

# 腈衍生化制备胺的研究进展

邱昊<sup>1,2</sup> 林延欣<sup>3</sup> 单斌<sup>1\*</sup> 崔兆杰<sup>2</sup> 王新波<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>青岛理工大学环境与市政工程学院 青岛 266520; <sup>2</sup>山东大学环境科学与工程学院 青岛 266237;

<sup>3</sup>青岛恒源热电有限公司 青岛 266510)

**摘要** 胺是有机分子中最常见且重要的结构之一,广泛存在于天然产物分子、药物、染料、塑料等的分子结构中,开发合成胺的有效方法在化学工业中具有很高的需求但仍充满挑战。在诸多已知有机胺的合成方法中,以氰基为前体还原衍生化制备胺被认为是一条原子经济且绿色可行的方案。然而,氰基中存在稳定的碳氮三重键,还原过程涉及较多中间体,而部分中间体活性比氰基更高,因此反应还受还原剂、催化剂、反应条件的影响很大,由氰基选择性制备目标胺结构仍充满挑战。本文从氰基的基本电子结构与反应活性出发,综述了近年来以腈为原料的官能团胺基化反应,对部分重要反应的催化剂和反应机理作了简要讨论,为设计氰基制胺催化剂和应用工艺提供了新的视角。

**关键词** 腈 胺 催化 制备 衍生化 加氢

## Advances in the Preparation of Amines by Nitrile Derivatization

Qiu Hao<sup>1,2</sup>, Lin Yanxin<sup>3</sup>, Shan Bin<sup>1\*</sup>, Cui Zhaojie<sup>2</sup>, Wang Xinbo<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> School of Environmental and Municipal Engineering, Qingdao University of Technology, Qingdao, 266520;

<sup>2</sup> School of Environmental Science and Engineering, Shandong University, Qingdao, 266237;

<sup>3</sup> Qingdao Hengyuan Thermoelectricity Co., Ltd., Qingdao, 266510)

**Abstract** Amines, including primary, secondary and tertiary amines, are one of the most common and useful structures in organic molecules. They are widely found in the molecular structures of natural products, drugs, dyes, plastics and so on. The development of effective methods for synthesizing amines has a high demand in the chemical industry, but it is still full of challenges. Among many known synthetic methods of organic amines, such as hydroamination of olefins, nucleophilic substitution, metal catalyzed C-N coupling, etc., cyano nitrile group reductive derivatization is considered to be a relatively green and feasible scheme. However, the carbon nitrogen triple bonds in the nitrile are high in energy, and many intermediates are involved in the reduction process. In addition, some intermediates are even more active than the nitrile. Therefore, the reaction is greatly affected by reducing agents, catalysts and reaction conditions. Starting from the basic electronic structure and reaction activity of cyano group, this paper summarizes the functional group amination reactions using nitriles as raw materials in recent years. The catalysts design and reaction mechanisms of some important reactions are discussed briefly, with the aim to provide a new perspective for the design of catalysts and application processes of amines.

**Keywords** Nitriles, Amines, Catalysis, Preparation, Derivatization, Hydrogenation

胺是指氨分子( $\text{NH}_3$ )中的一个或多个氢原子被烷基取代后的产物,根据胺分子中氢原子被取代的数目,可将胺分成伯胺( $\text{R}_1\text{NH}_2$ )、仲胺( $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ )、叔胺( $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{N}$ );胺类化合物广泛存

在于生物界,具有极重要的生理活性和生物活性,如蛋白质、核酸、许多激素、抗生素和生物碱等都是胺的衍生物<sup>[1]</sup>。当前,有机胺的合成方法有很多,如羰基化合物还原胺化、醇的胺化、卤代物与

\* 联系人,单斌 E-mail: shanbin@qut.edu.cn

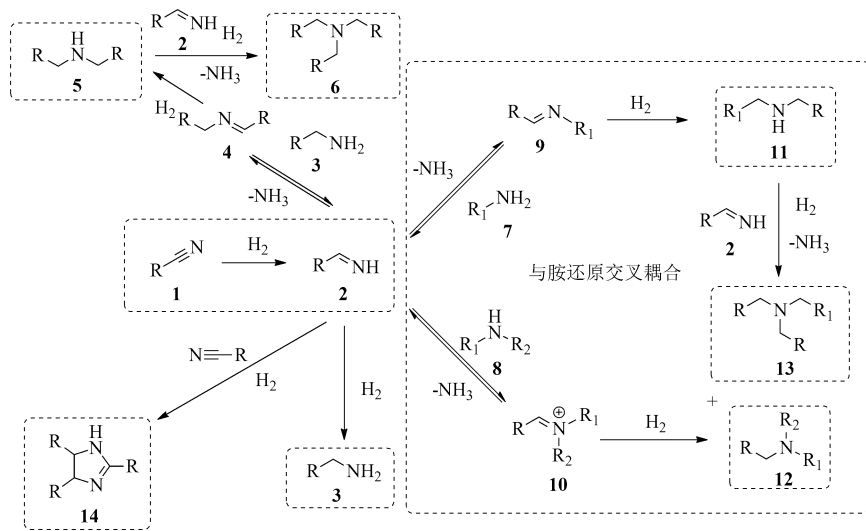
国家自然科学基金项目(22078174,21808118)、大连理工大学精细化工国家重点实验室开放课题项目(KF 2114)、广东省基础与应用基础研究基金项目(2022A1515011856)和深圳市科技计划项目(JCYJ20220530141205012)资助

2022-11-28 收稿,2022-12-28 接受

胺的取代、烯烃的氢胺化、氰基和硝基烃的催化氢化等,其中氰基催化还原被认为是价格最低和最具原子经济性的手段,在工业生产中尤为重要<sup>[2~4]</sup>。

然而,氰基的还原过程涉及多步反应,特别是涉及高活性亚胺中间体,这使得由氰基选择性加氢制备伯胺本身就充满挑战,要在过程中可控地引入其他取代基以选择性制备仲胺和叔胺则更是一项艰巨的任务。如图式 1 所示,氰基加氢及偶联制备有机胺的常规机理路线中,腈基化合物前体 **1** 首先加氢还原为亚胺中间体 **2**,亚胺 **2** 进一步氢化还原为伯胺 **3**,伯胺 **3** 可能脱去一分子氨生成脱氰产物,也可以与亚胺 **2** 缩合,伴随着氨的释放而形成新的中间体亚胺 **4**,亚胺 **4** 进一步还原产生仲胺 **5**。与伯胺 **3** 类似,仲胺 **5** 仍可与亚

胺 **2** 缩合,并进一步氢化生成叔胺 **6**。如果体系中存在其他的伯胺 **7** 或仲胺 **8**,也可与亚胺 **2** 发生交叉偶联,生成亚胺 **9** 或亚胺正离子 **10**,并经氢化生成交叉偶联的二级胺 **11** 或三级胺 **12**。**11** 还可再次发生缩合与氢化生成最终的叔胺产品 **13**。此外,亚胺中间体 **4** 可与一分子的氰基发生 [3+2] 环化反应,并脱出一分子氢气生成多取代咪唑衍生物 **14**。从该机理图可以看出,从单一氰基原料出发,可以制备不同形式的伯、仲、叔胺甚至杂环化合物,这是由氰基还原制胺的优势,也是巨大挑战。实际上,除当下较易获得的伯胺外,要选择性地制备仲胺和叔胺,尤其是交叉偶联产物 **11** 和 **12** 仍非常困难,需要专门的催化剂以控制第一步 **1** 到 **2** 氢化过程的反应速率,以避免有多余的亚胺 **2** 参与后续反应。



图式 1 腈的氢化、还原及可能的副反应<sup>[2]</sup>

Scheme 1 Hydrogenation, reduction and possible side reactions of nitrile<sup>[2]</sup>

近年来以氰基官能团转化为基础的胺基制备策略被愈加重视,相关催化剂和方法被持续报道<sup>[5]</sup>,有必要对其进行及时的总结。本文从氰基官能团电子结构出发,分析其反应活性,并分别介绍了当前由腈制备伯胺、仲胺、叔胺的研究进展,并对部分重要的反应机理进行讨论,力图为腈制胺催化剂的设计和工艺应用提供新的视角。

## 1 氰基官能团电子特征

氰基是有机分子中最常见的化学官能团之一。含氰基的化合物广泛存在于天然产物、药物、染料、塑料等的分子结构中,赋予其特殊的活性和功能。一方面,氰基可以由醇、胺、醛、卤代物等前

体官能团转化而来,另一方面,氰基也可以方便地转化成其他胺、醛、酮、羧酸、酰胺等官能团,以及进行环化、加成、配位等系列反应,使得腈成为重要的有机合成中间体和聚合物合成单体<sup>[6]</sup>,被广泛用于制药<sup>[7]</sup>、合成纤维等行业<sup>[8]</sup>。

氰基的电子结构与炔相似,主要区别在于氮上存在一组孤对电子。构成氰基的碳和氮都是  $sp$  杂化,这使得它们都有两个  $p$  轨道,这些轨道重叠形成三键中的两个  $\pi$  键。腈官能团  $R-C\equiv N$  的键角为  $180^\circ$ ,呈线性形状(图 1)。氰基氮原子的孤对电子包含在  $sp$  杂化轨道中,因为  $sp$  杂化轨道含有的 50%  $s$  轨道特性使孤对电子更靠近原子核,氰基氮相较于  $sp^3$  杂化的氮(如胺)上的

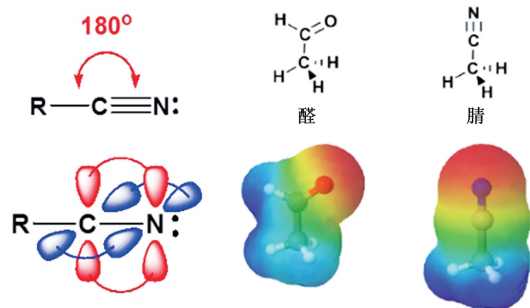


图 1 腈的静电电势图及其与羰基的对比

Fig. 1 Electrostatic potential diagram of nitrile and its comparison with carbonyl group

孤对电子(25% s 特性)相比,碱性更低。

同时,电负性较大的氮原子的存在使腈的极性较大,与氮相连的碳原子容易被亲核进攻,使得氰基结构和反应性与羰基类似。从羰基和腈的静电电势图可以清楚地看到  $\pi$  键中的电子密度从碳向负电性氧和氮方向拉伸,这使碳原子带有轻微的正电荷,具有亲电性。带负电的亲核试剂进攻氰基碳,形成亚胺阴离子中间体,这一步和羰基形成四面体醇盐中间体的方式类似,但因亚胺阴离子中间体中仍然包含  $\pi$  键和亲电碳中心,可以发生再一步的亲核加成以形成各种官能团,包括酮、醛和胺等。独特的高度极化的三键结构,使得氰基具有丰富的反应活性,既可直接转化,也可由相对稳定的反应中间体出发进行串联反应,从而向底物引入多种官能团和性质。

## 2 腈制备伯胺

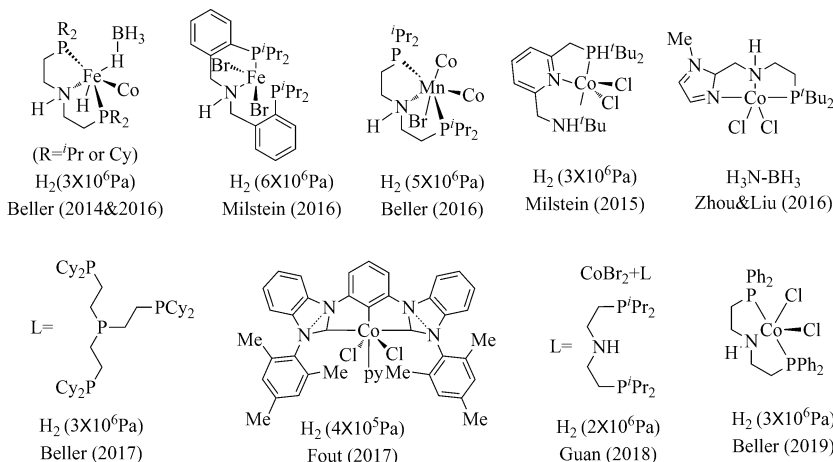
氢气分子量小,还原性高,后处理简单,是有机化学中的常用还原剂<sup>[9]</sup>。用氢气将氰化物催化还原制备伯胺的方法在过去十多年来取得了快速发展<sup>[10]</sup>。早前的镍和钴为基础的催化剂体系,能够给出良好的选择性,但是需要较高的压力,以及需要使用添加剂。贵金属的使用能够显著降低反应压力,在温和的反应条件下就可进行反应,但要获得较理想的选择性,仍需要添加剂(如酸或碱)。直到近些年来,随着先进催化系统的发展,特别是金属有机配位化学的发展,使得系列金属有机配位催化剂体系被开发出来,氰基加氢制备伯胺的反应条件逐渐降低,特定环境中也可以省略掉添加剂,而且反应底物被大大扩展,催化剂效率得到显著提高。

在图式 1 所示加氢还原的机理过程中,因亚胺 **2** 的活性较高,为抑制副产物的生成,提高伯胺

选择性,反应体系的选择至关重要。主要策略一般包括(1)降低亚胺 **2** 的生成速率,(2)提高亚胺 **2** 的氢化速率,(3)降低伯胺产物的浓度。Chatterjee 等发现<sup>[11,12]</sup>,使用超临界二氧化碳( $\text{scCO}_2$ )作为氰基还原媒介,不仅可避免有机溶剂的使用,也无需其他任何添加剂,更可显著提高伯胺的选择性。分析认为,产物胺和二氧化碳生成甲酸铵,避免了产物胺参与与中间体亚胺缩合的反应中,从而避免了偶联产物的生成。由于  $\text{scCO}_2$  需要高压,限制了实际应用。Yoshida 等<sup>[13]</sup>进一步发现,在  $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$  催化苯乙腈加氢反应中,用水和  $\text{scCO}_2$  作为混合溶剂,比单用  $\text{scCO}_2$  具有更好的溶剂协同作用。这是因为单用  $\text{scCO}_2$  时,生成的甲酸胺不溶,覆盖在催化剂表面而使催化剂失活。水的加入则能溶解甲酸胺,一方面避免催化剂被覆盖,另外将产物转移到水相,也进一步避免了和油相亚胺的反应。

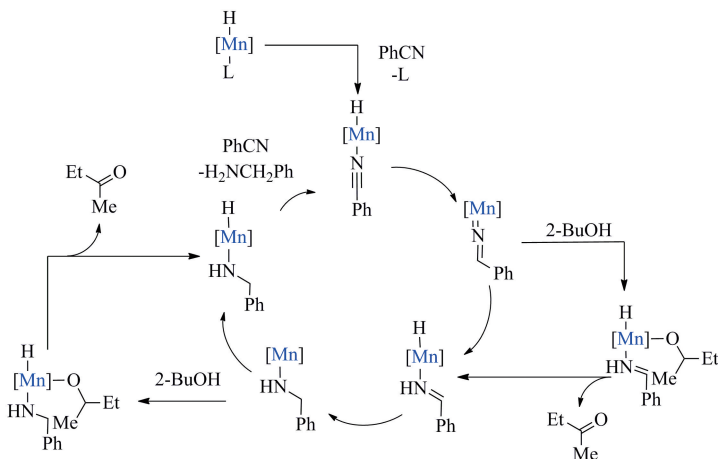
金属有机络合物的发展为均相催化氢化体系的完善提供了选择(图式 2)。2008 年,Enthaler 等<sup>[14]</sup>通过用廉价易得的三苯基磷和氯化钌络合制备了  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  催化剂,并将其应用于苯腈的催化加氢,实验获得了良好的产率和选择性。遗憾的是该体系只对芳香氰基有效,对脂肪族氰基化合物活性显著下降。Adam 等<sup>[15]</sup>合成了一类 NNP 结构 Pincer 咪唑膦配体,并与钌络合制备成配合物 MC-Ru 催化剂,对系列芳香氰基和脂肪族氰基化合物均有很好的均相催化活性和一级胺选择性,反应在  $1.5 \times 10^6 \text{ Pa}$  氢气压力的异丙醇溶剂中进行,无需额外添加碱促进剂,对底物官能团具有良好兼容性。Ajjou 等<sup>[16]</sup>研究发现,在氨水溶液中,铑催化剂  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  可催化氰基加氢生成伯胺,并可回收催化剂。Rezaei 等<sup>[17]</sup>将铂催化剂负载到酒石酸修饰的磁性碳纳米管上,高选择性氰基加氢的同时,实现了催化剂的方便回收。

随着对经济性、低毒性和环境友好性要求的提高,高丰度非贵金属催化剂越发受到重视。特别是以铁、锰、钴为核心的 3d 过渡金属配位催化剂,在氰基催化加氢制备伯胺方面取得了许多重要进展<sup>[18]</sup>。以锰催化异丙醇氢转移还原苯乙腈制备苯乙胺的过程为例,其催化氢化氰基的反应机理上通常认为是经由了一个金属-氮烯的活化过程,如图式 3 所示,经由了锰金属参与的配位和氢迁移。电负性氰基和锰氢物种配位并发生氢迁移,氰基碳被加氢,而氮则与金属生成金属-氮烯



图式 2 均相氰基加氢金属络合物催化剂的发展

Scheme 2 Examples of metal catalysts for reduction of nitriles to primary amines



图式 3 锰基均相催化剂催化氰基加氢的反应机理

Scheme 3 Reaction mechanism of manganese-based homogeneous catalyst catalyzed nitrile hydrogenation

配合物,该锰基配合物再从底物二级醇中攫取一分子氢,并转移到  $C=N$  完成第二步还原过程,氰基被还原到伯胺,锰配合物则再从体系获得一分子氢重新生成活性还原物种。

虽然均相催化制备伯胺的体系已较完善<sup>[19]</sup>,作为大宗工业产品,氰基加氢催化剂需要有较高的可回收性和经济性,因此非均相催化体系更受工业界欢迎<sup>[20]</sup>。研究表明,催化剂金属种类对产物选择性至关重要。通常,基于钴、镍、钌的催化剂以催化生成伯胺为主,而铜和铑倾向于催化生成仲胺,铂和钯则对叔胺有较高的选择性。Segobia 等<sup>[21]</sup>研究了上述各金属对丁腈的催化还原,结果发现  $Co/SiO_2$  给出最高产率的正丁胺。他们进一步考察了各催化剂在不同溶剂条件下的催化氰基加氢反应,结果发现金属与溶剂间的相互作用会影响催化选择性,但整体上金属选择性

与之前研究一致<sup>[22]</sup>。Saad 等<sup>[23]</sup>则研究了不同金属氧化物载体对铂催化乙腈加氢产物选择性的影响,结果表明,载体上的碱性位点有利于伯胺的生成,酸性位点则起相反作用。这种金属选择性也可以通过条件改变如多金属联用以及氢源等而改变,例如, Liu 等<sup>[24]</sup>报道了高比表面  $SiO_2$  负载的  $Rh-Cu$  杂合催化剂,用甲酸为氢源原位生成所需的氢气,加之载体特有的孔道结构,从三方面保障了产物以伯胺为主。

近几年,杂化碳及硅等负载的金属催化剂在催化活性、选择性以及降低催化剂成本方面取得了长足的进步。特别是, Ryabchuk 等<sup>[25]</sup>在该领域报道了多项突破性成果。首先,他们在 2018 年报道了一种稳定和高活性的金属间硅化镍催化剂,可用于多种不饱和化合物的氢化。以  $SiO_2$  为硅源,  $Ni$  NPs 在  $1000^\circ C$  下热还原  $Si-O$



键,使 Si 进入到镍的金属晶格中。作为镍金属晶格中的二次组分,硅的存在对其性能起着关键作用,对提高催化活性至关重要。这种新型催化剂可有效还原硝基芳烃、羰基、腈、含氮杂环和不饱和碳碳键,对于芳氰加氢的伯胺收率在 85% 以上,脂肪氰加氢的伯胺收率也在 70% ~ 99%,且未观察到二级胺副产物的生成。同年,Murugesan 等<sup>[26]</sup>以钴-对苯二甲酸金属有机骨架化合物为前体模版,800℃ 碳化制备了表面被石墨碳覆盖的  $\text{Co}_3\text{O}_4$  及 Co NPs (图 2(a))。与其他催化剂不同的是,该催化剂中无需引进氮配位,对于多种芳香族和脂肪族氰基化合物均可以>85%的收率获得伯胺还原产物,且催化剂循环使用 5 次无明显活性衰退。需要指出的是,该催化剂在对氰基化合物和硝基化合物的还原制胺反应中,很容易放大反应,对多个重要底物的克级实验中均取得了和毫克级反应同样的高产率(图 2(b)),充分体现了该催化剂的实用价值。最近,Chandrashekhar 等<sup>[27]</sup>报道了氧化硅负载的铁/氧化铁核-壳结构纳米催化剂,在催化量铝存在的情况下,对系列芳香族、杂环、脂肪族等的氰基化合物均表现出很高的反应活性和选择性,反应条件相对温和,可以满足工业化大量生产的需求。

含有负氢物种的金属氢化物  $\text{LiAlH}_4$ <sup>[28]</sup> 和硼烷可在相对温和的条件下实现氰基的当量可控还原,并在精细化学品制造,尤其是制药工业中获得了大量应用(图式 4)。但是,这些还原剂较高的造价以及大量制备时较高的操作风险使其不适合

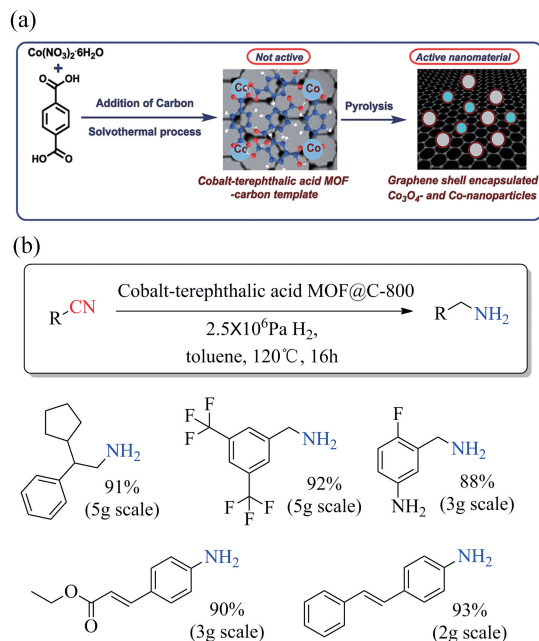
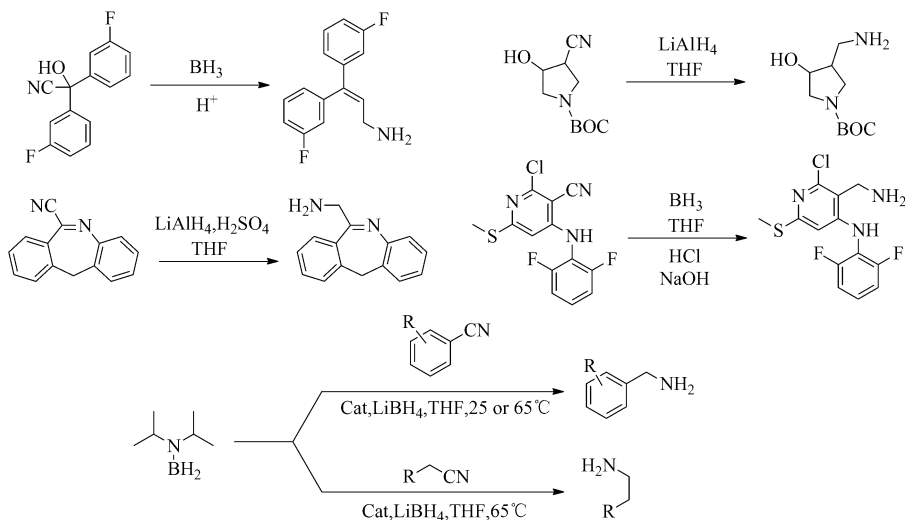


图 2 (a) 热解 MOF-碳模板制备石墨烯封装的氧化钴和钴纳米颗粒; (b) 钴 MOF@C-800-催化氰基加氢制伯胺<sup>[26]</sup>

Fig. 2 (a) Preparation of carbon-loaded graphene-encapsulated cobalt oxide and cobalt nanoparticles (b) Cobalt MOF@C-800-catalyzed nitrile hydrogenation to primary amines<sup>[26]</sup>

大规模生产使用。2020 年,Kawamoto 等<sup>[29]</sup>报道了在 1,3-二甲基咪唑-2-炔基硼烷 ( $\text{diMeImd-BH}_3$ ) 存在下,发生脂肪族腈的脱氧反应和丙二氮腈的 2 倍脱氧反应生成烷烃。该反应涉及在腈中加入硼烷自由基以形成亚胺基自由基,然后裂解碳碳键。Haddenham 等<sup>[30]</sup>在催化剂  $\text{LiBH}_4$  的存在下,利用  $\text{BH}_2\text{N}(\text{iPr})_2$  在非常温和的反应条件下还原腈,并以极好的收率生成相应的伯胺。



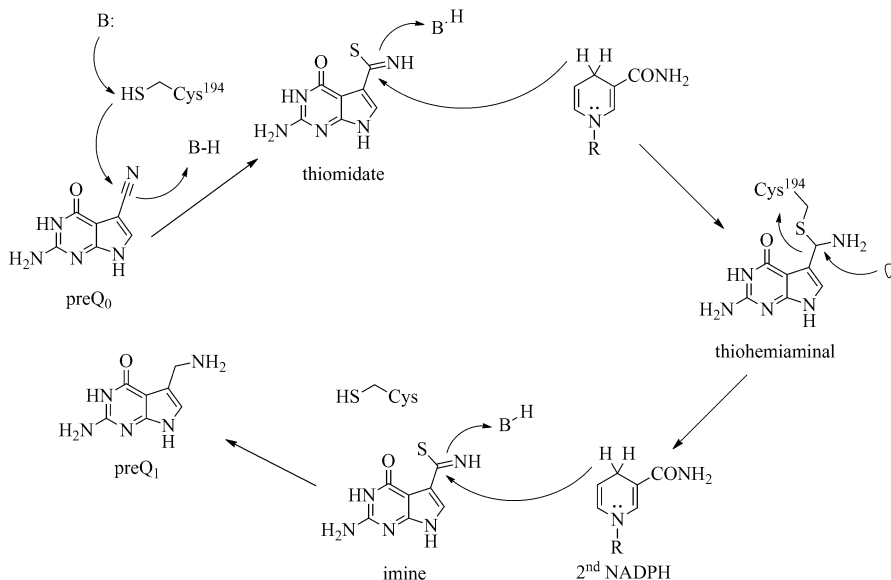
图式 4 硼烷和氢化铝锂还原氰基制伯胺<sup>[29,30]</sup>

Scheme 4 Hydrogenative reduction of cyanine by borane and aluminum lithium to primary amines<sup>[29,30]</sup>

芳香族和脂肪族腈均可以通过该方法以高产率还原。此外,还观察到具有吸电子基团的腈的还原速度比芳香酯快。

生物酶还原法能够避免毒性金属和有机溶剂的使用,减少污水产生,是更为环境友好的转换策略。不同于羰基还原和惰性烯烃的还原,氰基的生物还原更具挑战性,这是因为氰基还原到胺是

四电子过程,且中间体亚胺很容易水解。2005 年, Van Lanen 等<sup>[31]</sup>发现 QueF 酶可以经由 NADPH 过程还原氰基到伯胺。通过对 QueF 酶晶体结构解析,人们提出了亲核加成和两步负氢转移过程的反应机理(图式 5)。遗憾的是该过程对氰基底物具有很强的结构局限性,稍有改动可能导致反应无法进行<sup>[32]</sup>。

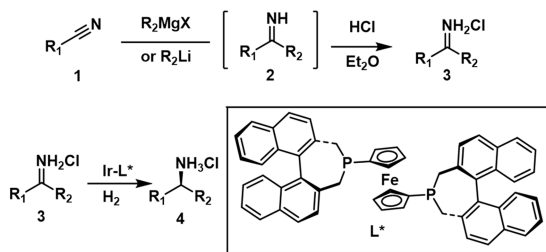


图式 5 氰基的生物还原<sup>[31]</sup>

Scheme 5 Bioreduction of nitriles<sup>[31]</sup>

氰基的直接加氢还原所得的伯胺均为  $R-CH_2-NH_2$  类型的  $\alpha$ -甲基胺,若先用亲核试剂与氰发生亲核加成,再还原所生成的双取代亚胺,则可获得  $R_1R_2CH-NH_2$  型  $\alpha$ -亚甲基伯胺。Hou 等<sup>[33]</sup>发现,用氯化氢的乙醚溶液猝灭烷基锂或烷基格氏试剂与氰基前体 **1** 发生亲核加成反应生成的中间体 **2**,可以克级制备系列可分离纯化的稳定的碳饱和 N-H 亚胺盐酸盐 **3**。然后在富电子的手性双膦配体  $L^*$  和铱催化剂的作用下,氢气为还原剂,该亚胺盐酸盐 **3** 被立体选择性地加氢生成手性胺 **4**(图式 6)。研究发现,带有供电子基团或拉电子基团的芳香腈均可以较好的产率和高对映选择性生成目标手性胺。反应的立体选择性受底物空间位阻影响较大,具有较大空间位阻的底物,加氢对映选择性下降明显,例如叔丁腈为原料,甲基为取代基时,所得胺的 *ee* 降至 17%。以重氢 ( $D_2$ ) 代替氢气进行的机理研究表明,氢向亚胺的转移具有面选择性。相比于现有的手性胺制备方法,该种以腈为原料的合成方法不需要繁琐的保护基操作就可以提供适合加氢和能释放所需的手

性胺产物的底物,具有高效性和原子经济性,为小分子药物的合成和农用化学品领域开辟了新的思路。



图式 6 腈基加成及不对称氢化<sup>[33]</sup>

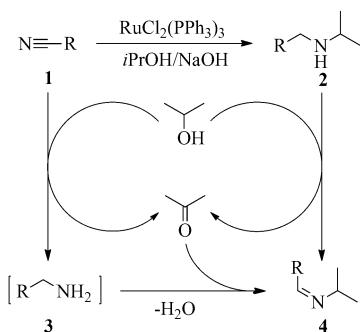
Scheme 6 Addition of nitrile and asymmetric hydrogenation<sup>[33]</sup>

### 3 腈制备仲胺

仲胺的极性大、加工难、不稳定,对仲胺的合成研究一直是合成化学的重点<sup>[34]</sup>。截至目前,仲胺的合成途径包括还原性胺化、亚胺的选择性氢化、烷基卤化物或醇与腈的还原等<sup>[35]</sup>,其中,用腈直接合成仲胺是一种直接高效的方法。如前机理部分(图式 1)所述,生成仲胺过程涉及伯胺和亚

胺的缩合,而仲胺亲核性比伯胺强,因此会更容易与亚胺缩合生成三级胺。此外,金属催化氢化条件下,可能发生脱胺反应,使得催化条件下,直接氢化制备仲胺比制备伯胺更具挑战。且因为氢气还原过程通常需要高压,操作不方便,安全风险高,加之仲胺选择性低,在氢化制备仲胺的过程中,也很少直接使用氢气作还原剂。

氢转移策略被证明是替代直接氢气氢化的有效路线。通过使用更安全绿色的氢供体,可以在更温和的条件和更简单的设备下进行氰基的还原。2013 年, Werkmeister 等<sup>[36]</sup>发现仲醇是氰基还原制仲胺的优良氢供体。如图式 7 所示,该体系以二级醇为氢供体,在钌催化剂条件下发生多级多米诺反应,醇脱氢并转移给氰基,原位产生的酮和胺缩合成亚胺,经进一步氢转移还原获得仲胺。显然,该方法只能适用于不对称的二级胺,且需要原料为简单的二级醇,底物比较受限。

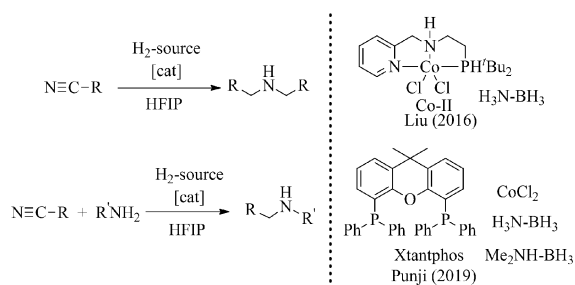


图式 7 钌催化氢转移还原氰基制仲胺<sup>[36]</sup>

Scheme 7 Ruthenium-catalyzed hydrogen transfer reduction of nitrile to secondary amines<sup>[36]</sup>

Shao 等<sup>[37]</sup>发现, Co-II NNP-Pincer 催化剂在以六氟异丙醇(HFIP)为溶剂、以氨基硼烷为氢供体时,可以选择性实现芳腈的还原偶联,生成对称仲胺;而在有外源胺的情况下,则以较高收率获得不对称仲胺。两种情况下催化剂效率均很高,TON 达 2000 以上。Sharma 等<sup>[38]</sup>发现商业可获取的 Xant-phos 也可起到类似的作用。金属 Co 中心配位催化剂(Xantphos) CoCl<sub>2</sub> 可利用氨基硼烷为还原剂,选择性催化芳腈还原生成对称性二级胺,而当用二甲胺硼烷作催化剂时,并加入外源胺时,可选择性生成非对称仲胺(图式 8)。需要注意的是,上述两项研究均表明溶剂对该反应的活性和选择性有很大影响, HFIP 被证明是获得仲胺产物的最优选择。

纳米科学的发展,特别是合金及单原子催化

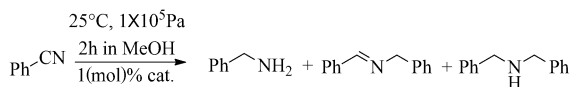


图式 8 钴催化腈加氢还原制仲胺<sup>[38]</sup>

Scheme 8 Cobalt-catalyzed hydrogenation reduction of nitrile to secondary amines<sup>[38]</sup>

等技术的出现,为氰基非均相催化制备二级胺提供了更多可能。2020 年, Jin 等<sup>[39]</sup>报道了一种氧化铁负载的 PdPt 双金属纳米颗粒催化剂,该催化剂在硼氢化钠的甲醇溶液中可选择性催化苯甲腈氢化生成二苄胺,产率达 98%。进而,体系中加入 1-硝基烷烃,可一锅法同时还原硝基到胺,并与苯甲腈氢化中间体亚胺缩合,制备交叉偶联的不对称仲胺。值得注意的是,研究表明, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 载体及 PdPt 双金属均对产物选择性具有较大影响。2022 年, Nishida 等<sup>[40]</sup>报道了一种 PdPt (1:1) 无规则合金纳米材料,该材料可在室温 1×10<sup>5</sup> Pa 氢气压力下,催化氰基自偶联生成对称仲胺。动力学及机理研究表明,单金属催化体系中,氰基的活化反应为决速步,而 PdPt 合金更容易形成富电子的 Pt<sup>d</sup>物种即杂原子 Pd<sup>d+</sup>Pt<sup>d-</sup>位点,可以对氰基上的缺电子碳具有更强的电子反馈(back-donation)效应,从而加速氰基的活化(图式 9)。Wang 等<sup>[41]</sup>通过在 Ni NPs 表面负载准单原子分散 Pd 原子,制备成界面 PdNi 合金 Pd<sub>1</sub>@Ni。这一策略不仅大大减少了贵金属 Pd 的用量,更使苯乙腈加氢合成二苄胺的反应在温和条件(80℃, 0.6 MPa)下就可进行,收率从 5%提高至 97%,完全抑制了脱胺产物苯的生成。该反应对芳香腈具有良好的官能团兼容性,对脂肪族氰基也可以在温和条件下顺利进行,如正丁腈底物在标准条件下以 99%转化率和 94%选择性给出二丁胺,其中主要副产物为伯胺。第一性理论计算结果表明,单独用 Pd 或 Pt 作催化剂时,反应发生在(111)晶面,首先第一步氢化给出亚胺中间体,再一步加氢生成伯胺。单独 Pd 的情况下,第二步活化能小于第一步,没有足够的亚胺与伯胺缩合;Pt 则因第二步活化能更高,使得亚胺有足够的停留时间和伯胺缩合生成偶联亚胺,并进一步加氢生成

仲胺。无论是 Pd 或者 Pt 催化体系,其伯胺进一步脱胺的活化能均和前两步氢化活化能差别不大,因此容易生成脱氮副产物甲苯(以苯甲腈为原料时)。在  $\text{Pd}_1@\text{Ni}$  结构中, Pd 原子分散在 Ni (111) 晶格外围, 第一步氢化生成亚胺的活化能被大大降低, 而第二步氢化变得更困难, 因此亚胺生成速率比苄伯胺高, 有更多的亚胺存在于体系中, 可以与伯胺缩合生成偶联亚胺, 进一步氢化获得仲胺产物。特别是, 伯胺脱胺过程的活化能在  $\text{Pd}_1@\text{Ni}$  中明显升高, 防止了脱氮产物甲苯的生成。



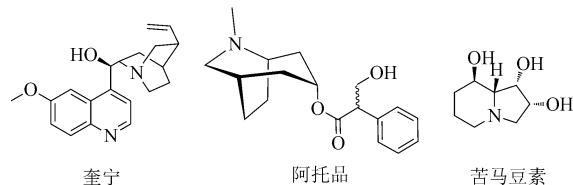
| 编号 | 催化剂    | 粒径/nm |
|----|--------|-------|
| 1  | Ru-PVP | 3.2   |
| 2  | Ir-PVP | 1.8   |
| 3  | Rh-PVP | 5.0   |
| 4  | Pd-PVP | 4.9   |
| 5  | Pt-PVP | 4.3   |

图式 9 苯腈氢化为苄胺、亚苄基苄胺和二苄胺<sup>[40]</sup>

Scheme 9 Hydrogenation of the model substrate benzonitrile to benzylamine benzylidenbenzylamine, and dibenzylamine<sup>[40]</sup>

## 4 腈制备叔胺

叔胺是指氮上三个氢均被烷基取代的分子, 广泛存在于各种活性生物碱如奎宁、阿托品、莨菪精胺、苦马豆素、阿司匹林等分子结构中<sup>[42~45]</sup>(图式 10), 是制备季铵盐型离子液体的原料, 也被广泛用作许多有机化合物的非亲核质子清除剂。通过氰基还原制备胺过程中, 选择性合成叔胺非常困难, 一般只是作为副产物生成。



图式 10 含叔胺类药品

Scheme 10 Drugs containing tertiary amines

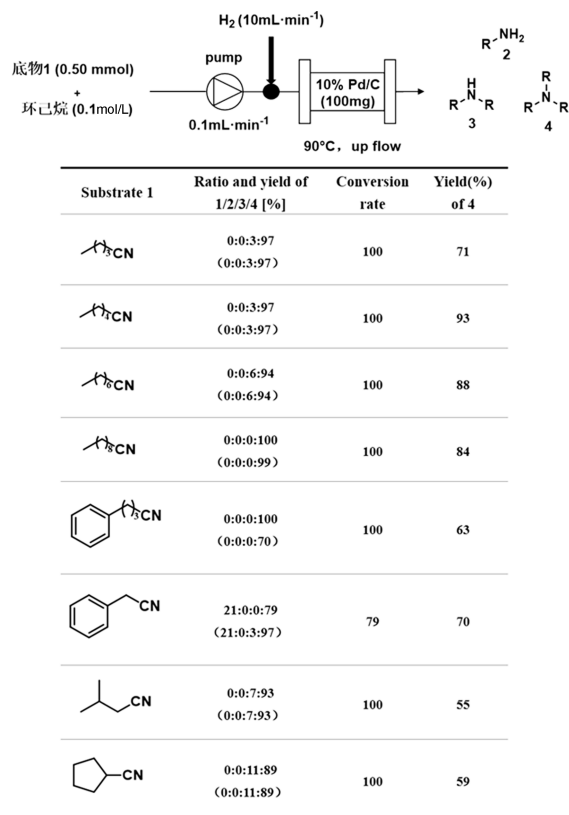
2011 年, Liu 等<sup>[46]</sup>报道了一种“借氢”策略, 以  $\text{RuCl}_2/\text{DPPF}$  (1,1'-双(二苯基膦)二茂铁) 为催化剂, 以伯醇为氢源, 在  $150^\circ\text{C}$  的较高温度条件下与腈化合物反应, 高选择性地生成叔胺。Pd/C 被证明是还原氰基制备叔胺的优良催化剂, 但受反

应条件影响较大。Shares 等<sup>[47]</sup>发现溶剂体系对腈还原产物的选择性有决定性作用。以 Pd/C 为催化剂, 草酸胺为还原剂催化还原脂肪类氰化物, 当反应在非质子性溶剂如戊烷、己烷、四氢呋喃和甲苯中进行时, 可以 99% 的选择性获得叔胺产物; 而如果在乙醇、甲醇等质子性溶剂进行则主要为仲胺产物。底物对该反应影响也很大, 如空间位阻较大的三甲基乙腈只给出仲胺产物, 苯乙腈则不反应, 可见该反应体系局限性较大。Monguchi 等<sup>[48]</sup>在 2017 年的报道进一步验证了这一结论。以 1 标准大气压氢气为还原剂, 环己烷为反应溶剂, Pd/C 为催化剂, 低空间位阻的脂肪腈以 95% 以上的选择性和 94% 以上收率给出季胺产物, 空阻较大的脂肪腈和芳香腈则主要给出仲胺产物。Rh/C 为催化剂时, 则均以仲胺产物为主。需要注意的是, 两种催化剂循环使用效果均不佳, 第三个循环产率就明显下降, 跌至 60% 以下。

2006 年, Zhang 等<sup>[49]</sup>通过对催化剂 Pd/C 进行活性研究考察了由  $\text{C}_{16}$ 、 $\text{C}_{18}$  链脂肪腈制备单烷基二甲基叔胺的优化试验条件, 且得到的叔胺产率可以高达 98.6%。这表明 Pd/C 作为制备单长链烷基二甲基叔胺是适合的, 这也为研究 Pd/C 催化剂物化性能提供了依据。2022 年, Yamada 等<sup>[50]</sup>以 Pd/C 为催化剂填料, 氢气为还原剂, 发现当流动相溶剂为环己烷时, 可以选择性催化系列烷基腈转化为叔胺, 实现了氰化物连续制备叔胺(图式 11)。

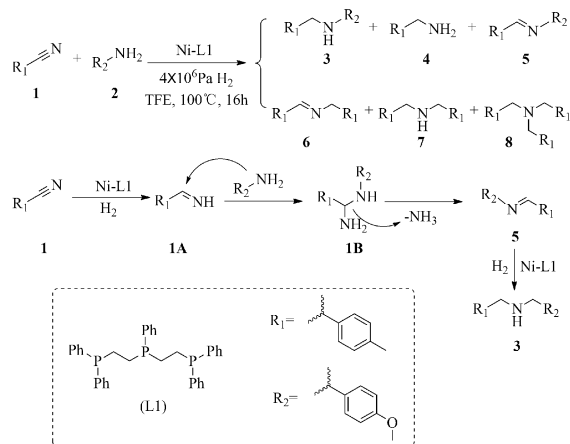
非贵金属镍非均相催化剂也被证明可选择性催化氰基还原生成叔胺。2019 年, Segobia 等<sup>[51]</sup>发现用不同方法制备的  $\text{Ni}/\text{SiO}_2$  催化剂, 催化氰基还原的产物选择性有较大区别。以丁腈为模型分子,  $1.3 \times 10^5 \text{ Pa}$  氢气为还原剂, 水中浸渍共沉淀法制备的  $\text{Ni}/\text{SiO}_2$  催化剂主要催化丁腈生成丁胺 (80%); 采用氨水沉淀制备的  $\text{Ni}/\text{SiO}_2$  催化剂同样条件下催化丁腈生成仲胺二丁胺 (49%) 和叔胺三丁胺 (45%), 而丁胺的数量可以忽略不计。机理分析认为, 氨水沉淀法制备的  $\text{Ni}/\text{SiO}_2$  催化剂中存在  $\text{Ni}^{2+}$  和高分散的  $\text{Ni}^0$ , 反应生成的丁胺被强烈吸附在  $\text{Ni}^0$  周边的  $\text{Ni}^{2+}$  酸性位, 因此更倾向于和亚胺中间体在催化剂表面进一步反应生成仲胺和叔胺。而水法制备的催化剂中则不存在酸性的  $\text{Ni}^{2+}$  位点, 生成的丁胺很快释放到溶剂中, 不能进一步反应。



图式 11 Pd/C 催化氰基选择性流动制备叔胺<sup>[50]</sup>Scheme 11 Pd/C-catalyzed selective flow synthesis of tertiary amines<sup>[50]</sup>

由于亚胺中的  $C=N$  键不稳定,碳很容易被亲核进攻并断开碳氮键,例如水中氧原子可以取代掉氮生成  $C=O$  基团,同样,如果有外源亲核性 N 的存在,可以发生 N 的交换而实现新胺的合成。2014 年,Long 等<sup>[52]</sup>将 Pt NPs 负载在 Ni-MOF 中,以氢气为还原剂还原系列芳香腈和直链脂肪腈,发现均以较高收率获得自偶联亚胺产物。Chandrashekhar 等<sup>[2]</sup>最近发现,镍与三膦配体形成的配合物可以高选择性地催化氰基与胺的交叉还原偶联成胺。该反应具有高度的底物广谱性,首先氰基可以是带有各种取代基的苄位氰,胺可以是氨、伯胺或叔胺,因产物中的氮来源于所加入的氨或伯/仲胺,因此可以定向生成所需要的伯、仲、叔胺。当所加入的氮源为同位素标记的<sup>15</sup>N,或者是手性胺,可以获得<sup>15</sup>N 标记的胺以及手性保留的胺产物,因此可以广泛的应用于药物的制备。对反应过程的追踪表明(图式 12),该体系的决速步在于交联亚胺产物 **5** 的氢化。首先氰基加氢形成的高活性中间体亚胺 **1A** 快速被外加的胺捕获形成偕二胺中间体 **1B**,并发生氨消除生成二级亚胺 **5**,亚胺 **5** 继续还原给出所要的偶联胺产

物 **3**。相较于较快的交叉偶联过程,亚胺 **1A** 的还原很慢,从而避免了自偶联产物 **6** 和 **7** 的生成。

图式 12 原位生成的金属/磷络合物催化腈和胺的氢化偶联  
Scheme 12 Hydrogenated coupling of nitrile and amine using in situ generated metal phosphorus complexes

## 5 总结与展望

通过腈的转化制备各类胺化合物具有原料易得、原子经济等优点,氰基还原制备伯胺已经有了较多的研究但仍有较多挑战,而直接选择性制备仲胺和叔胺则难度更高。目前的研究主要以芳香腈和低空间位阻的脂肪腈为底物。催化剂、反应溶剂、底物官能团、空间位阻等因素往往会对反应产率和选择性有影响,底物中的更活泼基团如醛基、硝基、 $C=C$  等无法在氰基还原中不被破坏。控制选择性的关键是控制中间体的积累,特别是在催化剂活性位点的积累。利用氰基碳的亲电性和中间体亚胺的不稳定性,以氰基碳和外源氮生成新碳氮键的胺产物,虽然原子经济性上有所损失,但是反应的可控性可以大大提高,并能选择性获得交叉偶联的仲胺和叔胺。本文旨在从反应的角度提供一种新颖完整的腈衍生制备胺的策略与方法,为催化剂的设计和反应变量的控制提供参考。

## 参 考 文 献

- [1] Ali S Z, Budaitis B G, Fontaine D F A, et al. Science, 2022, 376(6590): 276~283.
- [2] Chandrashekhar V G, Baumann W, Beller M, et al. Science, 2022, 376(6600): 1433~1441.
- [3] Saito Y, Ishitani H, Ueno M, et al. ChemistryOpen, 2017, 6(2): 211~215.
- [4] Mukherjee A, Srimani D, Chakraborty S, et al. J. Am. Chem. Soc., 2015, 137(28): 8888~8891.

- [ 5 ] Xu L J, Shi C C, He Z J, et al. *Energy Fuels*, 2020, 34 (9): 10441~10458.
- [ 6 ] Yan G B, Zhang Y, Wang J B. *Adv. Synth. Catal.*, 2017, 359(23): 4068~4105.
- [ 7 ] Yashunsky D V, Kulakovskaya E V, Kulakovskaya T V, et al. *J. Carbohydr. Chem.*, 2015, 34(8): 460~474.
- [ 8 ] Orecchia P, Yuan W M, Oestreich M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58(11): 3579~3583.
- [ 9 ] Rukini A, Rhamdhani M A, Brooks G A, et al. *J. Sust. Metall.*, 2022, 8(1): 1~24.
- [ 10 ] Lu Q Q, Liu J G, Ma L L. *J. Catal.*, 2021, 404: 475~492.
- [ 11 ] Chatterjee M, Kawanami H, Sato M, et al. *Green Chem.*, 2010, 12(1): 87~93.
- [ 12 ] Chatterjee M, Sato M, Kawanami H, et al. *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352(14-15): 2394~2398.
- [ 13 ] Yoshida H, Wang Y, Narisawa S, et al. *Appl. Catal. A*, 2013, 456: 215~222.
- [ 14 ] Enthaler S, Junge K, Addis D, et al. *ChemSusChem*, 2008, 1(12): 1006~1010.
- [ 15 ] Adam R, Alberico E, Baumann W, et al. *Chem. Eur. J.*, 2016, 22(14): 4991~5002.
- [ 16 ] Ajjou A N, Robichaud A. *Organomet. Chem.*, 2018, 32 (9): e4481.
- [ 17 ] Rezaei S J T, Khorramabadi H, Hesami A, et al. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2017, 56(43): 12256~12266.
- [ 18 ] Garduno J A, Garcia J J. *ACS Catal.*, 2020, 10(14): 8012~8022.
- [ 19 ] Largeron M, Fleury M B. *Chem. Eur. J.*, 2015, 21(9): 3815~3820.
- [ 20 ] Vandelooedrecht J, Vandillen A J, Vanderhorst A A, et al. *Top. Catal.*, 1995, 2(1-4): 29~43.
- [ 21 ] Segobia D J, Trasarti A F, Apesteguia C R. *Appl. Catal. A*, 2012, 445: 69~75.
- [ 22 ] Segobia D J, Trasarti A F, Apesteguia C R. *Catal. Sci. Technol.*, 2014, 4(11): 4075~4083.
- [ 23 ] Saad F, Comparot J D, Brahmi R, et al. *Appl. Catal. A*, 2017, 544: 1~9.
- [ 24 ] Liu L, Li J F, Ai Y J, et al. *Green Chem.*, 2019, 21(6): 1390~1395.
- [ 25 ] Ryabchuk P, Agostini G, Pohl M M, et al. *Sci. Adv.*, 2018, 4(6): eaat0761.
- [ 26 ] Murugesan K, Senthamarai T, Sohail M, et al. *Chem. Sci.*, 2018, 9(45): 8553~8560.
- [ 27 ] Chandrashekhara V G, Senthamarai T, Kadam R G, et al. *Nat. Catal.*, 2022, 5(1): 20~29.
- [ 28 ] Amundsen L H, Nelson L S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73 (1): 242~244.
- [ 29 ] Kawamoto T, Oritani K, Kawabata A, et al. *J. Org. Chem.*, 2020, 85(9): 6137~6142.
- [ 30 ] Haddenham D, Pasumansky L, DeSoto J, et al. *J. Org. Chem.*, 2009, 74(5): 1964~1970.
- [ 31 ] Van Lanen S G, Reader J S, Swairjo M A, et al. *PNAS*, 2005, 102(12): 4264~4269.
- [ 32 ] Wilding B, Winkler M, Petschacher B, et al. *Adv. Synth. Catal.*, 2012, 354(11-12): 2191~2198.
- [ 33 ] Hou G, Gosselin F, Li W, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(29): 9882~9883.
- [ 34 ] Salvatore R N, Yoon C H, Jung K W. *Tetrahedron*, 2001, 57(37): 7785~7811.
- [ 35 ] 凌青, 李欣, 沈竞康. *合成化学*, 2007(03): 247~253.
- [ 36 ] Werkmeister S, Bornschein C, Junge K, et al. *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 2013(18): 3671~3674.
- [ 37 ] Shao Z H, Fu S M, Wei M F, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55(47): 14653~14657.
- [ 38 ] Sharma D M, Punji B. *Adv. Synth. Catal.*, 2019, 361 (17): 3930~3936.
- [ 39 ] Cho J H, Byun S, Cho A, et al. *Catal. Sci. Technol.*, 2020, 10(13): 4201~4209.
- [ 40 ] Nishida Y, Sato K, Chaudhari C, et al. *Catal. Sci. Technol.*, 2022, 12(13): 4128~4137.
- [ 41 ] Wang H, Luo Q, Liu W, et al. *Nat. Commun.*, 2019, 10 (1): 4998.
- [ 42 ] Gao Y J, Qiao Z Y, Wang H. *Sci. China-Chem.*, 2016, 59 (8): 991~1002.
- [ 43 ] Shang X F, Morris-Natschke S L, Liu Y Q, et al. *Med. Res. Rev.*, 2018, 38(3): 775~828.
- [ 44 ] Chia A, Lu Q S, Tan D. *Ophthalmology*, 2016, 123(2): 391~399.
- [ 45 ] Li X, Tang Z W, Wen L, et al. *J. Ethnopharmacology*, 2021, 269: 113682.
- [ 46 ] Liu S, Chen R, Deng G-J. *Chem. Lett.*, 2011, 40(5): 489~491.
- [ 47 ] Shares J, Yehl J, Kowalsick A, et al. *Tetrahed. Lett.*, 2012, 53(33): 4426~4428.
- [ 48 ] Monguchi Y, Mizuno M, Ichikawa T, et al. *J. Org. Chem.*, 2017, 82(20): 10939~10944.
- [ 49 ] 张建远, 康保安. *日用化学工业*, 2006(05): 297~298.
- [ 50 ] Yamada T, Park K, Furugen C, et al. *ChemSusChem*, 2022, 15(2): e202102138.
- [ 51 ] Segobia D J, Trasarti A F, Apesteguia C R. *Chin. J. Catal.*, 2019, 40(11): 1693~1703.
- [ 52 ] Long J L, Yin B L, Li Y W, et al. *AIChE J.*, 2014, 60 (10): 3565~3576.