

# Силикагель в органическом синтезе

А.К.Банерджи, М.С.Лайа Мимо, В.Х.Вера Вегас

*Химический центр Венесуэльского института научных исследований  
1020-А Каракас, а/я 21827, Венесуэла, факс + 58(2)504–1350*

Приведены данные об использовании силикагеля в органическом синтезе. Обсуждены особенности протекания реакций циклизации (внутри- и межмолекулярных), перегруппировок, восстановления, окисления, конденсации, формилирования, гидратации и дегидратации, защиты функциональных групп и др. в присутствии силикагеля. Библиография — 96 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	1094
II. Реакции циклизации	1094
III. Перегруппировки	1102
IV. Восстановление	1103
V. Окисление	1104
VI. Реакции конденсации	1105
VII. Формилирование	1106
VIII. Реакции гидратации и дегидратации	1106
IX. Защита функциональных групп	1109
X. Снятие защитных групп	1110
XI. Прочие реакции	1111

## I. Введение

Силикагель представляет собой равномерную, недеформируемую, трехмерную сетку из плотноупакованных частиц коллоидного оксида кремния.<sup>1</sup> Он содержит значительные количества воды, которая прочно удерживается даже при высушивании, что свидетельствует о присутствии гидратов или кремниевых кислот.

Благодаря высокоразвитой поверхности ( $5-800 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$ ) и высокой пористости силикагель используется как сорбент для осушки газов и жидкостей, для хроматографического разделения органических соединений, для увеличения вязкости и придания тиксотропных свойств жидкостям, как носитель для катализаторов и т.д. Применению силикагеля в химии посвящена монография Вайла.<sup>2</sup>

Кроме того, силикагель играет важную роль в тонком органическом синтезе. Реакции, катализируемые силикагелем, часто протекают в мягких условиях, для них характерны более высокие хемо-, регио- и стереоселективность и упро-

щенные (по сравнению с аналогичными гомогенными реакциями) методики выделения конечных продуктов.

За последние 20 лет появилось большое число публикаций, посвященных использованию силикагеля в органическом синтезе (см., например, обзор<sup>3</sup>), и число их продолжает непрерывно расти. В представленном обзоре предпринята попытка обобщить эти данные. В подавляющем большинстве публикаций по данной теме авторы основной задачей ставили получение максимальных выходов целевых продуктов, а не выяснение механизмов каталитического (или какого-либо другого) действия силикагеля в используемых реакциях.

Несмотря на то, что данный обзор не является исчерпывающим, он дает представление о пользе применения силикагеля в органическом синтезе.

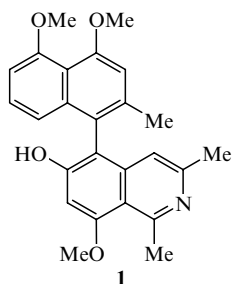
## II. Реакции циклизации

Из опубликованных за последние 20 лет работ, посвященных использованию силикагеля в органическом синтезе, наибольшее число относится к разнообразным реакциям циклизации. Это связано, по-видимому, с тем, что данные реакции широко применяются в синтезе разнообразных физиологически активных веществ, в частности, алкалоидов.

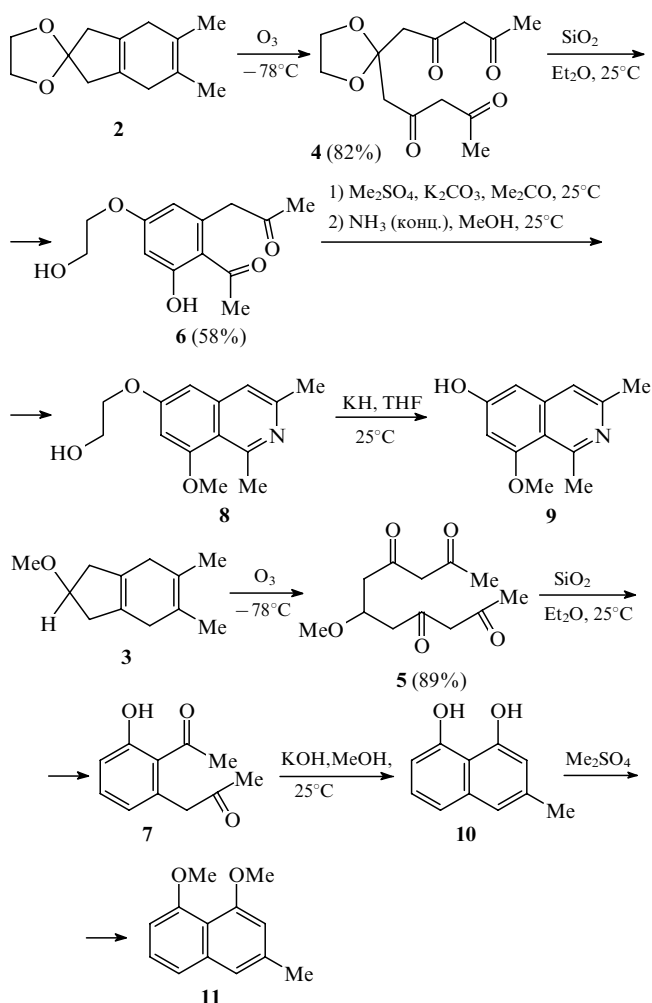
### 1. Внутримолекулярные реакции циклизации

В работе Брингмана<sup>4</sup> предложен простой метод синтеза изохинолинового и нафталинового фрагментов необычного алкалоида — анцистрокладеина (1).

А.К.Банерджи. Профессор, почетный исследователь Химического центра Венесуэльского института научных исследований.  
Телефон: + 58(212)504–1324; e-mail: abanerje@quimica.ivic.ve  
М.С.Лайа Мимо. Ассистент-исследователь того же центра.  
Телефон: + 58(212)504–1329; e-mail: mlaya@quimica.ivic.ve  
В.Х.Вера Вегас. Ассистент-исследователь того же центра.  
Телефон: + 58(212)504–1385; e-mail: wvera@quimica.ivic.ve  
Область научных интересов авторов: синтез природных соединений, изучение органических реакций.



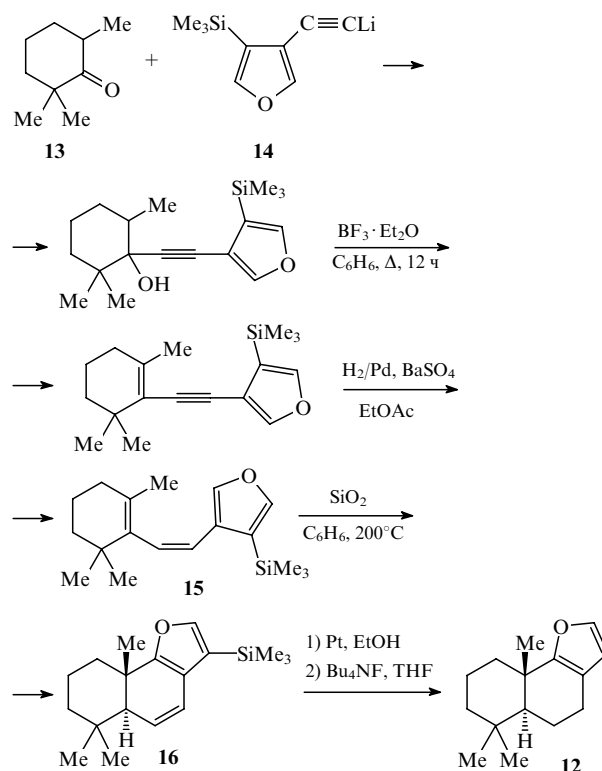
В качестве исходных соединений использовали индановые производные **2** и **3**. Последние мягким озонлизом (в отсутствие кислорода) превращали в соответствующие поликетоны **4** и **5**, которые затем в присутствии силикагеля циклизовали в производные фенола **6** и **7**.<sup>†</sup>



Превращение фенола **6** в изохинолиновое производное **8** осуществляли путем последовательного метилирования диметилсульфатом и циклизации под действием концентрированного аммиака в метаноле. После избирательного удаления 2-гидроксиэтильной группы был получен

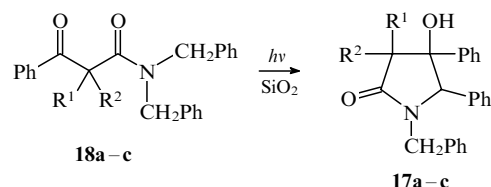
6-гидрокси-3-метил-8-метоксиизохинолин (**9**). В свою очередь, фенол **7** действием основания переводили в 1,8-дигидрокси-3-метилнафталин (**10**),<sup>‡</sup> который метилированием диметилсульфатом превращали в диметоксипроизводное **11**. Последующее взаимодействие изохинолина **9** и нафталина **11** привело к анцистрокладину (**1**).

Описано<sup>6</sup> применение силикагеля в синтезе сесквитерпена паллесцензина А (**12**). Исходными соединениями послужили триметилциклогексанон **13** и фурилацетиленид **14**. Присоединение ацетиленида **14** к циклогексанону **13** и последующие дегидратация продукта их взаимодействия и гидрирование на катализаторе Линдлара дают производное **15**, циклизация которого на силикагеле приводит к трициклическому продукту **16** с *транс*-сочленением колец. Селективное гидрирование и десилилирование продукта **16** дает паллесцензин А (**12**). Следует отметить, что гидрирование сопровождается частичным восстановлением фуранового кольца.



В данной реакции силикагель не только способствовал проведению циклизации фурильного производного **15**, но и обеспечивал контроль за стереохимией сочленения циклов, что сделало привлекательным этот метод синтеза в целом.

В работе<sup>7</sup> сообщается о синтезе пятичленных лактамов **17a–c** фотоциклизацией адсорбированных на силикагеле *N,N*-дибензил-2-бензоилкарбоксамидов **18a–c**.



<sup>†</sup> Еще Берч<sup>5</sup> предположил, что возможна циклизация поликетона **4** под действием оснований, но он не исследовал образующиеся соединения.

<sup>‡</sup> Крайне чувствительное к окислению производное **10** было найдено в ягодах *Diospyros mollis*, обладающих антгельминтной активностью.

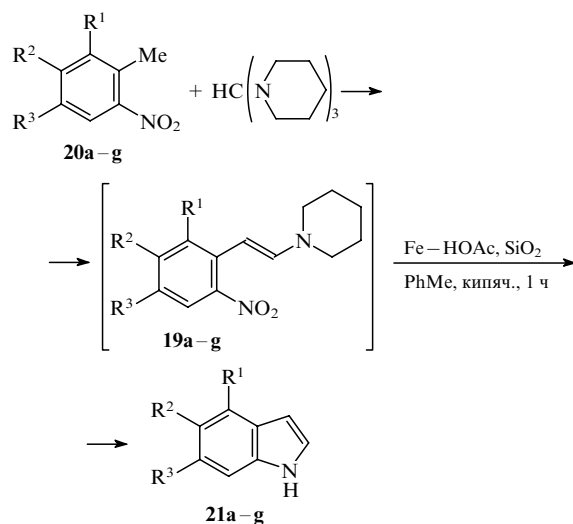
Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход <b>17</b> , %	
			C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	SiO <sub>2</sub>
<b>a</b>	H	H	80	83
<b>b</b>	Me	H	90	91
<b>c</b>	Me	Me	65	63

Авторы считают, что в данном случае, как и при реакции в растворе,<sup>8</sup> происходит внутримолекулярный 1,3-сдвиг водорода к карбонильному атому кислорода.

Скорость расходования исходных β-оксоамидов **18a–c** зависит от их поверхностной плотности, т.е. от количества β-оксоамида, адсорбированного на 1 г силикагеля. При облучении твердых β-оксоамидов в отсутствие силикагеля выходы лактамов незначительные.

Использование силикагеля в качестве адсорбента для фотопревращений β-оксоамидов полезно, так как последние равномерно распределяются по развитой поверхности силикагеля. Выходы лактамов **17a–c** в реакции фотоциклизации на силикагеле близки к их выходам в реакции циклизации, проводимой в растворе.<sup>9</sup>

В работе<sup>10</sup> описана восстановительная циклизация на силикагеле ряда 2-нитро-β-пиперидиностиролов **19a–g**, полученных конденсацией замещенных 2-нитротолуолов **20a–g** с трипиперидинометаном.<sup>8</sup> В качестве восстановителя авторы использовали систему Fe–AcOH, а в качестве растворителя — толуол. Выходы образующихся в этой реакции индолов **21a–g** составили 62–94%.



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход <b>21</b> , %
<b>a</b>	H	H	H	82
<b>b</b>	F	H	H	87
<b>c</b>	H	H	Cl	90
<b>d</b>	OMe	H	H	94
<b>e</b>	OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	85
<b>f</b>	H	H	OMe	81
<b>g</b>	H	OCH <sub>2</sub> Ph	OCH <sub>2</sub> Ph	62

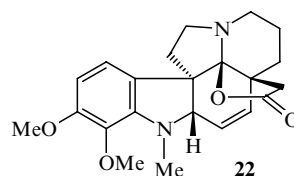
В отсутствие силикагеля выходы индолов существенно ниже, что, возможно, объясняется протеканием внутримолекулярных реакций с участием β-диалкиламино-2-нитростирола.<sup>12</sup>

§ Данный метод получения индолов является модификацией метода Леймгубера–Бачо,<sup>11</sup> который включает аминovinилирование 2-нитротолуолов и последующую восстановительную циклизацию получающихся *транс*-β-диалкиламино-2-нитростирола.

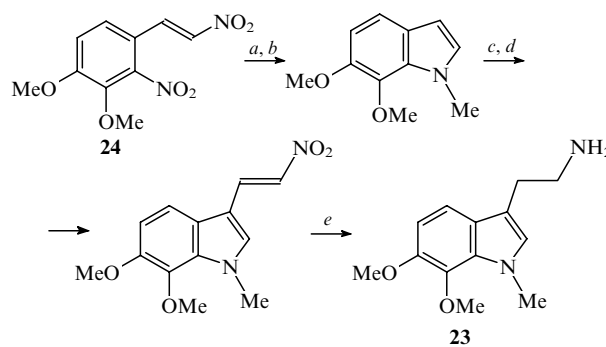
С помощью данного метода удалось получить также 5,6-бис(бензилокси)-4-фтор-, 5,6-бис(бензилокси)-7-фтор- и 4,7-дифтор-5,6-дифенилметилendioксииндолы (выходы 61, 53 и 53% соответственно), являющиеся промежуточными соединениями на пути синтеза галогензамещенных аналогов фармацевтически важных нейротоксинов — 5,6- и 5,7-дигидрокситриптамина. При использовании в качестве восстановителя на стадии конденсации вместо Fe–AcOH таких систем как TiCl<sub>3</sub>–AcONH<sub>4</sub> и Ni-Ренея–N<sub>2</sub>H<sub>2</sub> выходы индолов существенно снижаются. Так, выходы 5,6-бис(бензилокси)-7-фториндола при использовании этих систем составили всего 19 и 23% соответственно. Это может быть связано с протеканием побочных реакций,<sup>13</sup> в то время как проведение реакции в неполярном растворителе (толуоле) в присутствии силикагеля подавляет эти нежелательные реакции.

Необходимо отметить, что использование силикагеля в комбинации с толуолом резко повышает выходы индолов в реакции восстановительной циклизации с применением Fe–AcOH. Так, выход индола **21a** в этом случае составил 82%, а при использовании системы Fe–AcOH в этанольном растворе — всего 17%.

Недавно эта же система (железо + уксусная кислота, толуол и SiO<sub>2</sub>) была использована Кори и сотр.<sup>14</sup> для получения замещенного триптамина — одного из исходных соединений в синтезе индольного алкалоида аспидофитина **22**.



Исходным соединением в синтезе триптамина **23** являлся динитростирол **24**.

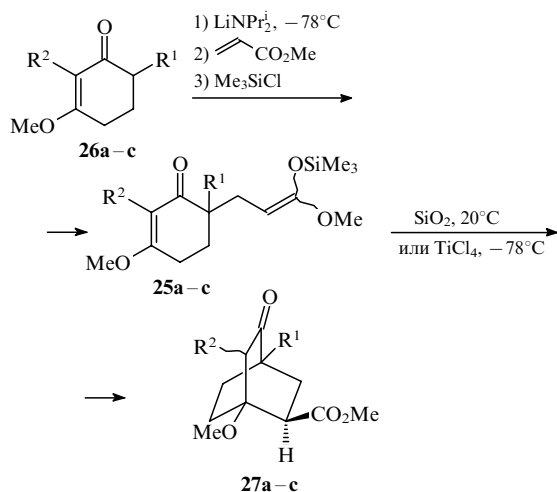


a) Fe–HOAc, SiO<sub>2</sub>, MePh, Δ; b) MeI, KOH, Bu<sub>4</sub>NI, THF, 23°C; c) POCl<sub>3</sub>, DMF, 35°C, 1 ч, NaOH(водн.), Δ; d) MeNO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>OAc, Δ, 1 ч; e) LiAlH<sub>4</sub>, THF, Δ, 1 ч.

Описано применение силикагеля для циклизации некоторых ацеталей кетенов, приводящей к полифункциональным бицикло[2.2.2]октанонам.<sup>15</sup>

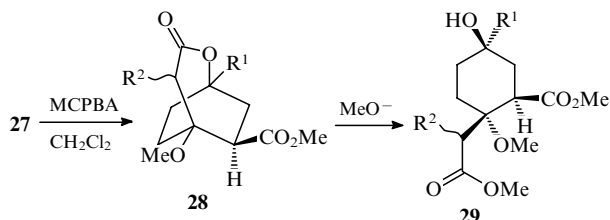
Смешанные ацетали кетенов **25a–c** получали из 3-метоксициклогекс-2-енона (**26a**) и его 6-метил- (**26b**) и 2,6-диметил-производных (**26c**). С этой целью циклогексеноны после обработки диизопропиламидом лития (LDA) при низкой температуре вводили в реакцию с метилакрилатом и силилировали. В этом случае реакция циклогексенонов с метилакрилатом останавливается на стадии образования смешанных ацеталей кетенов **25a–c**; продуктов двойного присоединения по Михаэлю обнаружено не было. Циклизацию ацеталей **25a–c** осуществляли двумя путями: пропуская их через короткую колонку с силикагелем и действием тетрахлорида титана при низкой температуре. В первом

случае реакция проходит стереоселективно, выходы соответствующих бицикло[2.2.2]октанонов **27a–c** превышают 98%. Выходы тех же продуктов, полученных вторым путем, существенно ниже.



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход <b>27</b> , %	
			SiO <sub>2</sub>	TiCl <sub>4</sub>
<b>a</b>	H	H	> 98	72
<b>b</b>	Me	H	> 98	83
<b>c</b>	Me	Me	> 98	54

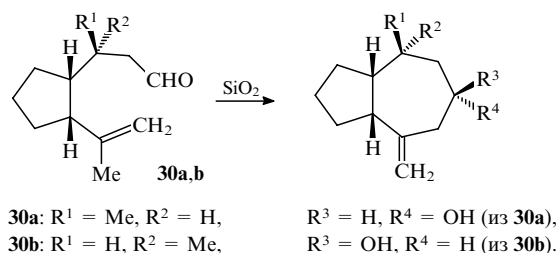
Бициклооктаноны **27** представляют интерес, поскольку на их основе можно получить циклические соединения с несколькими асимметрическими центрами. С этой целью соединения **27** региоселективным окислением по Байеру–Виллигеру переводят в лактоны **28**, которые после раскрытия лактонного цикла дают циклические соединения **29** с тремя асимметрическими центрами определенной конфигурации.



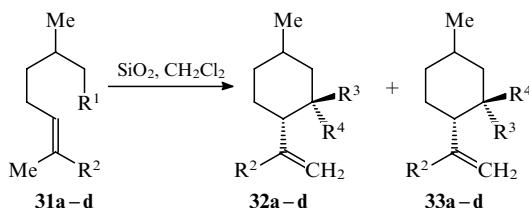
Позже те же авторы<sup>16</sup> предприняли попытку получить этим методом другие производные бицикло[2.2.2]октанона. В качестве исходных соединений они взяли 3-винил- и 3-(*N*-метил-*N*-тозиламино)замещенные циклогекс-2-еноны. Оказалось, что винильное производное реагирует с метилакрилатом аналогично 3-метоксипроизводному (сначала образуется соответствующий ацеталь кетена, который затем циклизуется на силикагеле в конечный винилзамещенный бицикло[2.2.2]октанон), в то время как аминопроизводное сразу дает бициклооктанон при  $-78^\circ\text{C}$  в результате двойного присоединения по Михаэлю.

Реакция кислотно-катализируемой циклизации ненасыщенных карбонильных соединений с участием кислот Льюиса изучена достаточно хорошо (см., например, обзор<sup>17</sup> и ссылки в нем). Это очень привлекательный метод образования новой С–С-связи. Однако при использовании обычных кислот Льюиса не всегда удается достичь высокой селективности, кроме того, наблюдается образование побочных продуктов. Маршалл с сотр.<sup>18</sup> предложил использовать в

качестве катализатора этой реакции силикагель. Так, силикагель эффективно катализирует циклизацию ненасыщенных альдегидов **30**.<sup>19, 20</sup>



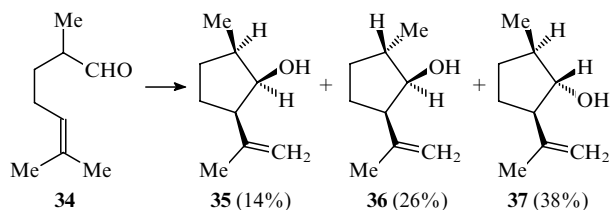
Результаты, полученные при изучении различных реагентов, нанесенных на силикагель, надежно свидетельствуют о том, что в силикагеле всегда присутствует какое-то количество молекул воды в связанном состоянии, в том числе в виде кремниевой кислоты.<sup>21</sup> Известно, что высокое давление увеличивает  $pK_a$  кислот. И хотя прямых данных о влиянии высокого давления на кислотность силикагеля нет, можно с большой долей уверенности предположить, что его кислотность при увеличении давления будет увеличиваться. Даубен и Хендрикс<sup>22</sup> отмечают, что прокаленный силикагель является хорошим катализатором реакции циклизации разнообразных ненасыщенных карбонильных соединений. Кислотно-катализируемая циклизация на силикагеле (мягкий кислотный катализатор) под давлением 15 кбар была использована ими для получения 6- и 5-членных карбоциклов.



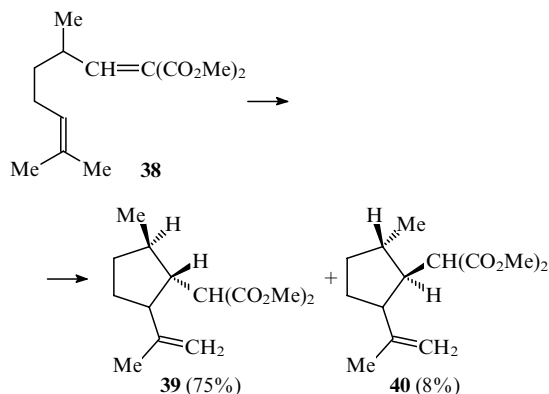
Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %	
					<b>32</b>	<b>33</b>
<b>a</b>	CHO	Me	OH	H	58	15
<b>b</b>	CHO	H	OH	H	5	20
<b>c</b>	COMe	Me	OH	Me	46	20
<b>d</b>	CH=C(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	Me	CH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	H	66	7

При циклизации ненасыщенных карбонильных соединений **31a–d** образуются шестичленные стереоизомерные циклические продукты **32a–d** и **33a–d**. В случае соединений **31a**, **31c** и **31d** выходы карбоциклических продуктов, образовавшихся на силикагеле под давлением 15 кбар, сравнимы с выходами этих продуктов, полученными ранее с использованием  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ <sup>23</sup> и  $\text{ZnBr}_2$ ,<sup>24, 25</sup> а в случае альдегида **31b** выходы продуктов циклизации **32b** и **33b** низкие (5 и 20% соответственно; с использованием  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  выход продукта **32b** составляет 90%). При нормальном давлении соединение **31c** на силикагеле не циклизуется, а соединение **31a** хотя и циклизуется, но выход продуктов не превышает 10% после 7 дней выдерживания на силикагеле. При давлении 15 кбар, но в отсутствие силикагеля циклизация соединений **31a** и **31d** не происходит.

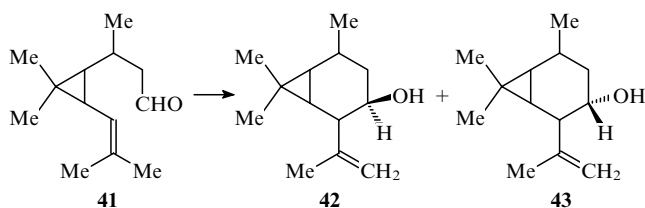
Ненасыщенный альдегид **34** на силикагеле под давлением 15 кбар циклизуется с образованием смеси пятичленных циклических продуктов **35–37**. Метилкетон — гомолог альдегида **34** — в этих условиях циклизации не подвергается.



В тех же условиях ненасыщенный сложный эфир **38** дает циклические производные **39** и **40**.

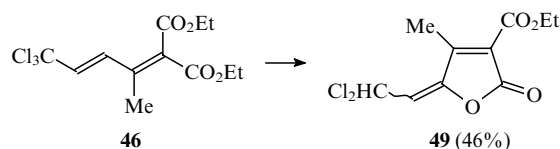
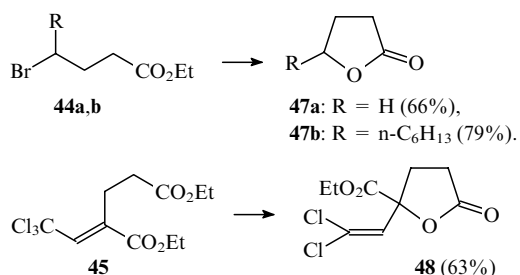


Использование силикагеля и давления 15 кбар оказалось полезным и при циклизации лабильного винилциклопропанового альдегида **41** в соединения **42** и **43**. Попытка циклизовать альдегид **41** под действием бромида цинка закончилась неудачей; конечные продукты **42** и **43** были обнаружены только в следовых количествах.



Исследование<sup>22</sup> показывает, что использование силикагеля и давления 15 кбар для реализации циклизаций по типу еновых позволяет добиться выходов и селективности, сравнимых с получаемыми в других методах (см., например, работы<sup>26,27</sup>), а в некоторых случаях (например, при циклизации альдегида **41**) данный метод является наиболее подходящим.

Обработка  $\gamma$ -галогензамещенных сложных эфиров **44a,b** и их винилогов **45**, **46** силикагелем в ксилоле сопровождается образованием с высокими выходами  $\gamma$ -бутиролактонов **47a,b**, **48** и **49** соответственно.<sup>28</sup>

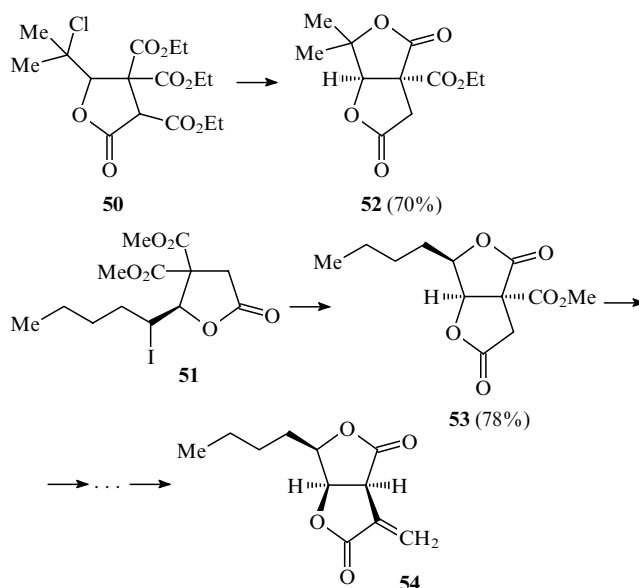


Использовали силикагель, высушенный в течение 3 ч при 200–250°C и 20 мм рт.ст. Реакция проходила при нагревании субстрата с силикагелем в ксилоле в течение 3–15 ч.

Эффективность применения силикагеля была продемонстрирована на примере превращения этил-4-бромбутирата (**44a**). Кипячение соединения **44a** в ксилоле в присутствии SiO<sub>2</sub> приводит к  $\gamma$ -бутиролактону **47a** с выходом 66%, в то время как нагревание этого галогенэфира в ксилоле в отсутствие силикагеля не дает продукта лактонизации.

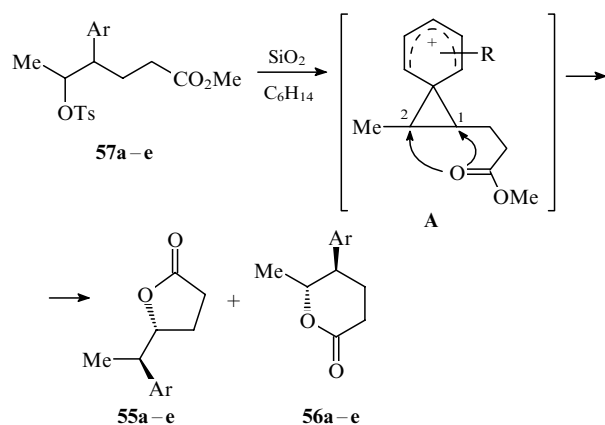
Кислотно-катализируемая лактонизация  $\gamma$ -галогензамещенных карбоновых кислот — один из наиболее привлекательных методов синтеза  $\gamma$ -бутиролактонов. Однако он непригоден для субстратов, содержащих функциональные группы, чувствительные к гидролизу. Использование силикагеля позволяет не только обойти эти ограничения, но и повысить выход конечных продуктов. Ранее сообщалось об умеренных выходах  $\gamma$ -бутиролактонов, полученных при нагревании  $\gamma$ -галогенэфиров без растворителя, что связано с более жесткими условиями проведения данной реакции (170–180°C) по сравнению с условиями лактонизации на силикагеле.

Данный метод был применен также для синтеза бис- $\gamma$ -бутиролактонов. Так, триэфир **50** и диэфир **51** при обработке силикагелем с высокими выходами превращаются в дилактоны **52** и **53** соответственно.



Соединение **53** является ключевым интермедиатом на пути синтеза ( $\pm$ )-канаденсолайда (**54**) — одного из метаболитов, выделенных из *Penicillium canadense*.

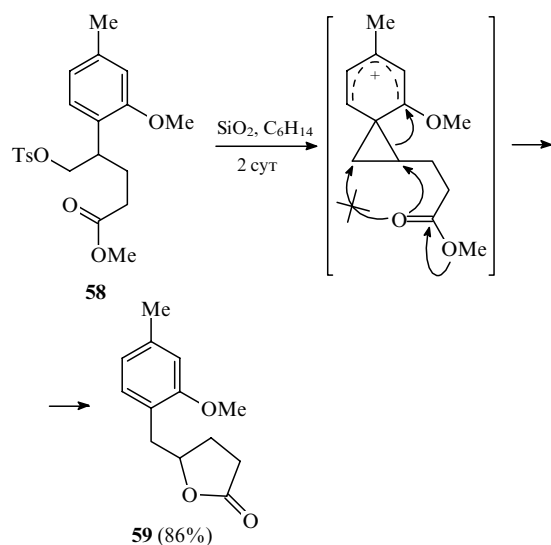
В работе<sup>29</sup> сообщается о новом методе синтеза  $\gamma$ - (соединения **55a–e**) и  $\delta$ -лактонов (соединения **56a–e**) в результате превращения метил-4-арил-5-тозилсигексаноатов **57a–e** под действием силикагеля в гексане.



Соединение	Ar	Выход, %	
		55	56
a	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	42
b	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	11	67
c	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	34	36
d	4-MeO-2-MeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	7	73
e	2-MeO-4-MeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	14	68

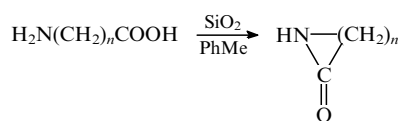
Структуры полученных лактонов были установлены на основании спектральных данных. Во всех случаях выходы  $\delta$ -лактонов преобладали над выходами  $\gamma$ -лактонов.

Стереохимия  $\delta$ -лактонов **56a–e** позволяет предположить, что они образуются не в результате прямого замещения тозилосигруппы сложноэфирной группой, а через стадию образования фенолиевого иона (A), как и  $\gamma$ -лактоны **55a–e**. Был сделан вывод о том, что региоселективность реакции лактонизации с промежуточным образованием фенолиевого иона (A) обусловлена электронными факторами. Найдено также, что лактонизация соединений **57a–e** в термодинамически-контролируемых условиях селективно приводит к  $\gamma$ -лактонам **55a–e**, в то время как в кинетически-контролируемых условиях образуются преимущественно  $\delta$ -лактоны **56a–e**. Следует отметить, что метил-4-(4-метил-2-метоксифенил)-5-тозилосипентаноат (**58**) при лактонизации на силикагеле в среде гексана превращается исключительно в  $\gamma$ -лактон **59**.



Нам кажется, что данный метод лактонизации на силикагеле получит широкое распространение в синтетической органической химии.

В работе<sup>30</sup> сообщается о простом методе синтеза лактамов циклодегидратацией аминокислот под действием силикагеля в кипящем толуоле.



$n = 3$  (97%), 4 (99%), 5 (75%).

Соответствующие лактамы образуются с очень хорошими выходами. Эта реакция также легко протекает на оксиде алюминия.

В работе<sup>31</sup> предложен эффективный метод синтеза азотистых гетероциклических соединений, в основе которого лежит циклизация  $\Delta^4$ - или  $\Delta^5$ -алкениламинов (уретанов) под действием PhSeCl в присутствии силикагеля (табл. 1). Предполагается, что реакция протекает в две стадии: сначала в растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> происходит быстрое присоединение PhSeCl

Таблица 1. Циклизация уретанов.

Уретан	Продукт	Выход, %	
		в растворе	на SiO <sub>2</sub>
		77	93
		73	85
		—	76
		59	82
		52	87
		—	94
		—	83
		—	84
		—	35

по двойной связи уретана, а затем на поверхности силикагеля осуществляется циклизация образовавшегося аддукта.

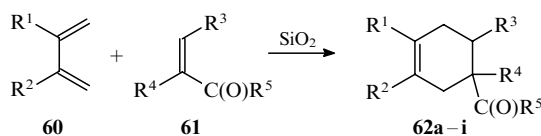
Для удаления PhSe-группы селениды обрабатывали гидридом трифенилолова в кипящем толуоле.

Авторы отмечают, что в присутствии предварительно высушенного силикагеля (60 PF-254, Merck) замыкание цикла облегчается и выход целевых продуктов — соответствующих производных пиррола и пиперидина — увеличивается (см. табл. 1). В случае *N*-этоксикарбонил-2-(3-метилбут-2-енил)анилина были получены продукты как 5-*экзо*-, так и 6-*эндо*-циклизации.<sup>32</sup>

Данный метод является хорошей альтернативой циклизации под действием солей  $Hg^{2+}$ , обычно используемой для синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, а также хорошим дополнением к реакции циклизации с участием солей палладия, приводящей к продуктам с другой степенью ненасыщенности.

## 2. Межмолекулярные реакции циклоприсоединения

О преимуществах использования силикагеля в реакциях межмолекулярного циклоприсоединения свидетельствуют данные многочисленных работ (см., например, обзоры<sup>3,21</sup> и ссылки в них). Здесь мы рассмотрим лишь несколько наиболее интересных работ, посвященных [4+2]-циклоприсоединению (реакция Дильса–Альдера). Так, в работах<sup>33,34</sup> была предложена новая методика проведения реакции [4+2]-циклоприсоединения диенов **60** к диенофилам **61** на поверхности хроматографических адсорбентов (в частности, на поверхности  $SiO_2$ ,  $MgO \cdot SiO_2$ ,  $Al_2O_3$ ) в отсутствие растворителя.

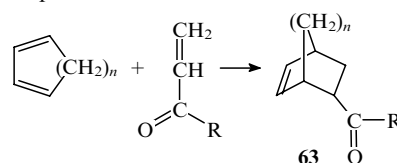


Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Выход <b>62</b> , %
<b>a</b>	H	H	H	H	Me	85
<b>b</b>	H	H	H	H	H	67
<b>c</b>	Me	H	H	H	Me	72
<b>d</b>	Me	H	H	H	H	56
<b>e</b>	Me	Me	H	H	Me	92
<b>f</b>	Me	Me	H	Me	H	89
<b>g</b>	Me	Me	Me	H	H	83
<b>h</b>	$(CH_2)_2CH=CM_e_2$	H	H	H	Me	73
<b>i</b>	$(CH_2)_2CH=CM_e_2$	H	H	H	H	66

При использовании  $SiO_2$  выходы [4+2]-аддуктов **62a–i** составили 56–92%. Конденсация с участием этих реагентов в жидкой фазе в отсутствие катализаторов обычно требует применения жестких условий (120–160°C, 3–6 ч). Проведение же реакции на  $SiO_2$  без растворителя позволяет существенно снизить температуру реакции (на 50–100°C) и достигнуть в ряде случаев более высоких выходов продуктов диенового синтеза. Авторы считают, что роль силикагеля сводится в данном случае к обеспечению полифункционального характера катализа (за счет многоцентровой адсорбции), а отсутствие растворителя способствует образованию предреакционных комплексов (за счет слабых ван-дер-ваальсовых взаимодействий адсорбированных субстратов, лишенных экранирующей сольватной оболочки). Проведение реакции на поверхности  $SiO_2$  в присутствии растворителя ( $C_6H_{14}$ ,  $CH_2Cl_2$ ) заметно снижает эффективность циклоприсоединения, что, очевидно, связано с частичной десорбцией реагентов с поверхности  $SiO_2$ .

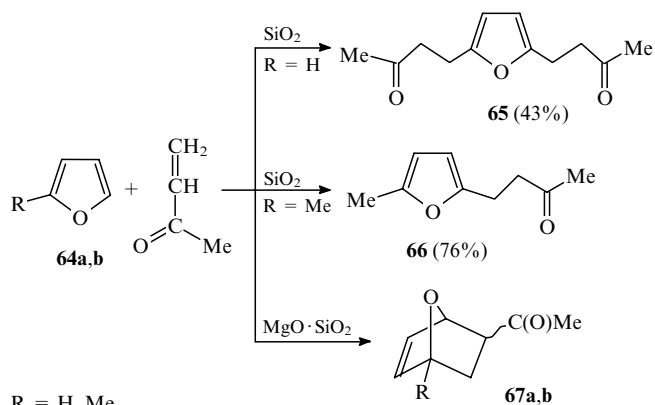
Авторы отмечают, что активность силикагеля существенно зависит от содержания в нем воды. Лучшие выходы были получены при использовании силикагеля, высушенного при 200°C в течение 6 ч для удаления физически-адсорбированной воды. В данной реакции был испытан также флорисил ( $MgO \cdot SiO_2$ , Florisil), но он оказался менее активным. При применении  $MgO \cdot SiO_2$  необходимо повысить температуру реакции на 20–30°C, чтобы выходы [4+2]-аддуктов были сравнимы с результатами, полученными при использовании высушенного  $SiO_2$ .

Основным достоинством данного метода является то, что проведение реакции на силикагеле в отсутствие растворителя обеспечивает высокую регио- и стереоселективность циклоприсоединения, в то время как в жидкой фазе образуется смесь изомеров. Так, катализируемое  $SiO_2$  присоединение винилметилкетона и акролеина к цикlopента- и циклогексадиенам протекает с образованием преимущественно *эндо*-изомеров **63**, а жидкофазная реакция с участием этих субстратов дает смесь изомеров, причем примесь *экзо*-изомера >20%.



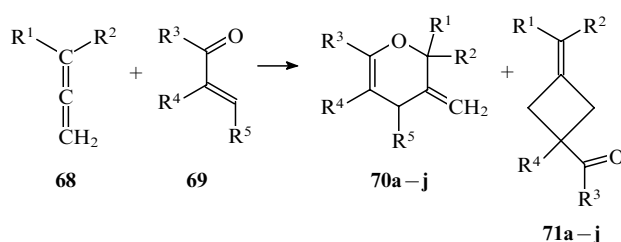
R = H, Me.

Взаимодействие фурана (**64a**) и сильвана (**64b**) с винилметилкетонами в этих условиях протекает иначе. Реакция идет быстро, но дает исключительно продукты енового типа **65** и **66** соответственно. По-видимому, это связано с лабильностью винилметилкетона на таком сорбенте, как силикагель. В то же время при использовании в качестве сорбента для проведения реакции флорисила ( $MgO \cdot SiO_2$ ) образуются ожидаемые продукты [4+2]-циклоприсоединения **67a,b**.



R = H, Me.

В работе<sup>35</sup> наглядно продемонстрированы преимущества применения данного метода сухой адсорбции в реакции гетеродиенового синтеза. Было найдено, что циклоприсоединение алкоксиалленов **68** к α,β-еналам и α,β-енонам **69** приводит к [4+2]-аддуктам **70**.



**71a–j**

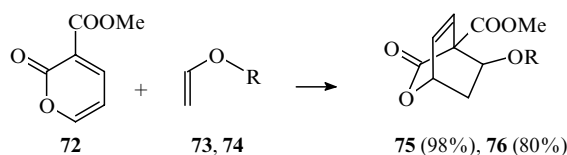
Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Выход <b>70</b> + <b>71</b> , %
<b>a</b>	EtO	H	H	H	H	71 (с преобладанием <b>70</b> )
<b>b</b>	EtO	H	Me	H	H	68 (с преобладанием <b>70</b> )
<b>c</b>	EtO	H	H	Me	H	58 (с преобладанием <b>71</b> )
<b>d</b>	EtO	H	H	H	Me	< 5
<b>e</b>	MeO	Me <sub>3</sub> Si	H	H	H	47 ( <b>70</b> ) + 26 ( <b>71</b> )
<b>f</b>	MeO	Me <sub>3</sub> Si	Me	H	H	47 (с преобладанием <b>70</b> )
<b>g</b>	MeO	Me <sub>3</sub> Si	H	Me	H	38 ( <b>70</b> ) + 43 ( <b>71</b> )
<b>h</b>	MeO	H	H	H	H	47 (с преобладанием <b>70</b> )
<b>i</b>	MeO	H	Me	H	H	65 (с преобладанием <b>70</b> )
<b>j</b>	MeO	H	H	Me	H	82 (1 : 1)

В этой реакции кроме производных дигидропирана **70** (продукты [4 + 2]-циклоприсоединения) в небольших количествах образуются побочные продукты [2 + 2]-циклоприсоединения — производные цикlobутана **71**.

Наибольшие выходы продуктов [4 + 2]-циклоприсоединения были достигнуты при использовании высушенного силикагеля, дезактивированного триэтиламинном (0.2–0.5%). Необходимо отметить, что кислотность обычного силикагеля часто приводит к разрушению и полимеризации продуктов циклоприсоединения. Использование более основного флорисила в качестве среды для проведения гетеро-реакции Дильса–Альдера позволяет избежать нежелательных побочных процессов,<sup>34</sup> однако скорость реакции при этом снижается. Оксид алюминия не обладает каталитической активностью в данной реакции.

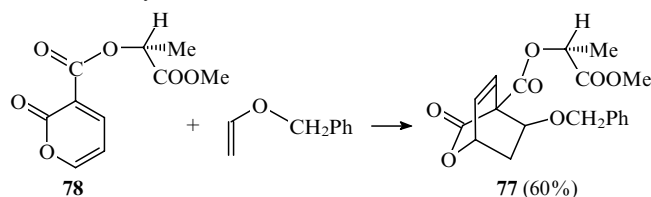
Образующиеся 2-алкокси-3-метилен-3,4-дигидро-2H-пираны **70** являются исходными продуктами в синтезе ценных производных глутарового альдегида.

В работе Познера с соавт.<sup>36</sup> сообщается, что препаративное [4 + 2]-циклоприсоединение коммерческого 3-метоксикарбонил-2-пирана (**72**) к виниловым эфирам **73** и **74** значительно ускоряется под действием силикагеля (EM Science 60). Реакция проходит диастереоселективно при комнатной температуре и приводит с исключительно высокими выходами к *эндо*-бициклическим продуктам **75** и **76**.



R = Bu<sup>n</sup> (**73**, **75**), PhCH<sub>2</sub> (**74**, **76**).

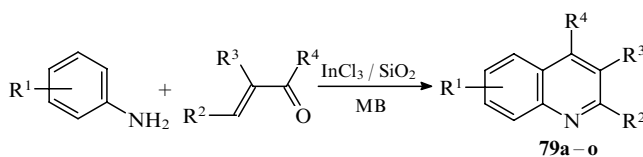
*эндо*-Аддукты **77** (соотношение диастереомеров приблизительно 4 : 1) образуются и в результате циклоприсоединения бензилвинилового эфира (**74**) к энантиомерно чистому пирановому производному (*R*)-метиллактата **78**. Реакцию проводили в среде толуола на высушенном (200°C, 16 ч) силикагеле Syloid 221.



В отсутствие силикагеля указанные продукты [4 + 2]-циклоприсоединения не образуются.

Описанные реакции циклоприсоединения, промотируемые силикагелем, представляют собой препаративно простые стереоселективные методы синтеза бициклических лактонов и являются прекрасными примерами «атомно-экономичных»<sup>4</sup> процессов, в которых все атомы обоих реагентов входят в состав конечного продукта.

Несмотря на существование огромного количества методов синтеза азотистых гетероциклических соединений, интерес исследователей к разработке простых и удобных методов синтеза этих соединений не ослабевает, так как азотистые гетероциклические фрагменты входят в состав многих физиологически активных соединений. Недавно Рану с сотр.<sup>37</sup> предложил простой и эффективный метод синтеза хинолинов из анилинов и алкилвинилкетонов под действием хлорида индия(III) на поверхности силикагеля в условиях микроволнового облучения в отсутствие растворителя.



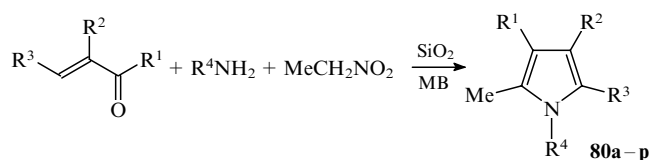
Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход <b>79</b> , %
<b>a</b>	H	H	H	Me	85
<b>b</b>	2-Me	H	H	Me	81
<b>c</b>	3-Me	H	H	Me	84
<b>d</b>	4-Me	H	H	Me	85
<b>e</b>	2-OMe	H	H	Me	80
<b>f</b>	4-OMe	H	H	Me	83
<b>g</b>	3-OH	H	H	Me	81
<b>h</b>	3-Cl	H	H	Me	87
<b>i</b>	4-Cl	H	H	Me	80
<b>j</b>	4-Br	H	H	Me	80
<b>k</b>	2-Me-4-I	H	H	Me	83
<b>l</b>	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub>	H	H	Me	82
<b>m</b>	H	Me	H	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81
<b>n</b>	3-Cl	Me	H	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83
<b>o</b>	H	Pr <sup>n</sup>	Et	Me	55

Данный метод позволяет получать хинолины **79a–o** с высокими выходами, которые не зависят от природы заместителей в анилинах и алкилвинилкетонах. Описанный процесс включает михаэлевское присоединение анилина к винилкетону с последующими циклизацией и ароматизацией при катализе InCl<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub>. При использовании InCl<sub>3</sub> без силикагеля реакция протекает вяло, а на силикагеле без InCl<sub>3</sub> образуются имины.

Теми же авторами был предложен<sup>38</sup> удобный метод синтеза полизамещенных пирролов. Ими найдено, что взаимодействие α,β-ненасыщенных карбонильных соединений с аминами и нитроалканами на поверхности силикагеля (HF 254) в отсутствие растворителя при микроволновом облучении приводит к разнообразным полизамещенным пирролам **80a–p**.

<sup>4</sup> Термин «атомно-экономичные» процессы впервые был предложен Б.Тростом.



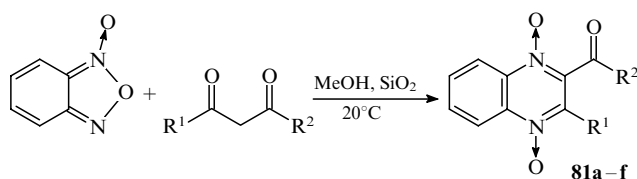


Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход <b>80</b> , %	
					SiO <sub>2</sub>	THF, Δ
<b>a</b>	Ph	H	H	PhCH <sub>2</sub>	60	30
<b>b</b>	Ph	H	Ph	PhCH <sub>2</sub>	65	32
<b>c</b>	Ph	H	Me	PhCH <sub>2</sub>	64	35
<b>d</b>	H	H	Me	PhCH <sub>2</sub>	60	31
<b>e</b>	H	H	Me	cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	60	32
<b>f</b>	Ph	H	H	C(Ph)HMe	62	33
<b>g</b>	Ph	H	Me	C(Ph)HMe	66	33
<b>h</b>	Ph	H	H	Pr <sup>i</sup>	64	35
<b>i</b>		H	Me	Pr <sup>i</sup>	68	36
<b>j</b>		H	Me	PhCH <sub>2</sub>	72	40
<b>k</b>	Pr <sup>n</sup>	Et	H	PhCH <sub>2</sub>	60	28
<b>l</b>	Pr <sup>n</sup>	Et	H	cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	65	35
<b>m</b>	Ph	H	H	Pr <sup>n</sup>	62	31
<b>n</b>	Ph	H	Me	Bu <sup>n</sup>	65	40
<b>o</b>	Ph	H	H	Bu <sup>n</sup>	61	32
<b>p</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Me	Bu <sup>n</sup>	68	40

Нагревание смеси исходных соединений в отсутствие силикагеля приводит к осмолению продуктов. При проведении этой реакции в растворе (кипение в ТГФ) выходы продуктов существенно снижаются, а время реакции увеличивается.

На наш взгляд, предложенные Рану<sup>37,38</sup> одностадийные методы синтеза хинолинов и пирролов из доступных исходных соединений являются лучшими из описанных к настоящему времени. Преимуществами данных методов являются простота методики, высокие выходы продуктов, высокие скорости реакций и возможность синтеза разнообразных хинолинов и пирролов.

В работе<sup>39</sup> предложен удобный способ получения производных ди-*N*-оксидов хиноксалинов **81a–f** из карбонильных соединений и бензофураксана в метаноле в присутствии силикагеля.



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Содержание енольной формы, %	Выход <b>81</b> , %
<b>a</b>	OMe	OMe	0	0
<b>b</b>	Me	OMe	12.6	16
<b>c</b>	Ph	OEt	27	63
<b>d</b>	Me	Me	84	58
<b>e</b>	Ph	Ph	90–100	66
<b>f</b>	Me	Ph	94	88

Реакцию проводят следующим образом: бензофураксан и карбонильное соединение растворяют в метаноле, раствор перемешивают с силикагелем и упаривают при 20°C. Полу-

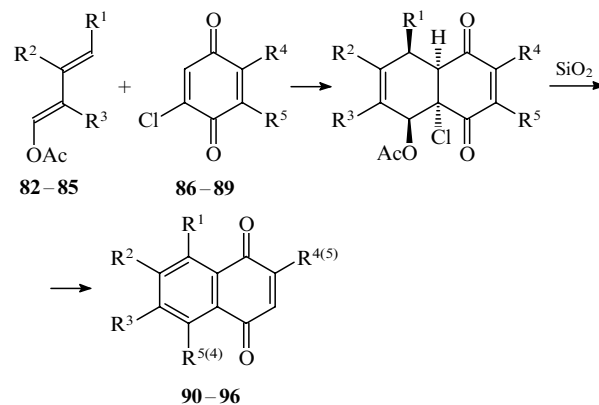
ченный гель с адсорбированными реагентами, не высушивая, оставляют при комнатной температуре на 1–2 недели, а затем хроматографически выделяют образовавшийся ди-*N*-оксид хиноксалина. Эффективность реакции сильно зависит от типа используемого силикагеля. Хорошие результаты были получены с Wako gel C-200 (Wako Pure Chemical Industries) и Silica gel 60 (Merck).

Авторы предполагают, что выходы продуктов **81a–f** коррелируют с процентным содержанием енольной формы в карбонильном соединении. При использовании вместо силикагеля оксида алюминия (основного, нейтрального или кислотного) выходы ди-*N*-оксидов хиноксалинов **81a–f** оказались значительно ниже. Во всех случаях основной продукт был загрязнен побочными продуктами.

### III. Перегруппировки

Многие органические соединения претерпевают различные молекулярные перегруппировки под действием кислот и оснований. В литературе, появившейся до 1979 г., описаны случаи интересных перегруппировок под действием силикагеля, которым подвергаются некоторые классы органических соединений, например, аминопирролидины,<sup>40</sup> оксиклопропаны,<sup>41</sup> оксазолидины,<sup>42</sup> альдегиды.<sup>18</sup> В обзоре МакКиллопа и Янга<sup>21</sup> описано множество интересных перегруппировок, протекающих под действием силикагеля, поэтому здесь мы обсуждать эти реакции не будем. Рассмотрим лишь несколько примеров таких перегруппировок.<sup>43–45</sup>

Так, продукты присоединения метилзамещенных 1-ацетоксибута-1,3-диенов **82–85** к хлорзамещенным бензохинонам **86–89** при многократном пропускании через колонку с силикагелем подвергаются перегруппировке, сопровождающейся ароматизацией, с образованием нафтохинонов **90–96**.<sup>43</sup>

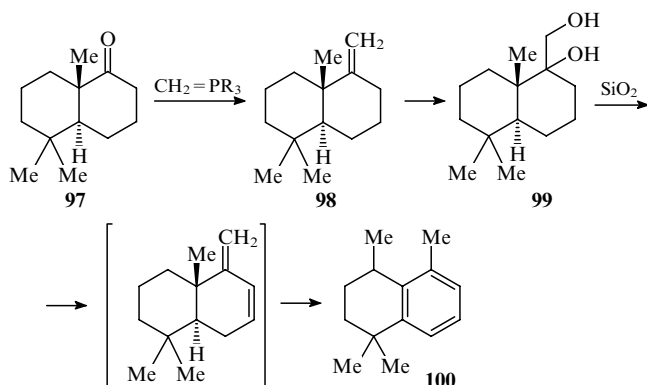


Реакция	Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4(5)</sup>	R <sup>5(4)</sup>	Выход, %
<b>82 + 87</b>	<b>90</b>	H	H	H	Cl	H	92
<b>83 + 86</b>	<b>91</b>	H	H	Me	Cl	H	79
<b>83 + 87</b>	<b>92</b>	H	H	Me	(H)	(Cl)	65
<b>84 + 86</b>	<b>92</b>	H	Me	H	Cl	H	88
<b>84 + 87</b>	<b>91</b>	H	Me	H	(H)	(Cl)	80
<b>85 + 86</b>	<b>93</b>	Me	H	H	Cl	H	80
<b>85 + 87</b>	<b>94</b>	Me	H	H	(H)	Cl	90
<b>84 + 88</b>	<b>95</b>	H	Me	H	OMe	H	96
<b>84 + 89</b>	<b>96</b>	H	Me	H	(H)	(OMe)	79

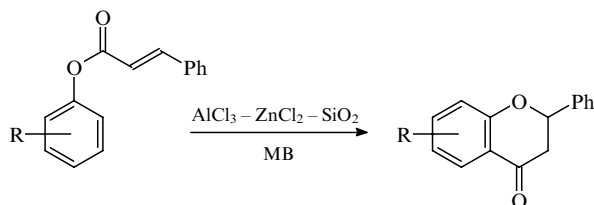
Это удобный метод синтеза замещенных нафтохинонов — фрагментов многих природных алкалоидов.

Еще одна интересная перегруппировка с ароматизацией была обнаружена недавно в ходе исследования превращения кетона **97**.<sup>44</sup> С целью получения терпеновых диолов кетон **97**

переводили в олефин **98** по реакции Виттига, а затем превращали в диол **99** действием реагента Вудварда ( $\text{MeCOOAg}$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{MeCOOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) с последующим щелочным гидролизом. Попытка очистить диол **99** на колонке с силикагелем (Silica gel 60, Merck) привела к неожиданному результату — образованию тетралина **100** с выходом 90%. По-видимому, при прохождении через колонку диол **99** сначала дегидратируется, а затем перегруппировывается.



В работе <sup>45</sup> предложен простой метод синтеза флаванонов из сложных эфиров (перегруппировка Фриса). Перегруппировка протекает под действием микроволнового излучения в присутствии каталитической системы  $\text{AlCl}_3 - \text{ZnCl}_2 - \text{SiO}_2$ .



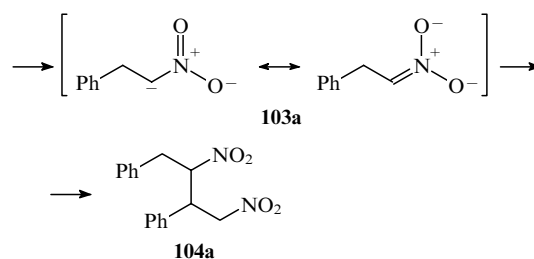
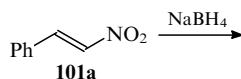
#### IV. Восстановление

В работе <sup>46</sup> описано восстановление нитrostирилов **101a–e** до нитроэтилбензолов **102a–e** действием борогидрида натрия в присутствии силикагеля в смеси хлороформа и изопропилового спирта.

$$\text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CR}^2\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{SiO}_2]{\text{NaBH}_4} \text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CHR}^2\text{NO}_2$$

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход <b>102</b> , %
<b>a</b>	H	H	93
<b>b</b>	H	Me	93
<b>c</b>	2-Me	H	99
<b>d</b>	4-Me	H	92
<b>e</b>	3-Me	H	92

Восстановление нитrostирилов **101** борогидридом натрия приводит к высокополярным отрицательно заряженным интермедиатам **103**. В отсутствие силикагеля такие интермедиаты присоединяют либо протон, либо вторую молекулу исходного стирила, давая смесь продуктов **102** и **104** примерно в равном соотношении. В качестве примера ниже приведена схема образования димера **104a** в растворе.

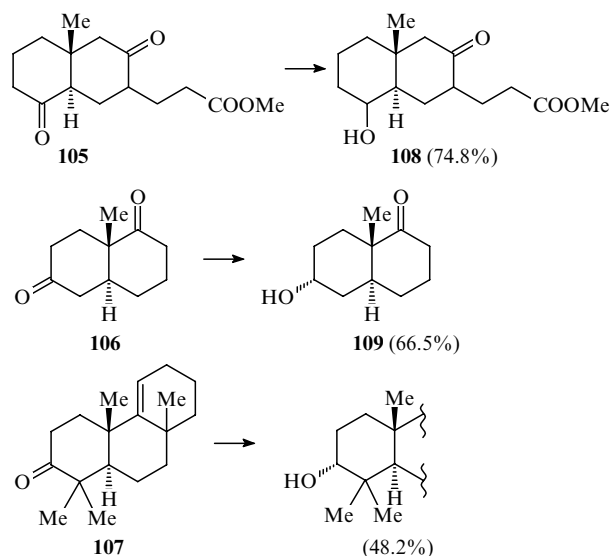


В присутствии силикагеля образование интермедиатов **103** происходит, скорее всего, на его поверхности. В этом случае присоединение к ним второй молекулы стирила затруднено, и главными продуктами являются нитроэтилбензолы **102**.

Использовать в данной реакции в качестве растворителя хлороформ предпочтительнее, чем дихлорметан, эфир или бензол, так как низкая диэлектрическая проницаемость хлороформа сводит к минимуму растворение в нем интермедиата **103**, а высокая плотность способствует равномерному распределению силикагеля в реакционной смеси.

По тем же причинам изопропиловый спирт предпочтительнее метанола и этанола: в нем растворимость борогидрида натрия меньше, а следовательно, меньше вероятность образования побочных димерных продуктов **104**.

Описано <sup>47</sup> восстановление бициклических diketонов **105** и **106**, трициклического кетона **107** и ряда стероидных кетонов (5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -андростан-3,17-дионов, метиловых эфиров ди- и триоксохолановых кислот и др.) действием комплекса  $\text{BH}_3 \cdot \text{NMe}_3$ . Показано, что если реакцию проводить в присутствии силикагеля, пропитанного раствором  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{ZnCl}_2$ , то можно добиться селективного восстановления только одной кетогруппы. Так, diketоны **105** и **106** с хорошими выходами восстанавливаются до соответствующих гидроксикетонов **108** и **109**, причем в процессе реакции не требуется защиты второй карбонильной группы.



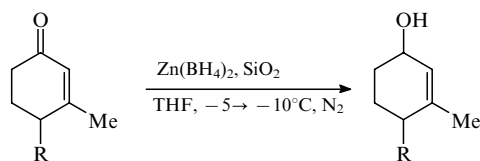
Присутствие небольшого количества воды (5%) в силикагеле ускоряет реакцию, что, вероятно, связано с увеличением адсорбции амина.

Соединения, содержащие несколько карбонильных групп в молекуле, могут региоселективно адсорбироваться на силикагеле. Так, на примере 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -андростан-3,17-дионов с помощью ИК-спектроскопии показано, что при адсорбции этих стероидов на силикагеле одна из карбонильных групп, а именно C(17)O, образует более прочные водородные связи с

ОН-группами, присутствующими на поверхности силикагеля, чем группа С(3)О. Таким образом, она оказывается защищенной от восстановления комплексом  $\text{BH}_3 \cdot \text{NMe}_3$ . Во всех случаях при восстановлении стероидов наблюдалось предпочтительное гидрирование атома кислорода в положении 3, в то время как карбонильные группы в положениях 7, 12, 17 и 20 затрагивались незначительно.

При восстановлении  $5\alpha$ - и  $5\beta$ -андростан-3,17-дионов были испытаны три каталитические системы:  $\text{SiO}_2\text{--FeCl}_3\text{--PhH}$ ,  $\text{SiO}_2\text{--ZnCl}_2\text{--PhH}$  и  $\text{ZnCl}_2\text{--PhH}$ . Во всех случаях была получена смесь  $3\alpha$ - и  $3\beta$ -диолов. Самой лучшей оказалась система  $\text{SiO}_2\text{--FeCl}_3\text{--PhH}$ . В присутствии данной каталитической системы реакция проходила за 2 часа, в то время как для завершения восстановления в присутствии двух других систем требовалось 18–20 часов. Следует отметить также, что в отсутствие силикагеля (третья каталитическая система) выходы стероидных спиртов были очень низкими.

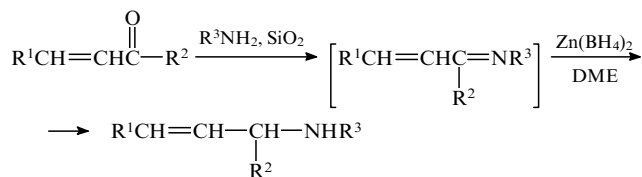
Рану с соотр.<sup>48</sup> предложил отличный метод синтеза циклических и ациклических алильных спиртов восстановлением соответствующих сопряженных непредельных кетонов и альдегидов действием борогидрида цинка, нанесенного на силикагель. В реакцию были вовлечены разнообразные ненасыщенные альдегиды (кетоновый альдегид, цитраль и др.) и кетоны (замещенные 3-метилциклогекс-2-еноны,  $\alpha$ -ионон, пент-2-енон и др.); в большинстве случаев выходы соответствующих алильных спиртов были количественными. Так, при восстановлении замещенных 3-метилциклогекс-2-енонов выходы соответствующих спиртов превышали 80%.



R = H (80%), COOEt (82%), COOMe (85%).

Борогидрид цинка проявил высокую селективность в реакциях гидрирования: гидрированию подвергаются исключительно карбонильные группы, а двойные связи не затрагиваются.

Позже Рану<sup>49</sup> предложил использовать этот реагент для восстановительного аминирования сопряженных альдегидов и кетонов в присутствии силикагеля (замена карбонильной функции на аминную — очень важный процесс в органическом синтезе).



R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = Alk, Ar; R<sup>2</sup> = H, Alk.

Попытки применения других катализаторов (например,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  или  $\text{ZnCl}_2$ ) в данной реакции закончились неудачей, и только проведение реакции на поверхности силикагеля позволило с хорошими выходами (75–90%) получить соответствующие имины.

Из последних работ, посвященных гидрированию карбонильных соединений, следует упомянуть работу<sup>50</sup>, в которой восстановление кетонов и альдегидов в соответствующие спирты осуществляли борогидридом натрия в присутствии силикагеля в апротонном растворителе (в гексане). Основными достоинствами этой реакции являются доступность и дешевизна исходных реагентов и катализаторов, мягкие

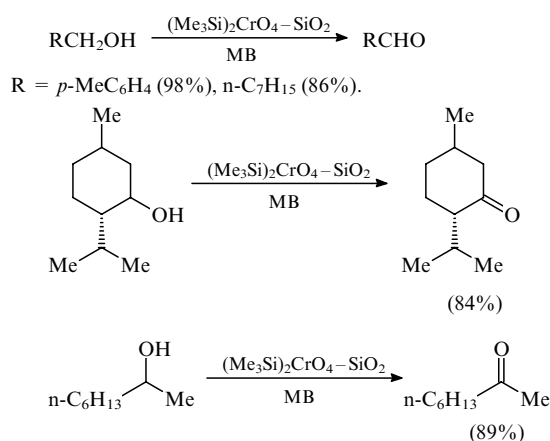
условия проведения реакций, простота выделения конечных продуктов и, что самое главное, высокие выходы.

## V. Окисление

Применение неорганических окислителей в органическом синтезе часто лимитируется их низкой растворимостью в малополярных средах. Один из наиболее широко используемых окислителей — озон. Применение сухого озонирования в присутствии силикагеля для введения атомов кислорода по неактивированным связям С–Н подробно описано в обзоре Басюка<sup>3</sup>, поэтому мы обсуждать этот процесс не будем. Здесь мы рассмотрим некоторые другие неорганические окислители.

### 1. Окисление спиртов

В работе<sup>51</sup> описано применение бис(триметилсилил)хромата, нанесенного на силикагель, для окисления ряда спиртов в карбонильные соединения. Реакция инициируется микроволновым излучением и протекает в отсутствие растворителя.

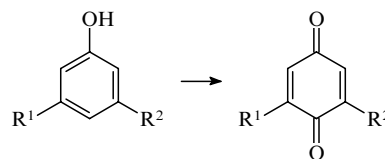


Реакция завершается в течение короткого времени. Высокие выходы карбонильных соединений, простая методика эксперимента, легкое выделение продуктов и стабильность окислителя в течение длительного времени делают данный метод крайне привлекательным для синтетиков.

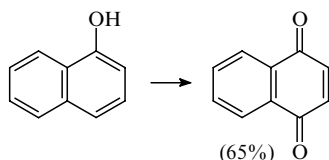
Ранее<sup>52</sup> было описано окисление спиртов под действием бис(триметилсилил)хромата, нанесенного на силикагель, в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

### 2. Окисление фенолов

Несмотря на большое разнообразие методов синтеза хинонов, исследования в этой области продолжают, так как многие хиноны обладают биологической активностью, а некоторые из них являются важными полупродуктами в синтезе лекарственных препаратов. Недавно Хашеми<sup>53</sup> предложил, на наш взгляд, очень удобный метод получения хинонов окислением фенолов кислородом в присутствии смеси марганцевых и кобальтовых солей 4-аминобензойной кислоты, нанесенных на силикагель.



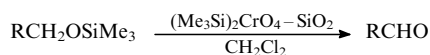
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (64%); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H (53%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (57%)



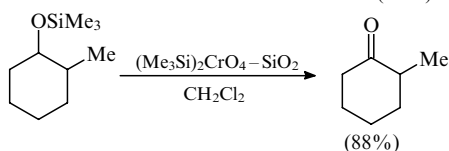
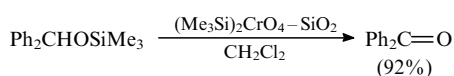
В качестве растворителей в данной реакции можно использовать бензол, толуол и этилбензол.

### 3. Окисление силиловых эфиров

Бис(триметилсилил)хромат, нанесенный на силикагель, был использован также для окисления триметилсилиловых эфиров первичных и вторичных спиртов.<sup>54</sup> Реакцию проводили в дихлорметане.



R = Ph (95%), PhCH=CH (71%).

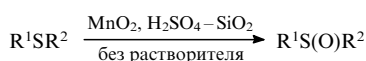


Необходимо отметить, что при окислении (3-фенилаллил)силилового эфира кроме целевого коричневого альдегида было получено некоторое количество (28%) бензальдегида, что говорит о неустойчивости двойной связи в указанных условиях.

Стоит упомянуть и об окислении триметилсилиловых эфиров кислородом воздуха, катализируемом марганцевыми и кобальтовыми солями 4-аминобензойной кислоты, нанесенными на силикагель.<sup>55</sup> Этот реагент хорошо подходит и для превращения ацеталей и кеталей в соответствующие карбонильные соединения.

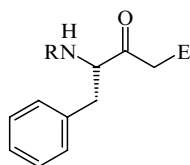
### 4. Окисление сульфидов

В работе<sup>56</sup> предложен эффективный метод получения сульфоксидов окислением сульфидов в отсутствие растворителей. Окисление осуществляют диоксидом марганца в присутствии каталитической системы  $\text{H}_2\text{SO}_4-\text{SiO}_2$ .



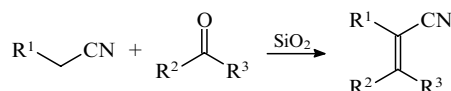
## VI. Реакции конденсации

Силикагель является хорошим катализатором конденсации по Кнёвенагелю. Так, в работе<sup>57</sup> описана конденсация пептидацетонитрилов — производных *N*-ацетил-L-фенилаланина, *N*-ацетил-L-лейцил-L-фенилаланина и *N*-ацетил-L-лейцил-D-фенилаланил-L-фенилаланина — с ароматическими альдегидами и кетонами.



R = Ac: E = CN, CO<sub>2</sub>Me, NO<sub>2</sub>;  
R = *N*-Ac-L-Leu, E = CN;  
R = *N*-Ac-L-Leu-D-Phe, E = CN.

Для осуществления данной реакции в гомогенных условиях требуется присутствие слабых оснований, но даже в этих условиях выходы продуктов умеренные. Высоких выходов удалось достичь при проведении реакции в гетерогенных условиях — на силикагеле. Предполагается, что силикагель, обладающий кислотной природой, катализирует енолизацию цианометилкетонов  $\text{R}^1\text{CH}_2\text{CN}$  и активирует электрофильное карбонильное соединение.

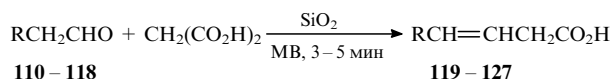


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
L-PhCH <sub>2</sub> CH-C   AcNH O	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	100
	H	Ph	85
	H	4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58
	H	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	37
	H	2-HO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97
	H	3-MeO-4-HOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	93
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		46
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		35
	Me	Me	44
	HOCH <sub>2</sub>	Me	80
	MeC(OH)H	Me	61
( <i>N</i> -Ac-L-Leu)NH	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98
L-PhCH <sub>2</sub> CH-C   O	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94

Данная реакция имеет большие потенциальные возможности в синтезе пептидных ингибиторов α-химотрипсина. Она отличается препаративной простотой и высокими выходами продуктов, а кроме того, не сопровождается эпитермизацией. Конденсация (*N*-ацетилфенилаланил)ацетонитрила с 2-формилбензойной кислотой и ванилином свидетельствует также о том, что при проведении данной реакции на силикагеле не требуется предварительной защиты функциональных групп. Все это свидетельствует о том, что силикагель является мягким и селективным кислотным катализатором конденсации Кнёвенагеля.

В данной реакции помимо пептидацетонитрилов были испытаны также другие соединения  $\text{R}^1\text{CH}_2\text{E}$  (E = CN, CO<sub>2</sub>Me, NO<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = CN, NO<sub>2</sub>, C(O)Ph, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et и SO<sub>2</sub>Ph), содержащие активированную метиленовую группу. Оказалось, что реакция идет только в случае соединений с E = CN и R<sup>1</sup> = CN, NO<sub>2</sub> и C(O)Ph, а соединения с E = CO<sub>2</sub>Me и R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et и SO<sub>2</sub>Ph в данную реакцию не вступают, вероятно, из-за стерических препятствий.

Реакция малоновой кислоты с карбонильными соединениями — важный синтетический путь к получению ценных ненасыщенных кислот. α,β-Ненасыщенные кислоты образуются при нагревании исходных соединений в присутствии оснований (пиридина и пиперидина). Для получения β,γ-ненасыщенных кислот было предложено использовать конденсацию Кнёвенагеля, катализируемую SiO<sub>2</sub>.<sup>58</sup> Реакцию проводили в отсутствие растворителя под действием микроволнового излучения.



R = Et (**110**, **119**, 84%), Pr<sup>n</sup> (**111**, **120**, 83%), Bu<sup>n</sup> (**112**, **121**, 84%), n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (**113**, **122**, 84%), n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (**114**, **123**, 88%), n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub> (**115**, **124**, 86%), n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**116**, **125**, 90%), Ph (**117**, **126**, 92%), Bn (**118**, **127**, 89%).

Таким способом из альдегидов **110–118** и малоновой кислоты были приготовлены ненасыщенные кислоты **119–127**. Продукты получают с высокими выходами и стереохимической чистотой. Метод характеризуется препаративной простотой и быстротой.

## VII. Формилирование

Реакция Вильсмайера–Хаака широко применяется для введения альдегидной группы в ароматическое кольцо. Учитывая важность данной реакции для органического синтеза, авторы работы<sup>59</sup> попытались найти оптимальные условия для ее проведения. Найдено, что кратковременное (2–5 мин) облучение в бытовой микроволновой печи смеси замещенных ароматических соединений и реагента Вильсмайера–Хаака (POCl<sub>3</sub>–DMF), нанесенных на силикагель, позволяет не только добиться максимальных выходов соответствующих альдегидов, но и снизить время реакции до 1.5–2.5 мин (табл. 2).

Для достижения максимального выхода важно также правильно подобрать соотношение реагентов: так, в случае жидкого субстрата, нанесенного на силикагель, достаточно 2 экв. реагента Вильсмайера, а в случае твердого субстрата необходимо использовать 3 экв. реагента Вильсмайера. Количество силикагеля (предварительно облученного в течение 5 мин при мощности 700 Вт), необходимое для количественного проведения реакции формилирования, также зависит от количества реагента. О важной роли микроволнового облучения в данной реакции свидетельствует тот факт, что выходы ароматических альдегидов, полученных при облучении, существенно превышают выходы продуктов, образующихся при обычном нагревании исходных реагентов до той же температуры.

Таким образом, микроволновое облучение в сочетании с использованием силикагеля представляет собой превосходный метод для быстрого (1.5–2.5 мин) и количественного проведения реакции Вильсмайера–Хаака.

## VIII. Реакции гидратации и дегидратации

Дегидратация спиртов, сопровождающаяся образованием алкенов, и обратная реакция гидратации алкенов — очень полезные синтетические превращения, активно применяемые в органическом синтезе.

В подробном исследовании Рану<sup>60</sup> описан общий метод селективного анти-марковниковского присоединения воды к алкенам с участием силикагеля. Нанесенный на предварительно активированный силикагель (200°C, вакуум) алкен обрабатывали раствором Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> в 1,2-диметоксиэтаноле (DME) при комнатной температуре, а затем гидролизвали. Данная реакция позволяет с хорошими выходами получать первичные и вторичные спирты (табл. 3).

Характерными достоинствами этого метода являются простота проведения эксперимента, мягкие условия, отсутствие побочных реакций и высокие выходы продуктов. Механизм этой реакции не вполне ясен, но авторы исключают возможность протекания нормального гидроборирования — окисления.

Таблица 2. Реакция Вильсмайера–Хаака.

Исходное соединение	Продукт	Выход, %
		R = Cl 79 R = Br 75 R = OMe 88
		66
		64
		R = Ph 71 R = 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 68 R = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 75
		R = H 79 R = 6-OMe 58 R = 6-Me 65 R = 8-Me 75 R = 7-Me 68
		89
		92
		72
		78
		R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = OH 81 R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = OMe 85 R <sup>1</sup> = NMe <sub>2</sub> , R <sup>2</sup> = H 78

Эффективность применения силикагеля в реакциях дегидратации спиртов определяется кислотными свойствами его поверхности (SiO<sub>2</sub> — слабая льюисовская кислота).

Так, нанесением раствора гексагидрата хлорида железа(III) в летучем растворителе (метаноле, эфире и др.) на коммерческий силикагель (Kieselgel 60, Merck) с последующим упариванием растворителя в глубоком вакууме (0.1 Торр) получен катализатор, позволяющий селективно дегидратировать третичные, аллильные и пространственно затрудненные вторичные спирты.<sup>61</sup> Выходы соответствующих алкенов — количественные (табл. 4).

Таблица 3. Анти-марковниковское присоединение воды к алкенам.

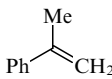
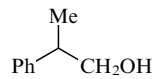

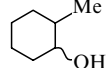

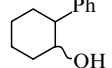

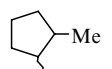
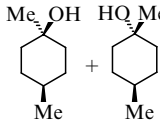
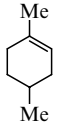
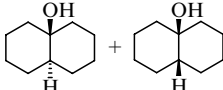
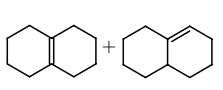
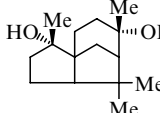
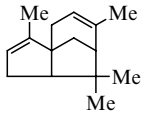
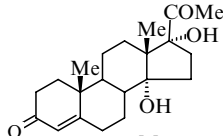
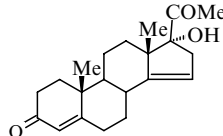
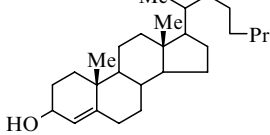
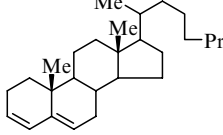
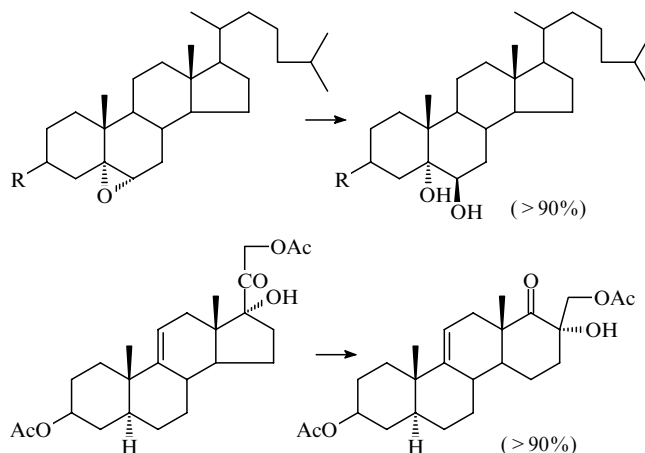
Исходное соединение	Продукт	Выход, %
$\text{Me}(\text{CH}_2)_6\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{Me}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	95
$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH} + \text{Ph}-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{Me}$ 4 : 1	85
		90
	 <i>cis:trans</i> = 3 : 7	80
	 <i>cis:trans</i> = 1 : 3	70
	 <i>cis:trans</i> = 3 : 7	70

Таблица 4. Селективная дегидратация спиртов с использованием хлорида железа(III) на силикагеле.

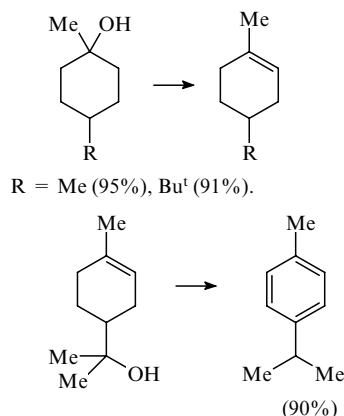
Исходное соединение	Продукт	Выход, %
		> 90
		> 90
		> 90
		> 90
		> 90

Реакцию проводят в мягких условиях, в качестве растворителей используют эфир и ацетон. Авторы отмечают влияние содержания воды на активность катализатора: так, при добавлении 2% воды (от веса катализатора) к сухому катализатору активность последнего изменяется незначительно, в то время как при увеличении содержания воды (> 10%) происходит полная потеря активности.

Система  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{SiO}_2$ , содержащая 2% воды, катализирует также раскрытие эпоксидных циклов и проведение перегруппировок, например



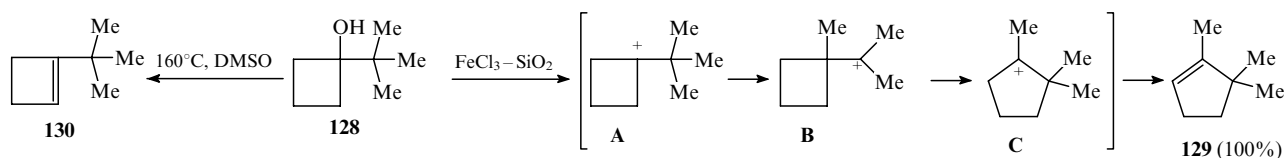
Позднее было предложено использовать для дегидратации спиртов систему  $\text{FeCl}_3 - \text{SiO}_2$  на основе безводного хлорида железа, приготовленную простым растиранием компонентов.<sup>62</sup> Данная система является эффективной при дегидратации третичных спиртов (выходы продуктов количественные).



Реакцию проводят в отсутствие растворителя. При введении в реакцию третичных циклобутановых спиртов **128** наблюдалась интересная перегруппировка с расширением цикла и образованием 1,5,5-триметилциклопентена (**129**) (схема 1). В данном случае дегидратация проходит через образование карбокатионов **A**, **B** и **C**.

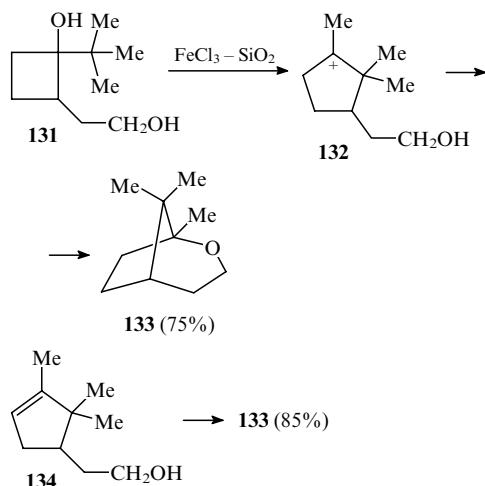
Если дегидратацию спирта **128** проводить в других условиях — при нагревании в ДМСО при 160°C — соединение **129**

Схема 1



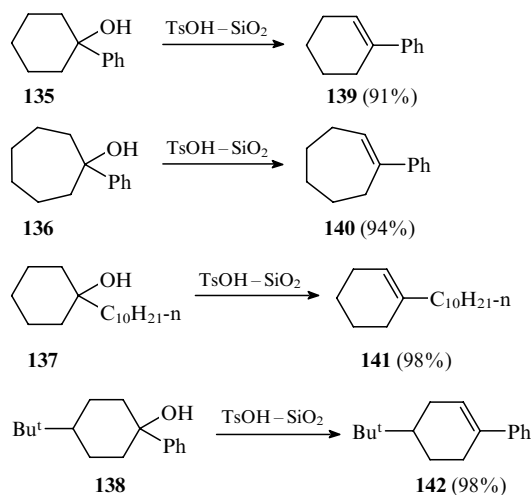
получается лишь с выходом 5%, при этом выход олефина **130** достигает 95%.

Дегидратация спирта **131** в присутствии системы  $\text{FeCl}_3\text{--SiO}_2$  также протекает через образование циклопентильного катиона **132** и приводит к циклическому эфиру **133**. Тот же самый продукт **133** может быть получен с хорошим выходом при дегидратации спирта **134** в тех же условиях.

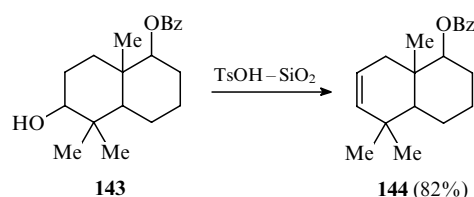


Таким образом, система  $\text{FeCl}_3\text{--SiO}_2$  катализирует не только реакции дегидратации, но и перегруппировки с расширением цикла. Некоторые продукты таких перегруппировок являются важными предшественниками в синтезе сесквитерпеновых соединений.

Хорошим катализатором дегидратации вторичных и третичных спиртов является *n*-толуолсульфокислота, нанесенная на силикагель (первичные спирты в этих условиях не вступают в реакцию).<sup>63</sup> Так, спирты **135–138** с высоким выходом превращаются в олефины **139–142**.

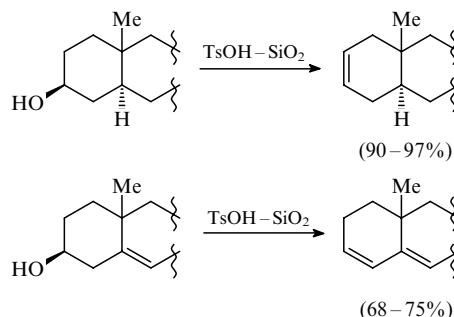


Дегидратация спирта **143** в этих условиях привела к олефину **144** с более низким выходом.<sup>†</sup>

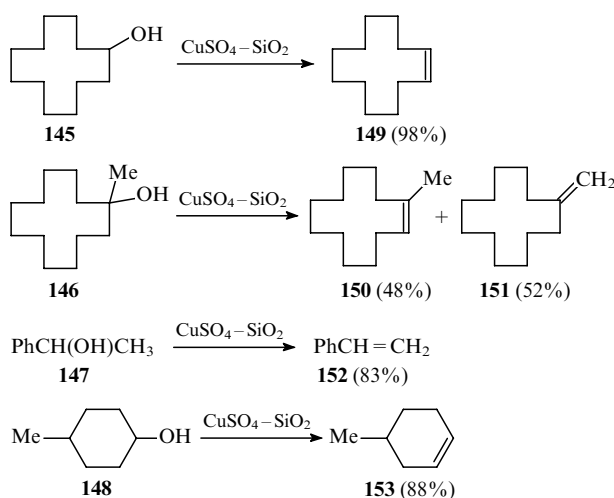


<sup>†</sup> Неопубликованные данные авторов.

Данная система была использована также для дегидратации 3-гидроксистероидов. Реакция протекала через образование карбокатионов и приводила к  $\Delta^2$ -олефинам и  $\Delta^{3,5}$ -диенам.



Найдено,<sup>64</sup> что нанесенный на силикагель сульфат меди(II) является эффективным катализатором мягкой дегидратации вторичных и третичных спиртов в алкены. Катализатор готовили смешиванием хроматографического силикагеля с водным раствором сульфата меди(II) и последующим упариванием воды при нагревании при 2 Торр. Активность катализатора зависела от времени и температуры упаривания. Максимальную активность проявил катализатор, высушенный при 200°C в течение 3 ч или при 240°C в течение 1 ч. При дальнейшем увеличении температуры упаривания (300°C и 1 ч) катализатор полностью терял свою активность. Скорость дегидратации зависела от соотношения  $\text{SiO}_2\text{:CuSO}_4$  (оптимальным является соотношение 4:1). Так, спирты **145–148** в этих условиях с высоким выходом превращаются в олефины **149–153**.

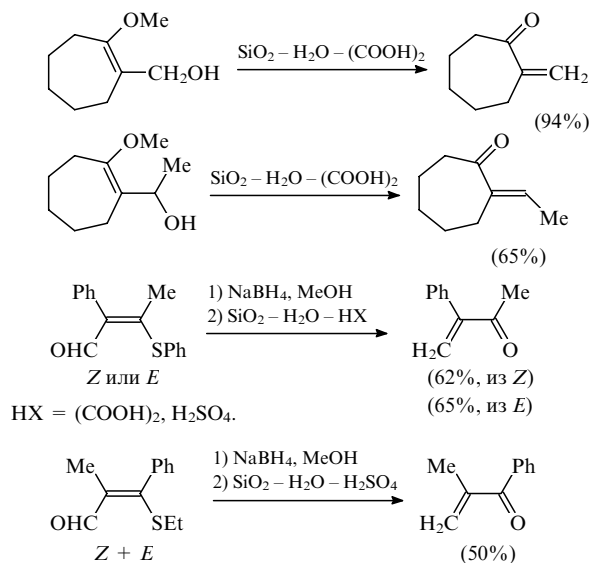


Третичные спирты дегидратируются легче, чем вторичные. Механизм дегидратации не вполне ясен, но поскольку скорость дегидратации третичных спиртов выше, чем вторичных и первичных, можно предположить образование карбениевых катионов. Эта система также может быть использована для дегидратации 3-гидроксистероидов.

Особо следует отметить подробное исследование<sup>65</sup>, посвященное изучению дегидратации различных первичных, вторичных и третичных спиртов, катализируемой сульфатами переходных металлов, нанесенными на силикагель. Проведено сравнение активности разных марок силикагеля в данной реакции. Наиболее активным оказался силикагель BW-300 (Fuji-Davidson). Каталитическая активность нанесенных сульфатов металлов убывает в ряду  $\text{Fe(III)} = \text{Ce(IV)} = \text{Ti(IV)} > \text{Sn(IV)} > \text{Al(III)} > \text{Cu(II)} > \text{Zn(II)} > \text{Co(III)} > \text{Ni(II)} > \text{Fe(II)} > \text{Mn(II)} > \text{Cd(II)}$ . Найдены оптимальные

температура и длительность обработки катализатора, обеспечивающие максимальные выходы продуктов дегидратации.<sup>65</sup> Изучено влияние природы растворителя, соотношения реагентов и условий реакции на выход продуктов. Выказан ряд предположений о механизме реакции.

Интересный пример получения  $\alpha$ -метилкарбонильных соединений из производных циклических  $\beta$ -(гидроксикал)-виниловых эфиров,  $\beta$ -алкилтио- и  $\beta$ -арилтиоакролеинов описан в работе<sup>66</sup>. Одной из стадий этого синтеза является дегидратация промежуточно образующихся спиртов в присутствии силикагеля. Были использованы следующие каталитические системы:  $\text{SiO}_2\text{--H}_2\text{O--HOOCSSO}_2\text{H--HgCl}_2$ ,  $\text{SiO}_2\text{--H}_2\text{O--HOOCSSO}_2\text{H}$  и  $\text{SiO}_2\text{--H}_2\text{O--H}_2\text{SO}_4$  в метилхлориде.



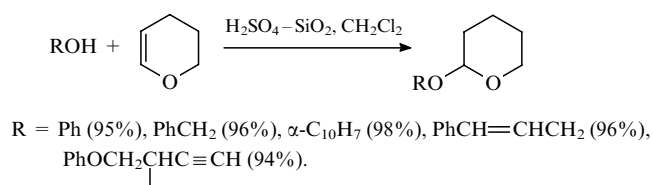
## IX. Защита функциональных групп

Использование силикагеля в качестве катализатора реакций введения защитных групп широко практикуется в органическом синтезе.

### 1. Тетрагидропиранирование спиртов

2-Тетрагидропиранильная группа (ТНР) является одной из наиболее часто используемых в органическом синтезе и важной защитной группой для спиртов и фенолов. Для ее введения разработано много методов.

Найдено,<sup>67, 68</sup> что в качестве катализатора тетрагидропиранирования спиртов и фенолов может выступать серная кислота, адсорбированная на силикагеле. При этом в качестве растворителя наиболее часто используют дихлорметан.



Это простой и недорогой способ тетрагидропиранирования спиртов и фенолов; выходы продуктов — высокие.

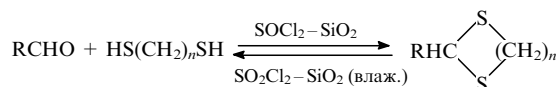
Недавно эта же реакция была осуществлена<sup>69</sup> в присутствии того же катализатора, но в отсутствие растворителя под действием микроволнового облучения. Продукты получаются чисто и с высокими выходами. Отсутствие растворителя позволяет проводить эту реакцию в мягких условиях.

Из других достоинств следует отметить отсутствие водной обработки, быстроту (10–15 мин) и экологичность процесса.

### 2. Тиацетализация и ацетализация

В синтезе органических соединений, и особенно — сложных полифункциональных веществ, часто используется защита карбонильной группы в виде ацеталей или тиацеталей. Однако обычно используемые для (тио)ацетализации протонные кислоты, кислоты Льюиса и некоторые кремниевые реагенты<sup>70</sup> не позволяют селективно защитить альдегидную группу в присутствии кетогруппы.

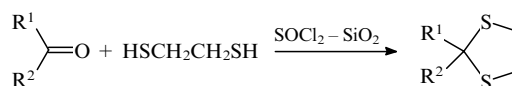
Таким катализатором оказался обработанный тионилхлоридом силикагель. Было найдено, что он эффективно катализирует тиацетализацию<sup>‡</sup> многих альдегидов и кетонов 1,2-этандитиолом или 1,3-пропандитиолом, а при их совместном присутствии позволяет селективно защищать альдегидную группу.<sup>71</sup>



R	n	Выход тиацетала, %
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	2	99
	3	99
PhCHMe	2	100
H <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	2	100
MeCH=CH	2	100
PhCH=CH	2	97
	3	100
Ph	2	100
	3	97
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	98
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	99
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	98
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	88
4-HO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	98
4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	98
2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	93

Сам силикагель (без  $\text{SOCl}_2$ ) не проявляет хорошей каталитической активности в тиацетализации альдегидов. При обработке гептанола 1,2-этандитиолом выход соответствующего 1,3-дителиолана составил всего 11%.

Реакция с кетонами в бензоле протекает очень медленно, однако при кипячении в толуоле может быть проведена за 1 сутки.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
Ph	Me	91
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	100
PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	93
Ph	Ph	31

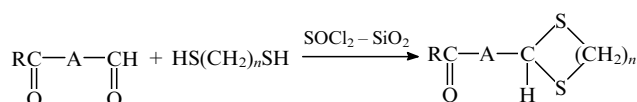
Разница в скоростях реакций тиацетализации альдегидов и кетонов позволяет селективно защищать альдегиды в присутствии кетонов (табл. 5), а также проводить селективную тиацетализацию кетоальдегидов.

<sup>‡</sup> Обратную реакцию удастся осуществить действием хлористого сульфурла в присутствии влажного силикагеля.



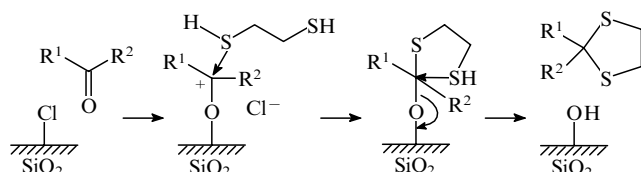
**Таблица 5.** Тиоацетализация смеси альдегидов и кетонов в присутствии  $\text{SOCl}_2$ – $\text{SiO}_2$ .

Альдегид	Кетон	Конверсия	
		альдегида	кетона
PhCHO	PhC(O)Me	100	0
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	PhC(O)Me	96	0
Bu <sup>n</sup> (Et)CHCHO	(PhCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C=O	100	0
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Bu <sup>i</sup> C=O	100	0
Ph(Me)CHCHO	PhCH=CHC(O)Me	83	0
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> CHO	PhC(O)C(O)Ph	100	0



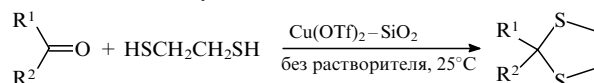
A	R	n	Выход, %
–C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –	Me	2	90
	Me	3	99
	Ph	2	78
–(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> –	Me	2	89
	Me	3	98
–CH <sub>2</sub> CH(Ph)CH <sub>2</sub> –	Me	2	98
	Me	3	99
–CHMe–	Ph	2	92
	Ph	3	92

Все реакции проходят очень селективно и не требуют сложной экспериментальной техники. Необычная хемоселективность данного метода может быть объяснена различием в пространственном взаимодействии альдегидной и кетонной групп с пористой поверхностью силикагеля.



Данный метод очень перспективен при проведении многостадийных синтезов сложных молекул.

В работе<sup>72</sup> сообщается о синтезе тиоацеталей из альдегидов (или кетонов) и 1,2-этандитиола в присутствии каталитических количеств трифторметансульфоната меди(II), нанесенного на силикагель, в отсутствие растворителей. Все тиоацетали были получены с высокими выходами.

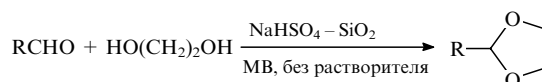


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	91
cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	92
2-Фурил	H	91
2,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	98
PhCH=CH	H	89
2-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	96
2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	93
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	98
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	99
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	99
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	94
Ph	Me	92
–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHBu <sup>t</sup> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –		94
–CH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> Me)CH(CO <sub>2</sub> Me)CH <sub>2</sub> –		93


Реакции в большинстве случаев проходят селективно при комнатной температуре. Авторы отмечают, что данную реакцию можно проводить и в присутствии системы  $\text{CuCl}_2$ – $\text{SiO}_2$  (в отсутствие растворителя), однако в этом случае скорость реакции и выходы продуктов будут меньше.

Кроме тиоацеталей, для защиты альдегидов и кетонов в многостадийных синтезах используют циклические ацетали, обладающие стабильностью в щелочной или слабокислой средах.<sup>73</sup> Общим методом их получения является реакция альдегидов с этиленгликолем в присутствии сильных протонных кислот или кислот Льюиса, однако этот метод характеризуется низкими выходами и продолжительностью реакции. Другие методы, разработанные для получения ацеталей, требуют жестких условий, применения дорогих или опасных реактивов, сложных процедур проведения процесса и выделения продуктов.

Предложенный авторами работы<sup>74</sup> эффективный метод защиты альдегидных и кетонных групп действием этиленгликоля при микроволновом облучении в отсутствие растворителя с использованием в качестве катализатора сульфатов металлов ( $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ ,  $\text{MgSO}_4$  и  $\text{NaHSO}_4$ ), нанесенных на силикагель, лишен этих недостатков.



R = Ph (85%), 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (98%), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (82%), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90%), 3-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (97%), 3-PhOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (85%), 3-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (81%), PhCH(CN) (90%), β-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (87%), 4-[PhC(O)CH<sub>2</sub>O]C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (75%),

PhCH=CH (81%),  [X = O (94%), S (81%)],

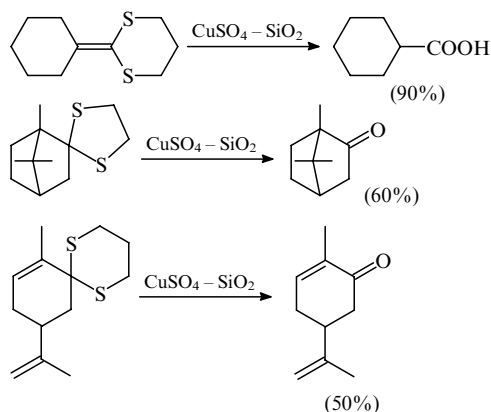
MeCH=CH (82%), MeC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (82%), n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (90%), n-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> (87%), ClCH<sub>2</sub>CH=CH (78%), MeO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (85%).

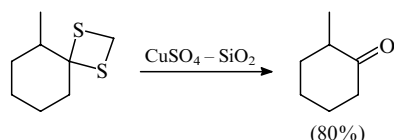
Найдено, что данный метод позволяет селективно защищать альдегидную группу в присутствии кетогруппы (кетогруппы оказались достаточно устойчивыми к микроволновому облучению).

## X. Снятие защитных групп

Имеются многочисленные примеры использования силикагеля в качестве катализатора гидролитических процессов снятия защитных групп (тримильной, кетальных, сложноэфирных и др.).<sup>3, 21</sup> Ниже будут приведены лишь некоторые примеры таких реакций.

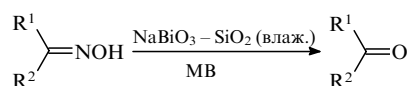
Очень хорошие выходы карбонильных соединений были получены в реакции удаления тиоацетальной защиты при кипячении тиоацеталей в органическом растворителе в присутствии сульфата меди(II), нанесенного на силикагель.<sup>84</sup>





Для завершения реакции требуется от 2 до 20 ч. Механизм реакции пока неясен.

Многие оксимы под действием триоксида хрома, нанесенного на силикагель, превращаются в исходные карбонильные соединения.<sup>76</sup> Реакции идут при нагревании в таких растворителях, как толуол, бензол или эфир. Митра с соавт.<sup>77</sup> предложил использовать для снятия оксимной защиты висмутат натрия, нанесенный на влажный силикагель. Реакция инициируется микроволновым облучением.

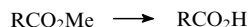


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
Bu <sup>i</sup>	Me	81
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		73
Ph	Ph	90
C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	Me	90
Ph	Me	89
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	85
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	94
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	82

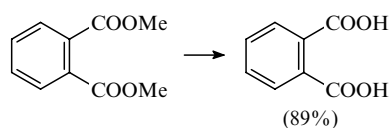
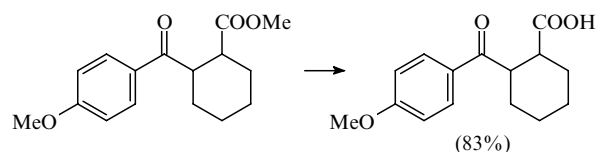
Реакция количественно проходит за несколько минут при нормальном давлении.

Позже эти же авторы использовали данный реагент для превращения семикарбазонов в исходные карбонильные соединения.<sup>78</sup>

Одной из наиболее распространенных реакций в органическом синтезе является гидролиз сложных эфиров, который обычно проводят при нагревании в водных растворах кислот или щелочей. В этих условиях может происходить разложение соединений, содержащих группы, чувствительные к кислотам или основаниям. Поэтому ищутся пути проведения гидролиза сложных эфиров в нейтральных условиях. Недавно был предложен оригинальный метод гидролиза сложных эфиров<sup>79</sup> при микроволновом облучении на поверхности влажного силикагеля, пропитанного трийодидом индия. Таким путем разнообразные по структуре ациклические и карбоциклические сложные эфиры с высокими выходами были гидролизваны в соответствующие кислоты.



R = PhCH<sub>2</sub> (92%), n-C<sub>17</sub>H<sub>35</sub> (70%), Ph<sub>2</sub>CH (70%).



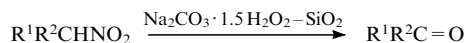
Продолжительность реакции составляла 25–80 мин. Реакция протекает легко даже в случае стерически затрудненных эфиров и дизэфиров. Мягкие условия проведения реакции позволяют применять ее для гидролиза соединений, содержащих такие функциональные группы, как кетогруппа, гидроксильная группа, а также связи C≡C.

## XI. Прочие реакции

Среди прочих реакций будут рассмотрены реакции Нефа, Риттера, Виттига и Принса, реакции ацилирования, замещения, галогенирования и раскрытия циклов. Ниже вкратце обсуждаются эти типы превращений.

### 1. Реакция Нефа

В работе<sup>80</sup> описано применение силикагеля в реакции Нефа. Нитроалканы превращали с высокими выходами в соответствующие карбонильные соединения обработкой перкарбонатом натрия в присутствии силикагеля в смеси ДМФА и воды (40°C, 1 ч).

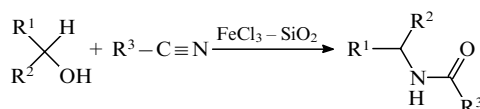


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		73
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		68
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	65
PhCH <sub>2</sub>	Me	81

В отсутствие силикагеля реакция идет медленно (12–15 ч). Если вместо перкарбоната взять карбонат натрия, реакция не идет.

### 2. Реакция Риттера

Из бензиловых спиртов и нитрилов по реакции Риттера с высокими выходами были получены соответствующие амиды.<sup>81</sup> Реакция происходит под действием хлорида железа(III), нанесенного на силикагель.

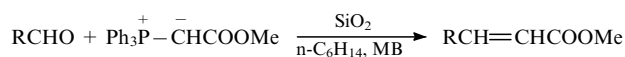


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
Ph	Ph	Me	94
Ph	Me	Me	95
Ph	Ph	PhCH <sub>2</sub>	92
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	80
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	ClCH <sub>2</sub>	91
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	—

Этот реагент обладает рядом преимуществ по сравнению с обычно используемой в данной реакции концентрированной серной кислотой: он не гигроскопичен, и при его использовании не требуется никаких специальных предосторожностей. Все реакции проводили в сольволитических условиях, при этом нитрил играл роль растворителя. Применяли эквимолярное соотношение иона железа и субстрата. *n*-Нитробензиловый спирт в данных условиях не вступает в реакцию.

### 3. Реакция Виттига

Реакция Виттига с использованием силикагеля<sup>82</sup> позволяет селективно и с высоким выходом получать α,β-ненасыщенные карбонильные соединения из устойчивых илдов фосфора и альдегидов. Так, при облучении смеси этоксикарбонилметилтрифенилфосфорана и ряда альдегидов в присутствии силикагеля в микроволновой печи наблюдалось образование эфиров соответствующих α,β-ненасыщенных карбоновых кислот.



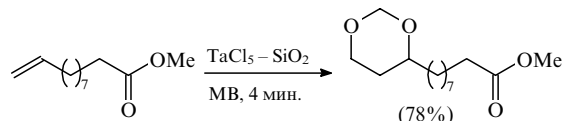
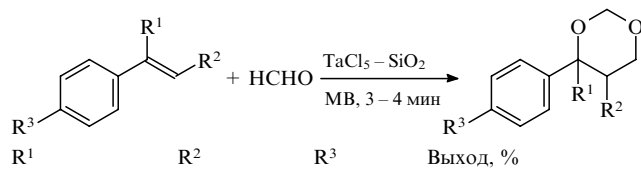
R = Pr<sup>n</sup> (87%), Bu<sup>i</sup> (78%), cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (90%), MeOCH<sub>2</sub> (85%).

Использование силикагеля в данной реакции не только ускоряет ее, но и способствует отделению образующегося трифенилфосфиноксида. В результате целевые продукты получают с высокими выходами и не содержат примесей. В эту реакцию помимо альдегидов могут быть вовлечены и кетоны.

#### 4. Реакция Принса

Для получения производных 1,3-диолей применяют реакцию Принса — конденсацию олефинов с альдегидами (чаще всего с формальдегидом). Эту реакцию катализируют минеральные кислоты, мягкие кислоты Льюиса и твердые катализаторы, такие как ионообменные смолы, цеолиты, глина К-10.

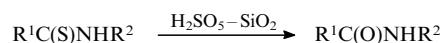
Недавно реакцию Принса осуществили в отсутствие растворителя под действием микроволнового облучения, используя в качестве катализатора TaCl<sub>5</sub>, нанесенный на силикагель.<sup>83</sup> В этих условиях олефины с высокими выходами были превращены в производные 1,3-диолей.



Реакции проходят за 3–4 мин, в то время как в обычных условиях их продолжительность составляет 10–13 ч и выходы не превышают 80% (к тому же требуется использование растворителя — диоксана).

#### 5. Реакции замещения

В мягких условиях, под действием кислоты Каро (пероксисерная кислота), нанесенной на силикагель, в ацетонитриле при комнатной температуре на воздухе осуществлено превращение ряда тиоамидов в соответствующие амиды.<sup>84</sup>



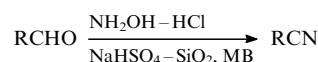
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
Ph	CH <sub>2</sub> Ph	84
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	76
Ph	Bu <sup>n</sup>	82
Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me	87

Реакция крайне проста в препаративном плане. Данный реагент не пригоден для конверсии первичных тиоамидов, так как в этом случае образуется смесь продуктов, с трудом поддающихся идентификации. Несмотря на это ограничение, кислота Каро, нанесенная на силикагель, позволяет мягко

переводить вторичные и третичные тиоамиды в амиды с выходами, сравнимыми, а порой и превосходящими ранее описанные. Данная реакция с успехом применяется в химии тиоаналогов нуклеиновых оснований и нуклеозидов.<sup>85</sup>

#### 6. Синтез нитрилов из альдегидов

Нитрилы являются исходными реагентами в синтезе многих биологически активных соединений, поэтому разработка эффективных методов их получения представляет важную задачу. В работе<sup>86</sup> описан простой и эффективный метод синтеза нитрилов из альдегидов и гидросиламина при микроволновом облучении в присутствии NaHSO<sub>4</sub>, нанесенного на силикагель.

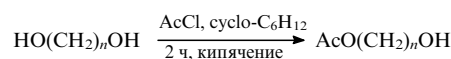


R = Ph (84%), 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90%), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (91%), 3-Me-4-HOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (96%), 3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (91%), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (97%), 3,4-(CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (95%), PhCH=CH (85%), n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub> (81%), n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (80%).

Реакция проходит очень быстро (1–3 мин); конечные продукты образуются с высокими выходами. По-видимому, альдегид превращается в соответствующий альдоксим, который сразу же дегидратируется с образованием нитрила.

#### 7. Ацилирование, алкилирование и этерификация

Применение твердых адсорбентов в органическом синтезе позволяет добиться высокой селективности во многих реакциях, включая алкилирование, ацилирование, этерификацию и т.д. Наиболее существенным является то, что с их помощью можно защитить какую-нибудь одну функциональную группу в би- и полифункциональных соединениях. Так, при ацетилировании ряда симметричных 1,2-диолей, адсорбированных на силикагеле (Wako gel C-200, Wako Pure Chemical Industries), нагреванием с ацетилхлоридом в среде циклогексана с количественными выходами были получены моноацетильные производные.<sup>87</sup>



n	Выход на SiO <sub>2</sub> , %		Выход в гомогенной реакции, %
	моно	бис	
4	99.5	0	52.3
6	99.5	0	58.6
8	99.8	0	54.3
10	99.8	0	56.5
12	99.0	1.0	66.5
16	99.9	0	30.2
HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH	29.9	40.8	32.6
HOCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> OH	36.0	47.5	52.5

В аналогичных условиях циклические диолы (циклогексан-1,4-диол и 1,4-бис(гидроксиметил)бензол) в основном дают диацетаты диолов. На примере циклогексан-1,4-диола исследована зависимость селективности реакции от температуры: так, выходы моноацетилированного и бисацетилированного продуктов при 80°C составили 29.9 и 40.8%, а при 0°C — 52.4 и 19.3%.

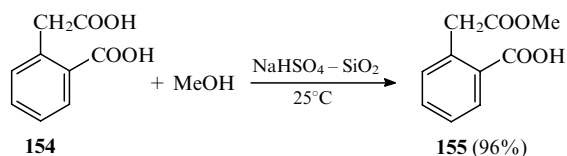
В данной реакции силикагель, по-видимому, выступает в роли защиты для одной из гидроксильных групп диола, за счет которой они адсорбируются на его поверхности. Пред-

полагается, что диол адсорбируется на поверхности силикагеля с образованием мономолекулярного слоя, как это было показано на примере метилирования спиртов (1-деканол, гераниол, циклогексанола, фенола,  $\alpha$ - и  $\beta$ -нафтолов, 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и др.) диазометаном на силикагеле.<sup>88</sup> Авторы работы<sup>88</sup> считают, что в реакцию вступают адсорбированные на поверхности SiO<sub>2</sub> спирты (в виде алкоксидов). В отсутствие силикагеля данная реакция не идет. Они определили предельное количество адсорбируемого на силикагеле спирта, после увеличения которого скорость реакции не изменялась. В случае 1-деканола оно составило 4 ммоль · г<sup>-1</sup> SiO<sub>2</sub>, что отвечает образованию на поверхности силикагеля мономолекулярного слоя из молекул спирта. Найдено, что 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, который из-за стерических препятствий не может адсорбироваться на поверхности SiO<sub>2</sub>, не метилируется в этих условиях.

Разработан также альтернативный метод<sup>89</sup> селективного моноацилирования диолов взаимодействием со сложными эфирами (этилацетат, этилформиат, метилпропионат, метилизобутират); реакция катализируется нанесенными на хроматографический силикагель сульфатами металлов (NaHSO<sub>4</sub>, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>). Этим методом с высокими выходами получены моноэфиры этиленгликоля, бутан-1,4-диола, пентан-1,5-диола, а также гексан-1,6- и -2,5-диола.

Реакция происходит в присутствии гексана, причем необходимо поддерживать соотношение растворителей гексан : эфир порядка 1:4. При возрастании этого соотношения выходы моноэфиров уменьшаются. Авторы объясняют это влиянием полярности растворителя на адсорбцию спиртов и эфиров. При таком соотношении адсорбируются только спирты, которые более полярны, чем образующиеся моноэфиры.

В работе<sup>90</sup> предложен селективный метод этерификации алифатических карбоновых кислот в присутствии ароматических кислот, в частности, описан интересный пример избирательной этерификации дикарбоновой кислоты **154** в моноэфир **155**.



## 8. Галогенирование ароматических соединений

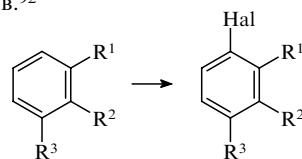
В работе<sup>91</sup> сообщается о получении новых эффективных реагентов электрофильного хлорирования ароматических соединений. Авторы обнаружили, что многие хлорсодержащие органические соединения в присутствии силикагеля становятся активными электрофильными агентами, хотя их реакционная способность сильно различается. Наиболее активными оказались системы на основе *N,N*-дихлоруретана, дихлорамина-Т и *трет*-бутилгипохлорита. Они количественно хлорируют ароматические соединения в регулируемых условиях. Система *трет*-бутилгипохлорит – хроматографический силикагель марки BDH оказалась

R	Выход, %	Соотношение орто : пара
Me	100	65 : 35
Et	86	57 : 43
Pr <sup>i</sup>	100	44 : 56
Bu <sup>t</sup>	70	15 : 85
OMe	100	30 : 70
Ph	70	56 : 44

крайне удобной<sup>91</sup> для монохлорирования ряда ароматических соединений. Выходы орто- и пара-хлорированных производных в ряде случаев достигали 100%.

Эта реакция обладает значительными преимуществами перед традиционными реакциями электрофильного хлорирования с участием хлора и сульфурилхлорида: высокими выходами и легкостью выделения продуктов, отсутствием HCl. Природа силикагеля имеет важное значение для успешного проведения реакции. Удовлетворительные результаты были получены лишь при использовании достаточно кислотного (pH < 5) хроматографического силикагеля, высушенного при 120°C. Система дихлоруретан – силикагель в ацетонитриле использовалась для хлорирования бензола, а система дихлорамин – силикагель в четыреххлористом углероде — для хлорирования толуола.

Добавлением силикагеля к *N*-бромсукцинимиду в четыреххлористом углероде получена каталитическая система, позволяющая проводить селективное монобromирование (преимущественно в пара-положение) ряда алкоксибензолов.<sup>92</sup>



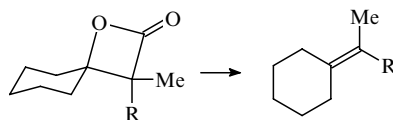
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
OMe	H	OMe	99
OMe	OMe	H	98
Me	H	OMe	87
Pr <sup>i</sup>	H	OMe	78
Et	H	OMe	90
H	H	OMe	90
H	H	OEt	96

Так, bromирование *m*-алкилметоксibenзолов (Alk = Me, Et, Pr<sup>i</sup>) происходит исключительно в пара-положение к метоксигруппе. Даже в случае *m*-(*трет*-бутил)метоксibenзола образуется преимущественно 4-бром-3-*трет*-бутил-1-метоксibenзол (соотношение 4-Br- и 6-Br-производных равно 74 : 26), что является неожиданным, учитывая объемность *трет*-бутильного заместителя (при bromировании этого соединения в присутствии Fe-катализатора образуется исключительно 6-Br-производное). Скорость реакции сильно зависит от количества силикагеля и скорости перемешивания; это свидетельствует о гетерогенной природе реакции. В отсутствие силикагеля bromирование не идет. Каталитической активностью в данной реакции обладают различные сорта силикагеля, причем кислотные силикагели являются более активными, а нейтральные и основные — более селективными. Наиболее эффективным оказался кислотный силикагель Microbead 3A (хроматографический силикагель, выпускаемый фирмой Fuji Davison). Доступность коммерческого реагента, простота проведения реакции и превосходные выходы продуктов, отсутствие бромистого водорода, делают данный метод очень привлекательным.<sup>92</sup>

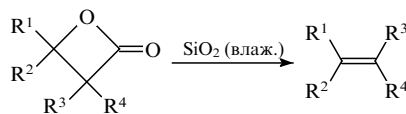
Ранее этот реагент был использован для bromирования индолов и бензоимидазолов.<sup>93</sup>

## 9. Раскрытие циклов

В работе<sup>94</sup> предложен удобный метод синтеза олефинов с температурой кипения 250°C и выше из  $\beta$ -лактонов нагреванием последних в бензоле или циклогексане в присутствии хроматографического силикагеля.



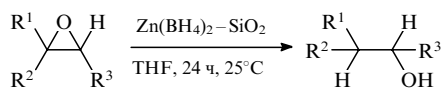
R = H (90%), Me (88%), CO<sub>2</sub>Et (97%), CH<sub>2</sub>OH (77%).



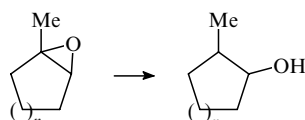
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %
Me	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Me	Me	95
Me	SiMe <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	H	H	93
Me	cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	H	95
Pr <sup>i</sup>	H	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	75

Лучшим способом получения алкенов с температурами кипения 200°C или ниже является перегонка соответствующих лактонов над влажным силикагелем.<sup>95</sup> Силикагель использовали для ускорения декарбоксилирования β-лактонов (это превосходный метод стереоселективного получения алкенов). Безводный (высушенный в вакууме на огне) силикагель не всегда можно использовать для декарбоксилирования, так как под его воздействием полученные олефины могут изомеризоваться. Брали 10 мас. % силикагеля, так как при уменьшении количества используемого силикагеля уменьшается и количество выделяемой им в процессе дистилляции воды.

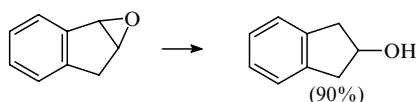
Борогидрид цинка, нанесенный на силикагель, оказался удобным реагентом для регио- и стереоселективного раскрытия эпексидов.<sup>96</sup> Путем *анти*-раскрытия цикла получают наименее замещенные спирты.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	H	88
ClCH <sub>2</sub>	H	H	85
Ph	H	H	90
Ph	Me	H	91
Ph	H	Ph	88



n = 1 (84%), 2 (85%).



Главное достоинство данного метода состоит в высокой региоселективности раскрытия эпексидов, низкой токсичности и доступности реагентов.

## Литература

- R.K.Iler. In *The Chemistry of Silica*. Wiley, New York, 1979. P. 462
- J.G.Vail. *Soluble Silicates (ACS Monograph Ser.)*. Reinhold, New York, 1952. Vol. 1. 158 p.; Vol. 2. 549 p.
- В.А.Басюк. *Успехи химии*, **64**, 1073 (1995)
- G.Bringmann. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 200 (1982)

- A.J.Birch, P.Fitton, D.C.C.Smith, D.E.Steere, A.R.Stelfox. *J. Chem. Soc.*, 2209 (1963)
- D.Liotta, W.Ott. *Synth. Commun.*, **17**, 1655 (1987)
- T.Hasegawa, J.Moribe, M.Yoshioka. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1437 (1988)
- T.Hasegawa, H.Aoyama, Y.Omote. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 963 (1979)
- T.Hasegawa, H.Aoyama, Y.Omote. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2054 (1976)
- M.Kawase, A.K.Sinhababu, R.T.Borchardt. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1499 (1987)
- A.D.Batcho, W.Leimguber. *Org. Synth.*, **63**, 214 (1985)
- J.Harley-Mason. *J. Chem. Soc.*, 200 (1953)
- A.K.Sinhababu, R.T.Borchardt. *J. Org. Chem.*, **48**, 3347 (1983)
- F.He, Y.Bo, J.D.Altom, E.J.Corey. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6771 (1999)
- D.Schinzer, M.Kalesse, J.Kabbara. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5241 (1988)
- D.Schinzer, M.Kalesse. *Synlett*, 34 (1989)
- B.B.Snider. *Acc. Chem. Res.*, **13**, 426 (1980)
- J.A.Marshall, N.H.Andersen, P.C.Johnson. *J. Org. Chem.*, **35**, 186 (1970)
- N.H.Andersen, D.W.Ladner. *Synth. Commun.*, **8**, 449 (1978)
- J.A.Marshall. *Synthesis*, 517 (1972)
- A.McKillop, D.W.Young. *Synthesis*, 401 (1979)
- W.G.Dauben, R.T.Hendricks. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 603 (1992)
- B.B.Snider, M.Karras, R.T.Price, D.J.Rodini. *J. Org. Chem.*, **47**, 4538 (1982)
- L.F.Tietze, U.Beifuss. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1767 (1986)
- L.F.Tietze, U.Beifuss. *Liebigs Ann. Chem.*, 321 (1988)
- B.B.Snider, D.J.Rodini, M.Karras, T.C.Kirk, E.A.Deutsch, R.Cordova, R.T.Price. *Tetrahedron*, **37**, 3927 (1981)
- S.Sakane, K.Maruoka, H.Yamamoto. *Tetrahedron*, **42**, 2203 (1986)
- S.Tsuboi, H.Fujita, K.Muranaka, K.Seko, A.Takeda. *Chem. Lett.*, 1909 (1982)
- S.Nagumo, T.Hisano, Y.-I.Kakimoto, N.Kawahara, M.Ono, T.Furukawa, S.Takeda, H.Akita. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8109 (1998)
- A.Bladé-Font. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2443 (1980)
- D.L.J.Clive, V.Farina, A.Singh, C.K.Wong, W.A.Kiel, S.M.Menchen. *J. Org. Chem.*, **45**, 2120 (1980)
- J.E.Baldwin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 734 (1976)
- V.V.Vessellovsky, A.S.Gybin, A.V.Loanova, A.M.Moiseenkov, W.A.Smit, R.Caple. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 175 (1988)
- В.В.Веселовский, А.С.Гыбин, А.В.Лозанова, А.М.Моисеенков, В.А.Смит. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 107 (1990)
- M.Conrads, J.Mattay. *Chem. Ber.*, **124**, 1425 (1991)
- G.H.Posner, J.-C.Carry, J.K.Lee, D.S.Bull, H.Dai. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1321 (1994)
- B.C.Ranu, A.Hajra, U.Jana. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 531 (2000)
- B.C.Ranu, A.Hajra, U.Jana. *Synlett*, 75 (2000)
- M.Hasegawa, T.Takabatake. *Synthesis*, 938 (1985)
- N.Viswanathan, A.R.Sidhaye. *Tetrahedron Lett.*, 5025 (1979)
- J.A.Donnelly, S.O'Brien, J.O'Grady. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1674 (1974)
- J.F.W.Keana, T.D.Lee. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1273 (1975)
- L.Boisvert, P.Brassard. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2453 (1983)
- A.K.Banerjee, V.E.Khalil, W.Vera. *Synth. Commun.*, **30**, 4375 (2000)
- F.M.Moghaddam, M.Ghaffarzadeh, S.H.Abd-Oskoui. *J. Chem. Res. (S)*, 570 (1999)
- A.K.Sinhababu, R.T.Borchardt. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 227 (1983)
- S.-I.Gohzu, M.Tada. *Chem. Lett.*, 61 (1986)
- B.C.Ranu, A.R.Das. *J. Org. Chem.*, **56**, 4796 (1991)
- B.C.Ranu, A.Majee, A.Sakhar. *J. Org. Chem.*, **63**, 370 (1998)
- S.Yakabe, M.Hirano, T.Morimoto. *Synth. Commun.*, **29**, 295 (1999)
- M.M.Heravi, D.Ajami, K.Tabar-Heydar. *Synth. Commun.*, **29**, 163 (1999)
- J.J.Lee, J.A.Lee, S.Y.Sohn. *Synth. Commun.*, **26**, 543 (1996)
- M.M.Hashemi, Y.A.Bni. *J. Chem. Res. (S)*, 138 (1998)
- M.M.Heravi, D.Ajami, K.Tabar-Heydar. *Synth. Commun.*, **29**, 1009 (1999)

55. M.M.Hashemi, F.Kalantari. *Synth. Commun.*, **30**, 1857 (2000)  
56. H.Firouzabadi, M.Abbasi. *Synth. Commun.*, **29**, 1485 (1999)  
57. D.Brillon, G.Sauvé. *J. Org. Chem.*, **57**, 1838 (1992)  
58. H.M.Sampath Kumar, B.V.Subba Reddy, E.Jagan Reddy, J.S.Yadav. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2401 (1999)  
59. S.Paul, M.Gupta, R.Gupta. *Synlett*, 1115 (2000)  
60. B.C.Ranu. *Synlett*, 885 (1993)  
61. E.Keinan, Y.Mazur. *J. Org. Chem.*, **43**, 1020 (1978)  
62. A.Fadel, J.Salaün. *Tetrahedron*, **41**, 413 (1985)  
63. F.D'Onofrio, A.Scettri. *Synthesis*, 1159 (1985)  
64. T.Nishiguchi, N.Machida, E.Yamamoto. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4565 (1987)  
65. T.Nishiguchi, C.Kamio. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 707 (1989)  
66. M.Pellet, F.Huet. *Tetrahedron*, **44**, 4463 (1988)  
67. F.Chavez, R.Gadinez. *Synth. Commun.*, **22**, 159 (1992)  
68. M.M.Heravi, M.A.Bigdebi, N.Nahid, D.Ajami. *Indian J. Chem.*, **38B**, 1285 (1999)  
69. M.M.Heravi, D.Ajami, M.Ghassemzadeh. *Synth. Commun.*, **29**, 1013 (1999)  
70. T.W.Greene, P.G.M.Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley, New York, 1973. 323 p.  
71. Y.Kamitori, M.Hojo, R.Masuda, T.Kimura, T.Yoshida. *J. Org. Chem.*, **51**, 1427 (1986)  
72. R.V.Anand, P.Saravanan, V.K.Singh. *Synlett*, 415 (1999)  
73. P.J.Kocienski. *Protecting Groups*. Thieme, Stuttgart, 1994. 156 p.  
74. J.S.Yadav, B.V.Subba Reddy, R.Srinivas, T.Ramalingam. *Synlett*, 701 (2000)  
75. G.M.Caballero, E.G.Gros. *J. Chem. Res. (S)*, 320 (1989)  
76. P.M.Bendale, B.M.Khadilkar. *Synth. Commun.*, **30**, 665 (2000)  
77. A.K.Mitra, A.De, N.Karchaudhuri. *Synlett*, 1345 (1998)  
78. A.K.Mitra, A.De, N.Karchaudhuri. *J. Chem. Res. (S)*, 320 (1999)  
79. B.C.Ranu, P.Dutta, A.Sarkar. *Synth. Commun.*, **30**, 4167 (2000)  
80. C.Narayana, N.K.Reddy, G.W.Kabalka. *Synth. Commun.*, **22**, 2587 (1992)  
81. F.Salehi, A.R.Motlagh. *Synth. Commun.*, **30**, 671 (2000)  
82. V.J.Patil, U.Mävers. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1281 (1996)  
83. S.Chandrasekhar, B.V.Subba Reddy. *Synlett*, 851 (1998)  
84. B.Movassagh, M.M.Lakouraj, K.Ghodrati. *Synth. Commun.*, **30**, 2353 (2000)  
85. R.H.Hall. *The Modified Nucleosides in Nucleic Acids*. Columbia University Press, New York; London, 1971. 347 p.  
86. B.Das, P.Madhusudhan, B.Venkataiah. *Synlett*, 1569 (1999)  
87. H.Ogawa, M.Amano, T.Chihara. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 495 (1998)  
88. H.Ogawa, T.Hagiwara, T.Chihara, S.Teratani, K.Taya. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 627 (1987)  
89. T.Nishiguchi, H.Taya. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9102 (1989)  
90. B.Das, B.Venkataiah, P.Madhusudhan. *Synlett*, 59 (2000)  
91. K.Smith, M.Butters, W.E.Paget. *Synthesis*, 1155 (1985)  
92. H.Konishi, K.Aritomi, T.Okano, J.Kiji. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 591 (1989)  
93. A.G.Mistry, K.Smith, M.R.Bye. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1051 (1986)  
94. R.L.Danheiser, J.S.Nowick. *J. Org. Chem.*, **56**, 1176 (1991)  
95. W.Adam, L.A.A.Encarnacion. *Synthesis*, 388 (1979)  
96. B.C.Ranu, A.R.Das. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1334 (1990)

## SILICA GEL IN ORGANIC SYNTHESIS

**A.K.Banerjee, M.S.Laya Mimo, W.J.Vera Vegas**

*Venezuelan Scientific Research Institute, Centre of Chemistry*

*Apartado 21827, Caracas 1020-A, Venezuela, Fax +58(2)504-1350*

Data on the use of silica gel in organic synthesis are surveyed. Specific features of different types of reactions, namely, cyclisation (intra- and inter-molecular), molecular rearrangements, reduction, oxidation, condensation, formylation, hydration and dehydration, protection of functional groups *etc.*, occurring in the presence of silica gel, are considered.

Bibliography — 96 references.

*Received 23rd November 2000*