过氧化脲在氧化反应中的应用研究进展

计立^a 刘金强^b 钱超^{*,a} 陈新志^a^a 浙江大学化学工程与生物工程学系 杭州 310027)^b 洛阳师范学院化学化工学院 洛阳 471022)

摘要 氧化反应是重要的有机合成单元反应, 常采用 H_2O_2 或过氧酸等为氧化剂. 近年来, 过氧化脲作为一种清洁环保的固态 H_2O_2 , 以其性质稳定、 H_2O_2 含量高(36.2%)且释放可控等优点, 在众多氧化反应中得到了广泛应用. 对过氧化脲在氧化反应中的应用进行了总结和概述, 重点介绍了环氧化、Baeyer-Villiger 氧化、*N*-氧化、硫醚氧化成砜和亚砜、氧化卤化等反应.

关键词 过氧化脲; 环氧化; Baeyer-Villiger 氧化; *N*-氧化; 砜; 亚砜; 氧化卤化

Advances in the Application of Urea-Hydrogen Peroxide to Oxidation Reactions

Ji, Li^a Liu, Jinqiang^b Qian, Chao^{*,a} Chen, Xinzhi^a^a Department of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)^b College of Chemistry and Chemical Engineering, Luoyang Normal University, Luoyang 471022)

Abstract Oxidation reactions play important roles in organic synthesis, where hydrogen peroxide and peroxy acids are always employed as oxidants. Urea-hydrogen peroxide (UHP) is recently utilized in numerous oxidation reactions as environment-friendly solidified hydrogen peroxide, due to its advantages such as stable at room temperature, high hydrogen peroxide content (36.2%) and the potential for releasing it in a controlled manner. Several applications of UHP to organic synthesis are summarized according to reaction type, especially for epoxidation, Baeyer-Villiger oxidation, *N*-oxidation, oxidation of sulfides to sulfoxides and sulfones, oxidative-halogenation and so on.

Keywords urea-hydrogen peroxide (UHP); epoxidation; Baeyer-Villiger oxidation; *N*-oxidation; sulfones; sulfoxides; oxidative-halogenation

环境友好与绿色氧化技术是当前化学研究与开发的热点. 在众多氧化剂中, H_2O_2 水溶液是一种价廉且环境友好的绿色氧化剂^[1]. 由于大多数有机溶剂与水不互溶, 因此, 将 H_2O_2 水溶液用于有机物的氧化反应时, 反应常在两相体系中进行. 常用的 30% H_2O_2 水溶液浓度较小、氧化能力中等、氧化效率低, 常需要加入活化物质以提高其反应效率^[2], 高浓度 H_2O_2 溶液极易爆炸^[3]; 同时 H_2O_2 稳定性较差, 光照^[4]与金属离子等均可致其分解, 给试剂的运输和保存带来了困难. H_2O_2 固态化是解决上述问题的有效途径, 常见的 H_2O_2 固态化形式有过硼酸钠($\text{NaBO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $n = 1 \sim 4$, **1**)^[5~7]、过碳酸钠($2\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$, **2**)^[5~7]和过氧化脲[($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$,

3)]^[8]等.

过氧化脲(urea-hydrogen peroxide, UHP), 又称过氧化尿素、尿素过氧化氢加合物(urea-hydrogen peroxide adduct 或 urea-hydrogen peroxide complex), 外观为白色结晶性粉末, 熔点 $84 \sim 86^\circ\text{C}$, 制备方法简单^[9]. 过氧化脲可溶于乙醚、乙醇、丙酮、二氯甲烷等有机溶剂中、 H_2O_2 含量高(36.2%)、常温下稳定性好、活性氧释放可控等特点^[10], 被认为是高浓度 H_2O_2 溶液和间氯过氧苯甲酸(*m*-chloroperoxybenzoic acid, *m*-CPBA)、过氧三氟乙酸(trifluoroperacetic acid, TFPPA)等有机过氧酸的理想替代物^[8]. 本文从有机反应类型的角度, 介绍近年来过氧化脲在各种氧化反应中的应用.

* E-mail: supmoney@163.com

Received March 24, 2011; revised May 3, 2011; accepted October 8, 2011.

Project supported by the Aid Program for Key Science and Technology Innovative Research Team in Zhejiang Province (No. 2009R50002) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities of China (No. 2011QNA4018).

浙江省重点科技创新团队(No. 2009R50002)和中央高校基本科研业务费专项资金(No. 2011QNA4018)资助项目.

1 碳-碳双键环氧化反应

碳-碳双键的环氧化反应在有机合成中占有重要地位, 有机环氧化合物结构中的环氧基活性高, 能与多种物质反应, 可在碳链上一次引入两个官能团. 该类反应最常用的氧化剂是过氧化物, 包括 H_2O_2 、过氧酸和过氧化醇等^[11]. H_2O_2 氧化烯烃的反应常在水中或与与水混溶的溶剂中进行, 但由于 H_2O_2 的浓度较低以致反应较慢, 常需加入金属催化剂以加速反应^[2]. 由于 UHP 可溶于有机溶剂, 以它为 H_2O_2 源, 反应较易进行, 加入合适的催化剂亦可提高反应速率, 其中使用最多的是甲基三氧化铼(methyltrioxorhenium, MTO).

Adam 等^[12]最早报道了 MTO 催化下, UHP 为氧化剂的烯烃环氧化反应, 并从该反应的机理(Scheme 1)分析, 认为用 UHP 代替 H_2O_2 溶液可以抑制其中的水解副反应. 环己烯、茛烯、苯乙烯、二苯乙烯等烯烃 4 的环氧化反应中, 反应物物质的量比为: 烯烃: UHP: MTO=1: 1: 0.01, 在 CDCl_3 中反应 18 h 以上, 转化率在 46%~98%之间, 主产物均为环氧化合物 5. 若以 85% H_2O_2 水

溶液为氧化剂, 则底物转化率低, 且产物是环氧化合物的水解产物二醇 6(表 1).

Scheme 1

对于在质子溶剂中易分解的物质, 可溶于非质子溶剂的 UHP 可作为理想的氧化剂. Boehlow 等^[13]报道了将 MTO/UHP 体系用于复杂化合物中双键的环氧化反应. 在对底物胆固醇(cholesterol, 7)的环氧化中, 发现在二氯甲烷中底物可以在反应 1.5 h 后完全转化, 产物中 $\alpha/\beta=4:1$; 在甲苯中反应 3.5 h 后转化率为 86%, 产物中 $\alpha/\beta=4:1$, 这与采用传统氧化剂单过氧邻苯二甲酸镁(magnesium monoperoxyphthalate, MMPP)和二甲基过氧化酮(dimethyldioxirane, DMD)的结果相近(Eq. 1). 当底物为愈创木醇(guaiol, 9)时, 选择性更好, 结果优于传统的氧化剂 *m*-CPBA 和 MMPP (Eq. 2).

Conditions:

- A: UHP (3 equiv.), MTO (5 mol%), CH_2Cl_2 , 1.5 h, $\alpha/\beta=4:1$, 100%
 B: UHP (3 equiv.), MTO (5 mol%), PhMe, 3.5 h, $\alpha/\beta=4:1$, 86%
 C: MMPP, $\alpha/\beta=4:1$, 88%
 D: DMD, $\alpha/\beta=1:1$, 88%

表 1 MTO 催化的烯烃环氧化反应(UHP 为氧化剂)
 Table 1 MTO-catalyzed epoxidation of olefins with UHP

Entry	Olefin 4	Oxidant	Conv./%	Epoxide 5	Diol 6
1		UHP	98	99	1
2	Cyclohexene	H_2O_2 (85%)	71	0	82
3	1-Methylcyclohexene	UHP	88	96	4
4	Camphene	UHP	92	≥ 95	0
5		H_2O_2 (85%)	27	0	0
6	Styrene	UHP	46	≥ 95	0
7	Indene	UHP	51	≥ 95	0
8	1,1-Diphenylethene	UHP	81	93	7
9	<i>trans</i> -Stilbene	UHP	44	≥ 95	0
10	<i>trans</i> -Cinnamyl alcohol	UHP	66	≥ 95	0

Conditions:

A: UHP (3 equiv.), MTO (5 mol%), CH₂Cl₂, 1.5 h, α/β = 9:1, 96%

B: *m*-CPBA, α/β = 6:4, high yield

C: MMPP, α/β = 69:31, 24%

富勒烯(C₆₀, **17**)的环氧化反应是对其进行结构衍生的重要方法, 一般采用 O₃^[14], *m*-CPBA^[15]等氧化剂, 收率都在较低的水平, 条件也较为苛刻. Murray 等^[16]将 MTO/UHP 体系应用于该反应(Eq. 3), 使 C₆₀ 在极为温和的条件下转化成 C₆₀O (**18**), 最佳的 C₆₀O 收率为 35.4%.

除了 MTO, 一些含氟醇类可以通过氢键活化 H₂O₂, 包括 UHP 晶体中的 H₂O₂. Legros 等^[17]报道了一种环氧化的高效体系: 过氧化脲/六氟异丙醇(UHP/HFIP). 以环辛烯为底物, UHP 为氧化剂, HFIP 为溶剂, 反应 10 h 后底物完全转化, 若以 30% H₂O₂ 为氧化剂, 反应 24 h 后, 转化率只有 79%. 当底物为苧烯(limonene)和 *trans*-4-癸烯时结果也令人满意(前者 7 h 转化 100%, 后者 48 h 转化 90%). 当底物为不活泼的端位烯烃时, 需要加入 CF₃COC₈F₁₇ 作为催化剂, 可获得 89% 以上的收率. 实验结果列于表 2 中.

表 2 CF₃COC₈F₁₇ 催化的六氟异丙醇中的烯烃环氧化反应 (UHP 为氧化剂)

Table 2 Catalyzed epoxidation reaction with CF₃COC₈F₁₇ and UHP in HFIP

Entry	Olefin 4	Cat./mol%	Temp./°C	Time/h	Yield/%
1	Limonene	0	25	7	88
2		3	25	0.75	79
3	Cyclooctene	3	25	1	85
4	<i>trans</i> -4-Decylene	0	25	48	90
5		3	25	5	93
6	Ethyl undec-10-enoate	0	25	48	—
7		5	40	24	81
8	Dodec-1-ene	5	40	24	94
9	Allylbenzene	5	40	48	92

UHP 和各种酸酐组成的体系也常用于环氧化反应, 其中的活性物种是 UHP 与酸酐原位生成的过氧酸. 2003 年 Fan 等^[18]报道了 *N*-methacryloylpyrazolidinone 衍生物

19 的不对称环氧化反应, 有 UHP 参与的氧化体系 UHP/TFAA, UHP/TFSA, UHP/(CCl₃CO)₂O 均有较好的反应效果, 优于 *m*-CPBA 和 dioxirane 等氧化剂(Eq. 4).

a: R¹ = Me, R² = R³ = H

UHP/TFAA, 53%, **20** : **21** = 81 : 19;

UHP/TFSA, 75%, **20** : **21** > 95 : 05;

UHP/(CCl₃CO)₂O, 60%, **20** : **21** > 95 : 05

b: R¹ = R² = Me, R³ = H

UHP/TFAA, 30%, **20** : **21** = 50 : 50

c: R¹ = H, R² = *i*-Pr, R³ = H

UHP/TFAA, 83%, **20** : **21** = 85 : 15

d: R¹ = H, R² = R³ = Me

UHP/TFAA, 95%, **20** : **21** = 83 : 17

2003 年 Valderrama 等^[19]报道了 UHP 用于醌类化合物的环氧化反应(Eq. 5), 以 UHP/K₂CO₃ 为氧化试剂, 甲醇为溶剂, 室温下反应, 所得到的收率均在 50% 以上.

R¹ = Me, R² = R³ = H 40 min, 76%

R¹ = R² = H, R³ = OH 7 min, 50%

R¹ = H, R² = R³ = OMe 30 min, 71%

2006 年 Ankudey 等^[20]报道了脂肪酶 Novozyme 435 催化的以 UHP 为氧化剂的环氧化反应(Scheme 2), 收率在 73%~100% 之间. 酶催化的反应时间一般较长, 反应所需 H₂O₂ 可由 UHP 缓慢释放. 同时无水体系抑制了环氧化产物的水解反应, 提高了收率.

2009 年 Jin 等^[21]研究了在超声条件下, 使用 UHP 对查尔酮(**24**)及其衍生物进行环氧化反应的方法(Eq. 6). 以乙醇-水混合物为溶剂, 对各种查尔酮类底物进行环氧化, 收率在 78%~93% 之间, 超声能明显提升反应效果(括号中的收率代表未加超声条件).

2010 年, Mahmoodi 等^[22]报道了使用 UHP 对 1,4-二

Scheme 2

Without ultrasound the yields indicated in parenthesis

- $R^1 = H, R^2 = H, 91\% (83\%);$
 $R^1 = 4-F, R^2 = H, 87\% (78\%);$
 $R^1 = 4-F, R^2 = 3-NO_2, 86\% (71\%);$
 $R^1 = 4-F, R^2 = 2,4-Cl_2, 89\% (73\%);$
 $R^1 = 4-Cl, R^2 = H, 90\% (60\%);$
 $R^1 = 4-Br, R^2 = H, 85\% (70\%);$
 $R^1 = 4-MeO, R^2 = H, 93\% (65\%);$
 $R^1 = 4-MeO, R^2 = 3-NO_2, 84\% (70\%);$
 $R^1 = 2,4-Cl_2, R^2 = 4-MeO, 78\% (45\%);$
 $R^1 = 2,4-Cl_2, R^2 = 3-NO_2, 85\% (75\%);$

芳酰基乙烯(**26**)进行环氧化的方法(Eq. 7). 反应条件类似于 Valderrama 等^[19]在醌类化合物环氧化中使用的方法, 反应在乙醇中室温下进行, 加入 NaOH 作为催化剂, 产物 **27** 收率处于中等水平(55%~76%).

- $R = H, 6\text{ h}, 76\%; R = 2,4-Me_2, 14\text{ h}, 75\%;$
 $R = 4-Cl, 15\text{ h}, 60\%; R = 4-Br, 20\text{ h}, 55\%$

烯烃的环氧化反应是最早应用 UHP 的领域之一, 在反应条件选择、底物影响等方面均已相对成熟. 目前该类研究除了上述的反应外, 主要还集中于催化剂的改进与开发上, 如催化剂的负载^[23~25]、加入氮杂环作为碱性助剂^[26]、加入手性配体^[27~31]等. 随着研究的深入, UHP 在烯烃环氧化反应中的应用将得到不断的拓展.

2 Baeyer-Villiger 氧化反应

在 Baeyer-Villiger 氧化反应(简称 B-V 反应)中, 最常用的氧化剂是 90% 的 TFPPA 和 85% 的 *m*-CPBA 等有机过氧酸. UHP 有较高的 H_2O_2 含量, 且属于无水体系, 用于 B-V 反应可以避免高浓度 H_2O_2 带来的危险性, 也可使反应在无水条件下进行, 是上述氧化剂的理想替代物, 且以 UHP 为活性氧源的 B-V 反应已在众多有机化合物的合成中得到了应用.

环酮的 B-V 反应是合成环内酯的一种有效方法, 由于羰基两侧碳原子的绝对构型在反应前后保持不变, 因此环酮的立体选择性 B-V 反应具有重要的合成价值. 2004 年 Marigo 等^[32]报道了 4,5-二苯基咪唑啉(4,5-DPI)催化下酮的对映体选择性 α -氯化反应, 在得到产物 (*R*)- α -氯代环己酮(**28**)后, 进行一系列的衍生化反应, 其中采用 UHP/TFAA 体系进行 B-V 反应, 以 81% 的收率立体选择性地得到产物氯代内酯 **29** (Eq. 8).

2007 年 Rios 等^[33]报道了固载化的脂肪酶 Novozyme-435 催化的环己酮 B-V 反应(Eq. 9), 结果表明, 以 UHP 为氧化剂, 乙酸乙酯为溶剂, 不仅在烯烃环氧化反应中效果较好^[20], 在环己酮及取代环己酮 **30** 的 B-V 反应也具有非常高的催化效率. 反应介质的无水条件避免了氧化产物的水解. 在该反应的催化循环中, UHP 在脂肪酶 Novozyme-435 的催化下将乙酸乙酯(或催化循环中得到的乙酸)转化成过氧乙酸, 后者将环己酮经 B-V 反应转化成环内酯, 所得的乙酸继续进入催化循环.

由于甲基不易迁移, 甲基酮的 B-V 反应作为在碳链上减少两节碳的有效方法, 而甲基酮比较容易获得, 因此该方法在有机合成中得到广泛应用, UHP/TFAA 常用于这类反应. Marcos 等^[34]报道了从核盘菌素(sclareol)高效合成(+)-nimbiol 及其他罗汉松烷(podocarpene)衍生物的方法, 从乙酰化衍生物 **32** 得到乙酸酯 **33** 的过程中, 采用了 UHP/TFAA 体系, 在室温下反应 24 h, 以 91% 的收率得到产物 **33** (Eq. 10).

Garrido 等^[35]报道了一种立体选择性合成生物活性物质(+) -L-733060 和(+) -CP-99994 的方法,在以甲基酮 **34** 合成乙酸酯 **35** 的反应,采用了 UHP/TFAA 体系,以 CH_2Cl_2 为溶剂, Na_2HPO_4 为缓冲剂,以 60% 的收率合成了目标产物(Eq. 11).

B-V 反应也是较早应用 UHP 的反应,在全合成中的较多实例某种程度上证明了 UHP 所参与反应结果的稳定性. 但 UHP 与酸酐组成的体系中,后者是化学计量的,因此诸如上述脂肪酶等能够活化 UHP 的催化剂将是研究的重点.

3 硫醚氧化反应

亚砷与砷的主要合成方法是氧化相应的硫醚,两者的选择性与所选用的氧化剂和催化剂密切相关. 用等量的 30% H_2O_2 或其他氧化试剂,如 NaIO_4 , $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, *m*-CPBA 等均可将硫醚氧化成亚砷. 再用 1 倍量的 H_2O_2 , $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, KMnO_4 等氧化剂可以将亚砷继续氧化成砷. 如果有足够量的氧化剂(通常在 3 倍以上),可以不分分离亚砷将硫醚直接氧化成砷.

1998 年 Gunaratne 等^[36]报道了采用 UHP/MTO 体系在室温下将多种硫醚 **36** 氧化成相应的亚砷 **37**, 收率在 80%~92% 之间(表 3). 该体系对酯基有很好的相容性,对于含双键的硫醚并无环氧化副产物的产生,手性底物在手性中心保持原有构型的前提下也能有较好的收率.

1999 年 Balicki^[37]报道了使用 UHP/85% HCOOH 体系在室温下将硫醚 **36** 氧化成相应的砷 **38**, 产物中未检测到亚砷,且若将 UHP 换成 30% H_2O_2 , 反应的收率显著降低,甚至不发生反应. 在此基础上, Balicki^[38]研究了在乙腈中以 UHP/TFAA 为氧化剂将硫醚氧化成砷的反应,反应时间 0.5~4 h, 收率在 90%~98% 之间. 为了便于比较,两种方法列于表 4 中.

1999 年 Varma 等^[39]实现了在无溶剂条件下, UHP 对硫醚 **36** 的选择性氧化, UHP 与硫醚的比例为 2 : 1, 在 85 °C 下短时间反应可得到产物亚砷 **37**, 收率在 80%~87% 之间, 主要的副产物为 10% 左右的砷 **38**; 同样的

表 3 MTO 催化硫醚氧化成亚砷的反应(UHP 为氧化剂)

Table 3 Oxidation of sulfides to sulfoxides with UHP catalyzed by MTO

Entry	R ¹	R ²	Yield/%
1	Ph	Me	92
2	Me	Me	90
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	90
4	Ph	Me	90
5	PhCH ₂	CH ₂ CO ₂ Me	90
6			80
7			88

表 4 UHP/HCOOH 和 UHP/TFAA 体系氧化硫醚成砷的反应

Table 4 Oxidation of sulfides to sulfones with UHP/HCOOH and UHP/TFAA

Entry	R ¹	R ²	Yield/%	
			A ^a	B ^b
1	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	96	98
2	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	95	95
3	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	92	96
4	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	94	93
5	Me	Ph	95	—
6	Me	Pr	—	97
7	Me	Bn	—	96
8	Bn	Bn	97	98
9	Bn	Ph	94	95
10	Ph	Ph	95	98
11	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	90	92
12	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	91	91
13			98	98
14			88	90
15			96	97

^aA=UHP/85% HCOOH ^[37], ^bB=UHP/TFAA^[38].

温度下反应较长时间可得到产物砷, 收率在 87%~90% 之间(Scheme 3).

2004 年 Sasaki 等^[40]报道了以负载于氟磷灰石(FAp)上的磷钼酸四丁基铵为催化剂, 利用 UHP 将硫醚 **36** 无溶剂氧化成亚砷 **37** 和砷 **38** 的反应(Scheme 4). 该体系

Scheme 3

Scheme 4

可以在无溶剂、中性的温和条件下完成硫醚的选择性氧化, 用UHP的加入量控制产物的氧化程度, 反应后处理简单, 亚砷的收率在49%~93%之间, 砷的收率在62%~99%之间。

最近, Hasaninejad等^[41]报道了以硫酸氢脲盐(UHS)为催化剂, 利用UHP将硫醚氧化成亚砷的反应(Eq. 12)。实验结果表明, UHP/UHS体系可以在甲醇中室温下以极高的选择性完成硫醚氧化成亚砷的反应, 收率在80%~95%之间, 且对醛基等易氧化官能团有很好的相容性。

在上述以硫醚为原料制备亚砷的反应中, 若在氧化剂中加入手性添加剂, 则可以生成非外消旋的亚砷。若在催化剂中加入手性配体, 可实现从硫醚制备光学活性的亚砷^[42,43], 该类不对称氧化反应将有较大的研究意义。

4 氮原子的氧化反应

4.1 含氮杂环的反应

含氮杂环化合物经N-氧化反应生成的N-氧化物具有独特的性能, 在含能材料、有机合成和高分子化学等领域都有广泛的应用^[44]。现有制备N-氧化物的方法较多, 但存在反应不完全、产物收率和纯度低、氧化试剂价格昂贵且易爆等问题。

1992年Kaczmarek等^[45]报道了用过氧化脲/邻苯二甲酸酐(UHP/phthalic anhydride)体系氧化氮杂芳香环和叔胺的反应。在UHP用量为底物的3.3~4.5倍, 酸酐用量为底物的1.1~1.5倍条件下, 获得了很好的结果。作者还尝试了乙酸酐、苯甲酸酐和马来酸酐等其他有机酸

酐, 反应效果均比不上邻苯二甲酸酐。若用30% H₂O₂替换UHP, 反应无法进行。

1999年Varma等^[39]报道了用UHP在无溶剂条件下氧化吡啶生成N-氧化吡啶的反应, UHP用量为2倍, 在85 °C下反应45 min, 以87%的收率得到氧化产物, 同样的条件应用于四甲基吡咯的N-氧化反应, 可以获得92%的收率。但该反应未作进一步的拓展。

适用于富电子吡啶环进行N-氧化反应的体系在应用于缺电子吡啶环时, 往往反应效果较差, 人们把研究的突破口放在了UHP与酸酐的组合上。2000年Caron等^[46]报道了用UHP/TFAA体系氧化缺电子吡啶环生成相应的N-氧化吡啶的反应。经过实验发现, 该体系在氧化缺电子吡啶环反应中明显优于MTO/30% H₂O₂, Oxone, UHP/TFA, UHP/Ac₂O, 30% H₂O₂/TFAA, 70% *t*-BuOOH等氧化试剂。

2000年Balicki等^[47]报道了用UHP/95% HCOOH体系氧化氮杂芳环的反应。该体系不仅能将吡啶环氧化成相应的N-氧化吡啶, 也能将二噻类化合物氧化成相应的单氧化产物。实验中发现若将UHP换成30% H₂O₂, 反应效果显著下降甚至不发生反应。

2008年Rong等^[48]报道了UHP/TFAA体系氧化吡啶生成N-氧化吡啶的反应, 作者研究了溶剂对反应的影响, 发现底物在氯仿和二氧六环中均可完全转化, 收率也有较高水平。

上述研究工作中由吡啶衍生物39制备N-氧化吡啶40的结果列于表5中, 以便比较。

表5 UHP氧化吡啶成相应N-氧化吡啶的反应
Table 5 Oxidation of pyridines to their N-oxides with UHP

Conditions: A: UHP (1.1 equiv.), phthalic anhydride (1.1 equiv.), CH₂Cl₂ or CH₃CN, r.t.; B: UHP (2.1 equiv.), TFAA (2.0 equiv.), CH₂Cl₂ or CH₃CN, 0 °C; C: UHP (7.0 equiv.), 95% HCOOH, r.t.; D: UHP (10.0 equiv.), K₂CO₃ (20.0 equiv.), 1,4-dioxane or CHCl₃, 50 °C

Entry	R	Yield/%				
		A ^[45]	B ^[46]	C ^[47]	D ^[48]	
					CHCl ₃	Dioxane
1	3-Br	—	—	—	90	97
2	2-Br	—	—	—	93	97
3	2-Cl	92	—	—	—	—
4	4-Cl	—	—	90	—	—
5	2-Me	95	—	—	96	96
6	3-Me	—	—	—	94	95
7	4- <i>t</i> -Bu	—	—	87	—	—

续表

Entry	R	Yield/%				
		A ^[45]	B ^[46]	C ^[47]	D ^[48]	
					CHCl ₃	Dioxane
8	4-Ph	—	—	77	—	—
9	2-NO ₂	—	—	74	—	—
10	2-MeO	48	—	—	—	—
11	3-MeO	—	—	82	—	—
12	2,6-Me ₂	—	—	—	96	95
13	3,5-Me ₂	—	—	85	—	—
14	3,5-Br ₂	96	—	—	—	—
15	3-CO ₂ Et, 5-Br	—	91	—	—	—
16	2-Cl, 3-CN	—	70	—	—	—
17	2-Br, 5-NO ₂	—	82	—	—	—
18	2-MeO, 5-NO ₂	—	56	—	—	—
19	2-Cl, 5-CF ₃	—	82	—	—	—
20	2,6-(CO ₂ Me) ₂	—	55	—	—	—
21	2,4-(CO ₂ Me) ₂	—	98	—	—	—
22	3,4-(CO ₂ Et) ₂	—	98	—	—	—
23	2-Me, 5-CO ₂ Me	—	81	—	—	—
24	4-CN	21	—	42	—	—
25	4-CO ₂ Et	90	83	85	—	—
26	3-CO ₂ Me	98	—	88	—	—
27	3-CONH ₂	80	—	79	—	—
28	3-CONEt ₂	—	63	—	—	—
29	3-COMe	—	48	68	—	—
30	4-COMe	95	—	—	—	—
31	3-COPh	—	98	—	—	—

4.2 仲胺氧化生成硝酮的反应

硝酮(nitrone, **41**)是亚胺的 *N*-氧化物, 可作为重要的 1,3-偶极试剂与烯烃发生 1,3-偶极环加成反应生成异噁唑啉类杂环化合物. 制备硝酮的常用方法有 *N,N*-二取代羟胺的氧化、仲胺的直接氧化、肟与卤代烃反应以及烷基羟胺与羰基化合物反应等.

1995 年 Marcantoni 等^[49]报道了在金属催化下用 UHP 将仲胺 **42** 氧化成硝酮 **41** 的反应. 作者选用 Na₂WO₄, Na₂MoO₄, SeO₂ 等作为催化剂, 环状和开链的仲胺均能以较高的收率转化成硝酮. 该氧化体系对酸性敏感的保护基团有很好的相容性, 对手性底物也可保持构型. 1996 年 Goti 等^[50]报道了在甲基三氧化铼(MTO)催化下用 UHP 将仲胺 **42** 氧化成硝酮 **41** 的反应. 1996 年 Murray 等^[51]报道了甲基三氧化铼(MTO)催化下分别用 H₂O₂ 溶液和 UHP 将仲胺 **42** 氧化成硝酮 **41** 的反应. 这三种不同条件下的反应结果详见表 6.

2007 年 Soldaini 等^[52]报道了在 MTO 的催化下, 以 UHP 为氧化剂, 选择性地将亚胺 **42** 氧化成硝酮 **41** 的反应. 2008 年 Cardona 等^[53]报道了在 MTO 的催化下, 以 UHP 为氧化剂, 伯胺 **44** 与醛 **45** 一锅反应得到相应的硝酮化合物. 2009 年 Singh 等^[54]报道了将氯化铼负载于 Nafion 上, 同样以 UHP 为氧化剂, 催化伯胺 **44** 与醛 **45**

表 6 金属催化 UHP 氧化仲胺成硝酮的反应

Table 6 Oxidation of secondary amines to nitrones with UHP-metal catalysts

Entry	Substrate	Yield/%		
		A ^[49]	B ^[50]	C ^[51]
1		92 (W), 80 (Mo)	60	95
2		70 (W), 45 (Mo)	—	—
3		84 (W), 90 (Mo)	95	85
4		80 (W), 87 (Mo)	86	90
5		75 (W), 60 (Mo)	—	50
6		—	70	—
7		80 (W), 76 (Mo)	82	90
8		60 (W), 50 (Mo)	65	80
9		70 (W), 62 (Se), 55 (Mo)	—	80
10		80 (W), 78 (Mo)	60	90
11		—	91	—

缩合氧化直接生成硝酮的反应. 这三种合成硝酮方法的反应结果列于表 7 中, 以便比较.

5 氧化卤化反应

卤化反应是有机合成中一类重要的单元反应, 常用的卤化试剂包括卤素单质(氟气因其活性过高一般不采用, 常用的氟化试剂有 Selectfluor, NSF₃, DAST, Et₃N-3HF 等, 碘则需要其他氧化性物质进行活化), *N*-卤

表 7 金属催化 UHP 氧化亚胺成硝酮的反应

Table 7 Oxidation of imines to nitrones with UHP-metal catalysts

Conditions:

A: UHP (3.0 equiv.), MTO (0.02 equiv.), MeOH

B: amine (1.0 ~ 1.2 equiv.), UHP (3.0 equiv.), MTO (0.02 equiv.), CH₂Cl₂, r.t.

C: amine (1.2 equiv.), UHP (3.0 equiv.), Cat. (0.02 equiv.), MeOH, r.t.

Entry	R ¹	R ²	Yield/%		
			A ^[52]	B ^[53]	C ^[54]
1	Ph	Bn	78	71	80
2	Bn	<i>n</i> -Bu	—	80	—
3	Ph	<i>n</i> -Bu	85	—	70
4	Ph	<i>t</i> -Bu	—	—	64
5	3-MeOC ₆ H ₄	Bn	71	88	—
6	3-MeOC ₆ H ₄	<i>n</i> -Bu	80	81	—
7	2-Naphthyl	Bn	73	55	—
8	2-Naphthyl	<i>n</i> -Bu	76	78	—
9	4-MeOC ₆ H ₄	Bn	81	89	71
10	4-MeOC ₆ H ₄	<i>n</i> -Bu	68	82	65
11	4-MeOC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	—	—	56
12	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	80	80	—
13	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Bn	74	67	70
14	4-NO ₂ C ₆ H ₄	<i>n</i> -Bu	82	75	65
15	2-Furyl	Bn	—	68	74

代丁二酰亚胺(NCS, NBS 和 NIS)等, 氯气和溴素作为较廉价卤化试剂的缺点在于活性过高、均属于危险物质, 而 *N*-卤代丁二酰亚胺的优点在于反应专一性强, 但是价格昂贵、制备与使用过程中原子经济性差. 基于仿生合成的氧化卤化反应(oxidative halogenation)以其绿色环保的特点备受人们关注, 尤其是采用 O₂, H₂O₂ 等作为氧化剂的氧化卤化反应^[55]被认为是一种极有前景的反应. 至今已有很多以 UHP, NaBO₃·4H₂O^[56,57], 2Na₂CO₃·3H₂O^[6]等固态化的 H₂O₂ 为氧化剂的氧化卤化反应见于文献报道.

Paul 等^[58]报道了在硅胶固载的乙酸上以 NaBr 为溴化试剂, UHP 为氧化剂, 并以微波为促进条件, 合成 α -溴代脂肪酮的反应, 只需 40~120 s 即可以 70%~80% 的收率获得溴化产物.

Lee 等^[59]报道了在离子液体 [bmim]BF₄ 中, 以 AlCl₃·6H₂O 为氯化试剂和 UHP 为氧化剂, 从芳基酮 46 合成了 α -氯代芳基酮 47 的反应, 在 60 °C 下反应 4~20 h, 收率在 72%~97% 之间. Lee 等^[60]还研究了在同种离

子液体中, 以 *N*-卤代丁二酰亚胺(NXS)为卤化试剂, UHP 为氧化剂, 合成 α -卤代芳基酮(47, 48)的反应, 在 60 °C 下反应 1~20 h, 氯代收率在 68%~98% 之间, 溴代收率在 74%~97% 之间. 结果比较见表 8.

表 8 离子液体中 NXS/UHP 体系对羰基化合物的 α -卤化反应Table 8 α -Halogenation of carbonyl compounds with NXS/UHP in ionic liquid

Conditions:

A: AlCl₃·6H₂O (1.1 equiv.), UHP (2.0 equiv.), 60 °C

B: NXS (2.0 equiv.), UHP (1.2 equiv.), 60 °C

Entry	Ar	R	Yield/%		
			A ^[59]	B ^[60]	
				X=Cl	X=Br
1	Ph	Me	77	78	76
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	72	76	86
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	77	76	77
4	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	72	—	—
5	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	—	68	74
6	Ph	Et	90	90	89
7	Ph	<i>n</i> -Pr	88	—	—
8	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Et	94	70	78
9	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	80	94	76
10	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Et	97	—	—
11	Ph	CH ₂ COMe	—	78	96
12	Ph	CH ₂ CO ₂ Et	—	95	97
13			89	98	85

最近, El-Ahl 等^[61]也报道了一种以 UHP 为氧化剂的酮类 α -氯代反应, 但采用了有别于上述 AlCl₃·6H₂O 和 NXS 的 SiCl₄(TCS)作为氯化试剂. 酮类底物 49 在二氯甲烷中 0 °C 条件下反应 1.0~1.5 h, 可以 76%~93% 的收率得到氯化产物 50 (Eq. 13). 实验中还发现, 当底物为诸如二苯基乙酮、2,4-戊二酮等烯醇含量较高的酮类物质时, 得到的是 α,α -二氯代产物, 且收率很高, 这可能归因于羰基两侧的取代基使单氯代产物的烯醇式也能较为稳定地存在, 从而容易发生二氯代反应. 作者还尝试了以亚碘酰苯(PhIO)为氧化剂进行反应, 但反应效果与 UHP 相比较差, 反应时间长且收率低.

在氧化碘化反应中, I₂/UHP 是常用的一种组合, 加入微波等促进因素可显著提高反应. 由 Sosnowski 等^[62]报道的微波促进下氯仿中 I₂/UHP 对苯胺(51)的氧化碘化反应(Eq. 14), 反应时间可以从常规反应条件下的 2~3 h 缩短至 10 min, 但取代产物 52 的收率并不是很理想.

$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{X} = \text{H}, 88\%$;
 $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{X} = \text{H}, 92\%$;
 $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{X} = \text{H}, 93\%$;
 $\text{R}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{X} = \text{H}, 92\%$;
 $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{X} = \text{H}, 93\%$;
 $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{X} = \text{H}, 85\%$;
 $\text{R}^1 = 2\text{-Naphthyl}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{X} = \text{Cl}, 87\%$;
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{X} = \text{Cl}, 85\%$;
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{MeCO}, \text{X} = \text{Cl}, 76\%$

$\text{R} = \text{H}, 58\% (4\text{-indo}); \text{R} = 2\text{-Me}, 60\% (4\text{-indo})$;
 $\text{R} = 4\text{-I}, 50\% (2\text{-indo}); \text{R} = 2\text{-Cl}, 50\% (4\text{-indo})$;
 $\text{R} = 3\text{-Cl}, 43\% (4\text{-indo}); \text{R} = 4\text{-Br}, 40\% (2\text{-indo})$

对于同属活化芳环的苯酚和苯甲醚及其衍生物, I_2/UHP 体系同样适用. Pavlinac 等^[63]报道了以单质碘为碘化试剂, UHP 为氧化剂, 无溶剂条件下实现在上述活化芳环引入碘原子的反应(Eq. 15). 以对叔丁基苯酚(**53**)为例, 所得碘化产物中有单取代 **54** 和二取代 **55** 两种, 原料的转化率及产物收率与 I_2 和 UHP 的投料量密切相关, 实验还发现 UHP 的效果优于过碳酸钠(SPC), 该结论在作者类似的研究中也得到了佐证^[64].

Conditions:

- A: I_2 (0.5 equiv.), UHP (0.6 equiv.), 45°C , 5 h, 2-iodo (50%), 2,6-diiodo (25%)
 B: I_2 (1.0 equiv.), UHP (1.0 equiv.), 45°C , 6 h, 2-iodo (30%), 2,6-diiodo (70%)
 C: I_2 (0.5 equiv.), SPC (0.6 equiv.), 45°C , 6 h, 2-iodo (7%), 2,6-diiodo (7%)
 D: I_2 (1.0 equiv.), UHP (1.0 equiv.), 45°C , 6 h, 2-iodo (11%), 2,6-diiodo (12%)

对于钝化芳环 **56~59** 的氧化碘化, 常需要更加苛刻的条件. Lulinski 等^[65]报道了一种以 I_2/UHP 为碘化试剂在 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ 进行的反应(Eq. 16), 该系统的反应活性由硫酸和 UHP 的添加量来调节.

氧化卤化反应, 特别是以 UHP 为氧化活化剂的反应, 具有原子经济性高的优势. 目前存在的主要问题是在活化芳环上的卤化反应选择性较差, 而在钝化芳环上的反应, 尚需要加入其它的活化剂, 反应结果也未达到

56 $\text{R} = \text{H}$: I_2 (0.48 equiv.), UHP (0.71 equiv.), H_2SO_4 (19 equiv.), 45%
57 $\text{R} = \text{Br}$: I_2 (0.48 equiv.), UHP (0.71 equiv.), H_2SO_4 (19 equiv.), 83% (4-iodo)
58 $\text{R} = \text{COOH}$: I_2 (0.55 equiv.), UHP (2.25 equiv.), H_2SO_4 (15 equiv.), 81% (3-iodo)
59 $\text{R} = \text{CF}_3$: I_2 (0.55 equiv.), UHP (2.25 equiv.), H_2SO_4 (30 equiv.), 18% (3-iodo)

令人满意的程度. 因此开发能够增强 UHP 氧化活性、提高卤化反应选择性且可循环使用的催化剂是改进该类反应的关键所在.

6 其他官能团的氧化反应

除了上述提及的四大类反应外, 还有几类有过氧化脲参与的氧化反应所涉及的实例较少, 如将在这部分中集中讨论.

6.1 水解脲成酰胺(Radziszewski 反应)

脲类化合物的水解反应常用于相应的酰胺的制备, 该反应多采用强酸性条件, 如硫酸和盐酸, 且可以加入金属、金属氧化物或金属络合物作为催化剂, 但很少采用碱性环境, 主要问题是所得到的产物酰胺会进一步水解转化成羧酸(盐)造成收率下降. 1993 年 Balicki 等^[66]在研究了 UHP 在大量有机反应中的应用后, 提出了在丙酮-水混合溶剂中, 以 K_2CO_3 为催化剂, 以过量的 UHP 为氧化剂室温下将脲类化合物 **64** 转化成相应的酰胺 **65** 的方法(Eq. 17), 反应时间 0.5~2.5 h, 收率在 77%~96% 之间. 该方法表现出优异的选择性, 当底物中含有乙氧羰基(酯键)和甲酰胺基等对水敏感基团时反应也能有较好的结果.

$\text{R} = \text{Ph}$ (85%), 4- ClC_6H_4 (93%), 4-pyridyl (95%), 3-pyridyl (95%), Bn (90%), PhCO (82%), 4- NO_2 -2-pyridyl (94%), 2-Cl-3-pyridyl (96%), 6-MeO-3,4'-bipyridin-5-yl (80%), 6-Cl-3,4'-bipyridin-5-yl (95%), Me (77%), Et (80%), H_2NCOCH_2 (90%), EtO_2CCH_2 (95%), ClCH_2 (87%).

6.2 氧化芳香醛成芳香羧酸

芳香醛转化成相应的羧酸常用的试剂有很多, 诸如 KMnO_4 , CrO_3 , 重铬酸吡啶(PDC), 三氧化铬吡啶盐酸盐(PCC)等传统氧化剂在该反应中虽然应用较多, 但依然存在收率低、价格高、污染大等问题, 而采用 H_2O_2 时反应相对环保, 但低浓度 H_2O_2 溶液氧化性不够, 高浓度的极易爆炸, 在应用中存在较大的安全隐患. 2001 年 Balicki 等^[67]首先报道了采用 UHP/ HCOOH 这个体系将

芳香醛(**66**)转化成芳香羧酸(**67**)的反应(Eq. 18), 在室温下反应 1.5~3 h 即可将芳香醛氧化成相应的芳香羧酸. 该方法的优势在于: (1)氧化剂安全稳定且价格低廉; (2)反应条件温和、反应迅速、收率高、后处理简单; (3)该方法在氧化 *N*-杂芳香醛的反应中同样具有高效率.

同年 Heaney 等^[68]更系统地研究了 UHP 氧化甲氧基取代的芳香醛得到相应的芳香羧酸的反应(Eq. 19). 针对 MMPP 和 UHP-Ac₂O 两个体系在甲氧基取代的芳香醛氧化反应中, 醛基氧化成羧基与 Baeyer-Villiger (Dakin)反应并存的问题, 指出在碱性条件下将反应中四取代的 Criegee 中间体将更容易消除一个质子, 该步反应将快于芳香基的迁移, 从而抑制 Baeyer-Villiger (Dakin)反应, 主产物将是芳香羧酸, 实验结果也确实验证了这一说法. 反应在室温下甲醇中进行, 加入高浓度的 NaOH 溶液和 UHP 固体, 再加热至 65 °C, 即可以较高至很高的收率得到产物芳香羧酸.

6.3 氧化羟基成羰基

将醇类化合物氧化成相应的醛或酮是有机合成中重要的官能团转化反应之一. 该反应中所用的氧化剂有很多, 常见的有 KMnO₄, RuO₄, 二吡啶合三氧化铬 (Collins 试剂), 重铬酸吡啶(PDC), 三氧化铬吡啶盐酸盐 (PCC)等, 这些试剂的优点在于往往具有高度的选择性和高产率, 但是反应产生大量的重金属废弃物, 给反应的后处理也带来了极大的麻烦. 2009年 Park 等^[69]报道了在离子液体[bmim]BF₄中, 以 MgBr₂为催化剂, UHP 氧化伯醇 **68** 与仲醇 **69** 分别生成对应的醛 **70** 和酮 **71** 的反应(Eq. 20). 在 60 °C 的温度下反应 2~3 h, 产物收率在 75%~94%之间. 该方法虽然尚未推广到更多的化合物, 其普适性尚待考证, 但它所具有的环境友好的特点值得关注.

6.4 氧化肟成硝基化合物

硝基在有机合成中是一个很有用的基团, 可以通过各种反应转化成其他一系列的官能团. 脂肪硝基化合物

primary alcohol **68** → **70**

R = H; Ar = Ph (94%), 4-MeC₆H₄ (92%), 4-FC₆H₄ (88%), 4-ClC₆H₄ (87%), 4-BrC₆H₄ (85%), 4-MeOC₆H₄ (91%), 4-NO₂C₆H₄ (77%), 4-CF₃C₆H₄ (78%), 2-naphthyl (75%)

secondary alcohol **69** → **71**

R = Me; Ar = Ph (91%), 4-MeC₆H₄ (90%), 4-FC₆H₄ (85%), 4-ClC₆H₄ (84%), 4-BrC₆H₄ (84%); Ar = Ph; R = Et (86%), Ph (87%), C₆H₅ (87%), CO₂Me (78%), CO₂Et (78%)

的制备方法主要有两种: (1)伯或仲溴化物或碘化物与亚硝酸钠或亚硝酸银反应, 反应的主要副产物是亚硝酸酯; (2)将伯胺、肟、叠氮化物、异氰酸酯等化合物氧化成硝基化合物, 常用的氧化剂有干燥的 O₃, 各类过酸, MTO/H₂O₂, Oxone, 过硼酸钠等.

1992 年 Ballini 等^[70]首次报道了以 UHP/TFAA 体系氧化肟 **72** 合成硝基化合物 **73** 的反应(表 9). 该反应中, 以乙腈为溶剂, 在 0 °C 下底物肟均能以很好的收率得到硝基化合物. 值得一提的是, 当肟基的 α 位上具有手性中心时, 在较高转化率的前提下, 化合物的原有构型保持不变. 但该方法的主要问题是 UHP 与 TFAA 需要大大过量, 也造成了反应的选择性并不理想.

表 9 UHP/TFAA 体系氧化肟合成硝基化合物的反应
Table 9 Oxidation of aldoximes to nitroalkanes with UHP/TFAA

$\text{R}-\text{CH}=\text{NOH} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{\text{UHP/TFAA}} \text{R}-\text{CH}_2\text{NO}_2$			
Entry	Reactant	Product	Yield/%
1			75
2			80
3			78
4			68

2004 年 Cardona 等^[71]提出了一种在 MTO 催化下用 UHP 氧化芳香肟 **74** 生成相应的硝基化合物 **73** 的反应(Eq. 21), 可显著地降低氧化剂的用量. 反应在室温下进行, 以甲醇或乙腈为溶剂, UHP 用量为 3 倍, 催化剂 MTO 用量为 2~10 mol%, 柱色谱得到目标产物. 但这一方法并不适用于脂肪醛肟的氧化, 作者尝试了正庚醛肟的氧化, 结果只得到复杂的混合物.

6.5 氧化呋喃开环

呋喃环的开环反应得到不饱和的 1,4-二羰基化合物, 后者可以是马来醛这样的不稳定化合物, 在不分离的条件下即可参与下一步合成, 因此在合成反应中有较大的意义. 1998 年 Finlay 等^[72]报道了在 MTO 的催化下呋喃类化合物 **75** 与 UHP 作用, 氧化开环生成不饱和 1,4-二羰基化合物 **76** (Eq. 22), 收率在 67%~97% 之间, 副产物尿素经过滤即可除去, 产物经简单的快速柱色谱即可提纯.

6.6 氧化芳构化

1,4-二氢吡啶 (1,4-DHP) 氧化成相应的吡啶是 1,4-DHP 类药物的主要代谢途径, 因此研究 1,4-DHP 的氧化芳构化有助于研究上述生物转化过程, 同时也是一种多取代吡啶的合成方法. 该反应常用的氧化剂有硝酸、亚硝酸、硝酸盐等氧化剂, 但这些氧化剂往往具有选择性差、操作繁琐以及产生大量有毒有害废水的缺陷. 而将 UHP 用于 1,4-DHP 的氧化芳构化反应, 可极大地回避上述缺陷. 2008 年 Filipan-Litvic 等^[73]报道了以 UHP 为氧化剂, 碘为催化剂将 1,4-DHP (**77**) 芳构化的反应 (Eq. 23), 反应在室温下进行, 从众多溶剂中筛选出了最佳溶剂乙酸乙酯, 反应收率在 73%~99% 之间.

6.7 醛的氧化酰胺化

2008 年 Suto 等^[74]报道了在 PdCl₂-xantophos 催化下, 以 UHP 为氧化剂, 醛 **79** 与胺 **80** 的氧化酰胺化反应 (Eq. 24). 作者最初尝试了 H₂O₂ 水溶液为氧化剂的苯甲醛氧化酰胺化反应, 在不加入催化剂的条件下, 酰胺的收率

为 26%, 若以 Pd(OAc)₂ 为催化剂收率可至 47%, 主要的副产物是苯甲酸, 后者由苯甲醛的直接氧化形成, 作者推测 H₂O₂ 水溶液中的水阻碍了反应中关键中间体亚胺的形成, 因此作者用 UHP 替换了 H₂O₂ 溶液, 结果苯甲酸的含量显著下降. 而换用其他的氧化剂, 诸如 TBHP, Oxone 和 *m*-CPBA 后, 效果均很差. 在众多配体中选定了 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (xantphos). 最终, 一系列醛类和胺类, 在 MeOH/AcOH 溶剂体系中, 50 °C 下反应 20 h, 得到相应的酰胺 **81**, 收率在 13%~86% 之间.

7 结语

过氧化脲的制备方法提出已有 70 年, 它在日化、纺织、卫生等领域已有广泛的应用, 但作为一种氧化剂在有机反应中得到应用, 只有短短二十余年. 目前, 过氧化脲作为 H₂O₂ 溶液和有机过酸的替代物已经在众多反应中得到了应用, 并且有很好的效果. 随着绿色化学和安全生产的观念不断地深入人心, 过氧化脲在氧化反应中有着较好的应用前景, 对工业化生产也有深远的影响.

在现有的反应中, 过氧化脲与酸酐的组合虽然在很多反应中取得了较好的结果, 但从反应机理上分析, 真正发挥氧化剂作用的是原位生成的过氧酸, 这必然造成了过氧酸氧化反应的缺陷依然存在. 此外, 为了达到反应所要求的氧化能力, 往往需要过量使用过氧化脲, 这造成了反应选择性的下降. 寻找更高催化活性、价格更低廉和方便反应后处理的催化剂, 使得过氧化脲具有更高的反应活性和选择性, 在温和的条件下发挥过氧化脲的 H₂O₂ 缓释功能这一优势, 获得更好的反应效果是当前亟待解决的问题, 含氟质子性溶剂与过氧化脲的结合使用是一条较有前景的途径.

References

- [1] Jones, C. W. *Applications of Hydrogen Peroxide and Derivatives*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1999**, p. 79.
- [2] Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, 103(7), 2457.
- [3] Sato, K.; Aoki, M.; Noyori, R. *Science* **1998**, 281(5383), 1646.
- [4] Baxendale, J. H.; Wilson, J. A. *Trans. Faraday Soc.* **1957**, 53, 344.
- [5] McKillop, A.; Sanderson, W. R. *Tetrahedron* **1995**, 51(22), 6145.
- [6] Muzart, J. *Synthesis* **1995**, 1325.
- [7] McKillop, A.; Sanderson, W. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, (4), 471.

- [8] Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A. J.; Sanderson, W. R. *Synlett* **1990**, (9), 533.
- [9] Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 6th ed., Elsevier, Oxford, **2009**, p. 470.
- [10] Gonsalves, A. M. D. R.; Johnstone, R. A. W.; Pereira, M. M.; Shaw, J. J. *Chem. Res., Synop.* **1991**, (8), 208.
- [11] Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms Structure*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2007**, p. 1169.
- [12] Adam, W.; Mitchell, C. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35(5), 533.
- [13] Boehlow, T. R.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(16), 2717.
- [14] Malhotra, R.; Kumar, S.; Satyam, A. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, (11), 1339.
- [15] Balch, A. L.; Costa, D. A.; Noll, B. C.; Olmstead, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117(35), 8926.
- [16] Murray, R. W.; Iyanar, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(3), 335.
- [17] Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Begue, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, (19), 3290.
- [18] Fan, C. L.; Lee, W. D.; Teng, N. W.; Sun, Y. C.; Chen, K. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68(25), 9816.
- [19] Valderrama, J. A.; Gonzalez, M. F.; Torres, C. *Heterocycles* **2003**, 60(10), 2343.
- [20] Ankudey, E. G.; Olivo, H. F.; Peeples, T. L. *Green Chem.* **2006**, 8(10), 923.
- [21] Jin, H.; Zhao, H. Y.; Zhao, F. H.; Li, S. H.; Liu, W.; Zhou, G. P.; Tao, K.; Hou, T. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, 16(3), 304.
- [22] Mahmoodi, N. O.; Yazdanbakhsh, M. R.; Ghanbari, F. *Synth. Commun.* **2010**, 40(21), 3181.
- [23] Bouh, A. O.; Espenson, J. H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 200(1~2), 43.
- [24] Ichihara, J.; Iteya, K.; Kambara, A.; Sasaki, Y. *Catal. Today* **2003**, 87(1~4), 163.
- [25] Saladino, R.; Bernini, R.; Neri, V.; Crestini, C. *Appl. Catal. A* **2009**, 360(2), 171.
- [26] Carreiro, E. D.; Burke, A. J.; Curto, M. J. M.; Teixeira, A. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 217(1~2), 69.
- [27] Kureshy, R. I.; Khan, N. U. H.; Abdi, S. H. R.; Singh, S.; Ahmed, I.; Shukla, R. S.; Jasra, R. V. *J. Catal.* **2003**, 219(1), 1.
- [28] Carreiro, E. D.; Yong-En, G.; Burke, A. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 235(1~2), 285.
- [29] Egami, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47(28), 5171.
- [30] Egami, H.; Oguma, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132(16), 5886.
- [31] Maity, N. C.; Abdi, S. H. R.; Kureshy, R. I.; Khan, N. U. H.; Suresh, E.; Dangi, G. P.; Bajaj, H. C. *J. Catal.* **2011**, 277(1), 123.
- [32] Marigo, M.; Bachmann, S.; Halland, N.; Brauntun, A.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43(41), 5507.
- [33] Rios, M. Y.; Salazar, E.; Olivo, H. F. *Green Chem.* **2007**, 9(5), 459.
- [34] Marcos, I. S.; Beneitez, A.; Castaneda, L.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, (10), 1589.
- [35] Garrido, N. M.; Garcia, M.; Sanchez, M. R.; Diez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2010**, (3), 387.
- [36] Gunaratne, H. Q. N.; McKerver, M. A.; Feutren, S.; Finlay, J.; Boyd, J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39(31), 5655.
- [37] Balicki, R. *J. Prakt. Chem.*, **1999**, 341(2), 184.
- [38] Balicki, R. *Synth. Commun.* **1999**, 29(13), 2235.
- [39] Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Org. Lett.* **1999**, 1(2), 189.
- [40] Sasaki, Y.; Ushimaru, K.; Iteya, K.; Nakayama, H.; Yamaguchi, S.; Ichihara, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(52), 9513.
- [41] Hasaninejad, A.; Chehardoli, G.; Zolfogol, M. A.; Abdoli, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, 186(2), 271.
- [42] Saito, B.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(23), 3873.
- [43] Miyazaki, T.; Katsuki, T. *Synlett* **2003**, (7), 1046.
- [44] Bernier, D.; Wefelscheid, U. K.; Woodward, S. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41(3), 173.
- [45] Kaczmarek, L.; Balicki, R.; Nantkanamirski, P. *Chem. Ber.* **1992**, 125(8), 1965.
- [46] Caron, S.; Do, N. M.; Sieser, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(14), 2299.
- [47] Balicki, R.; Golinski, J. *Synth. Commun.* **2000**, 30(8), 1529.
- [48] Rong, D. W.; Phillips, V. A.; Rubio, R. S.; Castro, M. A.; Wheelhouse, R. T. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49(48), 6933.
- [49] Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(20), 3561.
- [50] Goti, A.; Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(33), 6025.
- [51] Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J. X.; Wearing, J. T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61(23), 8099.
- [52] Soldaini, G.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Lett.* **2007**, 9(3), 473.
- [53] Cardona, F.; Bonanni, M.; Soldaini, G.; Goti, A. *ChemSusChem* **2008**, 1(4), 327.
- [54] Singh, B.; Jain, S. L.; Khatri, P. K.; Sain, B. *Green Chem.* **2009**, 11(12), 1941.
- [55] Podgoršek, A.; Zupan, M.; Iskra, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48(45), 8424.
- [56] Roche, D.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(13), 2083.
- [57] Kabalka, G. W.; Yang, K. *Synth. Commun.* **1998**, 28(20), 3807.
- [58] Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2005**, 44(1), 184.
- [59] Lee, J. C.; Park, H. J. *Synth. Commun.* **2006**, 36(6), 777.
- [60] Lee, J. C.; Park, H. J. *Synth. Commun.* **2007**, 37(1-3), 87.
- [61] El-Ahl, A. A. S.; Elbeheery, A. H.; Amer, F. A. *Synth. Commun.* **2011**, 41(10), 1508.
- [62] Sosnowski, M.; Skulski, L. *Molecules* **2002**, 7(12), 867.
- [63] Pavlinac, J.; Zupan, M.; Stavber, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5(4), 699.
- [64] Pavlinac, J.; Zupan, M.; Stavber, S. *Acta Chim. Slov.* **2008**, 55(4), 841.
- [65] Lulinski, P.; Kryska, A.; Sosnowski, M.; Skulski, L. *Synthesis* **2004**, (3), 441.
- [66] Balicki, R.; Kaczmarek, L. *Synth. Commun.* **1993**, 23(22), 3149.
- [67] Balicki, R. *Synth. Commun.* **2001**, 31(14), 2195.
- [68] Heaney, H.; Newbold, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(37), 6607.
- [69] Park, H. J.; Lee, J. C. *Synlett* **2009**, (1), 79.
- [70] Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33(33), 4835.
- [71] Cardona, F.; Soldaini, G.; Goti, A. *Synlett* **2004**, (9), 1553.
- [72] Finlay, J.; McKerver, M. A.; Gunaratne, H. Q. N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(31), 5651.
- [73] Filipan-Litvic, M.; Litvic, M.; Vinkovic, V. *Tetrahedron* **2008**, 64(24), 5649.
- [74] Suto, Y.; Yamagiwa, N.; Torisawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49(40), 5732.

(Zhao, X.)