综　述

硼氢化钠在有机合成中的研究进展

白银娟*　路　军　马怀让
(西北大学化学系　西安 710069)

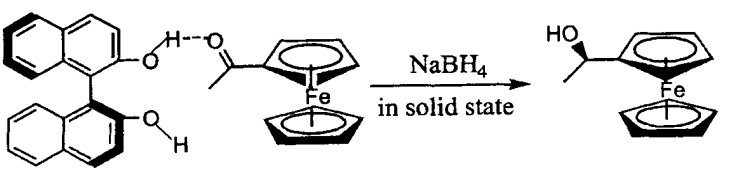
摘　要　硼氢化钠及修饰的硼氢化钠是一类重要的还原剂,能还原多种有机官能团. 随着研究的深入,其在还原领域新的应用不断被发现,使这一经典的还原剂发挥了越来越重要的作用. 简要综述了近年来硼氢化钠及修饰的硼氢化钠对醛酮、醇、酯、酰胺、腈、硝基化合物、亚胺、烯炔、吲哚和其它基团化合物还原应用研究新进展.

关键词　硼氢化钠,还原剂,合成,综述
中图分类号: O621.25　　文献标识码: A　　文章编号: 1000-0518(2002)05-0409-07

硼氢化钠($NaBH_4$)是一类经典的还原剂,广泛用在有机合成中[1~4]. $NaBH_4$中的负离子基团是反应质点,具有以硼原子为中心的四面体结构,氢原子处在四面体的 4个顶点上. 该负离子基团是负氢源,碱性很强并具有强亲核性[4]. $NaBH_4$还原有机化合物一般通过 2种途径: 一是硼氢化钠在水或醇体系中,负离子基团 BH_4^-直接进攻反应底物提供负氢而将底物还原[4]; 二是经过修饰,将 $NaBH_4$中的 1个或多个氢置换[2]或将钠置换为其它金属[5],再有对反应条件进行改进[6],采用新型能源[7]等. 近年来,$NaBH_4$通过反应条件改变以及修饰在还原领域的应用越来越广,并在化学选择性[8]、区域选择性[9,10]和立体选择性[11]还原方面的应用也越来越多. 随着其应用范围的不断扩大,研究 $NaBH_4$及修饰的 $NaBH_4$在有机合成中的应用具有重要的理论意义和广阔的应用前景. 本文从醛酮、醇、酯、酰胺、腈、硝基化合物、亚胺、烯炔、吲哚和其它基团化合物 10个方面综述了近 10年来 $NaBH_4$及修饰的 $NaBH_4$在有机合成中的研究进展.

1　醛酮的还原

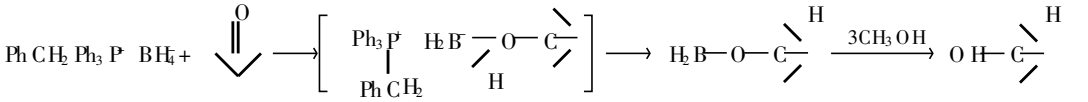
$NaBH_4$最典型的应用是将醛酮还原为相应的醇. 一般在室温用醇或水作溶剂即可直接进行还原[4]. 但在无溶剂体系中,$NaBH_4$与芳香酮和硅胶室温研磨 10~30 min能够得到相应的醇[6]. 在醛酮还原为醇的过程中,BH_4^-首先进攻羰基碳,失去负氢后成为 BH_3,而羰基碳夺得负氢将负电荷转移给氧原子,接着氧原子从溶剂中夺得质子变为羟基而完成反应. 由于羰基碳为 sp^2杂化,BH_4^-可从羰基的两面进攻使反应产物不具有对映选择性[4]. 最近,杜海峰等[11]报道将乙酰基二茂铁与(*S*)-1,1′-双-2-萘酚结合成分子晶体,与 $NaBH_4$在固态下反应,由于分子晶体中(*S*)-1,1′-双-2-萘酚部分造成的手性微环境的影响而实现了酮的对映选择性还原.



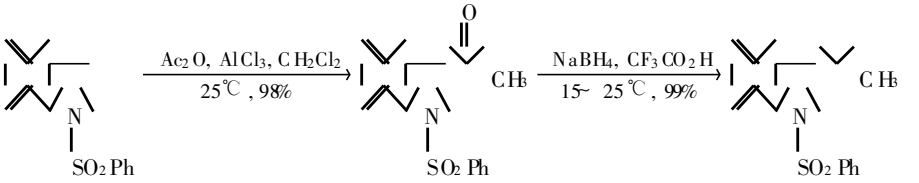
如果对 $NaBH_4$进行修饰,使用 $NaBH_4/BeCl_2$可化学选择性地只将脂肪醛酮顺利地还原为醇[12]. 杨桂春等[13]用苄基三苯基氯化磷与 $NaBH_4$反应制备硼氢化三苯基苄基[illegible]来还原醛酮酰氯等,发现该

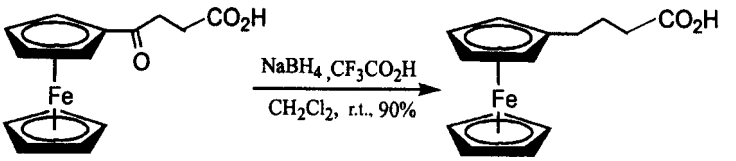
2001-06-28收稿, 2001-12-24修回
西北大学自然科学基金(99NW48)资助课题
通讯联系人: 白银娟,女, 1967年生,硕士,讲师; E-mail: baiyinjuan@263.net; 主要从事有机合成方面的研究

还原剂具有良好的化学选择性和产率,可以有效地还原芳香醛和不饱和醛,而饱和醛需较长时间,还原酮较困难,双键不受影响,反应过程如下:

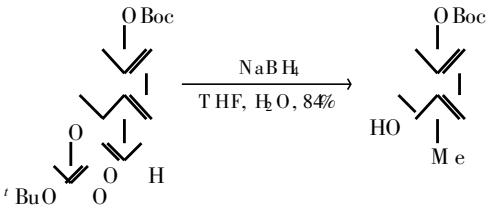


要从醛酮还原至亚甲基,如用氢负离子还原试剂只能在初期形成的醇具有某些结构特点有利于消除氧原子时才能发生. 如果有一强给电子基团在芳香酮的环上时,这种情况有时出现[3]. 而在三氟乙酸(TFA)介质中,酮羰基可被 $NaBH_4$ 还原为亚甲基,反应体系中 T,U-不饱和羰基的碳碳双键不受影响,反应易于进行,产率较高[14],避免了使用 Clemmensen方法中剧毒的锌汞齐和黄鸣龙法的高温[15]. 这一还原反应为烷基取代的的芳烃提供了一条简便、快捷、有效的合成路线.



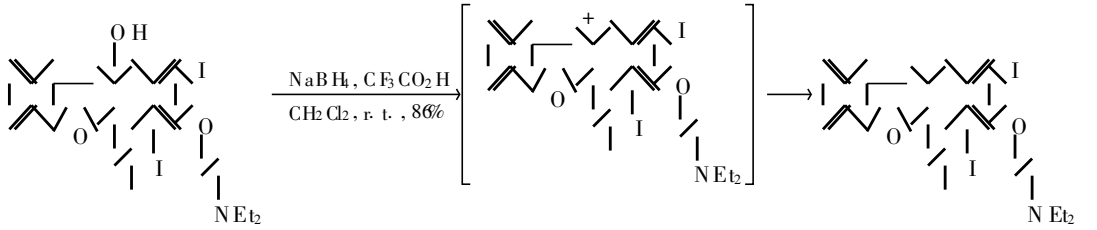


最近 Water等[16]报道邻酰基苯酚羧酸酯在 $NaBH_4$ 的作用下,通过邻位甲基醌中间体得到邻烷基取代的苯酚衍生物.



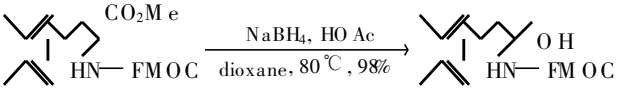
2 醇的还原

一般情况下,醛酮等羰基化合物用 $NaBH_4$ 还原的终产物是醇[3],但是在 $NaBH_4$/TFA体系中,由于TFA可以稳定碳正离子就使得在此介质中 $NaBH_4$ 能将二芳基甲醇和三芳基甲醇类还原为芳香烃并且产率很高[17].

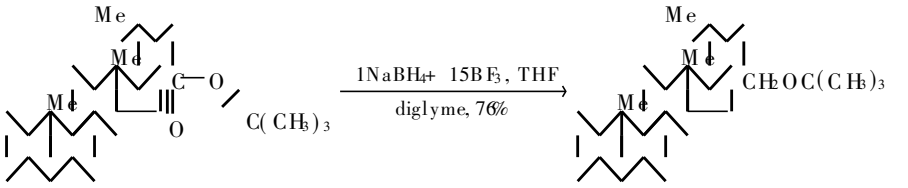


3 酯的还原

室温下酯能被过量的 $NaBH_4$ 缓慢地高产率还原为醇[18]. 在较高的温度下,氨基酸酯能被 $NaBH_4$-HOAc还原为氨基醇,还原过程中氨基的构型保持不变[19].

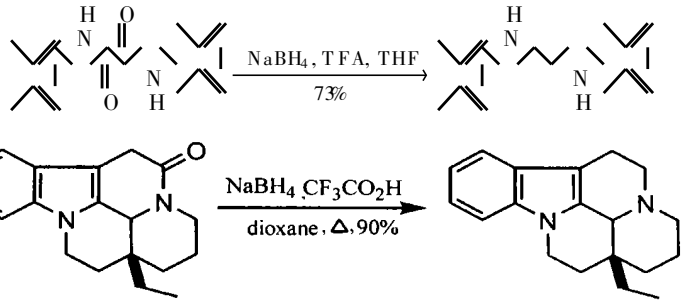


在过量的 Lewis酸 BF_3 存在下, $NaBH_4$ 能将酯还原成醚[20].

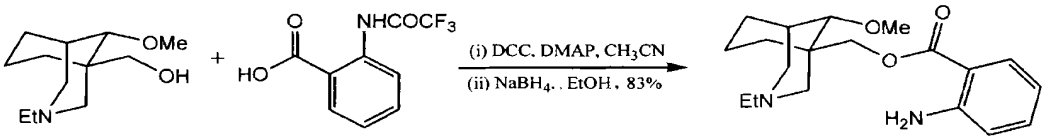


4 酰胺的还原

$NaBH_4$/TFA能有效地还原酰胺和内酰胺得到对应的胺[21,22],羰基被还原为亚甲基,吲哚中的双键不受影响.

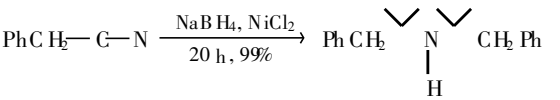


而利用 $NaBH_4$ 可以使三氟乙酰基裂解脱去得到邻氨基苯甲酸酯衍生物这一特点,该反应被用于合成 *Delphinium* 和 *Aconitum* 生物碱的侧链[23].

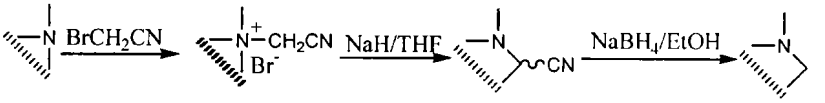


5 腈的还原

从腈还原为胺常用催化氢化法,用化学试剂还原常用氢化锂铝及钠和乙醇[15]. Caddick等[24]发现 $NiCl_2$/$NaBH_4$ 可将腈顺利地还原为一级胺和亚胺,二者在 $NaBH_4$ 的作用下进一步被还原为二级胺,若在酸酐的存在下,则得到酰胺.

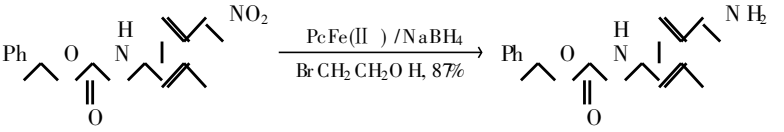


在乙醇溶液中, $NaBH_4$ 可将氰基还原脱去. 对于某些氮杂环,可以通过以下方法使其扩环,从而为含氮大环的合成提供了一条崭新的路径[25].



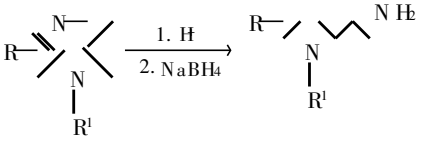
6 硝基化合物的还原

$NaBH_4$/$SbCl_3$ 或 $NaBH_4$/$BiCl_3$ 体系可将硝基芳烃的硝基还原为氨基[26]. Wilkinson等[8]发现在酞菁铁存在下 $NaBH_4$ 能将硝基化学选择性还原为氨基,在此过程中其它基团如氰基、酰胺基、酯基和醚键等不受影响.

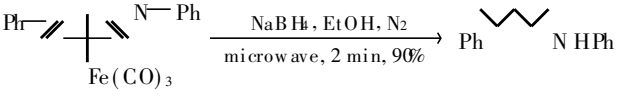


7 亚胺的还原

$NaBH_4$能够方便地将亚胺还原为仲胺[18]. 类似于亚胺, 2-咪唑啉也含有碳氮双键,但我们在$NaBH_4$作用下 2-咪唑啉不仅发生了碳氮键的还原,而且发生了开环,高产率地得到 N,N'-二取代乙二胺[27]. 2-咪唑啉中碳氮双键是极化的, $NaBH_4$提供的负氢进攻碳氮双键中带部分正电荷的碳原子,由于 2-咪唑啉为五元环,在碳氮双键还原为单键的同时,容易断裂而形成开环产物. 当 1位氮原子上有取代基时, $NaBH_4$的接近受空间因素制约,使开环容易发生在 2, 3位原子之间,形成 N,N'-二取代乙二胺. 这一合成反应为从羧酸经杂环化合物制备不对称取代的乙二胺衍生物提供了重要的合成方法.

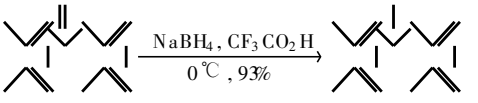


微波促进下 $NaBH_4$能将 α,β-不饱和亚胺的三羰基铁配合物还原为饱和二级胺[7],同时脱去配体$Fe(CO)_3$,但在加热条件下却无此反应.

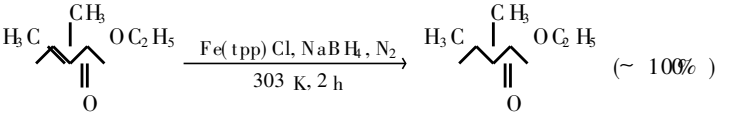


8 烯炔的还原

能形成稳定碳正离子的碳碳双键可被 $NaBH_4/CF_3CO_2H$还原为碳碳单键[17].



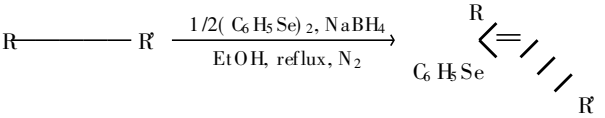
在甲醇中,四苯基卟啉铁氯化物 Fe(tpp)Cl和 $NaBH_4$可控制催化还原 α,β-不饱和羧酸酯的碳碳双键[28],氘标记研究表明, $NaBH_4$的 H^-和 MeOH的 H^+分别加到了双键的 β和 α位碳上.



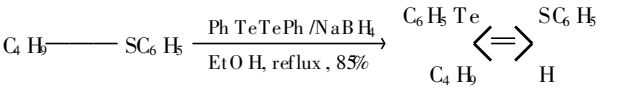
$NaBH_4/BiCl_3$对 α,β-不饱和酯[9]和 α,β-不饱和酰胺[10]的碳碳双键还原选择性很高,反应体系中的其它碳碳双键不受影响,且反应条件温和,操作简便.

$$CH_3CH{=}CHCONHPh \xrightarrow[EtOH,\ r.t.]{NaBH_4/BiCl_3} CH_3CH_2CH_2CONHPh$$

通过 $NaBH_4/(C_6H_5Se)_2$对 1, 3-丁二炔型化合物的还原可制备乙烯基硒化合物,端基炔优先反应,产物为 Z型,对称丁二炔型化合物即使 $(C_6H_5Se)_2$过量,另一炔键依然保留[29].

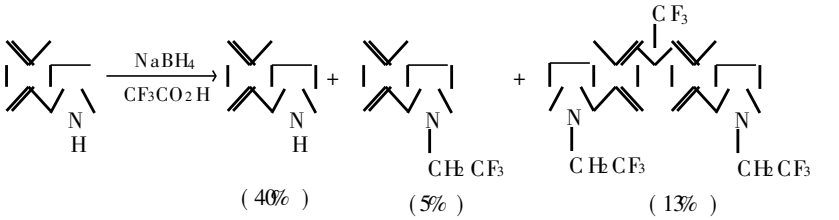


硫代炔烃在 PhTeTePh/$NaBH_4$作用下,生成烯烃衍生物[30].

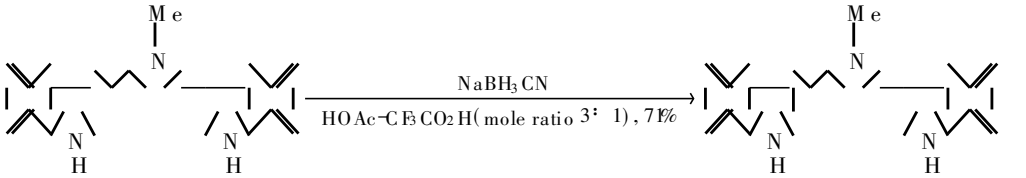


9 吲哚的还原

在 CF_3CO_2H溶剂中吲哚被 $NaBH_4$还原为二氢吲哚和 *N*-烷基化的二氢吲哚,同时还得到了 Baeyer 缩合产物[31].

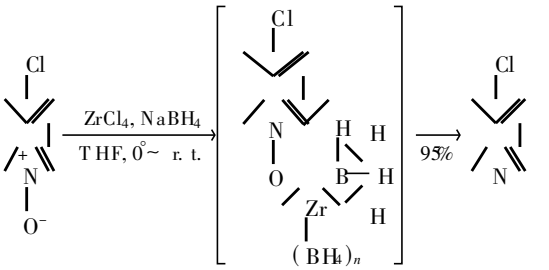


但在 HOAc/CF_3CO_2H体系中,取代二吲哚分子内只有 1个碳碳双键被 $NaBH_3CN$还原,可能是由于邻近质子化的 N原子阻止了第 2个吲哚分子的还原[32].

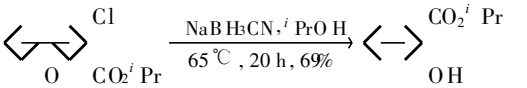


10 其它基团的还原

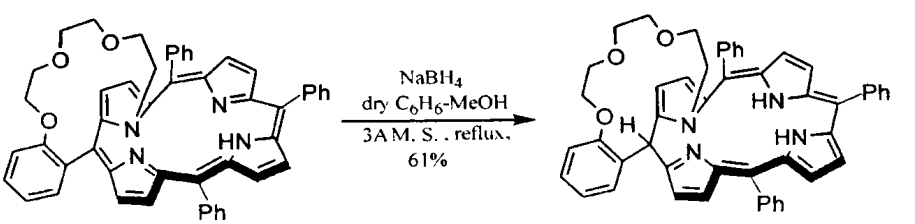
Iam等[33]课题组对 $NaBH_4$的还原反应做了大量研究工作,报道在 LiCl存在下杂环氮氧化物能简便高产率地还原为氮杂环. 在 $ZrCl_4$存在下,同样可以还原杂环氮氧化物[5],另外该体系还能将二硫化合物还原为硫醇[34],叠氮化合物还原为伯胺[35]. 以氧化吡啶为例[5],反应可能经过 1个六元环过渡态.



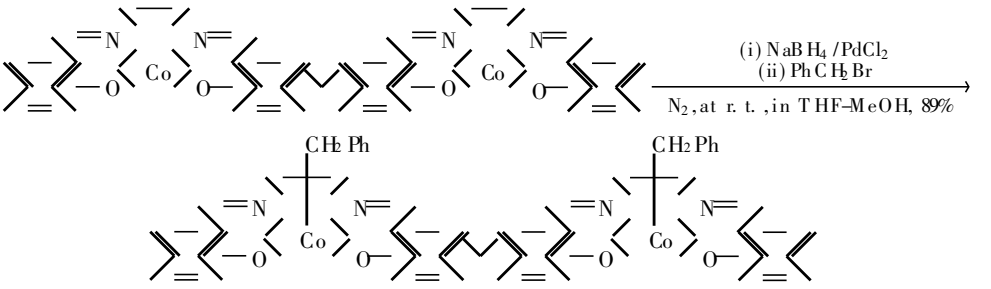
Grison[36]利用 $NaBH_3CN$还原 T-氯代酯得到了 T-羟基羧酸酯.



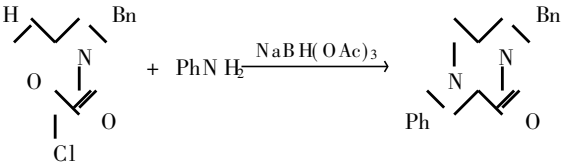
在 3A分子筛存在下, $NaBH_4$能将 *N*-烷基取代的卟啉立体选择性地还原为 phlorins[37].



钴的配合物在 $NaBH_4$/$PdCl_2$作用下与卤代烷反应可在钴原子上进行烷基化[38].



Dinsmore[39]发现在 NaBH(OAc)3 存在下,伯胺与 2氯 -N-(2氧代烷基)乙酰胺反应得到取代的哌嗪酮.



此外,在 THF中,根据反应温度的不同,NaBH4 能将芳香族磺酰氯依次还原为亚磺酸、二硫化合物以及硫酚衍生物等[40].

综上所述,NaBH4 及其修饰物在还原领域的应用不断扩大,实现了多种官能团的还原,丰富和拓宽了其在有机合成中的应用. 目前, NaBH4 在控制区域性、化学选择性和立体选择性还原等方面已取得了一定的研究进展. 随着研究的深入,NaBH4 在有机合成化学中的应用将取得更大的成果.

参 考 文 献

1 Bruce G, John O O. *Chem Rev* [J], 1986, **86**: 763

2 Gribble G W. *Chem Soc Rev* [J], 1998, **27**: 395

3 Carey F A, Sundberg R J Auths(著). WANG Ji-Tao(王积涛) Transl(译). Advanced Organic Chemistry (Part B) (高等有机化学(B卷)) [M]. Beijing(北京): Higher Education Press(高等教育出版社), 1986: 101

4 Ege S N. Organic Chemistry, 3rd [M]. Lexington: D C Health and Company, 1994: 510

5 Chary K P, Mohan G H, Iyengar D S. *Chem Lett* [J], 1999, (12): 1 339

6 Liu W Y, Xu Q H, Ma Y X. *Org Prep Proced Int* [J], 2000, **32**(6): 596

7 Akisanya J, Danks T N, Garman R N. *J Organomet Chem* [J], 2000, **603**(2): 240

8 Wilkinson H S, Tanoury G J, Wald S A, *et al*. *Tetrahedron Lett* [J], 2001, **42**(1): 167

9 Ren P D, Pan S F, Dong T W, *et al*. *Synth Commun* [J], 1995, **25**(21): 3 395

10 Ren P D, Pan S F, Dong T W, *et al*. *Chin Chem Lett*(中国化学快报) [J], 1996, **7**(9): 788

11 DU Hai-Feng(杜海峰), DING Kui-Ling(丁奎岭), MENG Ji-Ben(孟继本). *Chin J Chem*(中国化学) [J], 2001, **19**(7): 716

12 Tajbakhsh M, Mohanazadeh F, Hazeri N, *et al*. *Int J Chem* [J], 2001, **11**(1): 45

13 YANG Gui-Chun(杨桂春), CHENG Zu-Xing(陈祖兴), HUANG Jin-Xia(黄锦霞), *et al*. *Chin J Org Chem*(有机化学) [J], 2001, **21**(6): 473

14 Bhattacharyya S. *J Chem Soc Perkin Trans* 1 [J], 1996, (12): 1381

15 XING Qi-Yi(邢其毅), XU Rui-Qiu(徐瑞秋), ZHOU Zheng(周政). Fundamental Organic Chemistry(基础有机化学) [M]. Beijing(北京): Higher Education Press(高等教育出版社), 1989: 364, 494

16 Van de Water R W, Magdziak D J, Chau J N, *et al*. *J Am Chem Soc* [J], 2000, **122**(27): 6 502

17 Gribble G W, Leese R M, Evans B E. *Synthesis* [J], 1977, (3): 172

18 ZHAO B, WANG F Q, XIA M, *et al*. *Chin Chem Lett*(中国化学快报) [J], 2001, **12**(1): 31

19 Soucek M, Urban J, Saman D. *Collect Czech Chem Commun* [J], 1990, **55**(3): 761

20 Pettit G R. *J Org Chem* [J], 1962, **27**(6): 2 127

21 Umino N, Iwakuma T, Itoh M. *Tetrahedron Lett* [J], 1976, **17**(10): 763

22 Padwa A, Harring S R, Semones M A. *J Org Chem* [J], 1998, **63**(1): 44
23 Barker D, McLeod M D, Brimble M A, *et al*. *Tetrahedron Lett* [J], 2001, **42**(9): 1 785
24 Caddick S, Haynes A K K, Judd D B, *et al*. *Tetrahedron Lett* [J], 2000, **41**(18): 3 513
25 LIU Y X, LIANG X T. *Chin Chem Lett*(中国化学快报) [J], 2001, **12**(1): 7
26 Ren P D, Pan S F, Dong T W, *et al*. *Synth Commun* [J], 1995, **25**(23): 3 799
27 SHI Zhen(史真), LI Zheng(李诤), BAI Yin-Juan(白银娟). *Sci China*(*ser B*)(中国科学 B辑) [J], 2000, **30**(3): 283
28 Sakaki S, Kojima T, Arai T. *J Chem Soc Dalton Trans* [J], 1994, (1): 7
29 Dabdoub M J, Baroni A C M, Lenardao E J, *et al*. *Tetrahedron* [J], 2001, **57**(20): 427
30 Dabdoub M J, Dabdoub V B, Pereira M A. *Tetrahedron Lett* [J], 2001, **42**(9): 1 595
31 Gribble G W, Nutaitis C F, Leese R M. *Heterocycles* [J], 1984, **22**(2): 379
32 Somei M, Yamada F, Morikawa H. *Heterocycles* [J], 1997, **46** 91
33 Ram S R, Chary K P, Iyengar D S. *Synth Commun* [J], 2000, **30**(19): 3 511
34 Chary K P, Rajaram S, Iyengar D S. *Synth Commun* [J], 2000, **30**(21): 3 905
35 Chary K P, Ram S R, Salahuddin S, *et al*. *Synth Commun* [J], 2000, **30**(19): 3 559
36 Grison C, Coutrot F, Comoy C, *et al*. *Tetrahedron Lett* [J], 2000, **41**(34): 6 571
37 Ishimaru Y, Sumida S, Iida T. *Tetrahedron Lett* [J], 2001, **42**(3): 419
38 Shimakoshi H, Goto A, Tachi Y, *et al*. *Tetrahedron Lett* [J], 2001, **42**(10): 1 949
39 Dinsmore C J, Zartman C B. *Tetrahedron Lett* [J], 2001, **42**(33): 6 309
40 Nose A, Kudo T. *Chem Pharm Bull* [J], 1987, **35**(5): 1 770

Recent Progress on Sodium Borohydride as Reductant in Organic Synthesis

BAI Yin-Juan*, LU Jun, MA Huai-Rang
(*Department of Chemistry, Northwest University, Xi'an* 710069)

Abstract Sodium borohydride and its modified compounds are important reductants capable of reducing a great number of organic functional groups. Their extraordinary uses have been found in recent years. Much more developments have been reported concerning sodium borohydride and its modified derivatives as a reductant in reducing aldehydes, ketones, alcohols, esters, amides, nitriles, nitro compounds, imines, alkenes, alkynes, indoles and other compounds, which are briefly reviewed in this article.

Keywords sodium borohydride, reductant, synthesis, review