MoO₃/Al₂O₃ 催化氧化选择性合成亚砷

孙 莉 杨振平 郭罕奇 裴 文*

(浙江工业大学化学工程与材料学院 杭州 310014)

摘要 采用浸渍法制备了不同负载量的 MoO₃/Al₂O₃ 催化剂, 讨论了 MoO₃, Al₂O₃ 和 MoO₃/Al₂O₃ 负载的催化剂作用下, 利用 H₂O₂ 进行硫醚氧化制亚砷的反应. 结果显示 MoO₃/Al₂O₃ 催化剂负载量为 20% 时催化活性最高, 原料转化率达 100%, 且没有副产物生成. 将该方法应用到兰索拉唑前体的氧化反应中, 收率达到 80%. 催化剂重复使用 6 次不失活.

关键词 MoO₃/Al₂O₃; 亚砷; 兰索拉唑; 氧化反应

Selective Synthesis of Sulfoxides by Oxidation Using MoO₃/Al₂O₃ as Catalyst

Sun, Li Yang, Zhenping Guo, Hanqi Pei, Wen*

(College of Chemical Engineering and Materials, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract MoO₃/Al₂O₃ solid base catalysts were prepared by impregnation method and the catalytic activity of MoO₃, Al₂O₃ and MoO₃/Al₂O₃ were investigated in the oxidation reaction of sulfoether to sulfoxide using H₂O₂ as oxidant. The result indicated that the conversion was 100% and no by-product produced when the catalyst of MoO₃/Al₂O₃ loaded 20% of MoO₃. Then, the intermediate of lansoprazole was oxidated by using the same method to get the corresponding lansoprazole in the yield of 80%. The catalyst could be used 6 times without deactivity.

Keywords MoO₃/Al₂O₃; sulfides; lansoprazole; oxidation reaction

亚砷类化合物是重要的化工产品, 在化工、医药、农药和材料等领域中具有重要的应用^[1~4]. 硫醚氧化合成亚砷是最直接和常用的方法, 但是在氧化过程中亚砷极易被进一步氧化成砷. 因此如何控制选择性氧化合成亚砷是合成化学中的一个重要内容^[5,6]. 从 1856 年 Marcker 首次制备亚砷后, 人们不断研究各种方法进行硫醚氧化合成亚砷. 通常采用的氧化剂有卤素、三氯异氰尿酸(TCCA)、间氯过氧苯甲酸、过氧叔丁醇等^[7~10]. 这些氧化剂一般毒性很大, 不利于安全生产. 过氧化氢是一种绿色的清洁氧化剂^[11~13], 反应后处理容易, 价格低廉. 但是过氧化氢活性较低, 在反应中通常需要催化剂使其活化才能达到较好的效果. 通常文献报道使用的催化剂有钒盐、钛盐、铈盐、杂多酸、有机铁催化剂、钼酸盐等^[14,15]. 这些催化剂存在分离困难, 易发生过度氧化产生砷, 污染环境等问题.

固体碱催化剂具有易于产物分离, 不腐蚀设备, 催化剂可循环使用和不污染环境等优点, 近年来受到化学研究者青睐, 并已在工业上得到应用. 研究发现金属氧

化物如氧化铝^[16]、五氧化二钒^[17]等固体碱催化剂在硫醚的氧化中表现出较好的催化活性. 因此, 为探索高选择性合成亚砷的方法, 本文进行了以 H₂O₂ 为氧化剂、MoO₃/Al₂O₃ 为催化剂, 硫醚氧化合成亚砷的研究, 并将该法应用到抗胃溃疡药物兰索拉唑(Lansoprazole)中间体的氧化反应(Eq. 1).

1 实验部分

所用溶剂和试剂在使用前均经过纯化处理. 熔点用 WR-52 数字熔点仪测定, 温度计未校正. 化合物表征采

* E-mail: peiwen58@zjut.edu.cn

Received May 18, 2011; revised October 19, 2011; accepted November 4, 2011.

用美国 Varian Gemini 300 核磁共振谱测定。

1.1 $\text{MoO}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 的制备法

称取一定量的 $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 10 g 溶于适量的蒸馏水配成水溶液, 用氨水调节 pH 值至 9, 再按照 MoO_3 的质量分数分别为 5%, 10%, 20%, 30%, 40% 的量的 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 载体浸入上述溶液中, 85 °C 下温和搅拌至水分完全挥发, 然后在 120 °C 下烘干 10 h, 500 °C 下焙烧 4 h, 最后得到 $\text{MoO}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 催化剂, 制得 MoO_3 的质量分数分别为 5%, 10%, 20%, 30%, 40% 的催化剂。

催化剂的再生使用是当反应结束后, 分出催化剂用蒸馏水洗涤, 真空干燥后即可重复使用。

1.2 二苯基亚砷的合成

在 50 mL 三口瓶中, 依次加入二苯基硫醚 1.86 g (0.01 mol), 甲醇 10 mL, H_2O_2 (30%) 2 mL (0.02 mol), $\text{MoO}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ (MoO_3 负载量 20%) 0.01 g 加入到三口瓶中, 搅拌, 20 °C 反应 2 h, TLC 跟踪, 反应完成后, 抽滤, 回收催化剂 0.01 g, 滤液用旋转蒸发仪蒸出溶剂, 重结晶纯化, 真空干燥得白色晶体 1.82 g, 收率为 92%. m.p. 70.0 ~ 71.0 °C (文献值^[18] 69 ~ 70 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.44~7.48 (m, 6H), 7.63~7.66 (m, 4H).

1.3 4-氯苯基甲基亚砷的合成

方法同上。白色晶体, 收率为 90%. m.p. 45.0~46.0 °C (文献值^[19] 47~48 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.78 (s, 3H), 7.67 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8$ Hz, 2H).

1.4 4-甲基苯基甲基亚砷的合成

方法同上。白色晶体, 收率为 92%. m.p. 43.5~44.5 °C (文献值^[20] 43~45 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.35 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 7.36 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8$ Hz, 2H).

1.5 4-甲氧基苯基甲基亚砷的合成

方法同上。白色晶体, 收率为 92%. m.p. 83.5~85.0 °C (文献值^[21] 83~84 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.83 (s, 3H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.44~7.46 (m, 3H), 7.56~7.62 (m, 4H).

1.6 4-硝基苯基甲基亚砷的合成

方法同上。白色晶体, 收率为 90%. m.p. 106.5~108.5 °C (文献值^[22] 107~109 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.49~7.51 (m, 3H), 7.66~7.69 (m, 2H), 7.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2H).

1.7 甲基苯基亚砷的合成

方法同上。硅胶柱层析纯化得油状液体, 收率为

93%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.73 (s, 3H), 7.50~7.56 (m, 3H), 7.64~7.66 (m, 2H).

1.8 二丁基亚砷的合成

方法同上。油状液体, 收率为 90%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.91 (t, $J=8$ Hz, 6H), 1.37~1.44 (m, 4H), 1.57~1.65 (m, 4H), 2.56~2.62 (m, 2H), 2.67~2.75 (m, 2H).

1.9 兰索拉唑的合成

在 50 mL 三口瓶中依次加入 $\text{MoO}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 催化剂 0.01 g、兰索前体硫醚 1.0 g (2.83 mmol) 和甲醇 10 mL, 室温搅拌 10 min. 然后在上述溶液中加入碳酸氢钠 0.0257 g (10 mol%, 0.304 mmol), 在搅拌下慢慢滴加 30% 的过氧化氢溶液 0.578 mL (5.66 mmol), 保持 20 °C 反应 3 h, TLC 跟踪。反应完成后, 用 10 mL 异丙醇将反应物洗出, 洗出液减压蒸馏蒸出溶剂, 并用水 100 mL、乙醇(50%) 10 mL 依次洗涤得白色泡沫状粗品 0.934 g. 粗品用 5 mL 乙醇重结晶, 真空干燥后得白色固体 0.836 g, 收率 80%. m.p. 169.0~170.0 °C (文献值^[24] 169.5~170.5 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.3 (brs, 1H), 8.30 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.28~7.31 (m, 2H), 7.65 (s, 3H), 7.1 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.9 (q, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.8 (q, $J=8.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

2 结果与讨论

2.1 催化剂制备与筛选

首先以二苯基硫醚为底物, 30% 过氧化氢为氧化剂, 甲醇为溶剂研究不同催化剂的催化活性。在没有催化剂存在的条件下反应 24 h, 生成的二苯基亚砷的收率只有 45%, 而且有副产物二苯砷的生成。当分别使用 MoO_3 或 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 催化氧化二苯基硫醚时, 结果发现二苯基亚砷的收率提高到了 70%, 并且反应过程中没有二苯砷生成。这一结果说明 MoO_3 , $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 对氧化二苯基硫醚具有催化活性。为了进一步提高二苯基亚砷的收率, 我们用浸渍法制备了具有一定负载量的 $\text{MoO}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ 催化剂, 进一步探讨该反应的催化活性, 我们分别从 5%, 10%, 20%, 30%, 40% 的负载量(MoO_3 与 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 的质量比)进行研究, 结果显示随着 MoO_3 负载量增加, 收率呈先增加后减小的趋势, 负载量为 20% 时收率最高达到 92%, 原料转化率为 100%, 反应过程中没有副产物二苯砷生成, 对于氧化合成亚砷具有极高的选择性。

2.2 亚砷的合成

根据催化剂的筛选结果, 我们选择了不同的硫醚开展了进一步的反应。以 $\text{MoO}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ (质量比 20%) 为催化剂, 在 20 °C 下, 合成得到了 7 种亚砷化合物, 收率高

达 90%以上(表 1)。同时,为了进行应用研究,我们将该催化体系应用到抗胃溃疡药物兰索拉唑前体的氧化中。由于兰索拉唑在中性、酸性条件下易发生降解,我们在反应体系中加入了碳酸氢钠溶液使反应在碱性条件下进行,得到的产物收率达到了 80%。在催化剂的重复使用研究中,我们使用 6 次后收率仍可达 75%。

表 1 MoO₃/γ-Al₂O₃ [w(MoO₃)=20%]为催化剂、H₂O₂为氧化剂选择性合成亚砜

Table 1 Synthesis of a set of sulfoxides in the presence of MoO₃/γ-Al₂O₃ [w(MoO₃)=20%] and H₂O₂

Entry	Substrate	Time/h	Yield ^c /%
1 ^a		1	90
2 ^a		1	93
3 ^a		2	90
4 ^a		1	92
5 ^a		2	92
6 ^a		3	90
7 ^a		2	92
8 ^b		3	80

^a Conditions: substrates (10 mmol), 30% H₂O₂ (0.02 mol), CH₃OH (10 mL), 20 °C, 1~3 h; ^b Conditions: substrates (2.83 mmol), 30% H₂O₂ (5.66 mmol), CH₃OH (10 mL), NaHCO₃ 0.0257 g (10 mol%, 0.304 mmol), 20 °C, 3 h; ^c Isolated yields.

我们认为,该催化体系的反应机理可能是由于 Mo^{δ+}—O^{δ-}的极化作用,使得 Mo—O 键与过氧化氢发生作用,从而使过氧原子具有亲电性而进攻硫原子,使硫醚氧化成亚砜。从表 1 结果可以看出,含甲氧基和甲基的给电子基团的芳基硫醚比含氯、硝基的吸电子基团更容易氧化,这是因为随着硫原子上的电子云密度的增大,更有利于亲电性过氧原子进攻硫原子。该方法是一种对环境友好的制备方法,有潜在的应用前景。

References

- [1] Madesclaire, M. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5459.
- [2] Frenanez, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651.
- [3] Wu, Y.-C.; Hu, F.-Z.; Yang, H.-Z. *Chem. Reag.* **2003**, 25, 329 (in Chinese).
(吴彦超, 胡方中, 杨华铮, 化学试剂, **2003**, 25, 329.)
- [4] Kaczorowska, K.; Kolarska, Z.; Mitka, K.; Kowalski, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8315.
- [5] Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Kumar, V. P.; Sridhar, R.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4581.
- [6] Bahrami, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2009.
- [7] Xiong, Z. X.; Huang, N. P.; Zhong, P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 245.
- [8] Shaabani, A.; Teimouri, M. B.; Safaei, H. R. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 265.
- [9] Kar, G.; Saikia, A. K.; Bora, U.; Dehury, S. K.; Chaudhuri, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4503.
- [10] Shukla, V. G.; Salgaonkar, P. D.; Akamanchi, K. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5422.
- [11] Romanelli, G. P.; Bennardi, D. O.; Palermo, V.; Vazquez, P. G.; Tundo, P. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 544.
- [12] Kirihaara, M.; Yamamoto, J.; Noguchi, T.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1180.
- [13] (a) Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2457.
(b) Sato, K.; Aoki, M.; Noyori, R. *Science* **1998**, 281, 1646.
- [14] Anisimov, A. V.; Fedorova, E. V.; Lesnugin, A. Z.; Senyavin, V. M.; Aslaov, L. A.; Rybakov, V. B.; Tarakanova, A. V. *Catal. Today* **2003**, 78, 319.
- [15] Okun, N. M.; Tarr, J. C.; Hilleshiem, D. A.; Zhang, L.; Hardcastle, K. L.; Hill, C. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 246, 11.
- [16] Kropp, P. J.; Breton, G. W.; Fields, J. D.; Tung, J. C.; Loomis, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4280.
- [17] Kubo, K.; Oda, K.; Kaneko, T.; Satoh, H.; Nohara, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2853.
- [18] Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5869.
- [19] Ado, C.; Giorgio, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1959**, 89843.
- [20] Caroline, C.; Cedric, B.; Stephane, P.; Patrick, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2812.
- [21] Sui, T.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1839.
- [22] Makosza, M.; Owczarczyk, Z. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5094.

(Qin, X.)