性及其氯化取代的定位规律都说明反应是亲电的。

二、选择性催化硫醚氧化为亚砜

苯甲硫醚于室温下很易被磺酰二氯所氯化，生成苯基氯甲基硫醚，几乎是定量的。当加入硅胶后，未发现苯环上的氯代反应，仍是甲基上的氯代。当加入的是湿硅胶，则反应过程完全改变，不是在C原子上，而是在S原子上发生氧化，生成苯甲亚砜，反应在室温下很快完成，且也几乎是定量的[5]。



维普资讯 http://www.cqvip.com

反应中即使磺酰二氯过量也没有砜生成。而且在湿硅胶存在下，未出现不加硅胶时，剧烈积放SO_2并生成胶状产物的情况，反应操作简便，勿须冰冷却，只在三角瓶中磁力搅拌下进行，反应完后，滤去硅胶，蒸发溶剂，便得到纯度较好的产物。

此反应具有较高的选择性，—$COCH_3$，—OH，—COOH，—NH_2，—$CH_2CH=CH_2$，—CH_2Cl等基团存在时均不发生影响。用标记$H_2{}^{18}O$得到证实，进入亚砜的氧原子来源于H_2O中，因而为提供合成标记^{18}O的亚砜一种简便有效而耗费少的方法[3]。此方法已用于水溶性很大的亚砜化合物和双标记的亚砜，如CD_3SCD_2的合成。

$$\overset{\downarrow}{{}^{18}O}$$

从苯甲硫醚出发，在硅胶催化下，制备了氯甲基苯基亚砜[5]，它可通过FinkelsTein反应进行碘代，方便的合成碘甲基苯基亚砜[7]，总收率达到70%。

$$ArSOCH_2Cl \xrightarrow[110^\circ]{KI,\ DMSO} ArSOCH_2I$$

比由芳基亚磺酰氯经重氮甲烷和KI路线的费用大大降低。

制备的氯甲基芳基亚砜已成功地用于制备各种亚砜化合物[8]，由于氯甲基是一个很好的离去基团，可被格氏试剂的烃基或芳基取代。

$$ArSOCH_2Cl \xrightarrow[Et_2O]{RMgX} ArSOR$$

三、催化脱硫代缩醛反应与醛的新合成

反应

脱硫代缩醛反应在有机合成中常用作脱去保护基而重新得到羰基，而常用的脱硫代缩醛试剂在作用物分子中有—COOH，—NH_2，—OH，—S—基团存在常发生付反应，以致脱硫代缩醛反应进行困难。应用SiO_2—SO_2Cl—H_2O催化，脱硫代缩醛反应可选择性地进行完全，得到高产率的产品[9]。

$$\begin{matrix} R & & SR'' \\ & \diagdown\ \diagup & \\ & C & \\ & \diagup\ \diagdown & \\ R' & & SR''' \end{matrix} \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 2h]{SO_2Cl_2—H_2O—SiO_2} \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R' \end{matrix}$$

R＝烃基，芳基；R′＝H，烃基，芳基

例如对-甲硫基苯乙酮的二硫代二甲基缩醛，可定量地转变为对-甲硫基苯乙酮，而不发生硫醚氧化为亚砜的反应，且操作简便，由于蒸去溶剂时，保护基易于以二甲基二硫化物逸出，得到较纯的产物，因而二甲基二硫代缩醛的保护作用，可应用于很多复杂的分子。

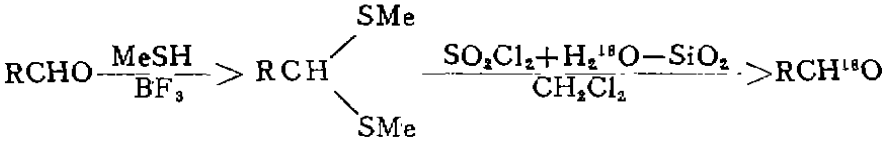
表一　以SO_2Cl_2—H_2O—SiO_2催化脱硫代缩醛反应的例子

硫代缩醛	产物	产率%
P—$H_2NC_6H_4C(CH_3)(SMe)_2$	P—$H_2NC_6H_4COCH_3$	100
P—$MeCONHC_6H_4C(CH_3)(SMe)_2$	P—$MeCONHC_6H_4COCH_3$	100
P—$MeSC_6H_4C(CH_3)(SMe)_2$	P—$MeSC_6H_4COCH_3$	100
$PhCH=CHCH(SMe)_2$	PhCH=CHCHO	100

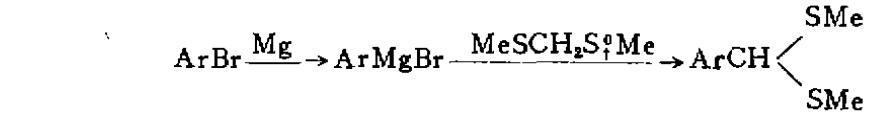
维普资讯 http://www.cqvip.com

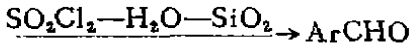
脱硫代缩醛反应已成功地应用于羰基上的氧置换为标记氧，此种转换，不仅方便而且只小量价格昂贵氧标记的水，即可实现。

脱硫代缩醛反应现已用于合成各种醛点



的新方法[10]。该方法从卤代烃出发，制备成格氏试剂，再与甲基甲硫甲基亚砜反应，得到硫代缩醛，经SO_2Cl_2—H_2O—SiO_2催化转变为相应的醛。方法操作简便，产率高。如苯甲醛，α-萘甲醛和卤桂醛可分别从溴苯，α-溴苯和ω-苯乙烯溴制得

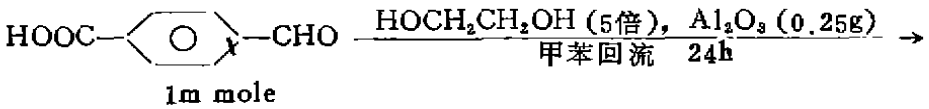


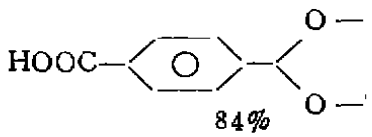


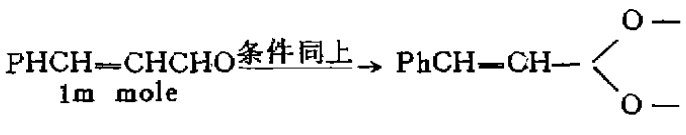
四、选择性催化缩醛反应

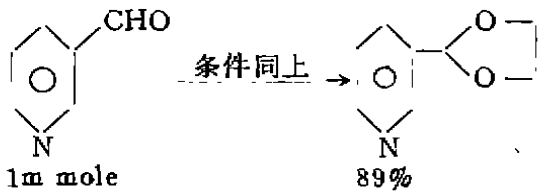
在制备复杂的有机化合物时，常用缩醛反应有效地保护羰基，常用三氟化硼，氯化氢等为催化剂，但它们不能用于对酸敏感的化合物，因而受到限制。如呋喃甲醛、具有氨基的碱性化合物、吡啶类化合物以及羧酸常在缩醛化时成酯起不到只保护羰基的作用。

层析用的氧化铝可达到选择性催化缩醛反应的目的[11]。应用氧化铝催化的另一优点是反应后处理容易，只需过滤即可去除。例如：

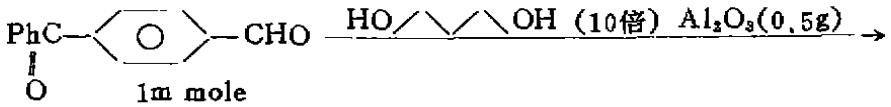


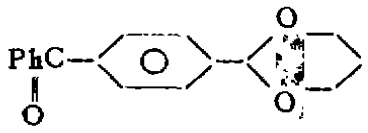




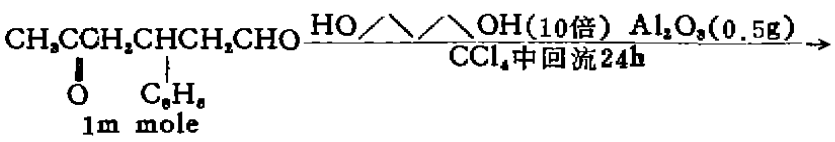


用氧化铝催化，酮不发生缩醛反应，因而在酮基存在下可选择性地保护醛基。例如，等摩尔的苯甲醛与苯乙酮，在甲苯中与丙二醇反应，以氧化铝为催化剂进行回流，得到96%苯基醛的缩醛而苯乙酮定量回收。又如各种酮基醛在氧化铝催化下，有区别的与1,3-丙二醇进行缩醛反应，酮基不受任何影响。

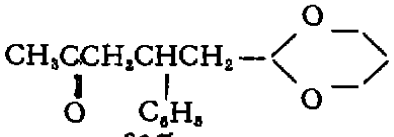




83%



1m mole



93%

以上反应，以乙二醇代1,3-丙二醇也得到相似结果。

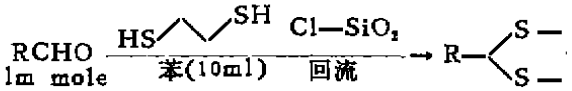
五、选择性催化二硫代缩醛反应

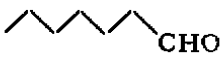
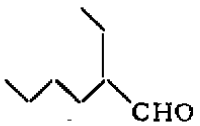
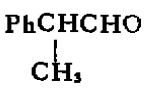
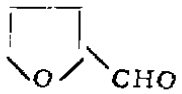
虽然Al_2O_3能有效地进行选择性催化缩醛反应，但催化硫代缩醛反应则太弱，不起作用，需加强催化性能。Folman等曾报导[12]，氯化亚砜被硅胶吸附后，硅胶上的羟基被氯取代，从而可增强催化性能。Y. Kamitori等指出[13]，$SOCl_2$—SiO_2仍是一种缓和作用的催化剂，它具有较高的选择性，可选择性催化二硫代缩醛反应。

此种催化剂制备容易，将层析用硅胶（20g，过300目筛）在搅拌下混悬在CH_2Cl_2中，室温下滴加氯化亚砜（20g)有大量HCl和SO_2气体逸出，搅拌一段时间后，在减压下蒸发1h得到Cl—SiO_2催化剂，硅胶表面的羟基可能全部被氯取代。

一些有代表性的取代苯甲醛（包括未取代的）如对一氯，磷一硝基、对一甲基、对—CHO，对—COOMe、对—COOH、对—OH和对—NH_2，它们在Cl—SiO_2存在下，

表2　一些有代表的醛进行二硫代缩醛反应



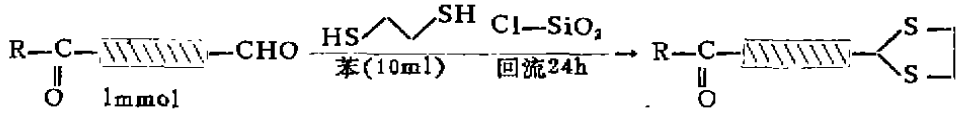
RCHO	HS⟋⟍⟋SH eq	Cl—SiO_2 g	反应条件 h	产率 %
	1.2	1	24	100
	1.2	0.2	5	100
	1.5	1	24	94
	1.2	1	24	93
	1	0.2	24	100

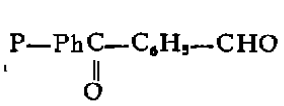
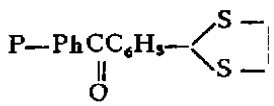
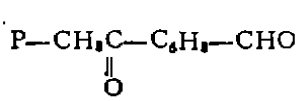
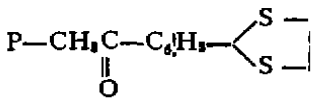
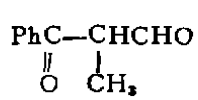
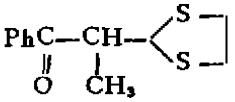
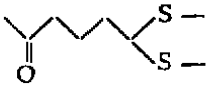
维普资讯 http://www.cqvip.com

与乙二硫醇反应，均成功的得到1,3-二硫茂烷化合物，产率甚佳。值得指出的是，对一二甲胺基苯甲醛用常规方法进行二硫代缩醛反应，很难进行，而应用此催化剂则定量完成，且方法简便。茶醛亦可方便地进行二硫代缩醛反应。呋喃甲醛对酸非常敏感，利用$Cl—SiO_2$为催化剂，安全而定量地完成反应。

以$Cl—SiO_2$催化二硫代缩醛反应，只催化醛而酮不发生反应，如等摩尔的苯甲醛与苯乙酮同时与乙二硫醇在$Cl—SiO_2$的催化下，苯中回流24小时，只有苯甲醛定量地转化为二硫茂烷，而苯乙酮则无反应，原量回收。同样，以2-庚醛与二苄基酮的混合物按此法反应，亦是醛反应而酮不反应。在同一分子中的醛基和酮基进行二硫代缩醛反应时，也是选择性地进行，醛基全部作用，而酮基完全保留。

表3. 一些有代表性的酮基醛的二硫代缩醛反应



反应物	产率%	产物
	78	
	90	
	92	
	86	

醛基与酮基在反应上的差别，很可能是由于两种官能团在硅胶表面的孔穴上的空间位阻，能调控催化剂的活性，即既使催化作用缓和又具有一定的活性，也与此有关。

还应指出，二硫代缩醛反应与前面提到的脱二硫代缩醛反应彼此是可逆的，前者在$Cl—SiO_2$中进行，是无水的；而后者则是在SO_2Cl_2—湿SiO_2中进行。

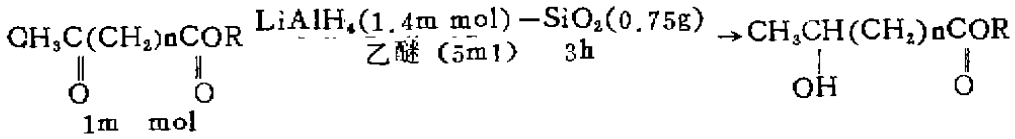
六、高选择性催化氢催铝的还原反应

$LiAlH_4$是所熟知的还原羰基和羧酸酯为醇的试剂，但对这两类化合物其选择性差，不足以区别还原。通常$LiAlH_4$也还原亚砜，酰胺、腈和硝基化合物以及二硫化物等。利用硅胶的吸附作用以缓和且控制$LiAlH_4$的还原性，从而提高它的选择性，能有区别地还原以上几类化合物。此种新试剂的制备极其简便[14]。如1.4mmole的$LiAlH_4$加到5ml乙醚中，搅拌下加入0.7g层析用硅胶，搅拌3O′，即可作为还原剂。反应亦可在非极性溶剂如正已烷、苯、甲苯和二氯甲烷中进行，只是将所制备的$LiAlH_4$—SiO_2挥去乙醚后的灰色固体加入，进行还原反应[15]。

应用此混合试剂还原醛和酮，在室温下作用1—2h即可得到相应的醇，产率很好，

维普资讯 http://www.cqvip.com

而在此条件下，羧酸酯并不被还原，必需加热回流，则酯才可还原为醇，且几乎是定量地进行[14]。例如

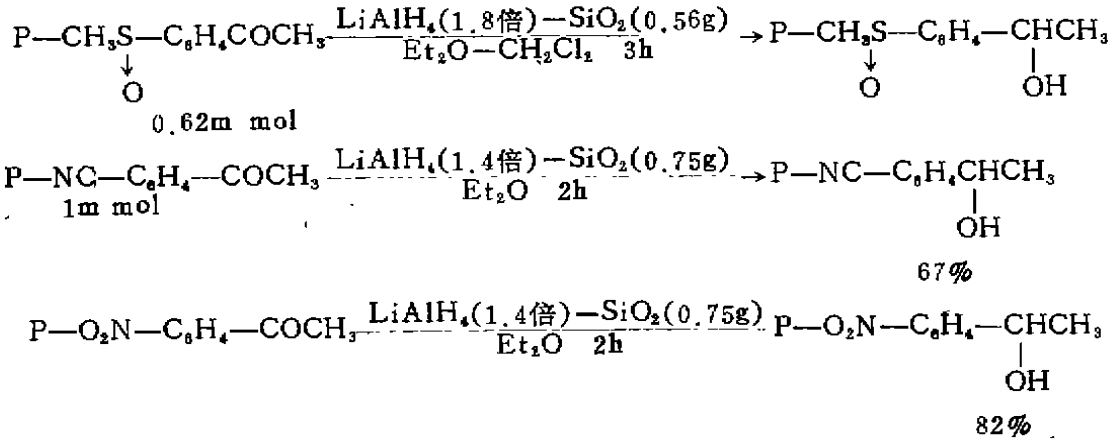


其它，如α,β-不饱和酮，亦可还原为相应的不饱和醇。甾酮类化合物的还原亦相似。

表4　　一些酮酯的还原反应

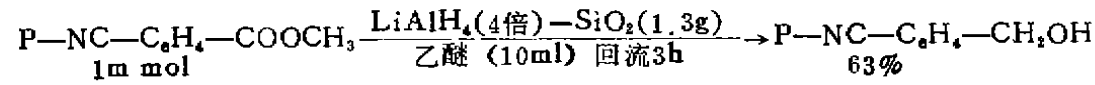
酮　　酯	产　　物	产率%
$CH_3C(=O)COOEt$	$CH_3CH(OH)COOEt$	61
$CH_3C(=O)CH_2COOEt$	$CH_3CH(OH)CH_2COOEt$	75
$CH_3C(=O)(CH_2)_2COOMe$	$CH_3CH(OH)(CH_2)_2COOMe$	42
	$CH_3CH(OH)(CH_2)_2C(=O)O$	
$CH_3C(=O)(CH_2)_3COOMe$	$CH_3CH(OH)(CH_2)_3COOMe$	84

用$LiAlH_4$—SiO_2试剂还原含有亚磺酰基、氰基和硝基取代的苯乙酮，尽管这些基团都可被$LiAlH_4$还原，但利用此试剂，则只有酮基被还原为相应的醇[15]。



同样，P-氰基和P-硝基的苯甲酸甲酯在$LiAlH_4$—SiO_2存在下，乙醚中回流时，只将羧酸酯还原为相应的醇。

此外，含酰胺的羧酸酯和甲基对-硝基



维普资讯 http://www.cqvip.com

$$P\text{—}O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}COOCH_3 \xrightarrow{LiAlH_4(2.5倍)-SiO_2(1.25g)} P\text{—}O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}CH_2OH$$

1m mol　　57%

苯基亚砜在此试剂的作用下，于乙醚中回流，亦可选择性地还原。

$$CH_3CONHCH_2COOCH_3 \xrightarrow[\text{乙醚10ml回流3h}]{LiAlH_4(3.3倍)-SiO_2(1g)} CH_3CONHCH_2CH_2OH$$

1m mol　　50%

$$P\text{—}O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}SCH_3 \xrightarrow[\text{乙醚10ml回流3h}]{LiAlH_4(2.8倍)-SiO_2(1g)} P\text{—}O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}SCH_3$$

(↓O)　　63%

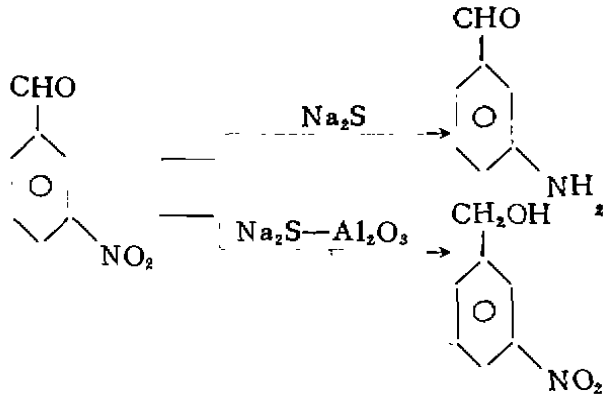
1m mol

以上结果可总结如下：

1）酮与醛在室温下可被还原。2）酯和亚砜在较高温度下可被还原。3）酰胺、氰基和硝基在较高温度亦难被还原。4）因而这几类官能团无论在分子内或分子间可以用$LiAlH_4$—SiO_2选择性还原。

七、NaS—Al_2O_3选择性还原反应

长期以来硫化钠被用于多硝基苯的部份还原，如Na_2S还原间-硝基苯甲醛为间-氨基苯甲醛，产率甚佳，但令人惊奇的发现当硫化钠沉积在氧化铝上，则只有甲酰基被选择性还原，而硝基保留不变，得到间-硝基苯甲醇，产率也较好[17]。Na_2S—Al_2O_3试剂很易制备，将Na_2S浓水溶液加到层析用氧化铝中，搅拌，过滤，乙醚洗，减压下干燥过夜即得。



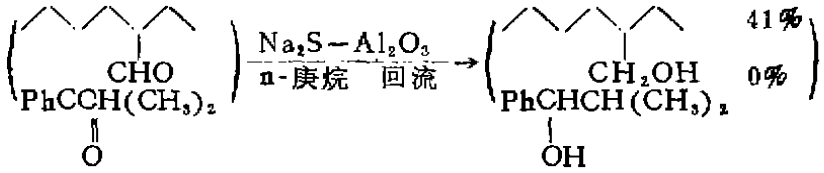
还发现此试剂只还原醛，而酮存在时无影响，虽然产率不算高，但醛与酮可完全区别，这可能由于产生的醇难从氧化铝上解吸。以下所有反应中醛与酮均为等摩尔。

$$\begin{pmatrix} PhCHO \\ Ph_2C{=}O \end{pmatrix} \xrightarrow[\text{n-庚烷　回流}]{Na_2S-Al_2O_3} \begin{pmatrix} PhCH_2OH & 69\% \\ Ph_2CH_2OH & 0\% \end{pmatrix}$$

$$\left(\begin{array}{c} \\ \\ CHO \\ Ph_2C{=}O \end{array}\right) \xrightarrow[\text{n-庚烷　回流}]{Na_2S-Al_2O_3} \left(\begin{array}{cc} & 44\% \\ CH_2OH & 0\% \\ Ph_2CHOH & \end{array}\right)$$

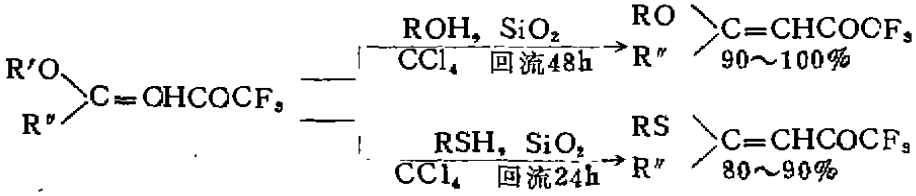
$$\begin{pmatrix} P\text{—}ClC_6H_4CHO \\ PhCCH(CH_3)_2 \\ \| \\ O \end{pmatrix} \xrightarrow[\text{n-庚烷　回流}]{Na_2S-Al_2O_3} \begin{pmatrix} P\text{—}ClC_6H_4CH_2OH & 43\% \\ PhCHCH(CH_3)_2 & 0\% \\ | & \\ OH & \end{pmatrix}$$

维普资讯 http://www.cqvip.com

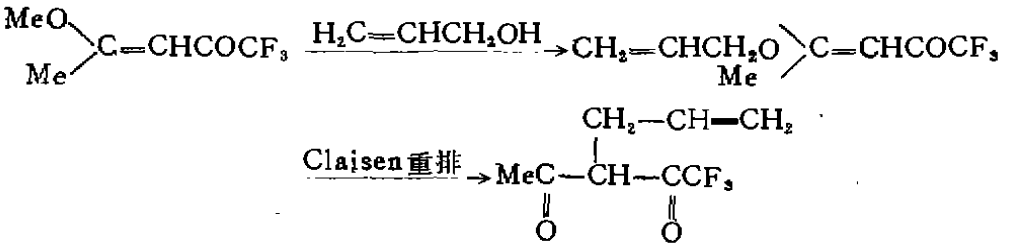


八、醚交换反应

M. Hojo等报导了乙烯基乙醚与三氟乙酸酐在少量吡啶存在下合成β-三氟乙酰乙烯基乙醚，此醚在四氯化碳中，以硅胶为催化剂与苯酚发生醚交换，定量地得到β-三氟乙酰乙烯基苯醚[18]。此反应可应用于很多乙烯基醚类化合物，反应进行完全，产率在90～100%。甚至叔丁氧基这种大基团也能经交换引入分子中，且产量甚高。各种硫醇亦可进行交换得到β-三氟乙酰乙烯基的各种硫醚，且产量亦高。



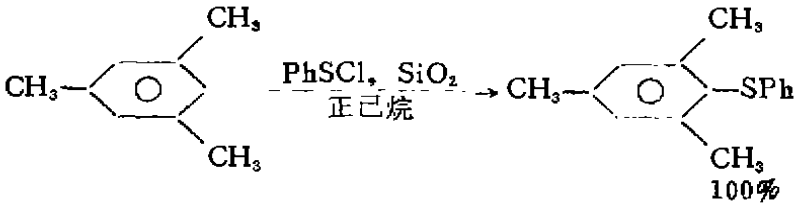
当R为烯丙基，引入烯丙氧基，交换产物经加热后进行 Claisen重排，生成含三氟甲基的β-双酮[19]。



应用几种不同的取代基的烯丙醇进行醚交换后，可以肯定重排是分子内烯端碳原子连到β-双酮的中心碳上。这些取代的β-双酮化合物均可有效的与各种双官能团化合物如肼，羟胺、尿素；胍等分别生成含有三氟甲基的吡唑、异噁唑、嘧啶、喹啉等类化合物，这些含氟杂环化合物大都具有较强的生理活性。

九、催化付克氏反应类型的缩合反应

在付克氏反应中，氯化铝、浓硫酸等是常用的催化剂，但常导致反应物或产物发生分解，而且后处理麻烦。以硅胶为催化剂可克服这些不利因素，它已用于催化此种类型的缩合反应。例如均三甲苯与苯硫基氯在正己烷中，加入硅胶为催化剂，于室温下，反应进行很快，放出大量HCl气体，即刻生成均三甲苯基苯硫醚[20]。



如用氯苯代替均三甲苯，且反应在氯苯中回流，三小时完成。此种缩合反应用以制备不对称的二芳基硫醚，方便易行，比其它方法优越。一些易被酸性催化剂分解的氯甲基硫醚类化合物（$RSCH_2Cl$）与取代苯在正己烷中，加入硅胶为催化剂，得到高产率的硫醚$ArCH_2SR$。

此种类型的缩合反应还适用于酚的烃基

维普资讯 http://www.cqvip.com

化。以叔丁基溴和硅胶与苯酚作用，在碳酸钠存在下，脱 HBr 生成邻-或对-叔丁基苯酚，而以邻位为主，比例约为3:1；当叔丁基溴过量时，可得到2,6-二叔基苯酚和2,4,6-三叔丁基苯酚以及很少量的2,4-取代物。从实用出发，生成以邻位为主的异构体，以及过量时生成三取代物是很有意义的，因酸性催化剂如氯化铝催化时是以对位为主，且难生成三取代物，即或大大过量也不行，因催化剂此时反而起脱烃基化作用。因而此类型的方法成为制备2-叔丁基，2,6-二叔丁基和2,4,6-三叔丁基酚类化合物简便而又易行的合成法。此方法也适用于对酸敏感的杂环化合物，如吡咯、吲哚、呋喃、噻吩和苯骈噻吩杂环上的烃基化[21]。

结　语

在硅胶（或氧化铝）表面上进行反应，可方便地应用于有机合成中，它具有以下特点：

1. 试剂被吸附后其性质完全改变，因而成为新的试剂，产生新的反应（如SO_2 Cl_2，Na_2S等）

2. 试剂因吸附使其某些基团的反应性能减弱，从而产生高选择性（如$LiAlO_4$）

3. 硅胶可作为一种弱路易士酸催化剂，具有较高的选择性（如催化付克氏型反应。醚交换、缩醛反应、二硫代缩醛反应等）

4. 以上这些反应大多具有作用完全，选择性好、方法简便和产率高的优点。

参 考 文 献

[1] Yoshida Z, Stud. Org. Chem, 25 (New Synth. Metho dol Funct. Interesting Compd), 1986; 43:169 Elsevier (Amster), C. A. 1987; 106:101427g

[2] Yasui S, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60:4019 C. A. 1988; 109:109639k

[3] Mathews H, et al. Ger. (East) Pat. 253809 C. A. 1988; 109:1129216

[4] Hojo M, et al. Synth. Comm., 1975; 5:169

[5] Hojo M, et al. Tetrahedron Lett., 1976; 613

[6] Hojo M, et al. ibid. 1973; 1121

[7] Hojo M, et al. Synthesis, 1976; 697

[8] Hojo M, et al. ibid. 1977; 789

[9] Hojo M, et al. ibid. 1976; 678

[10] Hojo M, et al. Tetrahedron Lett., 1977; 3883

[11] Kamitori Y, et al. ibid. 1985; 26:4767

[12] Folman M, et al. Trans. Faraday Soc., 1961; 57:2000

[13] Kamitori Y, et al. J. Org. Chem., 1986; 51:1427

[14] Kamitori Y, et al. Tetrahedron Lett., 1982; 23:4385

[15] Kamitori Y, et al. Synthesis, 1983; 387

[16] Kamitori Y, et al. Tetrahedron Lett., 1983; 24:2575

[17] Kamitori Y, et al. Chem. Lett., 1985; 253

[18] Hojo M, et al. J. Org. Chem., 1975; 40:963
Hojo M, et al. Tetrahedron Lett.,
Hojo M, et al. Chem., Chem. Lett., 1976; 499 1976; 1009

[19] Kamitori Y, et al. Syhthesis, 1986; 340

[20] Hojo M, et al. Syn. Comm 5, 1975; 173

[21] Kamitori Y, et al. J. Org. Chem., 1984; 49:4101