

无溶剂有机合成

李汝雄 王建基

(北京石油化工学院化工系 北京 102617)

摘 要 许多有机合成反应可以在无溶剂条件下进行, 无溶剂有机合成具有反应过程及后处理简单、成本低、无污染等优点。本文介绍了综述无溶剂有机合成反应的方法和类型。

关键词 无溶剂 有机合成 反应

Solvent -Free Organic Synthesis

Li Ruxiong, Wang Jianji

(Beijing Institute of Petrochemistry Technology Beijing 102617)

Abstract Chemists have found many organic reaction proceed efficiently in free-solvent condition. Solvent -free organic synthesis have many advantages: simplicity in process and handling, low cost, reduced pollution. Solvent -free organic synthesis would be the first choice. This article reviews such solvent-free organic reactions including there methods and categories.

Key words Solvent-free, Organic synthesis, Reaction

1 无溶剂有机合成概念

由于人口增加, 生产发展, 人类活动加剧, 使地球生态环境受到的污染日益严重。其中许多问题与人类合成的化学物质的生产和使用有关。20 世纪 90 年代兴起的绿色化学, 力图克服在生产和使用化学物质的过程中对环境造成的污染。在有机化学物质的合成过程中(尤其是固体物质参与的反应)使用有机溶剂是较为普遍的, 这些有机溶剂会散失到环境中造成污染。各国化学家创造并研究了许多取代传统有机溶剂的绿色化学方法, 如以水为介质、以超临界流体(如 CO_2) 为溶剂^[1]、以室温离子液体为溶剂等方法^[2,3], 而最彻底的方法是完全不用溶剂的无溶剂有机合成。

其实从前并不是没有无溶剂有机合成反应, 许多气体或液体参加的反应便是在无溶剂下进行的, 但明确地、有意识地提出“无溶剂有机合成”概念还是 20 世纪 90 年代。无溶剂有机合成是绿色化学中的一个新概念、新提法。

1.1 无溶剂有机合成的优点

由于反应过程完全不用溶剂, 彻底克服了反应过程中溶剂对环境造成的污染; 不用溶剂, 有利于降低生产成本; 无溶剂合成为反应提供了与传统溶剂不同的新的分子环境, 有可能使反应的选择性、转化率得到提高; 可使产物的分离提纯过程变得较容易进行。如有的反应, 完成

李汝雄 男, 56 岁, 教授, 硕士, 从事绿色化学与环境保护的研究。

2002-08-20 收稿, 2002-11-14 修回

后用少量水或有机溶剂洗净即可；有的反应当加入计量比的反应物，且转化率达到 100% 时，得到的是单一的纯净产物，不必进行分离提纯。因此无溶剂有机合成应当成为选择反应介质时首先加以考虑的方法，值得大力加以研究和提倡。

1.2 无溶剂有机合成的问题

无溶剂有机合成也有其固有的缺点，特别是对从前使用有机溶剂较为普遍的固体物质参与的反应，会有如下一些问题：(1) 反应能否进行？因为参加反应的分子之间要接近到一个小距离(如 $<1\text{nm}$) 才可能发生反应，而不同固体反应物粉末混合时，达到此距离的异种分子对所占比例很小，因而许多反应无溶剂不能进行，需要研究采用什么方法促进反应的进行；(2) 散热问题，有些反应进行时放热多，在无溶剂条件下就存在散热难的问题；(3) 分离问题，反应完成后若得到的是固体混合物，进行分离时，有可能又要使用有机溶剂；(4) 因反应系统无流动性，组织大规模的自动化水平高的生产较难。

各国学者进行了大量的无溶剂有机合成研究，主要集中在各类固体反应，采用多种方法促进反应使之能平稳进行。

2 无溶剂有机合成的反应方法及实例

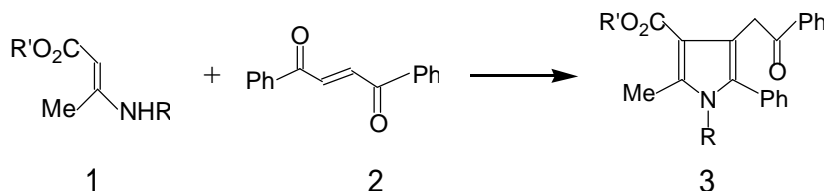
为使反应(特别是固体反应)在无溶剂条件下能够进行，主要采用如下一些方法，比如有些反应只要加热、静置或加热、搅拌混合即可进行；又如用研钵研磨、起粉碎、加压、混合作用，用球磨机或高速振动粉碎等强力机械方法以及用超声波照射使反应进行等机械方法；还有，用光照射使反应进行；用主体-客体方法，以反应底物为客体，以一定比例的另一种适当分子为主体形成包接化合物，然后再设法使底物发生反应，这时反应的定位选择性或光学选择性等都会因主体的作用而有所改变或改善，甚至变成只有一种选择。

2.1 用球磨法反应

在圆筒形金属制反应器中加入金属球和要进行反应的物质，使反应器旋转，进行研磨，以实现反应。

为除去环境污染物中的有害有机氯化物如 DDT、PCB、氯苯、二恶英等，把污染物与 Mg 或 Ca、CaO 等混合用球磨法研磨 6h 可脱氯^[4]。

又如烯胺类物质 **1** 与物质 **2** 用球磨法反应 3h，再加热到 80°C 5min， 150°C 5min，系统经一系列反应得产物 **3**^[5]。



2.2 用高速振动粉碎法反应

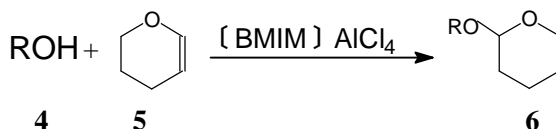
是比球磨法更强的机械作用方法，在密封的不锈钢制反应器中加入不锈钢球，反应器以 3500rpm 的转速旋转，使加入的物质发生反应。

如 C_{60} 的(2+2)加成生成二聚体 C_{120} 的反应，是将 C_{60} 与 KCN 或 KOAc、 K_2CO_3 及微量的 Li

或 Na、K 等碱金属一起进行高速振动粉碎条件下的反应, 无机物是作触媒的。反应 30min 达到平衡, 二聚体含量为 30%^[6,7]。

2.3 用离子液体催化反应

以离子液体(BMIM)AlCl₄ 为催化剂((BMIM)表示 1-丁基-3-甲基咪唑阳离子), 进行醇或酚的四氢吡喃化反应, 四氢吡喃化是多步有机合成中最常用的保护与去保护方法。



当 ROH 为环己醇时, 在 25℃反应 5min, 转化率达 100%^[8]。该作者共研究了 9 种醇或酚的反应, 其中 8 种转化率达 100%。离子液体可用乙醚萃取并循环使用。

2.4 应用主体-客体包接化合物的方法

2.4.1 不对称还原反应^[9,10] 使用有光学活性的主体进行固相不对称还原反应。光学活性的 7 或 8 作为主体与酮 9(客体)的包接化合物结晶粉末, 与硼烷·乙二胺(2BH₃·NH₂CH₂CH₂NH₂)的配合物粉末混合, 反应, 可得到光学活性的醇 R-(+)-10, 反应的收率及光学活性见表 1。

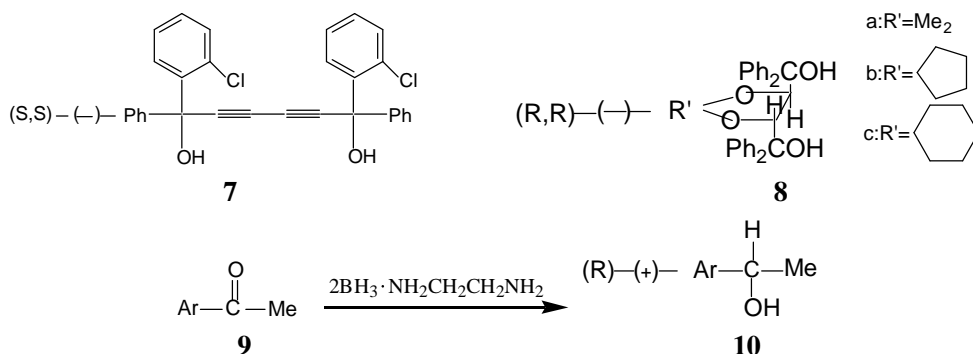
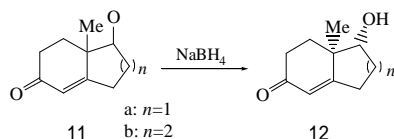


表 1 无溶剂不对称还原酮为醇的反应中产物的产率和光学纯度

Tab.1 Yield and Optical Purity of Alcohol Obtained by Solid-State Reduction of Ketones

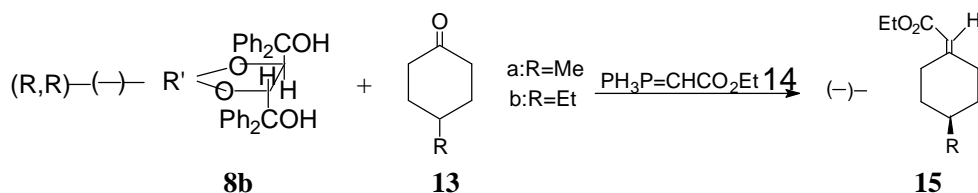
主体	9 中 Ar	产物 10	
		产率/%	光学纯度/ee%
(-)-7	Ph	96	44
(-)-7	<i>o</i> -tolyl	57	59
(-)-7	1-naphthyl	20	22
(-)-8a	1-naphthyl	32	22

对环状的酮分子 11 与主体 8a 以 1:1 的包接化合物粉末, 用 NaBH₄ 还原, 混合两种粉末, 放置 3d 使之反应, 得到 100ee% 光学纯的(R,R)-(-)-12 分子, 收率 54%~55%。反应物 11 分子左下角的 O 原子与主体 8 形成氢键故未还原。



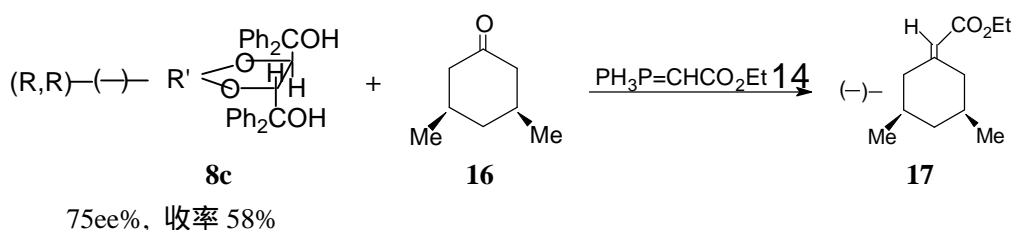
2.4.2 不对称合成中的 Wittig 反应^[11] 以分子 8b 或 8c 为主体与酮形成的包接化合物结晶粉末,

与 Wittig 试剂 **14** 的粉末反应, 不对称构型选择性很高, 见下列反应式:



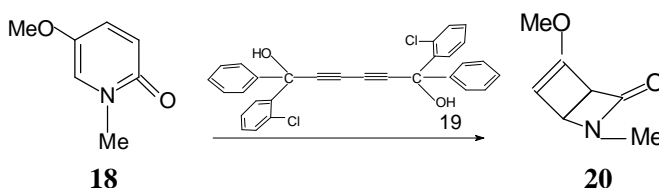
a: R=Me, 42ee%, 收率 73%

b: R=Et, 45ee%, 收率 73%



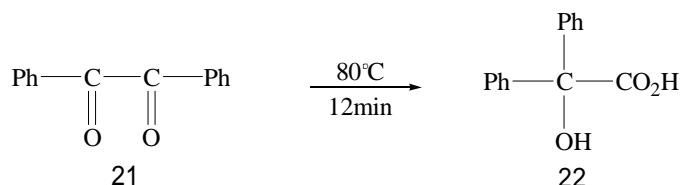
2.5 光化反应

以吡啶酮 **18** 为客体, 化合物 **19** 为主体形成的 1:1 包接化合物, 经光照吡啶酮 **18** 发生分子内环加成反应, 得到光学纯度为 100% 的内酰胺 **20**^[12]。

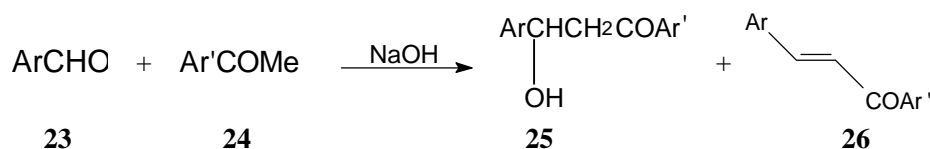


2.6 用研钵研磨反应

2.6.1 二苯乙二酮(**21**)与 2 倍量的 KOH 用研钵混合研磨, 在 80℃ 反应 12min 后, 混合物用稀酸洗净, 得酸 **22**, 产率 90%。苯环上有吸电子基时反应加快, 有供电子基时反应变慢^[13]。



2.6.2 醛酮缩合反应^[14]



当 **23** 中 Ar 为 *p*-MeC₆H₄ 和 **24** 中 Ar' 为 Ph 时, 与 NaOH 在室温下用研钵混合研磨 5min, 最初的液状物变为淡黄色固体, 加水过滤得 **26**(对甲基查耳酮), 收率 97%。文献[14]共研究了 7

个具体的反应,多数情况无溶剂比在 50%乙醇水溶液中反应收率要高。

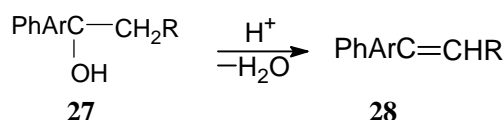
2.7 用超声波照射反应

文献[15]报道用蒙脱土 K-10 负载的 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 为氧化剂,使伯醇、仲醇氧化为醛和酮的反应。用超声波照射,反应时间 15~60s,醛或酮的产率达 87%~96%。

文献[16]报道用 Al_2O_3 负载的醋酸钾 KAc 与 1-溴辛烷反应。用超声波照射,反应时间 2min,醋酸酯的产率达 99%。

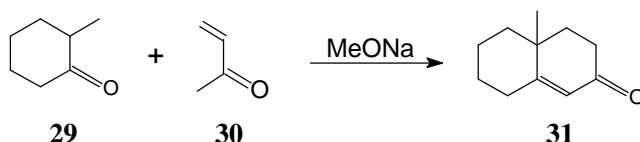
2.8 在干燥器中反应

文献[17]报道用醇 **27** 之粉末,在干燥器中与 HCl 气体接触反应 5h,得烯 **28**,产率达 99-100%。



2.9 加热静置或室温下静置反应^[18]

如 2-甲基环己酮(**29**)与甲基乙烯基甲酮(**30**)在无溶剂条件下发生 Robinson 缩环反应如下:



在室温下放置 3h,产物 **31** 的产率为 25%。

显然,室温下静置能耗最少,最为简易;其次是加热静置或加热搅拌;相比之下其它机械方法能耗较高,或仪器多、操作较复杂。

3 无溶剂有机合成反应的类型

文献中报道过的研究成功的无溶剂有机合成反应很多,几乎包括大多数有机合成反应的类型,下面列举其中一些较为典型的反应类型(不再一一写出具体的反应实例)^[19~22]。

3.1 热反应

(1)氧化反应:如 Baeyer-Villiger 氧化反应。

(2)还原反应:如用 NaBH_4 使酮还原为醇。

(3)Cannizzaro 歧化反应:如将醛歧化为醇和酸。

(4)加成反应:如卤素和卤化氢加成,Michael 加成。

(5)消去反应:如醇消去变为烯。

(6)C-C 偶合反应:[2+2]、[4+2]、[6+2]环加成反应,包括 Diels-Alder 加成;醛酮缩合反应;Dieckmann 缩合反应;Grignard, Reformatsky, Luche 反应;Wittig 反应;叶立德反应;Claisen 反应;Robinson 缩环反应;Pinacol 偶合反应;酚之间的偶合反应;炔化合物的氧化偶合反应; C_{60} 的加成与偶合反应。

(7)取代反应:氨解,水解,酯交换,醚化。

(8)聚合反应。

(9)重排与异构:Pinacol 重排,如二苯乙二酮转位和邻二叔醇转位;Beckmann 重排;Meyer-

Schuster 重排; Chapman 重排; 异构化。

3.2 光化反应

(1)二聚和聚合。

(2)环化。

(3)重排与异构。

(4)醚化。

(5)去羰基化。

(6)不同分子间的光化加成。

(7)不对称选择性光化反应: 手性分子的不对称选择性光化反应; 非手性分子在手性包合物中的不对称选择性光化反应;

非手性分子在其手性晶体中的不对称选择性光化反应, 等等…。

4 结语

无溶剂有机合成是绿色化学中的一个新概念, 凡遇到有机合成反应, 首先应考虑不用溶剂能否实现反应, 研究不用溶剂如何实现反应。在绿色化学中另一个新概念叫环境因子, 指生产每单位(kg 或 mol)的化学产品时向环境排放的废物量。环境因子应尽量减小, 这与尽可能使用无溶剂有机合成其原理是相同的, 都在于减轻人类生产活动对环境的污染与破坏。当然无溶剂有机合成不仅在减轻对环境的污染与破坏方面有好处, 而且使用得当时, 在降低生产成本、改进化学反应的选择性与转化率、简化产物的分离提纯等方面也会有好处。

无溶剂有机合成是一项大有前途、非常有用的技术, 一方面已研究过的成功实现无溶剂有机合成反应的类型和反应已经很多; 另一方面已发展了不少促进反应的方法(有的可能增加能耗, 是不利的), 使人们有信心进一步开展无溶剂有机合成的研究乃至推广到生产中去。可以说使用有机溶剂的有机合成是 19、20 世纪的传统方法, 而无溶剂有机合成是现代的、更安全、更环保的绿色化学方法。

目前, 无溶剂有机合成研究主要集中在实验室实现反应的基础研究上, 对产物的分离提纯研究不多, 对实现无溶剂有机合成反应的规律认识不足, 对进一步推进到生产中的应用研究更少, 这也是正常的现象, 因为无溶剂有机合成这一概念形成时间不长, 可以预期今后对这些方面的研究会得到加强。

参考文献

- [1] 孔凡志, 田建华, 金子林. 石油化工, 2002, 31(5): 387~392.
- [2] 李汝雄, 王建基. 化工进展, 2002, 21(1): 43~48.
- [3] R Li, J Wang. Chemical Journal on Internet, 2002, 4(4): 044017rc.
- [4] S A Rowlands, A K Hall, P G McCormick et al. Nature, 1994, 367: 223.
- [5] G Kaupp, J Schmeyers, A Kuse et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1999, 38: 2896~2900.
- [6] G W Wang, K Komatsu, Y Murata et al. Nature, 1997, 387: 583~586.
- [7] K Komatsu, G W Wang, Y Murata et al. J. Org. Chem., 1998, 63: 9358~9366.
- [8] V N Vasudevan, S V Rajender. Chem. Commun., 2002: 342~343.
- [9] F Toda, K Mori. Chem. Commun., 1989: 1245~1246.
- [10] F Toda, K Tanaka. Tetrahed. Lett., 1988, 29: 1245~1248.
- [11] F Toda, H Akai. J. Org. Chem., 1990, 55: 3446~3450.
- [12] F Toda, K Tanaka. Tetrahed. Lett., 1988, 29: 4299~4302.

- [13] F Toda, K Tanaka, Y Kagawa et al. Chem. Lett., 1990:373~377.
- [14] F Toda, K Tanaka, K Hamai. J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1990:3207~3209.
- [15] R S Varma, R Dahiya. Tetrahed. Lett., 1997, 38:2043~2046.
- [16] G Barm, A Loupy, M Majdoub et al. Tetrahedron, 1990, 46:5167~5170.
- [17] F Toda, H Takumi, M Akehi. Chem. Commun., 1990:1270~1271.
- [18] H Miyamoto, S Kanetaka, K Tanaka et al. Chem. Lett., 2000:888~891.
- [19] K Tanaka, F Toda. Chem. Rev., 2000, 100:1025~1074.
- [20] K Tanaka, N Takamoto, Y Tezuka et al. Tetrahedron, 2001, 57(17):3761~3767.
- [21] 戸田芙三夫. ケミカル エンジニアリング, 2001, 46(7):41~48.
- [22] 小松純一. 化学总说(日), 2000,(47):163~175.