

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.¹ Он содержит значительные количества воды, котораяочно 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.²

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 упрощенное (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, обзор³), 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.

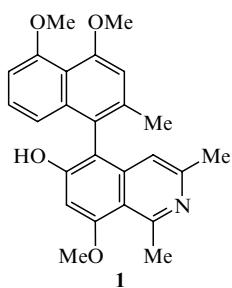
II. Реакции циклизации

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.

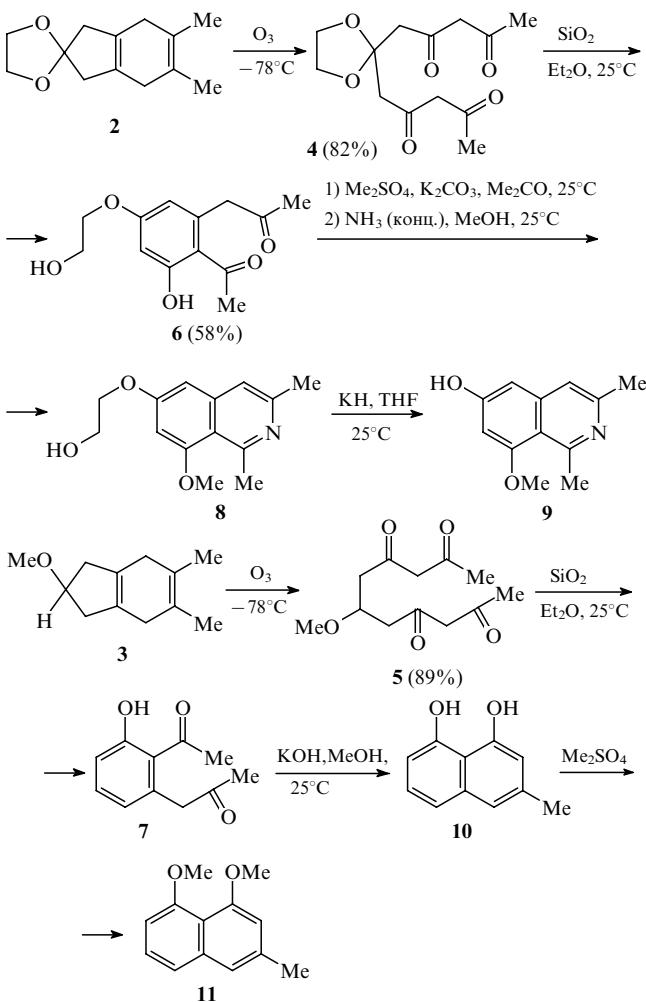
1. Внутримолекулярные реакции циклизации

В работе Брингмана⁴ предложен простой метод синтеза изохинолинового и нафтилинового 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.



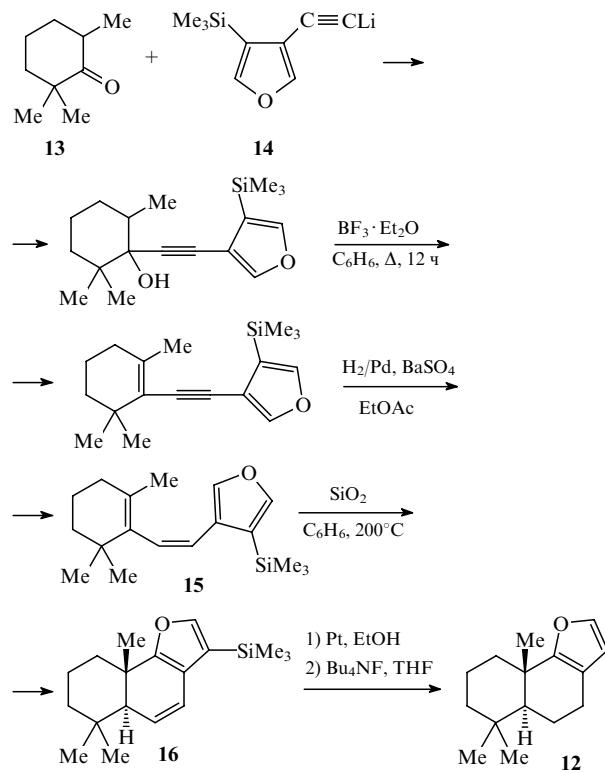
В качестве исходных соединений использовали индановые производные **2** и **3**. Последние мягким озонолизом (в отсутствие кислорода) превращали в соответствующие поликетоны **4** и **5**, которые затем в присутствии силикагеля циклизовали в производные фенола **6** и **7**.[†]



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

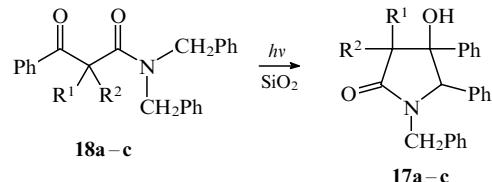
6-гидрокси-3-метил-8-метоксиизохинолин (**9**). В свою очередь, фенол **7** действием основания переводили в 1,8-дигидрокси-3-метилнафталин (**10**),[‡] который метилированием диметилсульфатом превращали в диметоксипроизводное **11**. Последующее взаимодействие изохинолина **9** и нафталина **11** привело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

Описано⁶ применение силикагеля в синтезе сесквитерпена паллесцензина A (**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 десилирирование продукта **16** дает паллесцензин A (**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 работе⁷ сообщается о синтезе пятичленных лактамов **17a–c** фотоциклизацией адсорбированных на силикагеле *N,N*-дibenзил-2-бензоилкарбоксамидов **18a–c**.



[†] Еще Берч⁵ предположил, что возможна циклизация поликетона **4** под действием оснований, но он не исследовал образующиеся соединения.

[‡] Крайне чувствительное к окислению производное **10** было найдено в ягодах *Diospyros mollis*, обладающих антгельминтной активностью.

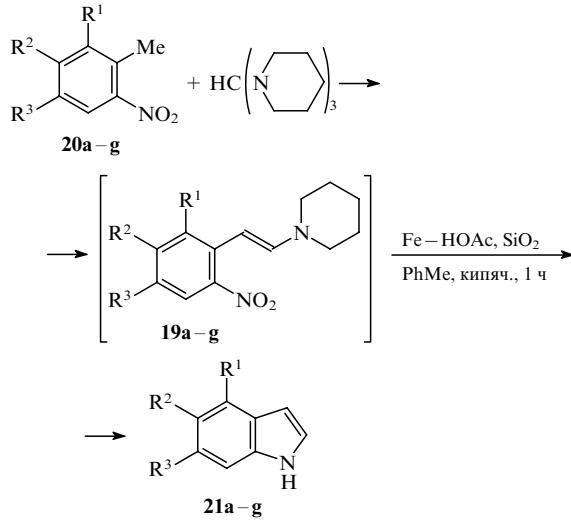
Соединение	R ¹	R ²	Выход 17, %	
			C ₆ H ₆	SiO ₂
a	H	H	80	83
b	Me	H	90	91
c	Me	Me	65	63

Авторы считают, что в данном случае, как и при реакции в растворе,⁸ 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.⁹

В работе¹⁰ описана восстановительная циклизация на силикагеле ряда 2-нитро- β -пиперидиностиролов **19a–g**, полученных конденсацией замещенных 2-нитротолуолов **20a–g** с трипиперидинометаном.⁸ 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 ¹	R ²	R ³	Выход 21, %
a	H	H	H	82
b	F	H	H	87
c	H	H	Cl	90
d	OMe	H	H	94
e	OCH ₂ Ph	H	H	85
f	H	H	OMe	81
g	H	OCH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	62

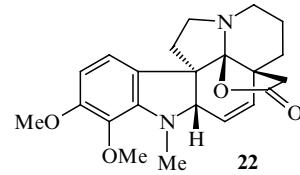
В отсутствие силикагеля выходы индолов существенно ниже, что, возможно, объясняется протеканием внутримолекулярных реакций с участием β -диалкиламино-2-нитростиролов.¹²

§ Данный метод получения индолов является модификацией метода Леймгубера–Бачо,¹¹ который включает аминовинилирование 2-нитротолуолов и последующую восстановительную циклизацию получающихся *транс*- β -диалкиламино-2-нитростиролов.

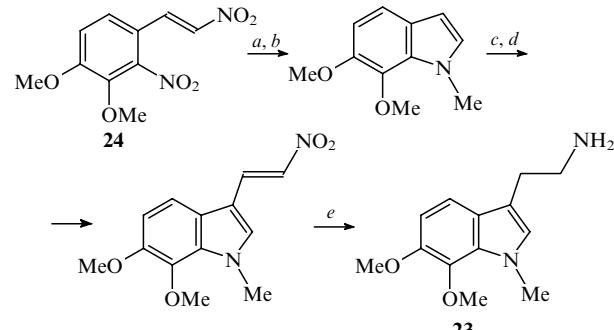
С помощью данного метода удалось получить также 5,6-бис(бензилокси)-4-фтор-, 5,6-бис(бензилокси)-7-фтор- и 4,7-дифтор-5,6-дифенилметилендиоксииндолы (выходы 61, 53 и 53% соответственно), являющиеся промежуточными соединениями на пути синтеза галогензамещенных аналогов фармацевтически важных нейротоксинов — 5,6- и 5,7-дигидрокситриптаминов. При использовании в качестве восстановителя на стадии конденсации вместо Fe–AcOH таких систем как TiCl₃–AcONH₄ и Ni–Ренея–N₂H₂ 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,¹³ 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 SiO₂) была использована Кори и сотр.¹⁴ для получения замещенного триптамина — одного из исходных соединений в синтезе индольного алкалоида аспидофитина **22**.



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

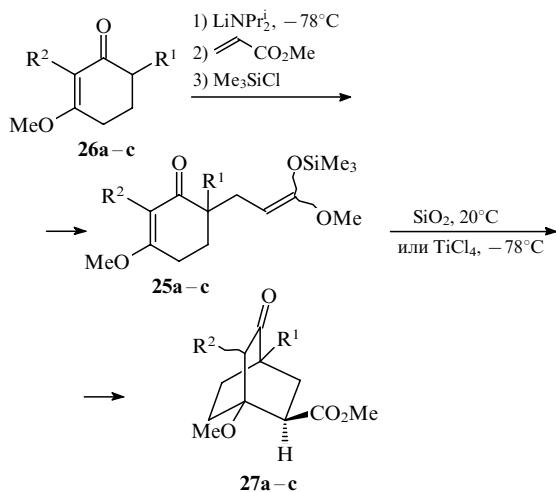


a) Fe–HOAc, SiO₂, MePh, Δ ; b) MeI, KOH, Bu₄NI, THF, 23°C; c) POCl₃, DMF, 35°C, 1 ч, NaOH(водн.), Δ ; d) MeNO₂, NH₂OAc, Δ , 1 ч; e) LiAlH₄, THF, Δ , 1 ч.

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

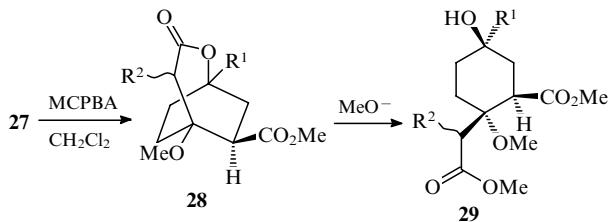
Смешанные ацетали кетенов **25a–c** получали из 3-метоксисциклогекс-2-енона (**26a**) и его 6-метил- (**26b**) и 2,6-диметилпроизводных (**26c**). С этой целью циклогексеноны после обработки дизопропиламидом лития (LDA) при низкой температуре вводили в реакцию с метилакрилатом и силицировали. В этом случае реакция циклогексенонов с метилакрилатом останавливается на стадии образования смешанных ацеталей кетонов **25a–c**; продуктов двойного присоединения по Михаэлю обнаружено не было. Циклизацию ацеталей **25a–c** осуществляли двумя путями: пропусканием 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 ¹	R ²	Выход 27, %	
			SiO ₂	TiCl ₄
a	H	H	> 98	72
b	Me	H	> 98	83
c	Me	Me	> 98	54

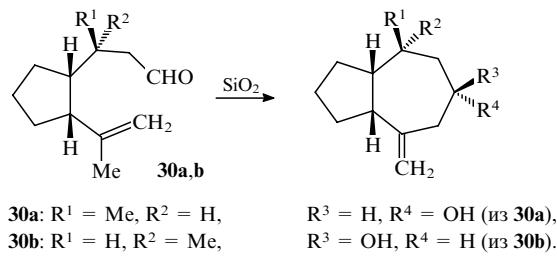
Бициклооктаноны **27** представляют интерес, поскольку на их основе можно получить циклические соединения с несколькими асимметрическими центрами. С этой целью соединения **27** региоселективным окислением по Байеру–Виллигеру переводят в лактоны **28**, которые после раскрытия лактонного цикла дают циклические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



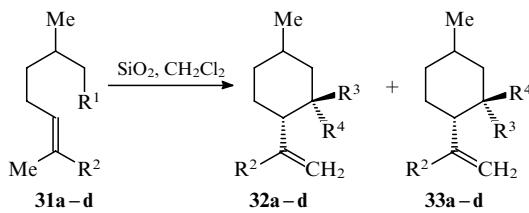
Позже те же авторы¹⁶ предприняли попытку получить этим методом другие производные бицикло[2.2.2]октанона. В качестве исходных соединений они взяли 3-винил- и 3-(*N*-метил-*N*-тозиламино)замещенные циклогекс-2-еноны. Оказалось, что винильное производное реагирует с метилакрилатом аналогично 3-метоксипроизводному (сначала образуется соответствующий ацетал кетена, который затем циклизуется на силикагеле в конечный винилзамещенный бицикло[2.2.2]октанон), в то время как аминопроизводное сразу дает бициклооктанон при -78°C в результате двойного присоединения по Михаэлю.

Реакция кислотно-катализируемой циклизации ненасыщенных карбонильных соединений с участием кислот Льюиса изучена достаточно хорошо (см., например, обзор¹⁷ и ссылки в нем). Это очень привлекательный метод образования новой C–C-связи. Однако при использовании обычных кислот Льюиса не всегда удается достичь высокой селективности, кроме того, наблюдается образование побочных продуктов. Маршал с сотр.¹⁸ предложил использовать в

качестве катализатора этой реакции силикагель. Так, силикагель эффективно катализирует циклизацию ненасыщенных альдегидов **30**.^{19, 20}



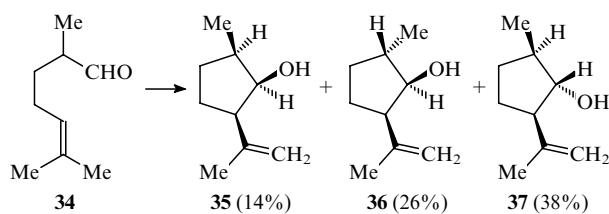
Результаты, полученные при изучении различных реагентов, нанесенных на силикагель, надежно свидетельствуют о том, что в силикагеле всегда присутствует какое-то количество молекул воды в связанном состоянии, в том числе в виде кремниевой кислоты.²¹ Известно, что высокое давление увеличивает $\text{p}K_{\text{a}}$ 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 Хендрикс²² 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.



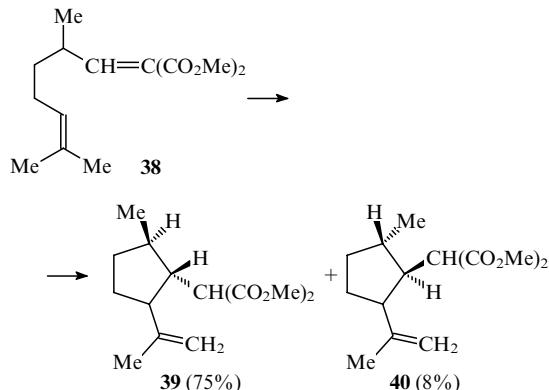
Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %	
					32	33
a	CHO	Me	OH	H	58	15
b	CHO	H	OH	H	5	20
c	COMe	Me	OH	Me	46	20
d	CH = C(CO ₂ Me) ₂	Me	CH(CO ₂ Me) ₂	H	66	7

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 Me_2AlCl ²³ и ZnBr_2 ,^{24, 25} а в случае альдегида **31b** выходы продуктов циклизации **32b** и **33b** низкие (5 и 20% соответственно; с использованием Me_2AlCl 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.

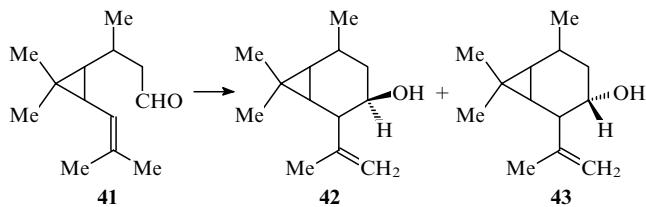
Ненасыщенный альдегид **34** на силикагеле под давлением 15 кбар циклизуется с образованием смеси пятичленных циклических продуктов **35–37**. Метилкетон — гомолог альдегида **34** — в этих условиях циклизации не подвергается.



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

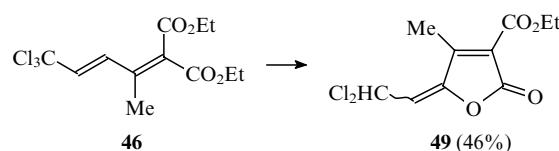
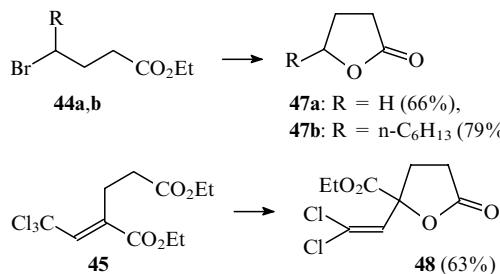


Использование силикагеля и давления 15 кбар оказалось полезным и при циклизации лабильного винилциклопропанового альдегида **41** в соединения **42** и **43**. Попытка циклизовать альдегид **41** под действием бромида цинка закончилась неудачей; конечные продукты **42** и **43** были обнаружены только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



Исследование²² 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^{26,27}), а в некоторых случаях (например, при циклизации альдегида **41**) данный метод является наиболее подходящим.

Обработка γ -галогензамещенных сложных эфиров **44a,b** и их виниллогов **45, 46** силикагелем в ксиоле сопровождается образованием с высокими выходами γ -бутиrolактонов **47a,b**, **48** и **49** соответственно.²⁸

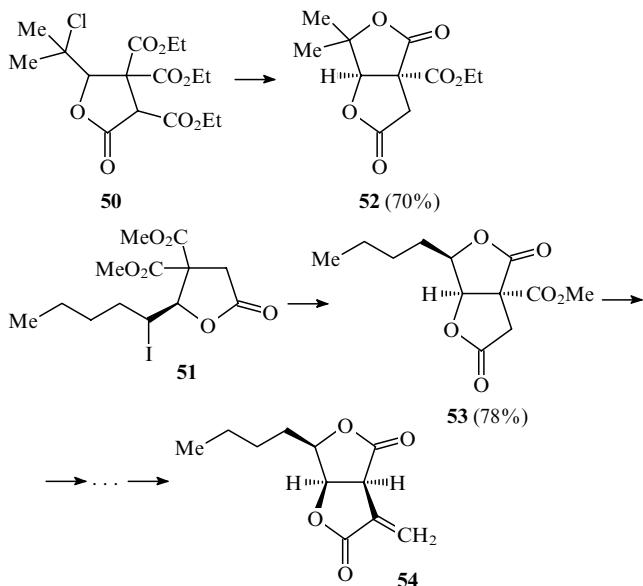


Использовали силикагель, высушенный в течение 3 ч при 200–250°C и 20 мм рт.ст. Реакция проходила при нагревании субстрата с силикагелем в ксиоле в течение 3–15 ч.

Эффективность применения силикагеля была продемонстрирована на примере превращения этил-4-бромбутират (44a). Кипячение соединения **44a** в ксиоле в присутствии SiO_2 приводит к γ -бутиrolактону **47a** с выходом 66%, в то время как нагревание этого галогенэфира в ксиоле в отсутствие силикагеля не дает продукта лактонизации.

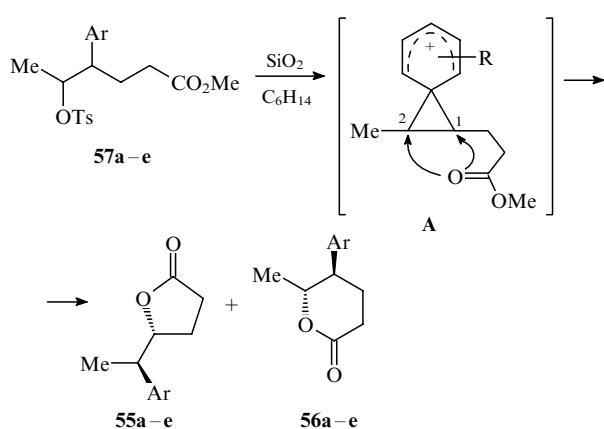
Кислотно-катализируемая лактонизация γ -галогензамещенных карбоновых кислот — один из наиболее привлекательных методов синтеза γ -бутиrolактонов. Однако он непригоден для субстратов, содержащих функциональные группы, чувствительные к гидролизу. Использование силикагеля позволяет не только обойти эти ограничения, но и повысить выход конечных продуктов. Ранее сообщалось об умеренных выходах γ -бутиrolактонов, полученных при нагревании γ -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- γ -бутиrolактонов. 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*.

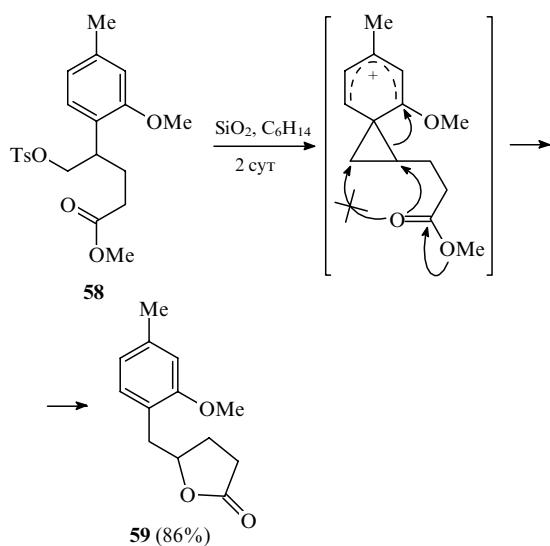
В работе²⁹ сообщается о новом методе синтеза γ - (соединения **55a–e**) и δ -лактонов (соединения **56a–e**) в результате превращения метил-4-арил-5-тозилоксигексаноатов **57a–e** под действием силикагеля в гексане.



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

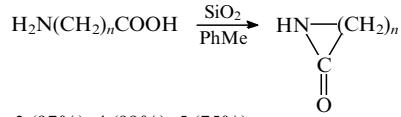
Структуры полученных лактонов были установлены на основании спектральных данных. Во всех случаях выходы δ -лактонов преобладали над выходами γ -лактонов.

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



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

В работе³⁰ 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 работе³¹ предложен эффективный метод синтеза азотистых гетероциклических соединений, в основе которого лежит циклизация Δ^4 - или Δ^5 -алкениламинов (уретанов) под действием PhSeCl в присутствии силикагеля (табл. 1). Предполагается, что реакция протекает в две стадии: сначала в растворе CH₂Cl₂ происходит быстрое присоединение PhSeCl

Таблица 1. Циклизация уретанов.

Уретан	Продукт	Выход, %	
		в растворе	на SiO ₂
		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.

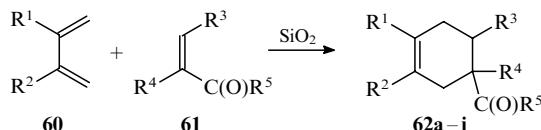
Для удаления PhSe-группы селениды обрабатывали гидридом трифенилолова в кипящем толуоле.

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.³²

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^{3,21} и ссылки в них). Здесь мы рассмотрим лишь несколько наиболее интересных работ, посвященных [4 + 2]-циклоприсоединению (реакция Дильса – Альдера). Так, в работах^{33,34} 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.

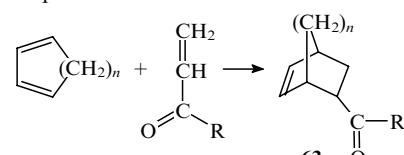


Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход 62 , %
a	H		H	H	Me	85
b	H		H	H	H	67
c	Me		H	H	Me	72
d	Me		H	H	H	56
e	Me		Me	H	Me	92
f	Me		Me	H	Me	89
g	Me		Me	Me	H	83
h	$(CH_2)_2CH = CMe_2$	H	H	H	Me	73
i	$(CH_2)_2CH = CMe_2$	H	H	H	H	66

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 вандер-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 .

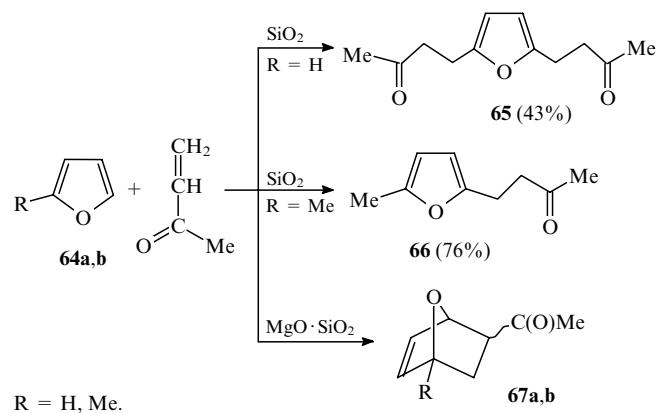
Авторы отмечают, что активность силикагеля существенно зависит от содержания в нем воды. Лучшие выходы были получены при использовании силикагеля, высушенного при 200°C в течение 6 ч для удаления физически-адсорбированной воды. В данной реакции был испытан также флуорисил ($MgO \cdot SiO_2$, Florisil), 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 циклопента- и циклогексадиенам протекает с образованием преимущественно эндо-изомеров **63**, а жидкофазная реакция с участием этих субстратов дает смесь изомеров, причем примесь экзо-изомера > 20%.



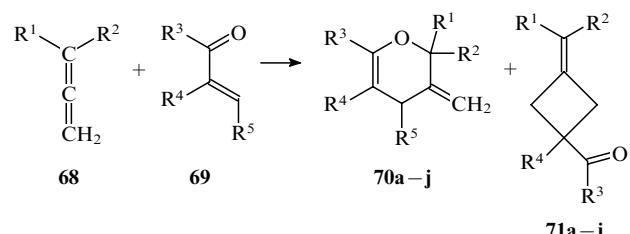
R = H, Me.

Взаимодействие фурана (**64a**) и сильвана (**64b**) с винилметилкетоном 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 флуорисила ($MgO \cdot SiO_2$) образуются ожидаемые продукты [4 + 2]-циклоприсоединения **67a,b**.



R = H, Me.

В работе³⁵ наглядно продемонстрированы преимущества применения данного метода сухой адсорбции в реакции гетеродиенового синтеза. Было найдено, что циклоприсоединение аллоксиалленов **68** к α,β -еналам и α,β -енонам **69** приводит к [4 + 2]-аддуктам **70**.



71a–j

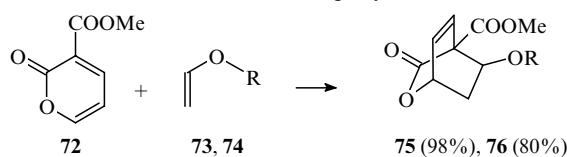
Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход 70 + 71, %
a	EtO	H	H	H	H	71 (с преобладанием 70)
b	EtO	H	Me	H	H	68 (с преобладанием 70)
c	EtO	H	H	Me	H	58 (с преобладанием 71)
d	EtO	H	H	H	Me	<5
e	MeO	Me ₃ Si	H	H	H	47 (70) + 26 (71)
f	MeO	Me ₃ Si	Me	H	H	47 (с преобладанием 70)
g	MeO	Me ₃ Si	H	Me	H	38 (70) + 43 (71)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

Наибольшие выходы продуктов [4 + 2]-циклоприсоединения были достигнуты при использовании высушенного силикагеля, дезактивированного триэтиламином (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,³⁴ однако скорость реакции при этом снижается. Оксид алюминия не обладает каталитической активностью в данной реакции.

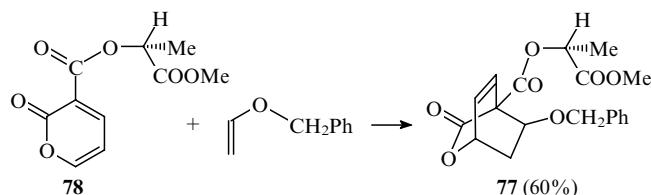
Образующиеся 2-алкокси-3-метилиден-3,4-дигидро-2Н-пираны 70 являются исходными продуктами в синтезе ценных производных глутарового альдегида.

В работе Познера с соавт.³⁶ сообщается, что preparative [4 + 2]-циклоприсоединение коммерческого 3-метокси-карбонил-2-пирона (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 = Buⁿ (73, 75), PhCH₂ (74, 76).

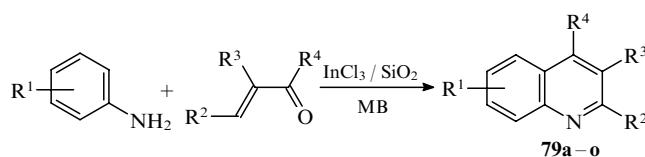
эндо-Аддукты 77 (соотношение диастереомеров приблизительно 4 : 1) образуются и в результате циклоприсоединения бензилвинилового эфира (74) к энантиомерно чистому пироновому производному (R)-метиллактата 78. Реакцию проводили в среде толуола на высушенном (200°C, 16 ч) силикагеле Syloid 221.



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»[¶] 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.³⁷ 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.

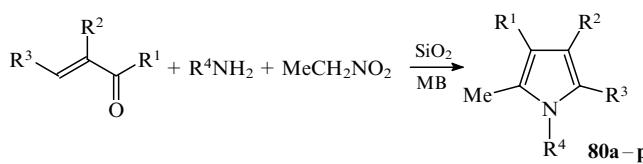


Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход 79, %
a	H	H	H	Me	85
b	2-Me	H	H	Me	81
c	3-Me	H	H	Me	84
d	4-Me	H	H	Me	85
e	2-OMe	H	H	Me	80
f	4-OMe	H	H	Me	83
g	3-OH	H	H	Me	81
h	3-Cl	H	H	Me	87
i	4-Cl	H	H	Me	80
j	4-Br	H	H	Me	80
k	2-Me-4-I	H	H	Me	83
l	C ₄ H ₄	H	H	Me	82
m	H	Me	H	p-MeOC ₆ H ₄	81
n	3-Cl	Me	H	p-MeOC ₆ H ₄	83
o	H	Pr ⁿ	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 михаэловское присоединение анилина к винилкетону с последующими циклизацией и ароматизацией при катализе InCl₃/SiO₂. При использовании InCl₃ без силикагеля реакция протекает вяло, а на силикагеле без InCl₃ образуются имины.

Теми же авторами был предложен³⁸ 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.

¶ Термин «атомно-экономичные» процессы впервые был предложен Б. Тростом.

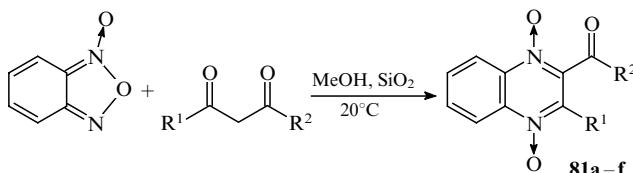


Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход 80, %	
					SiO ₂	THF, Δ
a	Ph	H	H	PhCH ₂	60	30
b	Ph	H	Ph	PhCH ₂	65	32
c	Ph	H	Me	PhCH ₂	64	35
d	H	H	Me	PhCH ₂	60	31
e	H	H	Me	cyclo-C ₆ H ₁₁	60	32
f	Ph	H	H	C(Ph)HMe	62	33
g	Ph	H	Me	C(Ph)HMe	66	33
h	Ph	H	H	Pr ⁱ	64	35
i		H	Me	Pr ⁱ	68	36
j		H	Me	PhCH ₂	72	40
k	Pr ⁿ	Et	H	PhCH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

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

На наш взгляд, предложенные Рану^{37,38} 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 работе³⁹ предложен удобный способ получения производных ди-*N*-оксидов хиноксалинов **81a-f** из карбонильных соединений и бензофуроксана в метаноле в присутствии силикагеля.



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

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

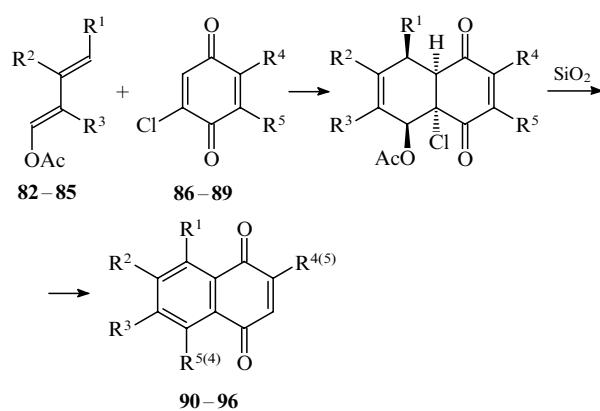
ченный гель с адсорбированными реагентами, не высушивая, оставляют при комнатной температуре на 1–2 недели, а затем хроматографически выделяют образовавшийся ди-*N*-оксид хиноксалина. Эффективность реакции сильно зависит от типа используемого силикагеля. Хорошие результаты были получены с Wako gel C-200 (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,⁴⁰ оксициклоопропаны,⁴¹ оксазолидины,⁴² альдегиды.¹⁸ В обзоре МакКиллопа и Янга²¹ описано множество интересных перегруппировок, протекающих под действием силикагеля, поэтому здесь мы обсуждать эти реакции не будем. Рассмотрим лишь несколько примеров таких перегруппировок.^{43–45}

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**.⁴³

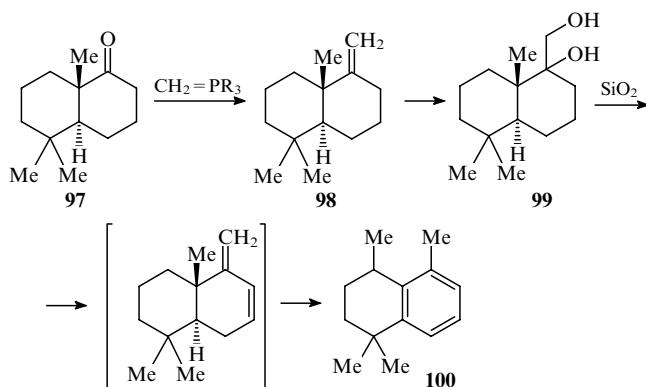


Реакция	Про-дукт	R ¹	R ²	R ³	R ⁴⁽⁵⁾	R ⁵⁽⁴⁾	Выход, %
82 + 87	90	H	H	H	Cl	H	92
83 + 86	91	H	H	Me	Cl	H	79
83 + 87	92	H	H	Me	(H)	(Cl)	65
84 + 86	92	H	Me	H	Cl	H	88
84 + 87	91	H	Me	H	(H)	(Cl)	80
85 + 86	93	Me	H	H	Cl	H	80
85 + 87	94	Me	H	H	(H)	Cl	90
84 + 88	95	H	Me	H	OMe	H	96
84 + 89	96	H	Me	H	(H)	(OMe)	79

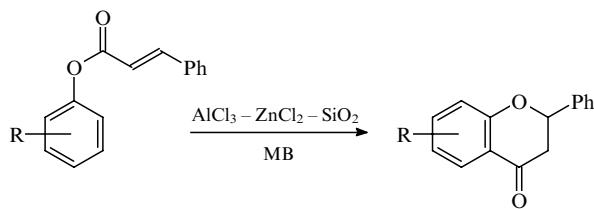
Это удобный метод синтеза замещенных нафтохинонов — фрагментов многих природных алкалоидов.

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

переводили в олефин **98** по реакции Виттига, а затем превращали в диол **99** действием реагента Вудварда (MeCOOAg, I₂, MeCOOH, H₂O) 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 перегруппированывается.

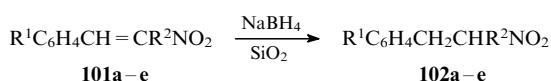


В работе⁴⁵ предложен простой метод синтеза флаванонов из сложных эфиров (перегруппировка Фриса). Перегруппировка протекает под действием микроволнового излучения в присутствии каталитической системы $\text{AlCl}_3 - \text{ZnCl}_2 - \text{SiO}_2$.



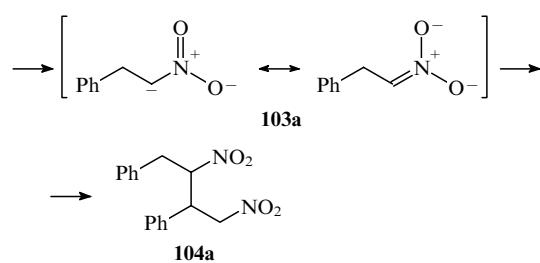
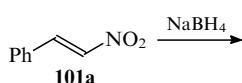
IV. Восстановление

В работе⁴⁶ описано восстановление нитростиролов **101a–e** до нитроэтилбензолов **102a–e** действием борогидрида натрия в присутствии силикагеля в смеси хлороформа и изопропилового спирта.



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

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

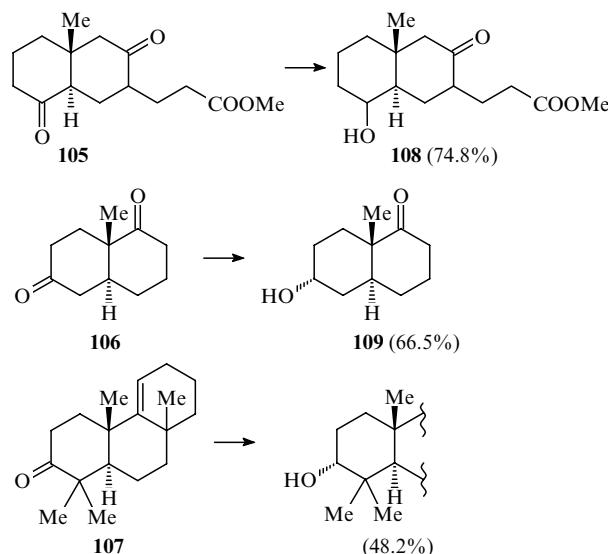


В присутствии силикагеля образование интермедиатов 103 происходит, скорее всего, на его поверхности. В этом случае присоединение к ним второй молекулы стирола затруднено, и главными продуктами являются нитроэтилбензольды 102.

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**.

Описано⁴⁷ восстановление бициклических дикетонов **105** и **106**, трициклического кетона **107** и ряда стероидных кетонов (5 α - и 5 β -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 ZnCl_2 , то можно добиться селективного восстановления только одной кетогруппы. Так, дикетоны **105** и **106** с хорошими выходами восстанавливаются до соответствующих гидроксикетонов **108** и **109**, причем в процессе реакции не требуется защиты второй карбонильной группы.



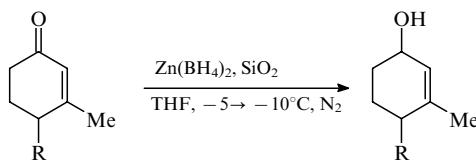
Присутствие небольшого количества воды (5%) в силикагеле ускоряет реакцию, что, вероятно, связано с увеличением адсорбции амина.

Соединения, содержащие несколько карбонильных групп в молекуле, могут региоселективно адсорбироваться на силикагеле. Так, на примере 5 α - и 5 β -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 C(3)O. 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 5α - и 5β -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 3α - и 3β -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.

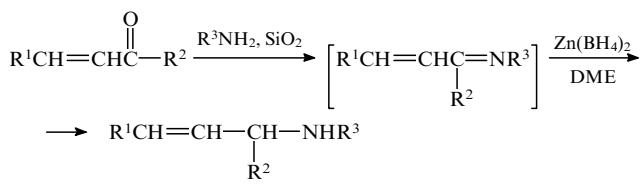
Рану с сотр.⁴⁸ предложил отличный метод синтеза циклических и ациклических аллильных спиртов восстановлением соответствующих сопряженных непредельных кетонов и альдегидов действием борогидрида цинка, нанесенного на силикагель. В реакцию были вовлечены разнообразные ненасыщенные альдегиды (круточный альдегид, цитраль и др.) и кетоны (замещенные 3-метилциклогекс-2-еноны, α -ионон, пент-2-енон и др.); в большинстве случаев выходы соответствующих аллильных 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 Рану⁴⁹ 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).



$R^1, R^3 = \text{Alk, Ar}; R^2 = H, \text{Alk}$.

Попытки применения других катализаторов (например, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ или 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 работу⁵⁰, в которой восстановление кетонов и альдегидов в соответствующие спирты осуществляли борогидридом натрия в присутствии силикагеля в аprotонном растворителе (в гексане). Основными достоинствами этой реакции являются доступность и дешевизна исходных реагентов и катализаторов, мягкие

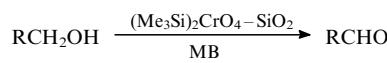
условия проведения реакций, простота выделения конечных продуктов и, что самое главное, высокие выходы.

V. Окисление

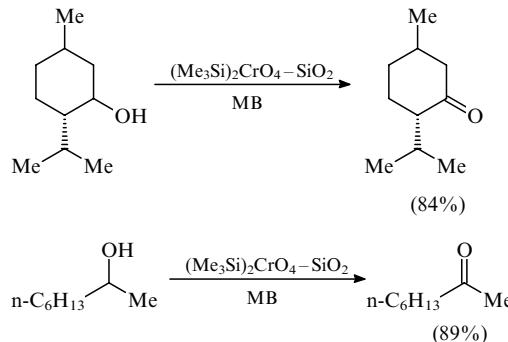
Применение неорганических окислителей в органическом синтезе часто лимитируется их низкой растворимостью в малополярных средах. Один из наиболее широко используемых окислителей — озон. Применение сухого озонирования в присутствии силикагеля для введения атомов кислорода по неактивированным связям C–H подробно описано в обзоре Басюка³, поэтому мы обсуждать этот процесс не будем. Здесь мы рассмотрим некоторые другие неорганические окислители.

1. Окисление спиртов

В работе⁵¹ описано применение бис(триметилсил)хромата, нанесенного на силикагель, для окисления ряда спиртов в карбонильные соединения. Реакция инициируется микроволновым излучением и протекает в отсутствие растворителя.



$R = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (98%), $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ (86%).

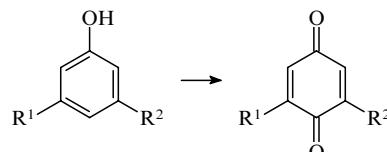


Реакция завершается в течение короткого времени. Высокие выходы карбонильных соединений, простая методика эксперимента, легкое выделение продуктов и стабильность окислителя в течение длительного времени делают данный метод крайне привлекательным для синтетиков.

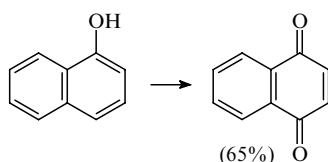
Ранее⁵² было описано окисление спиртов под действием бис(триметилсил)хромата, нанесенного на силикагель, в растворе CH_2Cl_2 .

2. Окисление фенолов

Несмотря на большое разнообразие методов синтеза хинонов, исследования в этой области продолжаются, так как многие хиноны обладают биологической активностью, а некоторые из них являются важными полупродуктами в синтезе лекарственных препаратов. Недавно Хашеми⁵³ 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.



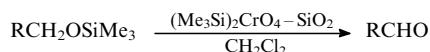
$R^1 = R^2 = H$ (64%); $R^1 = \text{Me}, R^2 = H$ (53%); $R^1 = R^2 = \text{Me}$ (57%)



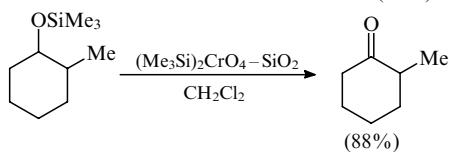
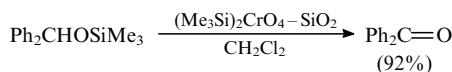
В качестве растворителей в данной реакции можно использовать бензол, толуол и этилбензол.

3. Окисление силиловых эфиров

Бис(триметилсил)хромат, нанесенный на силикагель, был использован также для окисления триметилсиловых эфиров первичных и вторичных спиртов.⁵⁴ Реакцию проводили в дихлорметане.



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

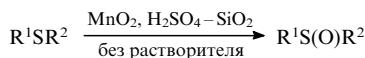


Необходимо отметить, что при окислении (3-фенилаллил)силолового эфира кроме целевого коричного альдегида было получено некоторое количество (28%) бензальдегида, что говорит о неустойчивости двойной связи в указанных условиях.

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

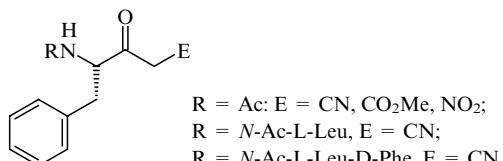
4. Окисление сульфидов

В работе⁵⁶ предложен эффективный метод получения сульфоксидов окислением сульфидов в отсутствие растворителей. Окисление осуществляют диоксидом марганца в присутствии каталитической системы H₂SO₄–SiO₂.

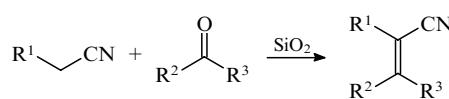


VI. Реакции конденсации

Силикагель является хорошим катализатором конденсации по Кнёвенагелью. Так, в работе⁵⁷ описана конденсация пептидилакетонитрилов — 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.



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 R¹CH₂CN и активирует электрофильное карбонильное соединение.

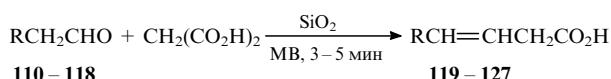


R ¹	R ²	R ³	Выход, %
L-PhCH ₂ CH—C ₆ H ₄	H	4-MeOC ₆ H ₄	100
AcNH	H	Ph	85
	H	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	58
	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	37
	H	2-HO ₂ CC ₆ H ₄	97
	H	3-MeO-4-HOC ₆ H ₃	93
	—(CH ₂) ₅ —		46
	—(CH ₂) ₄ —		35
Me	Me		44
HOCH ₂	Me		80
MeC(OH)H	Me		61
L-PhCH ₂ CH—C ₆ H ₄	H	4-MeOC ₆ H ₄	98
(N-Ac-L-Leu)NH	O		
L-PhCH ₂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

Данная реакция имеет большие потенциальные возможности в синтезе пептидных ингибиторов α -химотрипсина. Она отличается промышленной простотой и высокими выходами продуктов, а кроме того, не сопровождается эпимеризацией. Конденсация (N-ацетилфенилаланил)акетонитрила 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 пептидилакетонитрилов были испытаны также другие соединения R¹CH₂E (E = CN, CO₂Me, NO₂; R¹ = CN, NO₂, C(O)Ph, CO₂Me, CO₂Et и SO₂Ph), содержащие активированную метиленовую группу. Оказалось, что реакция идет только в случае соединений с E = CN и R¹ = CN, NO₂ и C(O)Ph, а соединения с E = CO₂Me и R¹ = CO₂Me, CO₂Et и SO₂Ph 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 пиридинина). Для получения β,γ -ненасыщенных кислот было предложено использовать конденсацию Кнёвенагеля, катализируемую SiO₂.⁵⁸ Реакцию проводили в отсутствие растворителя под действием микроволнового излучения.



R = Et (**110**, **119**, 84%), Prⁿ (**111**, **120**, 83%), Buⁿ (**112**, **121**, 84%), n-C₅H₁₁ (**113**, **122**, 84%), n-C₆H₁₃ (**114**, **123**, 88%), n-C₇H₁₅ (**115**, **124**, 86%), n-C₈H₁₇ (**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 получаются с высокими выходами и стереохимической чистотой. Метод характеризуется прерывистой простотой и быстротой.

VII. Формулирование

Реакция Вильсмайера – Хаака широко применяется для введения альдегидной группы в ароматическое кольцо. Учитывая важность данной реакции для органического синтеза, авторы работы⁵⁹ 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_3 –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 алkenов, и обратная реакция гидратации алkenов — очень полезные синтетические превращения, активно применяемые в органическом синтезе.

В подробном исследовании Рану⁶⁰ описан общий метод селективного анти-марковниковского присоединения воды к алканам с участием силикагеля. Нанесенный на предварительно активированный силикагель (200°C, вакуум) алкен обрабатывали раствором $Zn(BH_4)_2$ в 1,2-диметоксиэтане (DME) при комнатной температуре, а затем гидролизовали. 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 ₆ H ₄	68
	R = 4-ClC ₆ H ₄	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 ¹ = R ² = OH	81
	R ¹ = R ² = OMe	85
	R ¹ = NMe ₂ , R ² = H	78

Эффективность применения силикагеля в реакциях дегидратации спиртов определяется кислотными свойствами его поверхности (SiO_2 — 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 Torr) получен катализатор, позволяющий селективно дегидратировать третичные, аллильные и пространственно затрудненные вторичные спирты.⁶¹ Выходы соответствующих алкенов — количественные (табл. 4).

Таблица 3. Анти-марковниковское присоединение воды к алкенам.

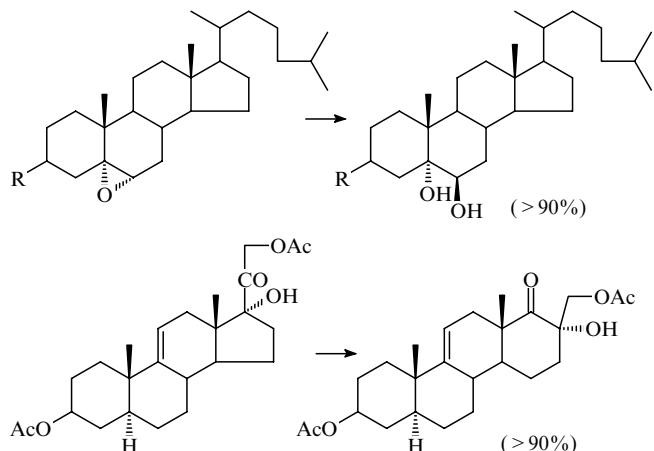
Исходное соединение	Продукт	Выход, %
Me(CH ₂) ₆ CH=CH ₂	Me(CH ₂) ₆ CH ₂ —CH ₂ OH	95
Ph—CH=CH ₂	Ph—CH ₂ —CH ₂ OH + Ph—CH(Me) ₂ 4 : 1 OH	85
Ph—CH(Me) ₂	Ph—CH ₂ —CH ₂ OH	90
Ph—CH=CH ₂	Ph—CH ₂ —CH ₂ OH	80
Ph—CH=CH ₂	Ph—CH(Me) ₂	70
Ph—CH=CH ₂	Ph—CH(Me) ₂	70
Ph—CH=CH ₂	Ph—CH(Me) ₂	70

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

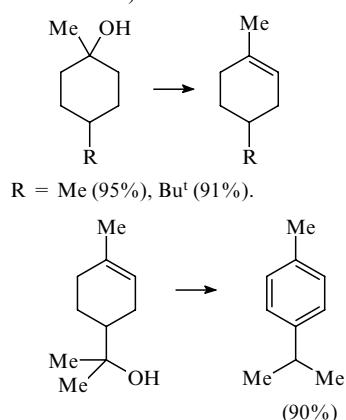
Исходное соединение	Продукт	Выход, %
Me—OH + HO—Me	Me	>90
OH + OH	—	>90
HO...OH	Me	>90
COMe + OH	Me	>90
HO + Pr ⁱ	Me	>90

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



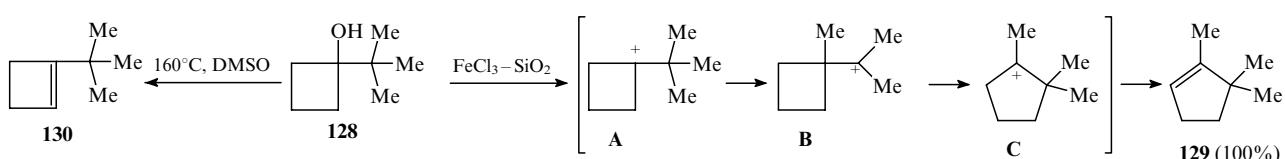
Позднее было предложено использовать для дегидратации спиртов систему $\text{FeCl}_3 - \text{SiO}_2$ на основе безводного хлорида железа, приготовленную простым растиранием компонентов.⁶² Данная система является эффективной при дегидратации третичных спиртов (выходы продуктов количественные).



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

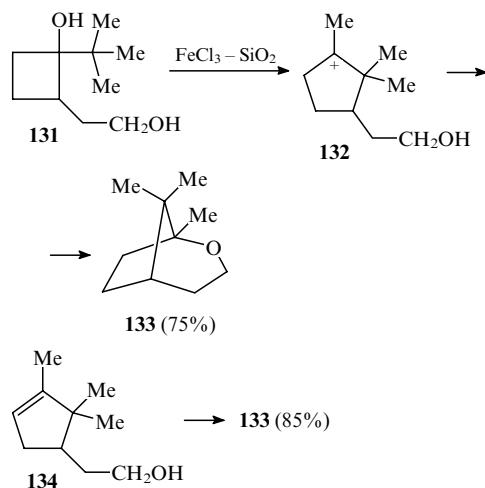
Если дегидратацию спирта **128** проводить в других условиях — при нагревании в ДМСО при 160°C — соединение **129**

Схема 1



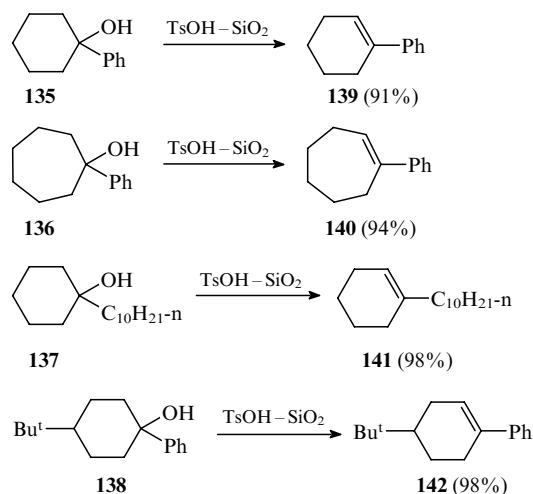
получается лишь с выходом 5%, при этом выход олефина **130** достигает 95%.

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.

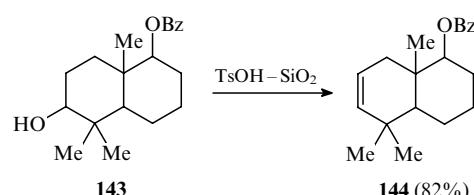


Таким образом, система $\text{FeCl}_3 - \text{SiO}_2$ катализирует не только реакции дегидратации, но и перегруппировки с расширением цикла. Некоторые продукты таких перегруппировок являются важными предшественниками в синтезе сесквитерпеновых соединений.

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

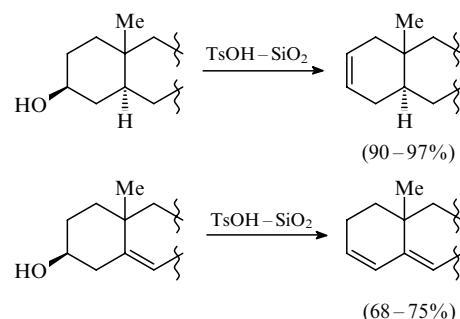


Дегидратация спирта **143** в этих условиях привела к олефину **144** с более низким выходом.[†]

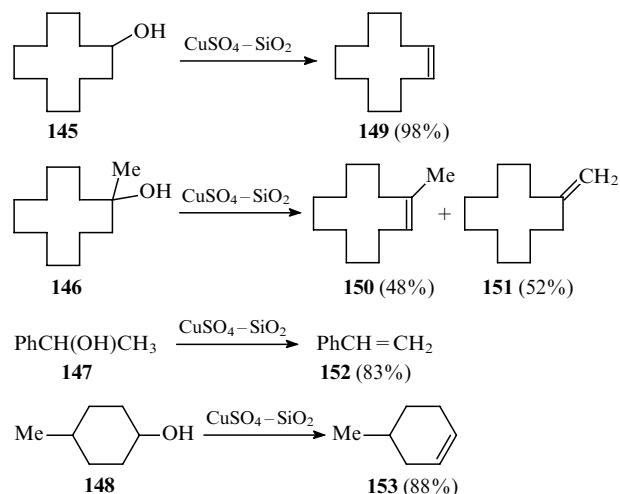


[†] Неопубликованные данные авторов.

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



Найдено,⁶⁴ 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**.

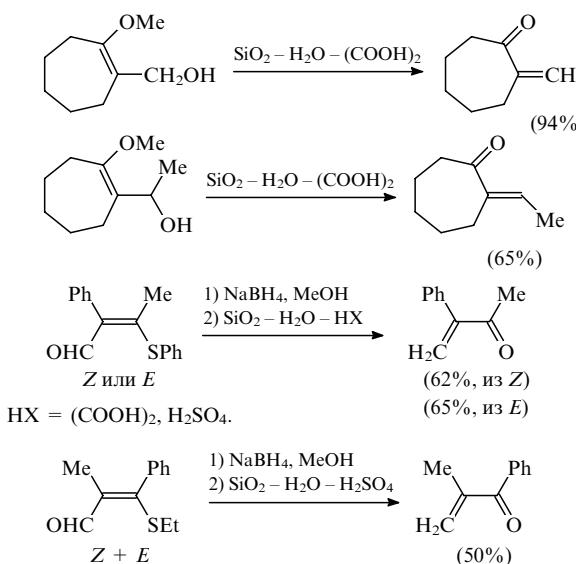


Третичные спирты дегидратируются легче, чем вторичные. Механизм дегидратации не вполне ясен, но поскольку скорость дегидратации третичных спиртов выше, чем вторичных и первичных, можно предположить образование карбениевых катионов. Эта система также может быть использована для дегидратации 3-гидроксистероидов.

Особо следует отметить подробное исследование⁶⁵, посвященное изучению дегидратации различных первичных, вторичных и третичных спиртов, катализируемым 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.⁶⁵ Изучено влияние природы растворителя, соотношения реагентов и условий реакции на выход продуктов. Высказан ряд предположений о механизме реакции.

Интересный пример получения α -метиленкарбонильных соединений из производных циклических β -(гидроксиалкил)-виниловых эфиров, β -алкилтио- и β -арилтиоакролеинов описан в работе⁶⁶. Одной из стадий этого синтеза является дегидратация промежуточно образующихся спиртов в присутствии силикагеля. Были использованы следующие катализические системы: $\text{SiO}_2 - \text{H}_2\text{O} - \text{HOOCCH}_2\text{OH} - \text{HgCl}_2$, $\text{SiO}_2 - \text{H}_2\text{O} - \text{HOOCCH}_2\text{OH}$ и $\text{SiO}_2 - \text{H}_2\text{O} - \text{H}_2\text{SO}_4$ в метиленхлориде.



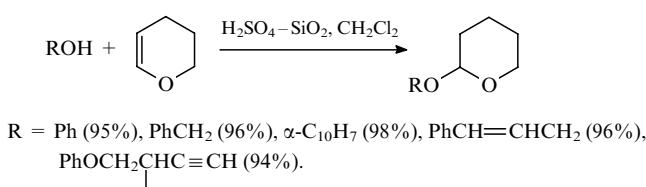
IX. Защита функциональных групп

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

1. Тетрагидропирианилирование спиртов

2-Тетрагидропирианильная 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,^{67, 68} что в качестве катализатора тетрагидропирианилирования спиртов и фенолов может выступать серная кислота, адсорбированная на силикагеле. При этом в качестве растворителя наиболее часто используют дихлорметан.



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

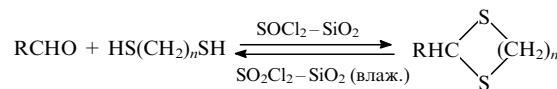
Недавно эта же реакция была осуществлена⁶⁹ в присутствии того же катализатора, но в отсутствие растворителя под действием микроволнового облучения. Продукты получаются чисто и с высокими выходами. Отсутствие растворителя позволяет проводить эту реакцию в мягких условиях.

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

2. Тиоацетализация и ацетализация

В синтезе органических соединений, и особенно — сложных полифункциональных веществ, часто используется защита карбонильной группы в виде ацеталей или тиоацеталей. Однако обычно используемые для (тио)ацетализации протонные кислоты, кислоты Льюиса и некоторые кремниевые реагенты⁷⁰ не позволяют селективно защитить альдегидную группу в присутствии кетогруппы.

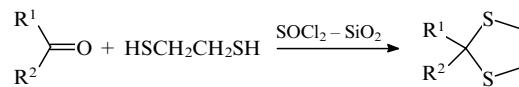
Таким катализатором оказался обработанный тионилхлоридом силикагель. Было найдено, что он эффективно катализирует тиоацетализацию[‡] многих альдегидов и кетонов 1,2-этандитиолом или 1,3-пропандитиолом, а при их совместном присутствии позволяет селективно защищать альдегидную группу.⁷¹



R	n	Выход тиоацетала, %
C_6H_{13}	2	99
	3	99
PhCHMe	2	100
	3	100
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2\text{)}_8$	2	100
	3	100
$\text{MeCH}=\text{CH}$	2	100
	3	97
$\text{PhCH}=\text{CH}$	2	97
	3	100
Ph	2	100
	3	97
$4\text{-MeC}_6\text{H}_4$	2	98
	3	99
$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	2	98
	3	98
$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	2	98
	3	88
$4\text{-HOC}_6\text{H}_4$	2	98
	3	98
$4\text{-HO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$	2	98
	3	98
$4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	2	98
	3	93

Сам силикагель (без SOCl_2) не проявляет хорошей катализитической активности в тиоацетализации альдегидов. При обработке гептаналя 1,2-этандитиолом выход соответствующего 1,3-дитиолана составил всего 11%.

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



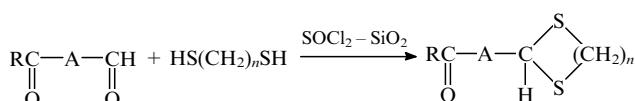
R^1	R^2	Выход, %
Ph	Me	91
$-(\text{CH}_2)_5-$		100
PhCH_2	PhCH_2	93
Ph	Ph	31

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

[‡] Обратную реакцию удается осуществить действием хлористого сульфурила в присутствии влажного силикагеля.

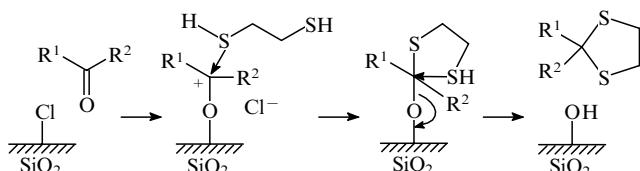
Таблица 5. Тиоацетализация смеси альдегидов и кетонов в присутствии $\text{SOCl}_2-\text{SiO}_2$.

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



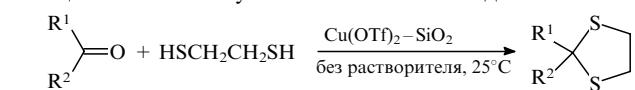
A	R	n	Выход, %
-C ₆ H ₄ -	Me	2	90
	Me	3	99
	Ph	2	78
-(CH ₂) ₃ -	Me	2	89
	Me	3	98
-CH ₂ CH(Ph)CH ₂ -	Me	2	98
	Me	3	99
-CHMe-	Ph	2	92
	Ph	3	92

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 работе⁷² сообщается о синтезе тиоацеталей из альдегидов (или кетонов) и 1,2-этандитиола в присутствии катализитических количеств трифторметансульфоната меди(II), нанесенного на силикагель, в отсутствие растворителей. Все тиоацетали были получены с высокими выходами.

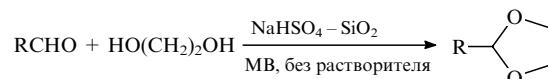


R ¹	R ²	Выход, %
n-C ₆ H ₁₃	H	91
cyclo-C ₆ H ₁₁	H	92
2-Фурил	H	91
2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	98
PhCH=CH	H	89
2-HOC ₆ H ₄	H	96
2-O ₂ NC ₆ H ₄	H	93
4-ClC ₆ H ₄	H	98
4-MeC ₆ H ₄	H	99
4-MeOC ₆ H ₄	H	99
4-HOC ₆ H ₄	H	94
Ph	Me	92
–CH ₂ CH ₂ CHBu ⁱ CH ₂ CH ₂ –		94
–CH ₂ CH(CO ₂ Me)CH(CO ₂ Me)CH ₂ –		93

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.⁷³ 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 реагентов, сложных процедур проведения процесса и выделения продуктов.

Предложенный авторами работы⁷⁴ эффективный метод защиты альдегидных и кетонных групп действием этиленгликоля при микроволновом облучении в отсутствие растворителя с использованием в качестве катализатора сульфатов металлов ($\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, MgSO_4 и NaHSO_4), нанесенных на силикагель, лишен этих недостатков.



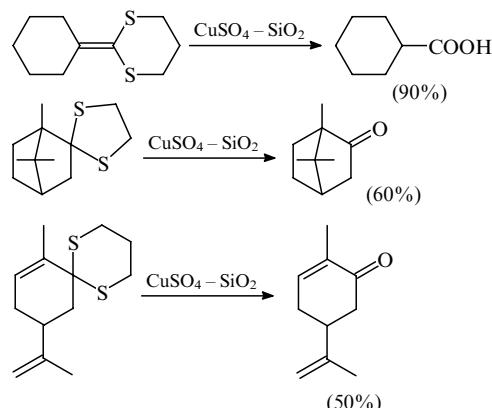
R = Ph (85%), 2-O₂NC₆H₄ (98%), 2-MeOC₆H₄ (82%), 2-ClC₆H₄ (90%), 3-NCC₆H₄ (97%), 3-PhOC₆H₄ (85%), 3-BnOC₆H₄ (81%), PhCH(CN) (90%), β -C₁₀H₇ (87%), 4-[PhC(O)CH₂O]C₆H₄ (75%), PhCH=CH (81%),  [X = O (94%), S (81%)], MeCH=CH (82%), MeC(O)CH₂CH₂ (82%), n-C₆H₁₃ (90%), n-C₁₀H₂₁ (87%), ClCH₂CH=CH (78%), MeO₂C(CH₂)₄ (85%).

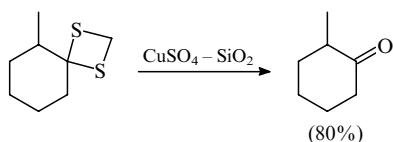
Найдено, что данный метод позволяет селективно защищать альдегидную группу в присутствии кетогруппы (кетогруппы оказались достаточно устойчивыми к микроволновому облучению).

X. Снятие защитных групп

Имеются многочисленные примеры использования силикагеля в качестве катализатора гидролитических процессов снятия защитных групп (тритильной, кетальной, сложноэфирных и др.).^{3,21} Ниже будут приведены лишь некоторые примеры таких реакций.

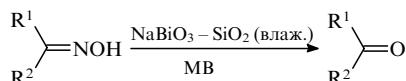
Очень хорошие выходы карбонильных соединений были получены в реакции удаления тиоацетальной защиты при кипячении тиоацеталей в органическом растворителе в присутствии сульфата меди(II), нанесенного на силикагель.⁸⁴





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.⁷⁶ Реакции идут при нагревании в таких растворителях, как толуол, бензол или эфир. Митра с соавт.⁷⁷ предложил использовать для снятия оксимной защиты висмутат натрия, нанесенный на влажный силикагель. Реакция инициируется микроволновым облучением.



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

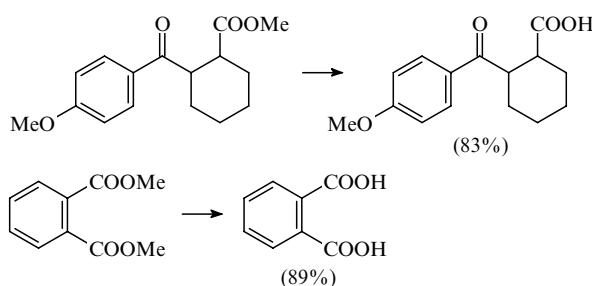
Реакция количественно проходит за несколько минут при нормальном давлении.

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

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 эфиров⁷⁹ при микроволновом облучении на поверхности влажного силикагеля, пропитанного триодидом индия. Таким путем разнообразные по структуре ациклические и карбоциклические сложные эфиры с высокими выходами были гидролизованы в соответствующие кислоты.



$\text{R} = \text{PhCH}_2$ (92%), $n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}$ (70%), Ph_2CH (70%).



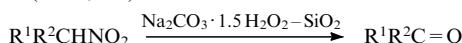
Продолжительность реакции составляла 25–80 мин. Реакция протекает легко даже в случае стерически затрудненных эфиров и диэфиров. Мягкие условия проведения реакции позволяют применять ее для гидролиза соединений, содержащих такие функциональные группы, как кетогруппа, гидроксильная группа, а также связи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

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 работе⁸⁰ 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).

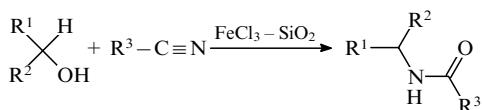


R^1	R^2	Выход, %
-(CH ₂) ₄ -		73
-(CH ₂) ₅ -		68
n-C ₅ H ₁₁	H	65
PhCH ₂	Me	81

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.⁸¹ Реакция происходит под действием хлорида железа(III), нанесенного на силикагель.

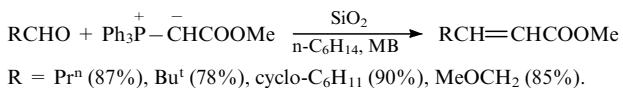


R^1	R^2	R^3	Выход, %
Ph	Ph	Me	94
Ph	Me	Me	95
Ph	Ph	PhCH ₂	92
4-MeOC ₆ H ₄	H	Me	80
4-ClC ₆ H ₄	H	ClCH ₂	91
4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	Ph	–

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. Применили эквимолярное соотношение иона железа и субстрата. *n*-Нитробензиловый спирт в данных условиях не вступает в реакцию.

3. Реакция Виттига

Реакция Виттига с использованием силикагеля⁸² позволяет селективно и с высоким выходом получать α,β -ненасыщенные карбонильные соединения из устойчивых илидов фосфора и альдегидов. Так, при облучении смеси этоксикарбонилметилентрифенилфосфорана и ряда альдегидов в присутствии силикагеля в микроволновой печи наблюдалось образование эфиров соответствующих α,β -ненасыщенных карбоновых кислот.

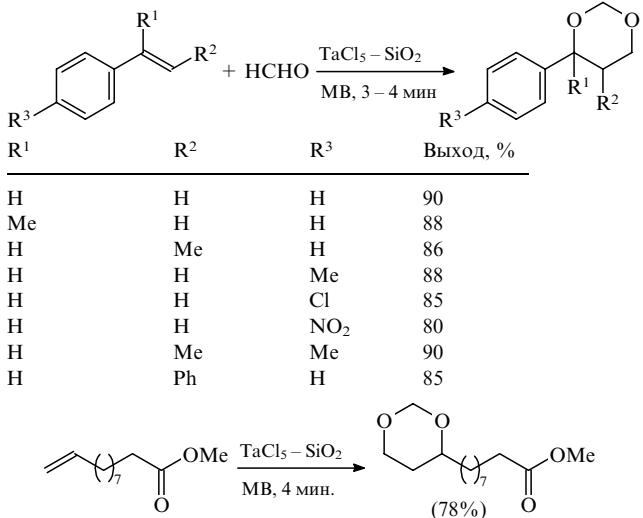


Использование силикагеля в данной реакции не только ускоряет ее, но и способствует отделению образующегося трифенилфосфиноксида. В результате целевые продукты получаются с высокими выходами и не содержат примесей. В эту реакцию помимо альдегидов могут быть вовлечены и кетоны.

4. Реакция Принса

Для получения производных 1,3-диолов 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 K-10.

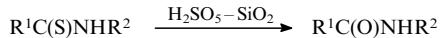
Недавно реакцию Принса осуществляли в отсутствие растворителя под действием микроволнового облучения, используя в качестве катализатора TaCl₅, нанесенный на силикагель.⁸³ В этих условиях олефины с высокими выходами были превращены в производные 1,3-диолов.



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 (перокси-серная кислота), нанесенной на силикагель, в ацетонитриле при комнатной температуре на воздухе осуществлено превращение ряда тиоамидов в соответствующие амиды.⁸⁴



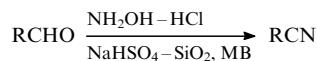
R ¹	R ²	Выход, %
Ph	CH ₂ Ph	84
4-O ₂ NC ₆ H ₄	CH ₂ Ph	76
Ph	Bu ⁿ	82
Me	C ₆ H ₄ Me	87

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.⁸⁵

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 работе⁸⁶ описан простой и эффективный метод синтеза нитрилов из альдегидов и гидроксиламина при микроволновом облучении в присутствии NaHSO₄, нанесенного на силикагель.

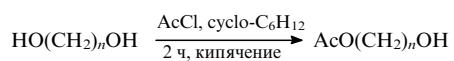


R = Ph (84%), 4-HOC ₆ H ₄ (90%), 4-MeOC ₆ H ₄ (91%),
3-Me-4-HOC ₆ H ₃ (96%), 3-HOC ₆ H ₄ (91%), 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃
(97%), 3,4-(CH ₂ O ₂)C ₆ H ₃ (95%), PhCH=CH (85%),
n-C ₇ H ₁₅ (81%), n-C ₈ H ₁₇ (80%).

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,*n*-диолов, адсорбированных на силикагеле (Wako gel C-200, Wako Pure Chemical Industries), нагреванием с ацетилхлоридом в среде циклогексана с количественными выходами были полученыmonoацетильные производные.⁸⁷



n	Выход на SiO ₂ , %		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
	29.9	40.8	32.6
	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, выходыmonoацетилированного и бисацетилированного продуктов при 80°C составили 29.9 и 40.8%, а при 0°C — 52.4 и 19.3%.

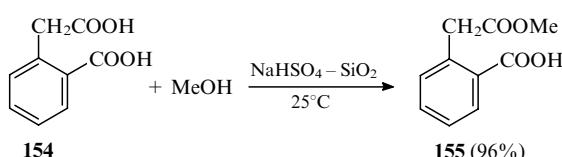
В данной реакции силикагель, по-видимому, выступает в роли защиты для одной из гидроксильных групп диола, за счет которой они адсорбируются на его поверхности. Пред-

полагается, что диол адсорбируется на поверхности силикагеля с образованием мономолекулярного слоя, как это было показано на примере метилирования спиртов (1-деканола, гераниола, циклогексанола, фенола, α - и β -нафтолов, 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и др.) диазометаном на силикагеле.⁸⁸ Авторы работы⁸⁸ считают, что в реакцию вступают адсорбированные на поверхности SiO_2 спирты (в виде алcoxидов). 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 $\cdot \text{г}^{-1}$ SiO_2 , 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_2 , не метилируется в этих условиях.

Разработан также альтернативный метод⁸⁹ селективногоmonoацилирования диолов взаимодействием со сложными эфирами (этилацетат, этилформиат, метилпропионат, метилизобутират); реакция катализируется нанесенными на хроматографический силикагель сульфатами металлов (NaHSO_4 , $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$). Этим методом с высокими выходами получены monoэфиры этиленгликоля, бутан-1,4-диола, пентан-1,5-диола, а также гексан-1,6- и -2,5-диолов.

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

В работе⁹⁰ предложен селективный метод этерификации алифатических карбоновых кислот в присутствии ароматических кислот, в частности, описан интересный пример избирательной этерификации дикарбоновой кислоты **154** в monoэфир **155**.



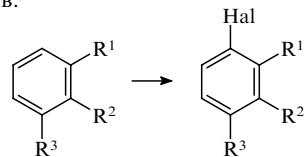
8. Галогенирование ароматических соединений

В работе⁹¹ 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

крайне удобной⁹¹ дляmonoхлорирования 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 ($\text{pH} < 5$) хроматографического силикагеля, высущенного 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 монобромирование (преимущественно в пара-положение) ряда алcoxисилензолов.⁹²



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

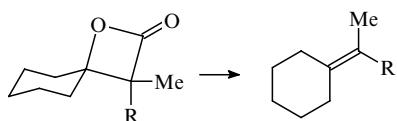
Так, бромирование *m*-алкилметоксибензолов ($\text{Alk} = \text{Me}$, Et , Pr^i) происходит исключительно в пара-положение к метоксигруппе. Даже в случае *m*-(*трет*-бутил)метоксибензола образуется преимущественно 4-бром-3-*трет*-бутил-1-метоксибензол (соотношение 4-Br- и 6-Br-производных равно 74:26), что является неожиданным, учитывая объемность *трет*-бутильного заместителя (при бромировании 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 бромирование 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.⁹²

Ранее этот реагент был использован для бромирования индололов и бензоимидазолов.⁹³

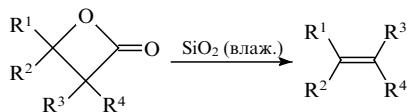
9. Раскрытие циклов

В работе⁹⁴ предложен удобный метод синтеза олефинов с температурой кипения 250°C и выше из β -лактонов нагреванием последних в бензole или циклогексане в присутствии хроматографического силикагеля.

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



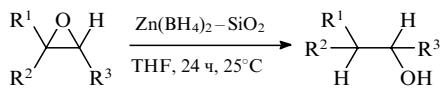
R = H (90%), Me (88%), CO₂Et (97%), CH₂OH (77%).



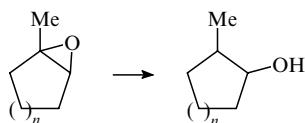
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
Me	Ph(CH ₂) ₂	Me	Me	95
Me	SiMe ₂ Bu ^t	H	H	93
Me	cyclo-C ₆ H ₁₁	Me	H	95
Pr ⁱ	H	n-C ₇ H ₁₅	H	75

Лучшим способом получения алкенов с температурами кипения 200°C или ниже является перегонка соответствующих лактонов над влажным силикагелем.⁹⁵ 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 дистillationи воды.

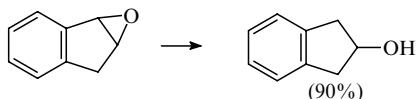
Борогидрид цинка, нанесенный на силикагель, оказался удобным реагентом для регио- и стереоселективного раскрытия эпоксидов.⁹⁶ Путем анти-раскрытия цикла получаются наименее замещенные спирты.



R ¹	R ²	R ³	Выход, %
n-C ₇ H ₁₅	H	H	88
ClCH ₂	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 эпоксидов, низкой токсичности и доступности реагентов.

Литература

1. R.K.Iler. In *The Chemistry of Silica*. Wiley, New York, 1979. P. 462
2. J.G.Vail. *Soluble Silicates (ACS Monograph Ser.)*. Reinhold, New York, 1952. Vol. 1. 158 p.; Vol. 2. 549 p.
3. B.A.Басюк. Успехи химии, **64**, 1073 (1995)
4. G.Bringmann. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 200 (1982)
5. A.J.Birch, P.Fitton, D.C.C.Smith, D.E.Steere, A.R.Stelfox. *J. Chem. Soc.*, 2209 (1963)
6. D.Liotta, W.Ott. *Synth. Commun.*, **17**, 1655 (1987)
7. T.Hasegawa, J.Moribe, M.Yoshioka. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1437 (1988)
8. T.Hasegawa, H.Aoyama, Y.Omote. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 963 (1979)
9. T.Hasegawa, H.Aoyama, Y.Omote. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2054 (1976)
10. M.Kawase, A.K.Sinhababu, R.T.Borchardt. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1499 (1987)
11. A.D.Batcho, W.Leimguber. *Org. Synth.*, **63**, 214 (1985)
12. J.Harley-Mason. *J. Chem. Soc.*, 200 (1953)
13. A.K.Sinhababu, R.T.Borchardt. *J. Org. Chem.*, **48**, 3347 (1983)
14. F.He, Y.Bo, J.D.Altom, E.J.Corey. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6771 (1999)
15. D.Schinzer, M.Kalesse, J.Kabbara. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5241 (1988)
16. D.Schinzer, M.Kalesse. *Synlett*, 34 (1989)
17. B.B.Snider. *Acc. Chem. Res.*, **13**, 426 (1980)
18. J.A.Marshall, N.H.Andersen, P.C.Johnson. *J. Org. Chem.*, **35**, 186 (1970)
19. N.H.Andersen, D.W.Ladner. *Synth. Commun.*, **8**, 449 (1978)
20. J.A.Marshall. *Synthesis*, 517 (1972)
21. A.McKillop, D.W.Young. *Synthesis*, 401 (1979)
22. W.G.Dauben, R.T.Hendricks. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 603 (1992)
23. B.B.Snider, M.Karras, R.T.Price, D.J.Rodini. *J. Org. Chem.*, **47**, 4538 (1982)
24. L.F.Tietze, U.Beifuss. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1767 (1986)
25. L.F.Tietze, U.Beifuss. *Liebigs Ann. Chem.*, 321 (1988)
26. B.B.Snider, D.J.Rodini, M.Karras, T.C.Kirk, E.A.Deutsch, R.Cordova, R.T.Price. *Tetrahedron*, **37**, 3927 (1981)
27. S.Sakane, K.Maruoka, H.Yamamoto. *Tetrahedron*, **42**, 2203 (1986)
28. S.Tsuboi, H.Fujita, K.Muranaka, K.Seko, A.Takeda. *Chem. Lett.*, 1909 (1982)
29. S.Nagumo, T.Hisano, Y.-I.Kakimoto, N.Kawahara, M.Ono, T.Furukawa, S.Takeda, H.Akita. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8109 (1998)
30. A.Blaudé-Font. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2443 (1980)
31. D.L.J.Clive, V.Farina, A.Singh, C.K.Wong, W.A.Kiel, S.M.Menchien. *J. Org. Chem.*, **45**, 2120 (1980)
32. J.E.Baldwin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 734 (1976)
33. V.V.Vesselovsky, A.S.Gybin, A.V.Lozanova, A.M.Moiseenkov, W.A.Smit, R.Caple. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 175 (1988)
34. B.A.Беселовский, А.С.Гыбин, А.В.Лозанова, А.М.Моисеенков, В.А.Смит. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 107 (1990)
35. M.Conrads, J.Mattay. *Chem. Ber.*, **124**, 1425 (1991)
36. G.H.Posner, J.-C.Carry, J.K.Lee, D.S.Bull, H.Dai. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1321 (1994)
37. B.C.Ranu, A.Hajra, U.Jana. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 531 (2000)
38. B.C.Ranu, A.Hajra, U.Jana. *Synlett*, 75 (2000)
39. M.Hasegawa, T.Takabatake. *Synthesis*, 938 (1985)
40. N.Viswanathan, A.R.Sidhaye. *Tetrahedron Lett.*, 5025 (1979)
41. J.A.Donnelly, S.O'Brien, J.O'Grady. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1674 (1974)
42. J.F.W.Keana, T.D.Lee. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1273 (1975)
43. L.Boisvert, P.Brassard. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2453 (1983)
44. A.K.Banerjee, V.E.Khalil, W.Vera. *Synth. Commun.*, **30**, 4375 (2000)
45. F.M.Moghaddam, M.Ghaffarzadeh, S.H.Abd-Oskou. *J. Chem. Res. (S)*, 570 (1999)
46. A.K.Sinhababu, R.T.Borchardt. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 227 (1983)
47. S.-I.Gohzu, M.Tada. *Chem. Lett.*, 61 (1986)
48. B.C.Ranu, A.R.Das. *J. Org. Chem.*, **56**, 4796 (1991)
49. B.C.Ranu, A.Majee, A.Sakhar. *J. Org. Chem.*, **63**, 370 (1998)
50. S.Yakabe, M.Hirano, T.Morimoto. *Synth. Commun.*, **29**, 295 (1999)
51. M.M.Heravi, D.Ajami, K.Tabar-Heydar. *Synth. Commun.*, **29**, 163 (1999)
52. J.J.Lee, J.A.Lee, S.Y.Sohn. *Synth. Commun.*, **26**, 543 (1996)
53. M.M.Hashemi, Y.A.Bni. *J. Chem. Res. (S)*, 138 (1998)
54. 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. I*, 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.Madhushudhan, 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.Madhushudhan. *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