水促进的有机反应

李沛方, 渠瑾*

南开大学化学学院元素有机化学研究所, 天津 300071

* 联系人, E-mail: qujin@nankai.edu.cn

2015-05-27 收稿, 2015-06-18 接受, 2015-07-23 网络版发表

国家自然科学基金(21072098, 21372119)、天津市自然科学基金(14JCYBJC20200)和中国科学院元素有机国家重点实验室基金资助

摘要 近年来研究发现一些有机反应在水中可以高效地进行, 但是在有机溶剂中却不发生或者进行得非常缓慢, 这说明水在反应中不仅仅是惰性的反应介质, 水本身可以促进这些有机反应的进行. 已有的研究发现, 多个重要的有机反应都可以在水中进行, 并且不需要添加催化剂. 这些反应包括环加成反应、Claisen重排反应、亲核取代反应、Micheal加成、Friedel-Crafts反应、Knoevenagel反应、Aldol反应、保护基的保护和脱除反应、环氧化合物的开环反应等. 本文按反应类型综述了近年来水促进的有机反应, 其中还包括多个水促进的串联反应和多组分反应, 并对水在这些反应中所起的作用进行了简述.

关键词

水
催化
绿色溶剂
绿色合成

水是生命赖以依存的最重要的物质, 这是因为生命的化学特性必须存在于水这样一个适合于化学反应的介质. 水也是人类最早开始使用的溶剂, 但是自20世纪初有机合成化学快速发展伊始, 有机化学家不再将水作为有机反应的常规溶剂, 其主要原因是绝大多数反应底物和催化剂在室温下微溶于水甚至完全不溶于水, 这样的非均相反应自然进行得非常缓慢. 还有一些反应的中间体或催化剂对水异常敏感, 这些反应也不能使用水作为溶剂.

从20世纪80年代开始, 有机化学家开始重新审视水作为常规有机反应溶剂的可能性, 尝试以水或水-有机混合溶剂取代有机溶剂的研究从20世纪90年代开始成为热门的研究方向, 期间发表的大量研究工作显示, 很多有机反应完全可以在水中或含水溶剂中进行^[1-10]. 但是也有学者指出, 尽管以水作为反应溶剂的反应本身是绿色环保的, 但是反应结束后仍需使用大量的有机溶剂萃取产物, 而且萃取后含有少量有机物的水相还要经过繁复的处理, 才能排放到自然环境中去; 而如果使用仅含少量水的混合溶剂作为反应溶剂, 其所带来的环保意义则非常有

限^[11]. 尽管目前水还不是有机化学反应常规使用的溶剂, 但是由于水具有无可匹敌的安全性和经济性, 最近几年不断涌现出一些用水作绿色溶剂的新策略^[12-16].

人们发现一些有机反应在水中可以高效地进行, 反应无需外加催化剂, 但是同样的反应在有机溶剂中却根本不发生或者进行得非常缓慢, 也就是说水在这些反应中不仅仅是惰性的反应介质, 也是反应的催化剂^[17-21]. 研究已经发现多个重要的有机反应都可以在无外加催化剂的水中进行, 包括环加成反应、Claisen重排反应、亲核取代反应、Micheal加成、Friedel-Crafts反应、Knoevenagel反应、Aldol反应、保护基的保护和脱除反应、环氧化合物的开环反应等, 以下我们就对这些反应进行分类讨论.

1 环加成反应

1980年, 美国Breslow课题组^[22]报道了水促进的有机反应领域非常有影响的早期研究, 发现以下3个Diels-Alder反应在水中的反应速率远远大于在有机溶剂中的反应速率(图1). 在水中的反应速率是在甲醇

引用格式: 李沛方, 渠瑾. 水促进的有机反应. 科学通报, 2015, 60: 2525-2539

Li P F, Qu J. Water-promoted organic reactions (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 2525-2539, doi: 10.1360/N972015-00586

<https://engine.scichina.com/doi/10.1360/N972015-00586>

图1 环戊二烯和丁烯酮或丙烯腈在水相中的 Diels-Alder 反应

Figure 1 Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and butanone or acrylonitrile in water

中反应速率的58倍, 是在异辛烷中反应速率的733倍.

2005年, Sharpless等人^[23]发现 $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ 环加成反应在水溶剂体系里明显比在有机溶剂中快, 并且在纯水中(此时为非均相反应)比在由甲醇和水构成的混合溶剂中(甲醇和水的体积比为3:1, 此时为均相反应)进行得更快, 他们由此提出了“on water”这个术语来描述这一现象, 并在文中猜测反应可能是在油水界面上进行的, 反应物不需要溶解在水中就可以快速进行反应(表1).

Sharpless等人^[23]发现, 反,反-2,4-己二烯醇乙酸酯与*N*-丙基马来酰亚胺的Diels-Alder反应在不同溶剂中的反应速率有明显差异. 该反应在质子型有机溶剂中的反应速率较非质子型有机溶剂快, 而在水中的反应速率又比在甲醇中明显加快(表2).

Sharpless等人^[23]在2005年对“on water”现象的研究迄今已有~800次的引用, 后续发表的水促进反应只要观察到反应在水里比在有机溶剂里快, 就将其归为“on-water”催化. 本课题组^[24]在2014年通过研究反应物水溶性对反应速率的影响来探究水促进的有机反应到底是按哪种方式进行. 选择 $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ 环加成反应和Diels-Alder反应, 设计合成了一系列具有相同反应性、不同水溶性的反应底物, 比较它们在水中反应速率的差异, 以及它们在不同比例的水-有机混合溶剂体系中反应速率的差异(图2和3). 研究结果表明, 对于Diels-Alder反应此类在无溶剂条件下就能快速进行的反应, 反应的速度与反应物水溶性几乎没有关系, 但是对于只有加入一定量的水后才能顺利进行的 $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ 环加成反应, 水溶性好的反应物反应得快, 水溶性差的反应物需要加入适量的有机助溶剂才能进行反应, 其最高的反应速率有可能在一个反应底物完全溶解或均相体系中达到. 从而可以得出, Sharpless之前所观察到的“on water”现象并非必然指向“on water”界面催化理论, “on water”现象可能只是少数能在水中较快进行的无溶剂反应, 或者是一些其实具有一定水溶性的反应底物在水中的反应.

2 Claisen重排反应

2005年, Nicolaou等人^[25]在合成具有细胞毒性的天然产物Gambogin时发现, 如下Claisen重排反应在甲苯、乙醇、三氟乙醇等溶剂中不进行, 只在*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)或甲醇溶剂中, 并将温度升高到

表1 四环庚烷在不同溶剂中的 $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ 环加成反应Table 1 $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ cycloaddition reactions of quadricyclane in various solvents

Solvent	Conc. (mol/L)	Time to completion (h)	Solvent	Conc. (mol/L)	Time to completion
Toluene	2	>120	D ₂ O	4.53	45 min
EtOAc	2	>120	C ₆ F ₁₄	4.53	36 h
CH ₃ CN	2	84	H ₂ O	4.53	10 min
CH ₂ Cl ₂	2	72	CH ₃ OH · H ₂ O(1:3) (heterogeneous)	4.53	10 min
DMSO	2	36	CH ₃ OH · H ₂ O(1:1) (heterogeneous)	4.53	10 min
MeOH	2	18	CH ₃ OH · H ₂ O(1:3) (heterogeneous)	2	4 h
None	4.53	48			

表2 反,反-2,4-己二烯醇乙酸酯与 *N*-丙基马来酰亚胺的
Diels-Alder 反应

Table 2 Diels-Alder reactions between *trans*,
trans-2,4-hexadienyl acetate and *N*-propylmaleimide

Solvent	Conc. (mol/L)	Time (h)	Yield (%)
Toluene	1	144	79
CH ₃ CN	1	>144	43
MeOH	1	48	82
Neat	3.69	10	82
H ₂ O	3.69	8	81

50 时才会进行;而在反应体系中加入水作为共溶剂时,反应速率有很大的提高,当水的比例进一步增大到底物不能充分溶解时,反应速度减慢(式(1)).

同年, Sharpless 等人^[23]对不同溶剂中的 Claisen 重

排反应进行了研究. 结果显示, 极性较大的有机溶剂对反应有利, 但其反应速率均较无溶剂条件下要低, 当以水为溶剂时, 反应速度最快(表3).

2013年, McErlean 和 Beare^[26]在不同溶剂中对氮杂 Claisen 重排反应进行了研究, 发现该反应在辛烷或甲苯等有机溶剂中不能发生, 而当以水作为溶剂时, 反应可以实现定量转化(表4).

3 亲核取代和1,4-加成反应

Cozzi 和 Zoli^[27,28]先后报道了“on water”条件下的亲核试剂对二茂铁基取代的醇的亲核取代反应, 反应无须任何 Lewis 或 Brønsted 酸, 吡啶、吡咯、1,3-二羰基化合物等亲核试剂都可以取代羟基, 富电子的二芳基取代的醇也可以发生反应得到较好的收率(式(2)).

图2 (网络版彩色)反应底物水溶性对[2σ+2σ+2π]环加成反应速率的影响. 化合物 2a~2c 在纯水(a)和不同比例的甲醇-水混合溶剂(b)中反应速率对比

Figure 2 (Color online) Effect of aqueous solubilities of substrates on the reaction rates. The reaction rates of compounds 2a~2c in pure water (a) and in the mixed solvents of water and methanol (b) at various ratios

图3 (网络版彩色)反应底物水溶性对 Diels-Alder 反应速率的影响. 化合物 5a~5d 在纯水(a)和不同比例的甲醇-水混合溶剂(b)中反应速率对比
Figure 3 (Color online) Effect of aqueous solubilities of substrates on the reaction rates. The reaction rates of compounds 5a~5d in pure water (a) and in the mixed solvents of water and THF (b) at various ratios

表3 不同溶剂对 Claisen 重排反应的影响
Table 3 The effect of solvents in Claisen rearrangement

Solvent	Yield (%)
Toluene	16
DMF	21
CH ₃ CN	27
MeOH	56
Neat	73
H ₂ O	100

表4 不同溶剂对氮杂 Claisen 重排反应的影响

Table 4 Solvent effect on the aromatic aza-Claisen rearrangement

Solvent	Yield (%)
H ₂ O	100
D ₂ O	40
Neat	7
Octane	0
Toluene	0
Ethanol	0

水促进的烯丙醇或苄醇的分子间亲核取代反应受底物所形成的碳正离子的稳定性影响很大, 只有非常稳定的碳正离子才能和亲核试剂反应, 不稳定的碳正离子会和水反应重新生成原料. 而在分子内的亲核取代反应中, 分子内的亲核试剂可以优先于水反应. 2015年本课题组^[29]发现, 烯丙基或苄基取代的醇可以在热水的促进下发生分子内亲核取代反应生成环醚类化合物(式(3)).

2009年, Sreedhar等人^[30]报道了水促进的硫醇对卤代芳杂环的亲核取代反应, 发现在有机溶剂或在无溶剂条件下的反应速率远远低于在水溶液中的反应速率(表5).

同年, Tandon和Maurya^[31]报道了热水促进的苯胺对2,3-二氯-1,4-萘醌的亲核取代反应, 相较常用的有机溶剂, 水作为溶剂使得该反应更加高效, 脂肪酸、氨基酸、胺以及酰胺等亲核试剂也可以发生该亲核取代反应(表6).

2014年, 本课题组^[32]对热水促进的烯丙醇的重

表5 硫醇对卤代芳杂环的亲核取代反应

Table 5 Nucleophilic substitution of 2-bromopyridine with thiophenol

Solvent	Time (h)	Yield (%)
1,4-Dioxane	12	14
NMP	12	33
DMSO	24	34
DMF	24	52
DMF:H ₂ O(3:1)	24	67
H ₂ O	8	87
Neat	24	12

表6 苯胺对2,3-二氯-1,4-萘醌的亲核取代反应

Table 6 Nucleophilic substitution of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with aniline

Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
Benzene	50~60	0.5	81
MeOH	—	—	73
EtOH	rt	1	90
H ₂ O	rt	0.83	100
H ₂ O	50	0.25	100

排反应进行了研究,实验表明热水不仅可以促进环状烯丙醇的重排,还可以在少量有机溶剂作为共溶剂时促进非环状烯丙醇以及共轭多烯醇的1,*n*(*n* = 3,5,7,9)-重排,并且以此为基础实现了多烯类天然产物Navenone B的全合成(式(4)).

除了亲核取代反应,水促进的1,4-加成反应也有报道.2006年,Chakraborti课题组^[33]发现硫醇或硫酚在水中可以和β-不饱和酮或酯发生1,4-加成反应.室温条件下,硫醇或硫酚对环状或链状的β-不饱和羰基化合物的共轭加成均能在较短时间内完成,这为合成β-巯基羰基化合物提供了一种绿色的方法(式(5)).

4 Friedel-Crafts反应

2010年,De Rosa和Soriente^[34]发现,在热水以及微波的辅助下,吡啶与苯基卤代物可以反应生成各种吡啶衍生物,相比传统的方法该反应条件更为绿色,反应具有较高的选择性(式(6)).

本课题组^[35]发现水促进的分子内Friedel-Crafts反应能够以高效和高立体选择性的方式进行,而之前类似的反应必须由Au或Fe的路易斯酸催化(式(7)).

5 Knoevenagel反应

2001年,Bigi等人^[36]报道了丙二酸环(亚)异丙酯与芳香醛或芳杂醛在水中的Knoevenagel缩合反应,Knoevenagel缩合反应传统上需要加入少量碱来催化反应,而该反应无须添加任何催化剂,在热水中反应以较高的收率得到烯烃产物(式(8)).

2009年,Yadav等人^[37]发现水杨醛衍生物与2-甲基-2-苯基-1,3-氧硫杂戊环-5-酮可以在水中加热条件下,先后通过Knoevenagel缩合、分子内环化合成含有巯基的香豆素类化合物,不同取代的水杨醛底物均给出较高的收率(式(9)).

2010年,Wang等人^[38]报道了环状1,3-二酮与醛在水中发生串联Knoevenagel缩合和Michael加成反应来合成四取代的酮类化合物的绿色、温和和高效的方法,反应收率高达99%.值得一提的是,该反应的产

品可以通过简单的过滤即可实现产品与水的分离(式(10)).

2011年, Das和Thakur^[39]报道了一种简单的1,3-二甲基-6-氨基尿嘧啶与醛之间通过Knoevenagel缩合反应来合成双尿嘧啶化合物(此类化合物具有重要的生物活性)的方法, 该方法的优点在于无须添加脱水试剂和相转移试剂, 也无须加热(式(11)).

6 Aldol反应

2011年, De Rosa和Soriente^[40]报道了水促进的Rawal二烯和醛之间的Aldol反应. 反应底物可以是各种芳香醛和脂肪醛. 在研究中发现, 水和其他质子型有机溶剂会给出不同的反应产品, 当使用其他质子型有机溶剂时, 底物发生Diels-Alder反应; 而当用水作溶剂时, 反应则会给出Aldol反应的产品, 推测这是因为水通过氢键作用活化了醛羰基, 使其亲电性增强(式(12)).

2014年, Dash等人^[41]报道了噻唑烷二酮与靛红在水的促进下发生的非对映选择性Aldol反应, 反应过程同样不需要任何催化剂, 生成的产品以沉淀形式被分离(式(13)).

7 官能团的保护与脱保护反应

2006年, Chankeshwara和Chakraborti^[42]报道了水促进的Boc酸酐对胺基保护的反应. 结果显示芳香

胺、脂肪胺和氨基酸衍生物分子中的胺基都能很好地反应, 以高收率得到胺基Boc保护的产品(式(14)).

2011年, Gawande和Branco^[43]报道了水促进的胺(芳香胺、脂肪胺、氨基酸、氨基醇)和FmocCl的反应, 在60℃可以较高收率得到Fmoc保护的胺(式(15)).

除了对官能团进行保护的反应, 水促进的官能团脱保护反应也有报道. 2007年, Procopio等人^[44]报道了热水中微波辅助的缩醛(酮)的脱保护反应, 以非常高的收率得到相应的醛或酮. 与传统方法相比较, 该方法避免了使用催化剂和有机溶剂(式(16)).

2009年, Jia课题组^[45]发现各种Boc保护的芳香胺、脂肪胺以及氨基酸在150℃的水中可以实现Boc保护基的脱除. 同年, 本课题组发现在回流条件下, 该反应在水中就能进行, 通过控制反应时间, 可以保留脂肪胺上Boc保护基而选择性地脱除芳杂环氮上和酰胺氮上Boc保护基, 而传统的三氟乙酸脱保护法对不同氮原子上的Boc保护基无法区分(式(17)).

8 环氧化合物的开环反应

2005年, Sharpless等人^[23]研究了环己二烯的环氧化物与*N*-(3-氯苯基)哌嗪的环氧开环反应, 当以甲苯为溶剂时, 通过NMR检测仅仅得到10%的开环产品, 而以水做溶剂时相较乙醇做溶剂时或无溶剂条件下反应得更快(式(18)).

同年, Azizi和Saidi^[46]报道了在水中不添加任何

外加催化剂的条件下, 脂肪胺对末端环氧的开环反应. 在室温下, 各种脂肪伯胺和仲胺能够选择性进攻环氧上取代基较少的碳原子, 以84%~97%的产率得到 β -氨基醇类化合物(式(19)).

2008年, 本课题组^[47]研究了水中分子间或分子内的杂原子亲核试剂对环氧以及保护的吡丙啶的开环反应. 结果显示, 反应速率会随着反应温度的升高而提高, 随着反应底物浓度的降低而加快(式(20)).

2011年, Nair等人^[48]报道了各种脂肪胺或芳香胺与3-环氧乙烷吡啶-2-酮的环氧开环反应, 水作为溶剂可以提高反应的速率, 亲核试剂从位阻小的一端进攻环氧, 以高收率得到区域专一性的产品(式(21)).

9 串联环化反应

2007年Jamison课题组^[49]在*Science*上发表了水促进的串联环氧开环环化反应, 引起了学术界的广泛关注. 在70℃时, 水可以促进含多个环氧基团的分子发生串联的endo-环氧开环环化反应, 生成存在于海洋中具有极高生物活性的梯形聚环醚(在Lewis酸或Brønsted酸催化下, 这类底物主要发生串联的exo-环氧开环环化反应生成四氢吡喃型聚环醚). 室温下该反应也可以进行, 但是需要较长的时间. 这一发现的意义不仅体现了水的特殊催化能力, 它暗示反式梯形聚环醚类天然产物的生物合成有可能不是通过酶催化的方式进行的, 水就能促进该串联环氧开环环化反应(式(22)和(23)). 值得一提的是, 反应底物中的四氢吡喃模板对该反应最终以endo选择性开环也起着至关重要的作用.

2015年, 本课题组^[29]报道在热水中由烯丙醇脱水产生的碳正离子可以引发多烯环化反应来构建多环体系. 由于反应底物在纯水中的溶解性较差, 因而需要向反应体系中加入少量六氟异丙醇以促进反应底物在水中的溶解(式(24)).

10 水促进的多组分反应

多组分“一锅法”反应可以快速地将几种简单的反应物组合构建成结构复杂的有机分子, 水促进的无催化剂多组分反应在天然产物的复杂分子合成中展现出有机溶剂所没有的特殊催化性能. 在1917年Robinson^[50]发表的托品酮的合成中, 以丁二醛、甲胺和3-羰基戊二酸(或者丙酮)为原料, 在水溶液中以“一锅法”反应得到托品酮. 这条合成路线以其极为简单的操作和高度的原子经济性被后人推崇为仿生合成的开山之作. 事实上, Robinson在当时对仿生合成的理解是在室温下的近中性水溶液中, 用简单的底物组装合成复杂的天然产物(因为水是生物界使用的合成介质)^[51](式(25)).

Pirrung和Das Sarma^[52]于2004年发现Passerini反应在水中进行时, 其反应速率比在有机溶剂(如二氯甲烷、甲醇、甲酰胺)中有明显的提高(表7). 进一步将这一策略应用于 β -羰基酸与胺和异脒之间的Ugi反应中, 以71%~89%的收率得到了 β -内酰胺类产品.

2009年, Jérôme等人^[53]发现, 甲醛、1,3-二羰基化合物和苯乙烯或茚等简单原料可以在水中通过多组分反应来构建一系列二氢吡喃衍生物, 该反应以水

表7 不同溶剂对 Passerini 反应的影响

Table 7 Passerini reaction under various reaction conditions

Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
CH ₂ Cl ₂	25	18	50
CH ₃ OH	25	24	NR
Formamide	25	24	15
H ₂ O	25	3.5	95
H ₂ O	4	2	93
H ₂ O	50	5	91

作为溶剂,而且水也是反应唯一的副产品,该反应一次实现6个化学键的构建,完美地体现了绿色合成的理念(式(26)).

2009年, Kumaravel和Vasuki^[54]报道了水合肼、乙酰乙酸乙酯、2-羟基苯甲醛和丙二腈在水中的四组分反应来构建苯并吡喃衍生物,在非常短的反应时间里就能以很高的收率生成4-吡啶基-4-氢苯并吡喃衍生物(式(27)).

2011年, Mukhopadhyay等人^[55]发现甲基酮、丙二腈和环状仲胺可以在水中“一锅法”发生五组分反应构建二氢萘啶结构,为萘啶环的合成提供了一种绿色的合成途径(式(28)).

2007年, Santra和Andreana^[56]通过“一锅法”在水中四组分构建了2,5-二酮哌嗪和氮杂螺环结构,反应经历了Michael和aza-Michael反应(式(29)). 作者还发现该反应在非质子型有机溶剂中得到的结构与在质子性有机溶剂(如水或甲醇)中得到的结构有很大区别.

2011年, Santra和Andreana^[57]报道了水中进行的四组分Ugi/Michael/aza-Michael串联反应合成结构类似于天然产物的三环或四环结构,反应只需微波辅助,无需添加催化剂. 该反应一次构建了1个季碳中心和4个手性中心,并且表现出较好的区域选择性和非对映选择性(式(30)).

同年, Santra和Andreana^[58]利用同样的方法, 只是将反应物中的醛替换为环酮, 在水中“一锅法”合成得到了螺-2,5-二酮哌嗪结构, 反应同样不需加入其他催化剂(式(31)).

2012年, Alizadeh等人^[59]报道了以茚三酮、丙二腈、伯胺以及丁二炔酸酯或乙酰乙酸酯为原料, 在水中进行的四组分反应构建杂[3.3.3]螺桨烷衍生物. 该反应经过Knoevenagel缩合、烯胺的形成、Michael加成以及环化过程, 具有很高的原子经济性, 产品只需经过简单的洗涤即可纯化(式(32)).

本课题组^[60]发现在热水中, 均苯三酚可以和丙炔酸或丙炔酸乙酯反应, 在24 h或者更短时间得到香豆素(5,7-dihydroxycoumarin), 产率达到96%, 而该反应在有机溶剂中进行极慢, 甚至不反应. 在此反应性的基础上, 尝试从均苯三酚, 乙酸异戊烯醇酯和丙炔酸出发, 在纯水中不需要外加催化剂, 通过一步反应构建多个天然产物或天然产物的母核结构, 其中2个含角型香豆素母核结构的化合物收率为76%, 这2个化合物经甲基化, DDQ脱氢氧化就可以得到天然吡喃香豆素5-Methoxyseselin和Alloxanthoxyletin (图4).

2015年, Park和Lee^[61]报道了肉桂酸衍生物、甲醛和脂肪胺三组分反应合成杂环的反应. 反应副产物为二氧化碳和水. 该反应底物范围较广, 适用于环状或非环状的脂肪胺, 对各种官能团(如醇、醚、硫醚、腈基、羰基、烯丙基等)均有较强的耐受性(式(33)).

11 高温水促进的有机反应

在20世纪90年代, 一些有机化学家尝试在超高温水(指高压下温度高于200 °C的水)中研究有机化学

图4 “一锅法”多组分反应合成含吡喃香豆素母核结构

Figure 4 “One-pot” synthesis of pyranocoumarins via multicomponent reaction

反应, 他们发现一些经典的酸催化反应, 例如酯的水解反应、醇的分子间脱水反应、消去反应等^[62-64], 可以在超高温水中发生, 反应无需外加催化剂或者只需加入很少的催化剂. Eckert课题组^[65-67]分别在1997, 1999和2001年报道了近临界水促进的Friedel-Crafts烷基化反应、酯的水解反应和醚的水解反应. 发现芳环上连有不同取代基的酯和醚在近临界水中都可以很快发生水解反应. 这些反应传统上需要加入酸或碱催化剂, 使用近临界水作为酸碱催化剂不仅避免使用有机溶剂, 而且省去了反应后中和酸碱催化剂所产生的副产品盐(式(34)~(36)).

Kuhlmann等人^[68]以及Akiya和Savage^[69]先后报道了近临界水促进的环己醇脱水生成烯烃的反应, 环己醇脱水生成的环己烯还可以在该反应条件下发生水合反应再生成环己醇, 在近临界水中环己醇的脱水反应是可逆的(式(37)). Antal课题组^[70,71]同样发现, 在无外加酸/碱催化剂条件下, 近临界水可以促

进叔丁醇的脱水反应, 反应在250℃下可以很快生成异丁烯(式(38)).

2004年, Chamblee课题组^[72]报道了近临界水中 β -蒎烯的重排反应, 发现该反应与之前报道的 β -蒎烯在酸性水溶液中得到的产物相似, 主要产物是松油醇(terpineol)和脱水成烯烃的产品, 推测了产物生成的可能途径(图5), 其中关键的步骤是 β -蒎烯在近临界水电离出的水合氢质子的作用下生成叔碳正离子, 然后再发生重排、水合、脱水等反应得到最终产物. 该反应在200℃进行时, 由于高温水的酸性过强, 大量的松油醇脱水生成烯烃类化合物, 松油醇类产品的收率只占产物的10%. 如果向反应体系中加入少量甲醇和二氧化碳, 并将反应温度降至75℃, 71%的 β -蒎烯在24 h可以转化, 所得产物中松油醇的占比为84%.

2005年, Kremsner和Kappe^[73]报道了微波辅助下近临界水促进的酯和酰胺的水解反应、炔烃的水合反应、Fischer吡啶合成、Pinacol重排反应以及Diels-Alder反应. 这些反应都能在较短的时间内完成, 产物的收率也较高(式(39)~(44)).

图5 水促进的 β -蒎烯的重排反应

Figure 5 Hot water-promoted rearrangement of β -pinene

2013年, Han课题组^[74]发现, 在不添加任何催化剂的条件下, 2-氨基苄腈与二氧化碳可以在高温水(160 °C, 14 MPa)中以高收率合成2,4-喹唑啉二酮类化合物, 而该反应在有机溶剂中不能进行(式(45)).

12 结论

人们很早就知晓溶剂对有机化学反应的速率、收率和选择性有着显著的影响, 但是与研究催化剂对有机反应的影响相比, 研究溶剂对有机反应的影响无论从广度还是深度都远远不能比拟. 以水对有机反应的影响为例: 一些有机反应在水中进行时, 给出与在有机溶剂中反应不同的速率和选择性, 人们一般仅从水的大极性和氢键能力等方面做一些笼统的推测. 相对而言, 反应中存在的微量水对反应机理的影响倒是有多个仔细而且深入的研究^[75-77]. 例如北京大学的Yu课题组^[76]通过理论计算和实验发现, 在由三苯基磷催化的烯和联烯酸酯(allenoates)的[3+2]环加成反应中, 反应第2步的1,2-氢转移过程实际上是反应体系中微量的水先提供1个质子, 然后又作为碱脱除邻位的质子, 水参与的分子间质子转移比起分子内直接的1,2-氢转移反应活化能要低得多, 同时也大胆地推测反应体系中存在的微量水可能在其他一些“无水反应”中也发挥了共催化剂的作用.

如前所述, 之前的研究已经发现多个类型的重要的有机反应都可以在水中无外加催化剂的条件下进行, 但是, 在一个水促进的有机反应中, 水究竟是如何发挥作用的呢? 水在反应中所起到的作用是氢键作用还是酸碱催化作用? 一个水促进的有机反应

在室温水、热水或超高温水中的反应性和选择性一致吗? 反应本身到底是在哪里进行的? 是“in water”? “on water”? 还是两者都有? 哪一种模式为主要贡献呢? 也许一些反应只要有微量的水就可以加速进行? 加入其他与水互溶的有机溶剂对反应的影响又是什么? 以上问题一直吸引着众多学者从实验或理论计算角度进行研究. 1980年, Breslow和Rideout^[22]认为是疏水作用使2个反应物为减少和水的接触面被“挤压”在一起, 从而使Diels-Alder反应速率大大加快. 地球化学家对超高温水的性质进行了研究, 发现随着温度的上升, 水的自电离作用显著增强($\log K_w = 14, 25$; $\log K_w = 11.2, 250$), 水中氢离子和氢氧根离子的浓度升高使得超高温水可以作为酸、碱、或者酸碱双重催化剂催化有机反应(超高温水仍然是中性的, 但是较小的氢离子在水中可以通过水分子之间的质子交换而更快地扩散, 所以目前发现的超高温水促进的反应大都是原本由酸催化的反应)^[78]. Sharpless等人^[23]于2005年报道了“on water”现象后, Jung和Marcus^[79]在2007年通过理论计算提出了“on water”催化理论, 认为油水界面上存在较水的内部有更多的氢键作用, 反应是通过这些氢键作用催化加速的. 在这之后很多研究小组也发现一些有机反应在非均相的水溶液中进行得最快, 由于有了Sharpless和Marcus的研究, 他们往往只是观察到表观上反应物没有完全溶于水, 便将反应简单地归纳为“on water”反应. 但是在2010年, 耶鲁大学的Jørgenson课题组^[80]对水促进的Diels-Alder反应进行了理论计算, 与Marcus的“on water”催化理论相反, 认为“bulk water”中的氢键催化比界面上的氢键催化更为有效. 2010年, 悉尼大学的Beattie和McErlean课题组^[81]提出了界面酸催化理论, 他们认为在“on water”反应中, 反应物和水形成的界面能够强烈吸附氢氧根离子, 促进反应物的质子化, 水在“on water”反应中起酸催化的作用. 相对于Breslow和Rideout^[22]提出的疏水作用促进说, Pirrung和Das Sarma^[52]在2004年提出用cohesive energy density的概念来解释水中的加速现象. 溶剂的cohesive energy density是指将一个溶剂分子从其他溶剂分子周围转移出去所需要克服的能量, 基于内部密集的氢键网络和较小的分子体积, 水有着非常高的cohesive energy density, 而水的内聚能对应着约为22 kbar的内压, 因此, 在反应之后分子体积缩小的反应(通常也是对压力敏感的反应)在水中

能够实现加速. 当然, 目前水的氢键活化学说仍然是解释水促进反应的主流学说, 也有一些文献[82,83]综合了以上的2个或多个理论来解释有机反应在水中的加速现象. 以上的研究工作虽然能解释一些实验现象, 但是距离完满解释水是如何促进有机反应的仍然有相当距离.

一般认为大部分有机化合物完全不溶于水或者微溶于水, 这种观念其实只有部分正确. 在室温下大部分有机化合物在水中的溶解性极低, 但是随着温

度的上升, 水的极性下降, 其对有机化合物的溶解性大大提高, 如果有机化合物的分子量小于200, 且分子内含有2个或2个以上的杂原子, 在加热条件下化合物在水中会全部或部分溶解, 事实上具有这些特点的有机化合物在数量上并不少. 水既可以作为绿色溶剂, 又作为绿色催化剂促进有机反应这一点已经被很多研究证实, 但是如何将便宜又安全的水真正用于发展可持续的化学和化工生产仍是一个需要长期深入研究的方向.

参考文献

- 1 Kobayashi S. The new world of organic reactions in water. *Pure Appl Chem*, 2013, 85: 1089–1101
- 2 Simon M O, Li C J. Green chemistry oriented organic synthesis in water. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 1415–1427
- 3 Fischmeister C, Doucet H. Greener solvents for ruthenium and palladium-catalyzed aromatic C–H bond functionalization. *Green Chem*, 2011, 13: 741–753
- 4 Anastas P T, Eghbali N. Green chemistry: Principles and practice. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 301–312
- 5 Horváth I T. Solvents from nature. *Green Chem*, 2008, 10: 1024–1028
- 6 Horváth I T, Anastas P T. Innovations and green chemistry. *Chem Rev*, 2007, 107: 2169–2173
- 7 Lindstrom U M. *Organic Reactions in Water*. Oxford: Blackwell, 2007
- 8 Li C J, Chen L. Organic chemistry in water. *Chem Soc Rev*, 2006, 35: 68–82
- 9 Li C J. Organic reactions in aqueous media with a focus on carbon-carbon bond formations: A decade update. *Chem Rev*, 2005, 105: 3095–3165
- 10 Lindstrom U M. Stereoselective organic reactions in water. *Chem Rev*, 2002, 102: 2751–2772
- 11 Blackmode D G, Armstrong A, Commbe V, et al. Water in organocatalytic processes: Debunking the myths. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 3798–3800
- 12 Jessop P G, Heldebrant D J, Li X, et al. Reversible nonpolar-to-polar solvent. *Nature*, 2005, 436: 1102
- 13 Jessop P G, Phan L, Andreatta J R, et al. Switchable-polarity solvents prepared with a single liquid component. *J Org Chem*, 2008, 73: 127–132
- 14 Jessop P G, Heldebrant D J, Koech P K, et al. Reversible zwitterionic liquids, the reaction of alkanol guanidines, alkanol amidines, and diamines with CO₂. *Green Chem*, 2010, 12: 713–721
- 15 Kumacheva E, Lestari G, Abolhasani M, et al. Switchable water: Microfluidic investigation of liquid-liquid phase separation mediated by carbon dioxide. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 11972–11979
- 16 Lipshutz B H, Ghorai S. Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What's your E factor? *Green Chem*, 2014, 16: 3660–3679
- 17 Thakur P B, Meshram H M. "On water" highly atom economical and rapid synthesis of a novel class of 3-hydroxy-2-oxindole scaffolds under a catalyst-free and column chromatography-free protocol at room temperature. *RSC Adv*, 2014, 4: 6019–6026
- 18 Branco P S, Gawande M B, Bonifácio V D B, et al. Benign by design: Catalyst-free in-water, on-water green chemical methodologies in organic synthesis. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 5522–5551
- 19 McErlean C S P, Beare K D, Yuen A K L, et al. Ionic liquids are compatible with on-water catalysis. *Chem Commun*, 2013, 49: 8347–8349
- 20 Butler R N, Coyne A G. Water: Nature's reaction enforcer-comparative effects for organic synthesis "in-water" and "on-water". *Chem Rev*, 2010, 110: 6302–6337
- 21 Chanda A, Fokin V V. Organic synthesis "on water". *Chem Rev*, 2009, 109: 725–748
- 22 Breslow R, Rideout D C. Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 7816–7817
- 23 Sharpless K B, Narayan S, Muldoon J, et al. "On water": Unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 3275–3279
- 24 Qu J, Zuo Y J. How does aqueous solubility of organic reactant affect a water-promoted reaction? *J Org Chem*, 2014, 79: 6832–6839

- 25 Nicolaou K C, Xu H, Wartmann M. Biomimetic total synthesis of gambogin and rate acceleration of pericyclic reactions in aqueous media. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 756–761
- 26 McErlean C S P, Beare K D. Revitalizing the aromatic aza-Claisen rearrangement: Implications for the mechanism of “on-water” catalysis. *Org Biomol Chem*, 2013, 11: 2452–2459
- 27 Cozzi P G, Zoli L. Nucleophilic substitution of ferrocenyl alcohols “on water”. *Green Chem*, 2007, 9: 1292–1295
- 28 Cozzi P G, Zoli L. A rational approach towards the nucleophilic substitutions of alcohols “on water”. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 4162–4166
- 29 Qu J, Zhang F Z, Tian Y, et al. Intramolecular etherification and polyene cyclization of π -activated alcohols promoted by hot water. *J Org Chem*, 2015, 80: 1107–1115
- 30 Sreedhar B, Reddy P S, Reddy M A. Catalyst-free and base-free water-promoted S_NAr reaction of heteroaryl halides with thiols. *Synthesis*, 2009, 10: 1732–1738
- 31 Tandon V K, Maurya H K. “On water”: Unprecedented nucleophilic substitution and addition reactions with 1,4-quinones in aqueous suspension. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50: 5896–5902
- 32 Qu J, Li P F, Wang H L. 1,*n*-Rearrangement of allylic alcohols promoted by hot water: Application to the synthesis of navenone B, a polyene natural product. *J Org Chem*, 2014, 79: 3955–3962
- 33 Khatik G L, Kumar R, Chakraborti A K. Catalyst-free conjugated addition of thiols to α,β -unsaturated carbonyl compounds in water. *Org Lett*, 2006, 8: 2433–2436
- 34 De Rosa M, Soriente A. Rapid and general protocol towards catalyst-free Friedel-Crafts C-alkylation of indoles in water assisted by microwave irradiation. *Eur J Org Chem*, 2010, 1029–1032
- 35 Qu J, Li G X. Friedel-Crafts alkylation of arenes with epoxides promoted by fluorinated alcohols or water. *Chem Commun*, 2010, 46: 2653–2655
- 36 Bigi F, Carloni S, Ferrari L, et al. Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum’s acid and aldehydes. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 5203–5205
- 37 Yadav L D S, Singh S, Rai V K. Catalyst-free, step and pot economic, efficient mercaptoacetylative cyclisation in H_2O : Synthesis of 3-mercaptocoumarins. *Green Chem*, 2009, 11: 878–882
- 38 Wang L M, Yu J J, Liu J Q, et al. Synthesis of tetraketones in water and under catalyst-free conditions. *Green Chem*, 2010, 12: 216–219
- 39 Das S, Thakur A J. A clean, highly efficient and one-pot green synthesis of aryl/alkyl/heteroaryl-substituted bis(6-amino-1,3-dimethyluracil-5-yl)methanes in water. *Eur J Org Chem*, 2011, (12): 2301–2308
- 40 De Rosa M, Soriente A. Water opportunities: Catalyst and solvent in Mukaiyama aldol addition of Rawal’s diene to carbonyl derivatives. *Tetrahedron*, 2011, 67: 5949–5955
- 41 Dash J, Paladhi S, Bhati M, et al. Thiazolidinedione-isatin conjugates via an uncatalyzed diastereoselective aldol reaction on water. *J Org Chem*, 2014, 79: 1473–1480
- 42 Chankeshwara S V, Chakraborti A K. Catalyst-free chemoselective *N*-tert-butyloxycarbonylation of amines in water. *Org Lett*, 2006, 8: 3259–3262
- 43 Gawande M B, Branco P S. An efficient and expeditious Fmoc protection of amines and amino acids in aqueous media. *Green Chem*, 2011, 13: 3355–3359
- 44 Procopio A, Gaspari M, Nardi M, et al. Simple and efficient MW-assisted cleavage of acetals and ketals in pure water. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 8623–8627
- 45 Jia X, Wang G, Li C, et al. Catalyst-free water-mediated *N*-Boc deprotection. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50: 1438–1440
- 46 Azizi N, Saidi M R. Highly chemoselective addition of amines to epoxides in water. *Org Lett*, 2005, 7: 3649–3651
- 47 Qu J, Wang Z, Cui Y T, et al. Hot water-promoted ring-opening of epoxides and aziridines by water and other nucleophiles. *J Org Chem*, 2008, 73: 2270–2274
- 48 Nair V A, Chouhan M, Senwar K R, et al. Regiospecific epoxide opening: A facile approach for the synthesis of 3-hydroxy-3-aminomethylindolin-2-one derivatives. *Green Chem*, 2011, 13: 2553–2560
- 49 Vilotijevic I, Jamison T F. Epoxide-opening cascades promoted by water. *Science*, 2007, 317: 1189–1192
- 50 Robinson R. A synthesis of fropinone. *J Chem Soc*, 1917, 111: 762–768
- 51 Birch A. Investigating a scientific legend: The tropinone synthesis. *J Notes Rec R Soc Lond*, 1993, 47: 277–296
- 52 Pirrung M C, Das Sarma K. Multicomponent reactions are accelerated in water. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 444–445
- 53 Jérôme F, Gu Y, De Sousa R, et al. Catalyst-free aqueous multicomponent domino reactions from formaldehyde and 1,3-dicarbonyl derivatives. *Green Chem*, 2009, 11: 1968–1972
- 54 Kumaravel K, Vasuki G. Four-component catalyst-free reaction in water: Combinatorial library synthesis of novel 2-amino-4-(5-hydroxy-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-4*H*-chromene-3-carbonitrile derivatives. *Green Chem*, 2009, 11: 1945–1947

- 55 Mukhopadhyay C, Das P, Butcher R J. An expeditious and efficient synthesis of highly functionalized [1,6]-naphthyridines under catalyst-free conditions in aqueous medium. *Org Lett*, 2011, 13: 4664–4667
- 56 Santra S, Andreana P R. A one-pot, microwave-influenced synthesis of diverse small molecules by multicomponent reaction cascades. *Org Lett*, 2007, 9: 5035–5038
- 57 Santra S, Andreana P R. A bioinspired Ugi/Michael/aza-Michael cascade reaction in aqueous media: Natural-product-like molecular diversity. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 9418–9422
- 58 Santra S, Andreana P R. A rapid, one-pot, microwave-influenced synthesis of spiro-2,5-diketopiperazines via a cascade Ugi/6-exo-trig aza-Michael reaction. *J Org Chem*, 2011, 76: 2261–2264
- 59 Alizadeh A, Rezvanian A, Zhu L G. Synthesis of heterocyclic [3.3.3] propellanes via a sequential four component reaction. *J Org Chem*, 2012, 77: 4385–4390
- 60 Qu J, Cao J L, Shen S L, et al. A catalyst-free one-pot construction of skeletons of 5-methoxyseselin and alloxanthoxyletin in water. *Org Lett*, 2013, 15: 3856–3859
- 61 Park K, Lee S. Additive-free decarboxylative coupling of cinnamic acid derivatives in water: Synthesis of allyl amines. *Org Lett*, 2015, 17: 1300–1303
- 62 Akiya N, Savage P E. Roles of water for chemical reactions in high-temperature water. *Chem Rev*, 2002, 102: 2725–2750
- 63 Eckert C A, Liotta C L, Hallett J P. Organic Reactions in Water. In: Lindstrom U M, ed. Oxford: Blackwell, 2007. 256
- 64 Katritzky A R, Nichols D A, Siskin M, et al. Reactions in high-temperature aqueous media. *Chem Rev*, 2001, 101: 837–892
- 65 Eckert C A, Chandler K, Deng F, et al. Alkylation reactions in near-critical water in the absence of acid catalysts. *Ind Eng Chem Res*, 1997, 36: 5175–5179
- 66 Eckert C A, Lesutis H P, Gläser R, et al. Acid/base-catalyzed ester hydrolysis in near-critical water. *Chem Commun*, 1999, (20): 2063–2064
- 67 Eckert C A, Patrick H R, Gläser R, et al. Near-critical water: A benign medium for catalytic reactions. *Ind Eng Chem Res*, 2001, 40: 6063–6067
- 68 Kuhlmann B, Arnett E M, Siskin M. Classical organic reactions in pure superheated water. *J Org Chem*, 1994, 59: 3098–3101
- 69 Akiya N, Savage P E. Kinetics and mechanism of cyclohexanol dehydration in high-temperature water. *Ind Eng Chem Res*, 2001, 40: 1822–1831
- 70 Xu X, Antal M J, Anderson D G M. Mechanism and temperature-dependent kinetics of the dehydration of tert-butyl alcohol in hot compressed liquid water. *Ind Eng Chem Res*, 1997, 36: 23–41
- 71 Xu X, De Almeida C, Antal M J. Kinetics and mechanism of isobutene formation from t-butanol in hot liquid water. *AIChE J*, 1994, 40: 1524–1534
- 72 Eckert C A, Chamblee T S, Weikel R R, et al. Reversible in situ acid formation for β -pinene hydrolysis using CO₂ expanded liquid and hot water. *Green Chem*, 2004, 6: 382–386
- 73 Kremsner J M, Kappe C O. Microwave-assisted organic synthesis in near-critical water at 300 °C—A proof-of-concept study. *Eur J Org Chem*, 2005, (17): 3672–3679
- 74 Ma J, Han B X, Song J, et al. Efficient synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from CO₂ and 2-aminobenzonitriles in water without any catalyst. *Green Chem*, 2013, 15: 1485–1489
- 75 Gruttadauria M, Giacalone F, Noto R. Water in stereoselective organocatalytic reactions. *Adv Synth Catal*, 2009, 351: 33–57
- 76 Yu Z X, Xia Y, Liang Y, et al. An unexpected role of a trace amount of water in catalyzing proton transfer in phosphine-catalyzed (3+2) cycloaddition of allenates and alkenes. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 3470–3471
- 77 Zotova N, Armstrong A, Blackmond D G, et al. Clarification of the role of water in proline-mediated aldol reactions. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 15100–15101
- 78 Bandura A, Lvov S N. The ionization constant of water over wide ranges of temperature and density. *J Phys Chem Ref Data*, 2006, 35: 15–30
- 79 Jung Y, Marcus R A. On the theory of organic catalysis “on water”. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 5492–5502
- 80 Thomas L L, Rives J T, Jorgensen W L. Quantum mechanical/molecular mechanical modeling finds Diels-Alder reactions are accelerated less on the surface of water than in water. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 3097–3104
- 81 Beattie J K, McErlean C S P, Phippen C B W. The mechanism of on-water catalysis. *Chem Eur J*, 2010, 16: 8972–8974
- 82 Butler R N, Coyne A G, Cunningham W J, et al. Water and organic synthesis: A focus on the in-water and on-water border. Reversal of the in-water Breslow hydrophobic enhancement of the normal *endo*-effect on crossing to on-water conditions for Huisgen cycloadditions with increasingly insoluble organic liquid and solid 2π -dipolarophiles. *J Org Chem*, 2013, 78: 3276–3291
- 83 Butler R N, Coyne A G. Understanding “on-water” catalysis of organic reactions. Effects of H⁺ and Li⁺ ions in the aqueous phase and nonreacting competitor H-bond acceptors in the organic phase: On H₂O versus on D₂O for Huisgen cycloadditions. *J Org Chem*, 2015, 80: 1809–1817

Water-promoted organic reactions

LI PeiFang & QU Jin

Institute of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China

Motivated by the desire of finding more environmentally benign chemical processes, chemists continuously find that some organic reactions can take place in water but proceed slowly or not at all in organic solvents. This means that water can promote these organic reactions rather than only acting as an inert reaction medium. Recent studies have shown that water could promote many important organic reactions, such as cycloaddition reactions, Claisen rearrangement reactions, nucleophilic reactions, Micheal-type reactions, Friedel-Crafts reactions, Knoevenagel reactions, Aldol reactions, protection and deprotection reactions, epoxide-opening reactions. This review focus on the advances in the field of water-promoted organic reactions. Examples on water-promoted cascade reactions and multi-component reactions are also included. Water exhibit various unique chemical and physical properties, the possible catalytic role water plays in these reactions is briefly discussed.

water, catalysis, green solvent, green synthesis

doi: 10.1360/N972015-00586