

· 综述 ·

苄基芳基醚重排催化反应的研究进展

王重庆¹, 马宁宁², 杨超¹, 刘世豪¹, 朱驹¹, 郑灿辉¹ (1. 第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433; 2. 总后直属供应保障局门诊部, 北京 100071)

[摘要] 苄基芳基醚(BPE)的重排反应在有机化学和药物合成中具有重要作用。综述 BPE 在三氟乙酸、磷钨酸、环糊精、熔融锡和三溴化铝等不同催化体系中的重排反应, 并探讨其可能的反应机制。

[关键词] 苄基芳基醚; 重排; 磷钨酸; 环糊精; 熔融锡; 苄基碳正离子

[中图分类号] O621.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)06-0486-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.002

Research progress in the catalytic rearrangement reaction of benzyl phenyl ethers

WANG Chongqing¹, MA Ningning², YANG Chao¹, LIU Shihao¹, ZHU Ju¹, ZHENG Canhui¹ (1. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Outpatient Department, Supply and Support Division of General Logistics Department of PLA, Beijing 100071, China)

[Abstract] The rearrangement reaction of benzyl phenyl ethers (BPE) plays an important role in the organic chemistry and drug synthesis. This paper briefly reviewed the rearrangement reaction and its possible mechanism in various catalytic systems, such as trifluoroacetic acid, phosphotungstic acid, cyclodextrin, molten tin and aluminium bromide.

[Key words] benzyl phenyl ethers; rearrangement; phosphotungstic acid; cyclodextrin; molten tin; benzylic cation

苄基芳基醚(benzyl phenyl ethers, BPE)的重排反应在有机化学和药物合成中具有重要作用。但该类重排反应普遍存在反应产率低、副产物多、反应对无水无氧的要求高、反应时间过长等缺点^[1]。为了解决上述问题, 近些年国内外学者对 BPE 重排催化反应做了一系列研究。笔者针对该反应类型的不同催化体系及其可能的反应机制做了综述分析。

1 三氟乙酸催化下的重排

Sagrera 等^[2]研究了在三氟乙酸的作用下 BPE 类化合物的重排反应(图 1)。苄氧基苯(1-1)在三氟乙酸和氯仿条件下回流, 三氟乙酸与氯仿的比例为 1:4, 得到了 2-苄基苯酚(1-2)、苯酚(1-3)和 4-苄基苯酚(1-4)。每 24 h 对样品进行一次核磁氢谱检测, 发现开始时主要产物是脱苄基化合物 1-3 (24 h 时占 70%), 但随着时间的延长, 重排产物 1-2 和 1-4 所占比例不断增加, 96 h 后产物 1-2 和 1-4 分别占 90% 和 10%。类似条件下, 产物 1-5 也发生了相似

的反应过程。

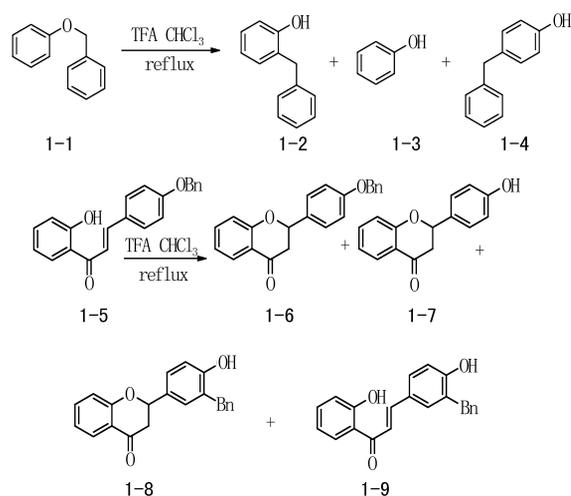


图 1 BPE 化合物 1-1 和 1-5 在三氟乙酸催化下的重排反应^[2]

研究者推测该重排反应机制可能如下: 苄氧基苯首先在三氟乙酸条件下质子化, 形成自由的苯酚和苄基正离子。接着苄基正离子与三氟乙酸盐反应成酯, 也可与苯酚反应形成 2-和 4-苄基苯酚。而三氟乙酸起到了溶解和稳定苄基正离子的作用^[3](图 2)。

[作者简介] 王重庆, 硕士研究生. Tel: (021)81871232; E-mail: chongqing_wang@hotmail.com

[通讯作者] 郑灿辉, 副教授. 研究方向: Bcl-2 小分子抑制剂的研究. Tel: (021)81871240; E-mail: canhuizheng@smmu.edu.cn

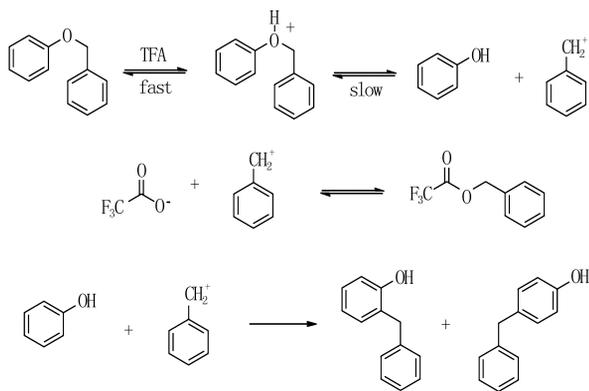


图 2 BPE 在三氟乙酸催化下的重排反应机制^[2]

2 磷钨酸催化下的重排

磷钨酸 (PTA) 是一种非常有前景的固体酸催化剂, 可以作为传统催化剂的替代物。磷钨酸催化 BPE 的重排得到主产物 2-苄基苯酚, 4-苄基苯酚和双取代苯酚是其副产物 (图 3)^[4]。催化剂可以从反应产物中还原得到并重新利用。

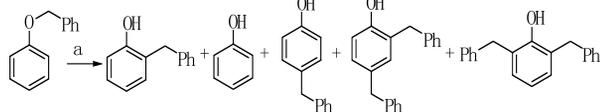


图 3 BPE 化合物在磷钨酸水合物 (a) 催化下的重排反应^[4]

根据反应得到的各种不同的重排产物, Bhure 等^[5] 提出了一个可能的催化反应机制 (图 4)。磷钨酸的钨中心具有高氧化态和强亲电子性, 该路易斯酸会激发 BPE 的催化重排。醚氧原子上的孤对电子亲核进攻钨原子, 所以苄基基团会选择性地向 2 位的亲电中心, 得到 2-苄基苯酚 (2-BP)。另外, 反应会经历一个过渡态, 过渡态的分裂会得到苯酚和苄基正离子, 它们与 2-BP、苯酚和溶剂, 在原来的位置发生傅-克反应, 生成一些副产物 (4-BP、2,6-DBP 和 2,4-DBP)。早期的机制研究表明, 在三溴化铝 (AlBr₃) 条件下, 起始构型 2-BP 是 BPE 分子内重排的结果, 然后转化成苯酚^[6], 由于苄基基团向溶剂的扩散, 导致 2-BP 向苯酚的转化变慢。对这个反应的溶剂进行研究, 结果同样表明, 非极性溶剂具有较高的介电常数, 使得 2-BP 向苯酚的转化速率相对较快, 极性溶剂则不能促进 2-BP 的转化和苯酚的生成, 而是促进反应通过分子内重排进行, 从而生成双苄基化或多苄基化产物^[6]。

3 环糊精作为载体的光催化重排

Pitchumani 等^[7] 将 BPE 的光重排反应分别在

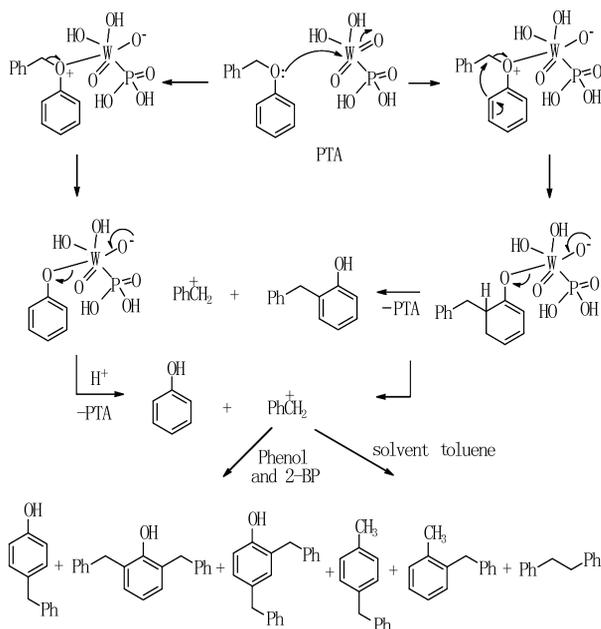


图 4 BPE 化合物在磷钨酸催化下的重排反应机制^[4]

甲醇和环糊精复合物中进行了研究。对环糊精载体进行光照射, 重排产物具有很明显的邻位选择性, 而甲醇作为溶剂时该重排反应是没有选择性的。间位取代醚在 2 个邻位重排的同分异构体中均具有非常明显的立体选择性, 这种效应会随着间位取代基链长度的增加而显著增强。

BPE 经过光重排^[8] 得到邻位和对位的苄基苯酚和苯酚 (图 5)。反应属于自由基机制, 类似于 Fries 或者 Claisen 重排, 由苄基和苯氧基自由基组成自由基对, 苄基自由基对苯氧基邻位和对位进攻, 产生了邻位和对位苄基苯酚。通过类似的重排, 可以得到邻位和对位邻羟基苯乙酸和苯酚^[9]。

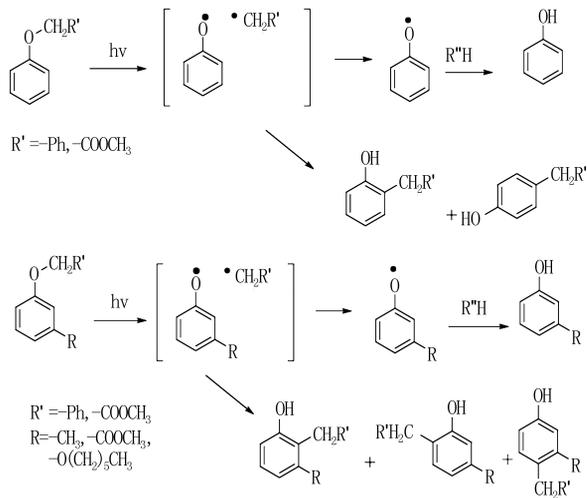


图 5 BPE 以环糊精作为载体的光催化重排反应^[8]

通过上述过程, 环糊精-BPE 复合物的结合可以

看作是从芳香仲醇的羟基侧面插入空腔中(6-1,图6)。另外一种定向的模式是苄基基团插入空腔中(6-2,图6)。如果存在一个更长的间位烷氧基链,由于其较大的疏水特性,会倾向于留在空腔里,苄氧基部分定向于靠近仲醇的羟基的末端。增加的链的长度可起到类似于垫片的作用,使得载体与分子之间更加紧密结合。对于长链的化合物,主要的复合体是6-3。

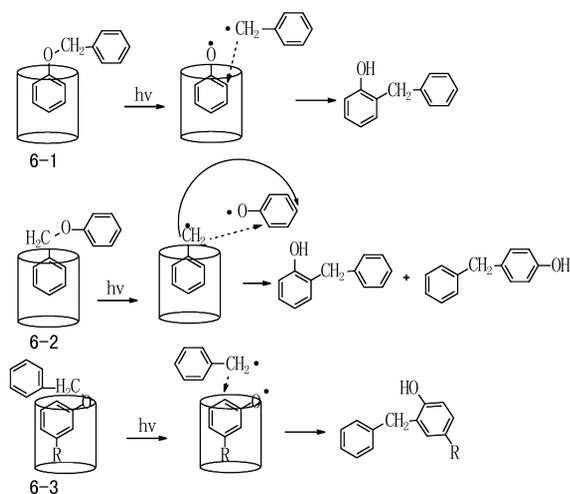


图 6 BPE 以环糊精作为载体的光催化重排反应机制^[8]

4 熔融锡条件下的重排

Ozawa 等^[10]的研究表明,熔融状态的锡在 430~500 °C 条件下可以选择性地增加 BPE 异构化到邻位苄基苯酚的程度。这表明催化剂的表面提供了双重自由基的结合位点,从而促进两者之间的反应(图 7)。

BPE 转化成邻位苄基苯酚是重排反应,在轻微

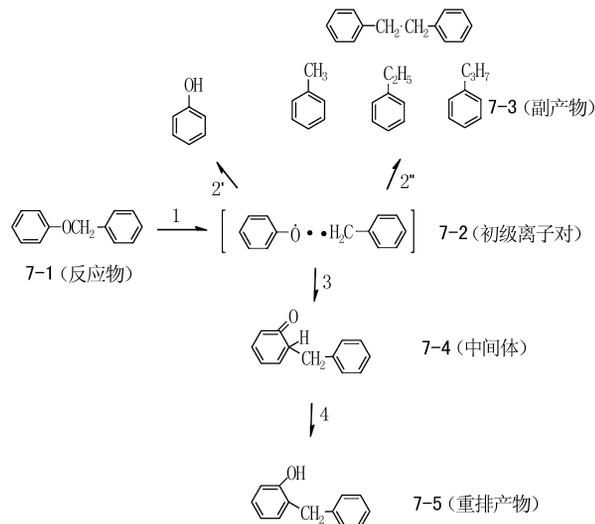


图 7 BPE 在熔融锡条件下的重排反应^[10]

的光照条件下,与烯丙基芳基醚的克莱森重排非常类似^[11]。邻位的苄基苯酚是通过路径 3 和 4 形成的,化合物 7-4 (2-苄基-3,5-环己二烯-1-酮)是个过渡态。通过考察 BPE 总体转化率和邻位苄基苯酚的产率在有无熔融锡条件下随温度升高的变化,发现熔融锡对于反应通路 1 的催化效应表现得并不明显,但对于提高异构化产物邻位苄基苯酚的产率催化效果明显,温度高于 450 °C 时更加明显。重排过程中,溶剂参与了初级离子对(由苯氧基自由基和苄基自由基组成)的形成,并提供了一个有利于重排的笼^[12]。与之前的结果比较表明,熔融锡的表面起到了类似于上文提到的溶剂笼的作用。锡的表面为苯氧基自由基和苄基自由基提供了一个双重的结合位点,使得这 2 个自由基都能够定位,使初级离子对稳定,同时也使得化学反应顺利发生。

5 三溴化铝催化下的重排

Tarbell 和 Petropoulos^[13]报道了一个由无水三溴化铝催化、氯苯作为溶剂的 BPE 的重排反应。该重排反应的主产物是 2-苄基苯酚,也有苯酚生成,2-苄基苯酚也会降解成苯酚^[14]。

Hart 等^[15]将 $\text{Ph}^{13}\text{CH}_2\text{OPh}$ 和 $\text{PhCH}_2^{18}\text{OPh}$ 的混合物在催化剂三溴化铝作用下,在均一溶剂 1,2,4-三氯苯和硝基苯溶液中进行重排反应。经检测,该反应非常迅速,邻位迁移的苄基基团占主导优势,重排产物的邻对位的比例在 1,2,4-三氯苯中为 11,在硝基苯中为 4.7。且在三氯苯中,反应基本上在分子内完成,包括邻位和对位重排。在硝基苯中,邻位重排和 25% 的对位重排也在分子内完成。

重排的可能机制见图 8。首先,形成催化剂——醚的混合物,得到离子对(8-1)。在三氯苯溶剂中,8-1 通过分子内反应生成了 2 位和 4 位的苯甲基苯酚。在更为游离的硝基苯溶剂中,可以形成被溶剂隔离的离子对(8-2),促使一个醚分子的分子片段与另外一个分子结合,使分子间的重排比例升高。但是从产物的总体收率来看,即使在硝基苯中,也主要是分子内重排反应产生的产物。因为溶剂化的苄基碳正离子更倾向于进攻苯酚环的对位,所以,三氯苯中的邻对位的比例高于硝基苯的 $[(\text{O}:\text{P})_1] > (\text{O}:\text{P})_2$ 。随着溶剂介电常数的升高,邻对位比例开始降低,这也支持了 Hart 和 Kosak^[16]对该反应机制的看法。Dewar^[17]认为该反应机制可以解释为较之对位取代,邻位取代需要更少的离子对重新组合。

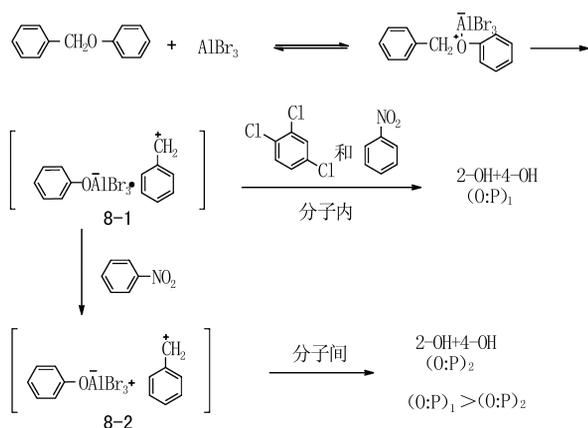


图 8 BPE 在三溴化铝催化下的重排反应机制^[15]

6 结语

BPE 重排反应在有机化学和药物合成中出现频率较高,并且具有重要作用。催化剂的选择对于提高重排反应的转化率和目标产物的收率具有显著意义。了解可以催化 BPE 重排反应的催化剂及其机制,对今后工作中选择合适的载体和催化剂体系具有指导意义。

【参考文献】

[1] Hartmann C, Gattermann L. Ueber die verseifung von phenoläthern und derivaten derselben, sowie von s ure thern durch aluminiumchlorid [J]. Eur J Inorg Chem, 1892, 25 (2); 3531-3534.

[2] Sagrera G, Seoane G. Acidic rearrangement of (benzyloxy) chalcones; a short synthesis of chamanetin [J]. Synthesis, 2009, 24; 4190-4202.

[3] Petchmanee T, Ploypradith P, Ruchirawat S, et al. Solid-supported acids for debenylation of aryl benzyl ethers [J]. J Org Chem, 2006, 71(7); 2892-2895.

[4] Bhure MH, Rode CV, Chikate RC, et al. Phosphotungstic acid as efficient solid catalyst for intramolecular rearrangement of benzyl phenyl ether to 2-benzyl phenol [J]. Catal Commun, 2007, 8; 139-144.

[5] Rode CV, Garade AC, Chikate RC. Solid acid catalysts: modification of acid sites and effect on activity and selectivity tuning in various reactions [J]. Catal Surv Asia, 2009, 13; 205-220.

[6] Khabnadideh S, Pez D, Musso A, et al. Design, synthesis and evaluation of 2,4-diaminoquinazolines as inhibitors of trypanosomal and leishmanial dihydrofolate reductase [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(7); 2637-2649.

[7] Pitchumani K, Devanathan S, Ramamurthy V. Modification of photochemical reactivity on formation of inclusion complexes: photorearrangement of benzyl phenyl ethers and methyl phenoxyacetates [J]. J Photochem Photobiol A; Chem, 1992, 69; 201-208.

[8] Ramamurthy V. Organic photochemistry in organized media [J]. Tetrahedron, 1986, 42(21); 5753-5839.

[9] Kelly DP, Pinhey JT. The photochemical rearrangement of phenoxyacetic acids [J]. Tetrahedron Lett, 1964, 46(5); 3427-3429.

[10] Ozawa S, Suenaga T, Ogino Y. Effects of molten tin surface upon the reaction of benzyl phenyl ether [J]. Fuel, 1985, 64(5); 712-714.

[11] Shimamura N, Sugimori A. Direct and sensitized photoreactions of allyl phenyl ether [J]. Bull Chem Soc Jpn, 1971, 44(1); 281-283.

[12] Xu JQ, George M, Weiss RG. Photo-fries rearrangements of 1-naphthyl (R)-2-phenylpropanoate in poly (vinyl acetate) and ethyl acetate. Influence of medium polarity and polymer relaxation on motions of singlet radical pairs [J]. Ann Braz Acad Sci, 2006, 78(1); 31-44.

[13] Tarbell DS, Petropoulos JC. The action of aluminum bromide on benzyl phenyl ether [J]. J Am Chem Soc, 1952, 74(5); 244-248.

[14] Hart H, Eleuterio HS. The stereochemistry of aromatic alkylations II. the thermal rearrangement of alkyl aryl ethers [J]. J Am Chem Soc, 1954, 76(2); 519-522.

[15] Hart LS, Waddington CR. Aromatic rearrangements in the benzene series. Part 4. intramolecularity of both the ortho- and para-rearrangements of benzyl phenyl ether as shown by labelling experiments [J]. J Chem Soc, 1985, Perkin Trans II; 1607-1612.

[16] Hart H, Kosak JR. Stereochemical control by solvent in the thermal rearrangement of aryl α -phenethyl ethers [J]. J Org Chem, 1958, 23; 2019-2020.

[17] Dewar MJS, Pierini AB. Mechanism of the diels-alder reaction. Studies of the addition of maleic anhydride to furan and methylfurans [J]. J Am Chem Soc, 1984, 106(1); 203-208.

[收稿日期] 2014-05-15 [修回日期] 2014-11-12

[本文编辑] 李睿旻